

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel

Lia de Ruijter en Jolanda Dijstelbloem – Financiering epilepsiechirurgie transparanter door nieuwe DBC | 3

Casuïstiek

Maayke Hunfeld et al. – Cryptogene frontaalkwabepilepsie; structurele of genetische oorzaak? | 6

Wetenschappelijk onderzoek

Pauly Ossenblok – Implementatie van MEG voor de diagnostiek van epilepsie | 9

Albert Colon en Pauly Ossenblok – Waarom MEG voor de vroege diagnostiek van epilepsie? | 10

Arjan Hillebrand en Hanneke Ronner – Lateralisatie en lokalisatie van taalgebieden met MEG | 13

Verantwoorde epilepsiezorg

Ton Tempels en Theo Heisen – Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief | 16

Historische wetenswaardigheden

Paul Eling en Willy Renier – Het Lennox-Gastaut syndroom | 21

Proefschriftbesprekingen

Walter Backes – Het verbinden van de punten... Functionele netwerken en cognitie bij epilepsie | 22

Agenda | 24

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 Ligid kunt u zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. De werkgroep

Netwerk

Multidisciplinaire 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 030 63 440 63 of mail naar info@epilepsieliga.nl.

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
Govert Hoogland
Robert ten Houten
Kees Braun
Ben Vledder
Odile van Iersel, bladmanager

Redactieraad:

Eleonora Aronica, Eva Brilstra, Paul Eling,
Theo Heisen, Loretta van Iterson,
Vivianne van Kranen-Mastenbroek,
Richard Lazeron, Marian Majoie,
Olaf Schijns, Ton Tempels, Roland Thijs,
Rob Voskuyl.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Walter Backes, Albert Colon, Jolanda
Dijstelbloem, Boudewijn Gunning,
Arjan Hillebrand, Maayke Hunfeld,
Hanneke Ronner, Lia de Ruijter.

Projectredactie:

Nationaal Epilepsie Fonds, Houten

Lay-out:

Duotone grafisch ontwerp, Utrecht

Drukwerk:

ZuidamUithof Drukkerijen, 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 redactie-secretariaat. 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
Odile van Iersel

Postbus 270, 3990 GB Houten
Telefoon 030 63 440 63
E-mail info@epilepsieliga.nl
www.epilepsieliga.nl

U kunt indien u meer informatie wenst rechtstreeks contact opnemen met de auteur of met het secretariaat.

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

ISSN 1571 - 0408



Van de redactie

Toepassing van hoogwaardige medische technologie en behouden van dat wat succesvol is gebleken, zijn beide kenmerkend voor de gezondheidszorg. Een goed voorbeeld van het belang van 'high tech' in de gezondheidszorg is het preoperatief onderzoek, zoals het beeldvormend onderzoek, bij patiënten met epilepsie. In tegenstelling daarmee is de dagelijkse praktijk van diagnostiek en behandeling van epilepsie, die zich veelal beperkt tot individuele interactie en (visuele) beoordeling door de behandelaar. Recent ontwikkelde medische technologie komt hier alleen aan te pas als initiatief van een 'bevlogen professional'. Dat gaat veranderen. Er is een groeiende behoefte aan diagnostiek en behandeling, die goed en betaalbaar is. De implementatie van medische technologie in de dagelijkse klinische praktijk kan hier een rol bij spelen. Een voorbeeld is de implementatie van MEG voor een betere diagnostiek van epilepsie. Lees hierover in dit nummer van 'Epilepsie'.

Pauly Ossenblok

OssenblokP@kempenhaeghe.nl

Door: Lia de Ruijter (ruijterl@kempenhaeghe.nl) en Jolanda Dijstelbloem, sector diagnostiek en behandeling, Kempenhaeghe, Heeze.

Financiering epilepsiechirurgie transparanter door nieuwe DBC

De epilepsiecentra Kempenhaeghe en SEIN hebben samen met de universitair medische centra van Maastricht, Utrecht en Amsterdam zich hard gemaakt voor transparante afspraken over de financiering van epilepsiechirurgie in de nieuwe Diagnose Behandel Combinatie-zorgproducten van 2013.

Voor sommige mensen met epilepsie lukt het niet om medicijnen te vinden om de aanvallen te laten verdwijnen of aanzienlijk te verminderen. Ook zijn er patiënten die veel last hebben van de bijwerkingen van hun medicatie. Dit is vaak gecombineerd met een hoge lijdensdruk of sociale beperkingen. Voor deze groep patiënten kan epilepsiechirurgie een oplossing zijn. Het bepalen of de patiënt in aanmerking komt voor epilepsiechirurgie is een intensief traject. Meerdere partijen zijn betrokken en vanaf de start van het preoperatief onderzoek worden er direct kosten gemaakt door de verschillende centra.

Het zorgtraject voor deze patiëntenpopulatie verloopt, ondanks de complexiteit, door een goede samenwerking tussen zorginstellingen en zorgverleners prima. Dit in tegenstelling tot de financiële en administratieve afhandeling van de geleverde zorg.

De status quo

Het epilepsiechirurgietraject heeft een aantal specifieke kenmerken die een transparante, efficiënt financiële en administratieve afhandeling compliceren. De doorlooptijd van een epilepsiechirurgietraject voor een patiënt is lang. Een doorlooptijd van een aantal jaren is eerder regel dan uitzondering. Daarnaast vindt de zorg binnen het epilepsiechirurgietraject in samenwerking tussen verschillende zorginstellingen plaats, zoals universitair medische centra en epilepsiecentra.

Het pre- en postoperatieve deel van de zorg vindt veelal plaats in één van de twee epilepsiecentra, maar kan ook plaatsvinden in één van de genoemde academische ziekenhuizen. De pre- en postoperatieve epilepsiezorg wordt primair verleend door neurologen. Geeft het preoperatieve onderzoek onvoldoende uitsluitsel of de patiënt geschikt is voor operatie, dan kan er nog gekozen worden voor een intracraniele registratie. Deze

registraties vinden bijna altijd plaats in de epilepsiecentra, maar ook hiervoor geldt dat er academische centra zijn die dit ook doen.

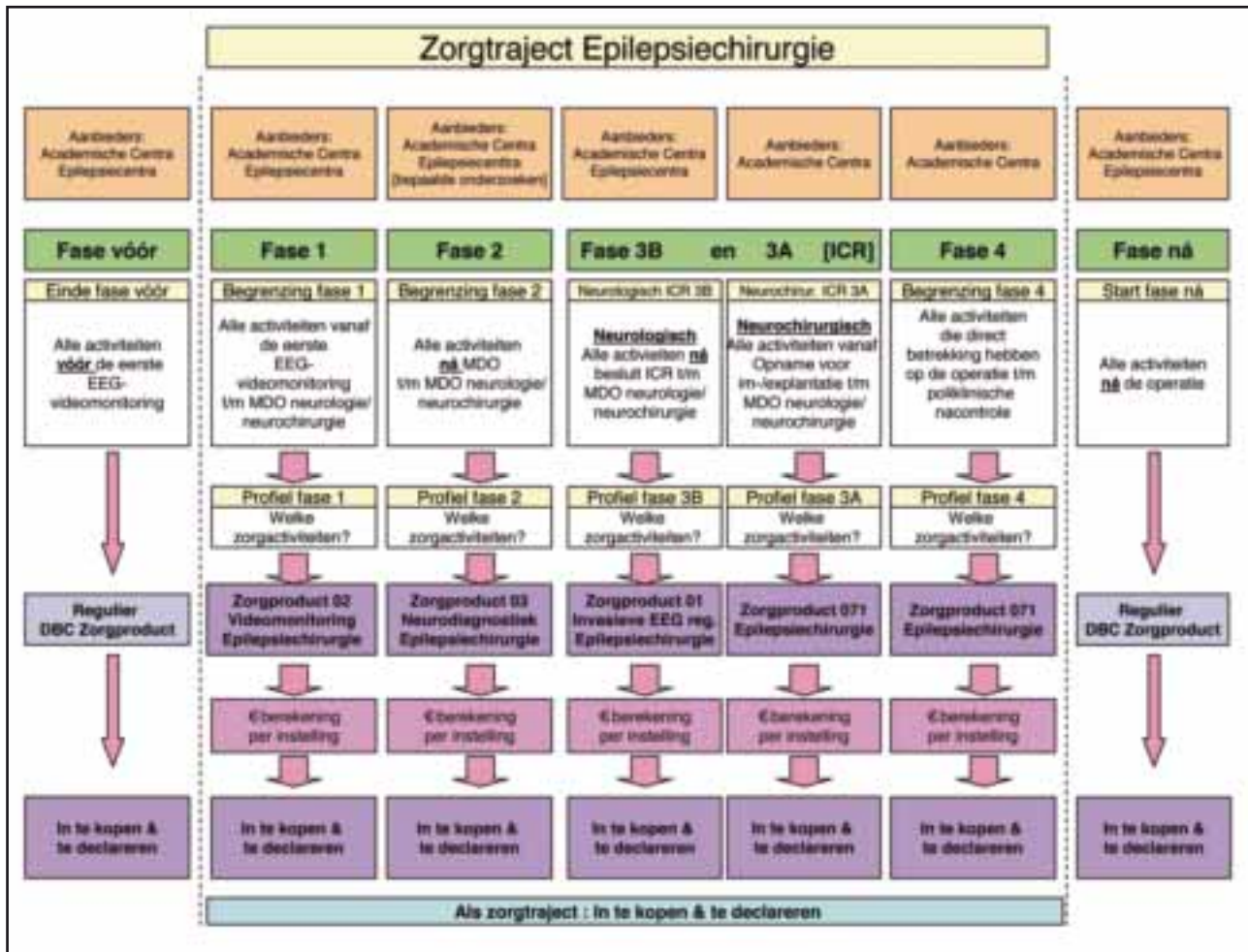
Alle operatieve ingrepen, zoals de in- en explantatie van de elektroden voor een intracraniele registratie of verwijdering van de epilepsiehaard, vinden plaats in de genoemde academische centra en worden altijd uitgevoerd door een neurochirurg.

Niet iedere patiënt die start in een epilepsiechirurgietraject komt uiteindelijk tot een operatie. Gedurende de preoperatieve fase vallen patiënten af omdat zij toch geen geschikte kandidaat blijken voor epilepsiechirurgie.

De epilepsiecentra en de academische centra hebben de introductie van DOT (Diagnose en Behandel Combinaties (DBC's) op weg naar Transparantie) aangegrepen om de huidige afspraken rondom de financiering van epilepsiechirurgie te herijken en bestaande knelpunten op te lossen.

Wat zijn de knelpunten?

De huidige financiering en de administratieve afhandeling van het epilepsiechirurgietraject kent een aantal knelpunten. Zo is de financiering van bepaalde preoperatieve onderzoeken zoals magneto-encefalografie (MEG), positronemissietomografie (PET), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) gekoppeld aan het academische centrum dat op termijn de operatie van de patiënt verzorgt. Het is dus belangrijk om bij aanvang vast te stellen in welk academisch centrum uiteindelijk geopereerd wordt. Dit betekent dan ook dat dit centrum de aanvrager moet zijn van deze onderzoeken. De rekening van deze onderzoeken wordt gestuurd naar de aanvrager. Op deze wijze drukken de kosten ook op het centrum dat de vergoeding ontvangt.



Figuur 1 De nieuwe structuur van het epilepsiechirurgietraject.

Praktisch is dit echter lastig uitvoerbaar. Veelal start het preoperatieve traject in of vindt plaats onder regie van één van de epilepsiecentra. De epilepsiecentra kunnen echter niet de onderzoeken aanvragen. Dus is er afstemming nodig tussen het epilepsiecentrum dat de patiënt onder behandeling heeft en het academische centrum dat op termijn de beoogde operateur is, voor een juiste administratieve afhandeling van de aanvraag van een onderzoek. Indien de neuroloog van een epilepsiecentrum per abuis toch een onderzoek heeft aangevraagd, leidt dit tot kosten voor het epilepsiecentrum zonder dat hier opbrengsten tegenover staan.

Daarnaast is het toerekenen van de kosten en de baten aan de verschillende fasen niet eenduidig. Dit leidt vaak tot discussie, of het nu gaat om een neurologie of een neurochirurgie DBC.

Samengevat kan men concluderen dat de geleverde zorg en de hier bijbehorende administratieve en financiële afhandeling niet gelijk lopen. De bestaande zorgproducten sluiten onvoldoende aan bij de werkwijzen en levering van zorg door de verschillende zorginstellingen en de twee specialismen.

De nieuwe DOT-structuur

De epilepsiecentra Kempenhaeghe en SEIN, hebben in de landelijke Stuurgroep 'DBC invoering derdelijns epilepsie' de hiaten in de financiering en de administratieve afhandeling van het epilepsiechirurgietraject ter discussie gesteld. Uiteindelijk hebben zij het akkoord gekregen van DBC Onderhoud en Zorgverzekeraars Nederland om in samenwerking met de universitair medische centra van Maastricht, Utrecht en Amsterdam te komen tot nieuwe afspraken.

Allereerst hebben de centra gekeken of zij konden komen tot het opknippen van het epilepsiechirurgietraject in logische fasen. Dit heeft uiteindelijk geleid tot de volgende verdeling:

- In fasen die vallen onder de neurologie en wel specifiek in de epilepsieboom van de DBC-zorgproducten 2013.
 - FASE 1: vanaf de eerste EEG-videomonitoring epilepsiechirurgie;
 - FASE 2: aanvullend onderzoek epilepsiechirurgie;
 - FASE 3B: invasieve EEG-registratie (ICR/SEEG).
- In fasen die vallen onder de neurochirurgie.
 - FASE 3A: implantatie en explantatie van diepte elektroden, elektrodengrid of -strip;
 - FASE 4: operatie.

De zorgactiviteiten die uitgevoerd zijn vóór de eerste EEG-videomonitoring (FASE 1) en na de poliklinische nacontrole bij operatie (FASE 4), vallen voortaan buiten het epilepsiechirurgietraject. Deze zorgactiviteiten zijn losgekoppeld van het epilepsiechirurgietraject en vallen straks onder de reguliere DBC-zorgproducten.

Declaratie van zorg vindt dan straks ook plaats per fase, op basis van een hieraan gekoppeld DBC-zorgproduct. Het centrum dat hoofdbehandelaar is van een patiënt in een bepaalde fase, kan het betreffende DBC-zorgproduct declareren. Het is dus transparant welk centrum in welke fase de kosten draagt en de opbrengsten krijgt. Indien er binnen een fase bepaalde onderzoeken worden uitbesteed aan een ander centrum, dan zal er onderlinge verrekening moeten plaatsvinden tussen de centra conform de regels van de WDS¹.

Transparantie

De DBC-zorgproducten in het kader van epilepsiechirurgie zijn medisch herkenbaar en instellingsonafhankelijk. De verschillende zorgproducten kunnen in sommige gevallen zowel door de epilepsiecentra als de universitair medische centra worden aangeboden. In figuur 1 (pagina 4) is een overzicht gegeven van de aanbieders van zorg, de verschillende fasen in het epilepsiechirurgietraject, de producten en de financiële afhandeling. De instelling

maakt zelf afspraken over prijs en aantallen met de zorgverzekeraars. Dit bevordert de onderlinge concurrentie en samenwerking tussen de verschillende aanbieders.

Conclusie

Er zijn duidelijke afspraken gemaakt welke activiteiten tot welke fasen behoren. Het centrum dat de zorg levert wordt doorbelast in de kosten maar krijgt ook de opbrengsten die hier bij passen. De administratieve en financiële puzzels die centra hadden bij het vroegtijdig uitvallen van kandidaten voor de operatie, behoren tot het verleden. De geleverde zorg wordt per fase gedeclareerd en gehonoreerd. De vertroebeling tussen activiteiten in het kader van reguliere zorg en activiteiten in het kader van epilepsiechirurgie is er straks niet meer. De activiteiten in aanloop naar preoperatief onderzoek in het kader van epilepsiechirurgie en de postoperatieve activiteiten zijn losgeknipt van het epilepsiechirurgie-traject en kunnen als reguliere DBC-zorgproducten worden gedeclareerd.

Kortom een transparante wijze van financiering, die de marktwerking tussen de verschillende centra stimuleert. De zorg kan per DBC-zorgproduct worden ingekocht bij de verschillende centra. Het is voor zowel de zorgverzekeraars als de aanbiedende centra mogelijk om passende prijs- en productieafspraken te maken per DBC-zorgproduct.

¹ WDS = verrekeningsmethodiek voor onderlinge dienstverlening tussen zorginstellingen.

**DE TEGEN
AANVAL**

In actie voor mensen met epilepsie: 'De Tegenaanval'

De Tegenaanval is een project waarbinnen iedereen, op zijn eigen manier acties kan starten om geld in te zamelen voor het Nationaal Epilepsie Fonds. Mensen kunnen hun eigen talenten inzetten op creatief, sportief en organisatorisch gebied.

Wilt u een actie organiseren voor De Tegenaanval? Of wilt u een actie steunen met uw hulp of geld? Kijk op www.detegenaanval.nl, en doe mee!

Met vragen over De Tegenaanval kunt u bellen met Rob van de Weerd op 030 63 440 63 of mailen naar info@epilepsiefonds.nl.

Door: Maayke Hunfeld (m.a.w.hunfeld@umcutrecht.nl), kinderneurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Boudewijn Gunning, neurologie, Kempenhaeghe, Heeze, Eva Brilstra, Medische Genetica en Kees Braun, kinderneurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Cryptogene frontaalkwabepilepsie; structurele of genetische oorzaak?

Een meisje van zeven jaar werd besproken in de Landelijke Werkgroep Epilepsiechirurgie vanwege refractaire frontaalkwabepilepsie met een zeer hoge lijdensdruk. Ondanks uitgebreid aanvullend onderzoek bleek bronlokalisatie niet goed mogelijk en werd een bilaterale intracraniele registratie met diepte elektroden (stereo-EEG) voorgesteld. Ondertussen werd genetisch onderzoek verricht waarbij een ringchromosoom 20 werd gevonden. Hiermee verviel de indicatie voor epilepsiechirurgie.

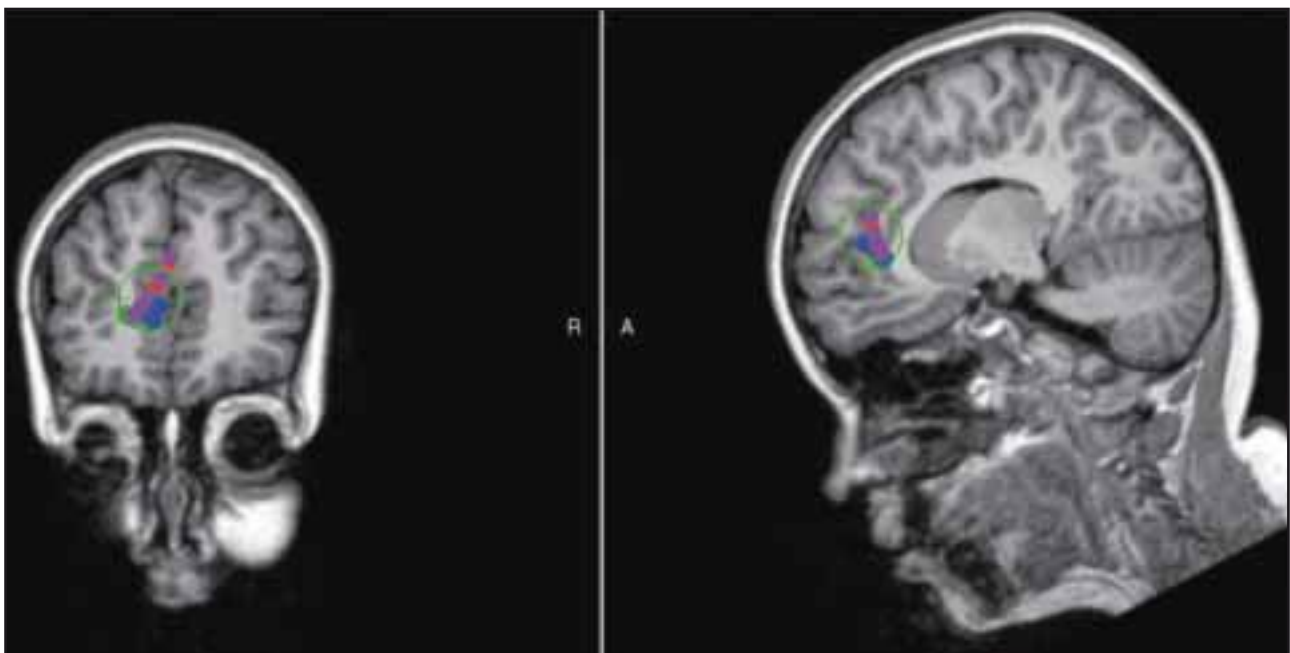
Casus

Een inmiddels zevenjarig meisje met een blanco voor-geschiedenis, normale ontwikkeling en negatieve familieanamnese kreeg op de leeftijd van zes jaar haar eerste epileptische aanval. Deze werd gekenmerkt door plotseling stilstaan, staren en geen contact maken, waarna zij verward was en braakte. Voorafgaande aan deze aanval had zij een vreemd gevoel in haar buik. Deze aanvallen kwamen steeds vaker voor. Een interictaal EEG liet rechts frontocentraal en frontotemporale epileptiforme afwijkingen zien. Een MRI van de hersenen toonde behoudens een kleine arachnoïdale cyste rechts anterior temporaal geen afwijkingen. Op grond van de semiologie en het interictale EEG werd op dat moment geconcludeerd dat zij leed aan een cryptogene

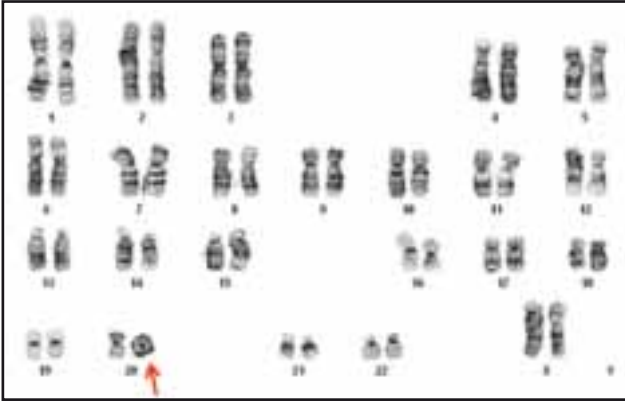
lokalisatiegebonden epilepsie, mogelijk vanuit rechts temporaal, zich uitend in complex partiële aanvallen. De cyste werd als toevallsbevinding beschouwd en niet causaal gerelateerd aan de epilepsie, aangezien de meeste arachnoïdale cystes asymptomatisch zijn, vooral wanneer zij klein zijn en niet aan de convexiteit zijn gelegen (Cincu et al., 2007).

Verloop

Er werd gestart met anti-epileptica. Al snel verliepen de aanvallen anders. Ze kreeg zeer frequent nachtelijke hypermotore aanvallen (tot wel 20 aanvallen per nacht) waarbij zij ontwaakte, de ogen opende, een rood gelaat kreeg en onrustige motoriek vertoonde, met overstreken van de rug en fladderen. Ze was hierbij zeer angstig



Figuur 1 Dipoolanalyse van de epileptiforme activiteit in het magneto-encefalogram resulteert in lokalisatie van de bron links ter hoogte van de gyrus cinguli.



Figuur 2 Het karyogram van de patiënt toont een ringchromosoom 20 (pijl).

en schreeuwde meestal. Soms was zij incontinent voor urine. De aanvallen duurden minder dan een minuut.

Een aanvalsregistratie liet zowel interictaal als ictaal frontale intermitterende ritmische activiteit zien met hoge amplitude, gemengd met (poly)piekgolfachtige complexen. De aanvallen werden soms vooraf gegaan door een korte reeks polypiekgolfcomplexen met een maximum rond de frontale midline, soms door een lichte diffuse vervlakking. Op basis van de frequente nachtelijke aanvallen, de aanvalsverschijnselen en de EEG-bevindingen werd gedacht aan een frontaalkwabepilepsie met een cingulair of orbitofrontaal focus. Exacte lokalisatie of zelfs lateraliseratie was nog niet mogelijk. Inmiddels werden wel tien verschillende anti-epileptica voorgeschreven, echter zonder enig effect op de aanvalsfrequentie. Gezien de refractaire epilepsie met hoge lijdensdruk werd zij besproken in de Landelijke Werkgroep Epilepsiechirurgie. Vanwege de zeer consistente semiologie werd de mogelijkheid van een frontale structurele oorzaak overwogen, zoals een focale corticale dysplasie of andere aanlegstoornis. Geadviseerd werd om verder aanvullend onderzoek te verrichten om het epileptische focus beter te lokaliseren, of in ieder geval te lateraliseren. Een FDG (fluorodeoxyglucose) positronemissietomografie (PET) toonde aanwijzingen voor hypometabolisme beiderzijds frontaal, niet nader te lokaliseren. In het magneto-encefalogram kwam tweemaal paroxysmale activiteit voor, eenmaal links frontaal en eenmaal rechts frontaal. Dipoolanalyse liet een bronlokalisatie links ter hoogte van de gyrus cinguli zien (zie figuur 1, pagina 6). Bij een ictale Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) werd links basofrontaal verhoogde activiteit gezien met uitbreiding in het gebied van de basale kernen. Substractie van de interictale SPECT toonde echter geen duidelijke lateraliserende afwijkingen.

Geconcludeerd werd dat er sprake was van een lokalisatiegebonden epilepsie, mogelijk vanuit frontaal-cingulair,

waarbij exacte lokalisatie niet mogelijk was. Hoewel er argumenten waren voor lateraliseratie naar links, moet opgemerkt worden dat een eerder interictaal EEG afwijkingen rechts frontotemporaal liet zien. De enige manier om tot een zekere plaatsbepaling van het epileptogene focus te komen zou een intracranieële registratie zijn met behulp van bilaterale diepte-electroden. De patiënte werd aangemeld voor deze procedure bij het samenwerkingsverband Kempenhaeghe en Maastricht Universitair Medisch Centrum.

Omdat een structurele oorzaak niet met zekerheid kon worden vastgesteld werden ook genetische oorzaken van frontaalkwabepilepsie overwogen. DNA-onderzoek naar de twee genen die het meest frequent zijn betrokken bij Autosomaal Dominante Nachtelijke Frontaalkwab Epilepsie (ADNFLE), CHRNA4 en CHRNB2, was normaal. Karyotypering toonde echter een ringchromosoom 20. Hiermee werd een genetische oorzaak van de epilepsie vastgesteld en verviel de indicatie voor epilepsiechirurgie. Een ketogeen dieet had geen effect. Inmiddels is een nervus vagus stimulator geïmplanteed waarvan het effect nog afgewacht moet worden.

Het ziektebeeld

Bij een ringchromosoom 20 bestaat er een fusie van beide distale delen (telomeren) van één van beide chromosomen 20 (figuur 2). Het exacte mechanisme voor de ontstaanswijze van epilepsie bij deze chromosoomafwijking is voornamelijk onbekend. Waarschijnlijk heeft de ringstructuur gevolgen voor de expressie van genen gelegen nabij de telomeren. Klinisch uit deze aandoening zich als refractaire epilepsie, waarbij complex partiële aanvallen, nachtelijke frontaalkwab aanvallen, en non-convulsieve status epilepticus gezien kunnen worden. De debuutleeftijd varieert van veertien maanden tot veertien jaar (Radhakrishnan et al., 2012; Alpman et al., 2005). Een deel van de patiënten heeft naast frequente periodes van non-convulsieve status epilepticus een mentale ontwikkelingsachterstand en specifieke dysmorphe kenmerken. Bijkomende verschijnselen, naast de epilepsie, hoeven echter niet aanwezig te zijn, en het fenotype van ringchromosoom 20 is breed (Augustijn et al., 2001; Radhakrishnan et al., 2012). Ook bij kinderen met een normaal uiterlijk en een normale ontwikkeling kan de diagnose worden overwogen, indien de epilepsie niet anderszins verklaard kan worden, refractair is, en wordt gekenmerkt door nachtelijke aanvallen, frontaalkwab aanvallen, of partieel complexe aanvallen in combinatie met non-convulsieve status epilepticus (Radhakrishnan et al., 2012). Het EEG toont vaak specifieke afwijkingen, in de zin van frontale bilateraal-synchrone trage activiteit met een hoge amplitude en frequente pieken frontaal of

temporaal. De variatie in ernst van het fenotype is mede te verklaren door chromosomaal mosaïcisme. Slechts een deel van de cellen heeft een ringchromosoom 20. Waarschijnlijk leidt een groter percentage cellen met het ringchromosoom tot ernstigere verschijnselen. Het percentage cellen met een ringchromosoom in de hersenen kan afwijken van het percentage in bloed. De diagnose wordt gesteld door middel van karyotypering, waarbij in verband met het mosaïcisme gevraagd moet worden om meerdere delingen te analyseren (bij voorkeur 100). De epilepsie is meestal moeilijk behandelbaar. Als medicijnen of ketogeen dieet onvoldoende effect hebben kan nervus vagus stimulatie overwogen worden (Chawla et al., 2002).

Beschouwing

Deze ziektegeschiedenis schetst een toenemend dilemma bij de selectie van kandidaten voor epilepsiechirurgie. Waar in het verleden chirurgie beperkt bleef tot patienten met een op de MRI zichtbare epileptogene laesie, maken nieuwe noninvasieve diagnostische technieken en invasieve intracraniele registraties het mogelijk om ook bij kinderen zonder MRI-afwijkingen een chirurgische behandeling te overwegen. We weten immers dat een aanzienlijk deel van de focale corticale aanlegstoornissen met conventioneel MRI-onderzoek niet zichtbaar is. Als het elektroklinisch vastgestelde epilepsiesyndroom suggestief is voor een lokalisatiegebonden epilepsie met een structurele oorzaak, dan kan met intracraniele elektroden worden gepoogd de epileptogene zone te identificeren. Voordat tot een implantatie wordt overgegaan zullen niet-structurele oorzaken van het epilepsiesyndroom echter

moeten worden uitgesloten. De meeste genetische en metabole oorzaken zijn klinisch niet moeilijk te onderscheiden van structurele oorzaken van epilepsie. Bij cryptogene frontaalkwabepilepsie kan dit aanzienlijk lastiger zijn. Of in de toekomst ook bij genetisch bepaalde vormen van epilepsie en een zeer consistent focus resectieve chirurgie kan worden overwogen blijft een vooralsnog onbeantwoorde vraag.

Conclusie

Uit deze ziektegeschiedenis blijkt dat een ringchromosoom 20 laagdrempelig overwogen dient te worden bij onbegrepen en refractaire vormen van frontaalkwab-epilepsie.

Referenties

- Alpman A, Serdaroglu G, Cogulu O et al. (2005) Ring chromosome 20 syndrome with intractable epilepsy. *Dev Med & Child Neurol* 47(5):343-346.
- Augustijn P, Parra J, Wouters C et al. (2001) Ring chromosome 20 epilepsy syndrome in children: electroclinical features. *Neurology* 57:1108-1111.
- Chawla J, Sucholeiki R, Jones C et al. (2002) Intractable epilepsy with ring chromosome 20 syndrome treated with vagal nerve stimulation: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 17(10):778-780.
- Cincu R, Agrawal A, Eiras J et al. (2007) Intracranial arachnoid cysts: current concept and treatment alternatives. *Clin Neurol Neurosurg* 109(10):837-843.
- Radhakrishnan A, Menon R, Hariharan S et al. (2012) The evolving electroclinical syndrome of 'epilepsy with ring chromosome 20.' *Seizure* 21(2):92-97.

Afscheidssymposium prof. dr. Willem Frans Arts

Dit jaar gaat prof. dr. Willem Frans Arts met emeritaat. Ter gelegenheid van zijn afscheid wordt een symposium georganiseerd. Het thema van dit symposium is:

Zijn er grenzen in de kinderneurologie?

Datum: 6 september 2012

Locatie: Theater LantarenVenster in Rotterdam

Implementatie van MEG voor de diagnostiek van epilepsie

Magneto-encefalografie of MEG is niet meer weg te denken in het wetenschappelijk onderzoek naar de functies van de hersenen. In het epilepsieonderzoek was het belang van MEG lang beperkt tot de preoperatieve lokalisatie van het epileptisch actieve gebied. In deze rubriek wordt betoogd dat MEG in een veel vroeger stadium ingezet kan worden, zowel in het diagnostisch proces van epilepsie als voorafgaand aan operatie voor de lokalisatie van functie.

Magneto-encefalografie (MEG) is een techniek die het mogelijk maakt om hersenactiviteit te meten doormiddel van minuscule veranderingen in het magneetveld dat in onze hersenen wordt gegenereerd. Het grootste voordeel van MEG boven de huidig beschikbare functionele hersenscans is dat MEG de hersenactiviteit direct meet en deze ook kan lokaliseren. Andere hersenscan-technieken kunnen ofwel de hersenactiviteit direct meten, maar niet lokaliseren (EEG), dan wel de hersenactiviteit heel precies lokaliseren, maar de activiteit alleen indirect en dus vertraagd (functionele MRI) meten. Het is daarom niet verwonderlijk dat de meerwaarde van MEG in eerste instantie vooral werd gezocht in de preoperatieve diagnostiek van epilepsie. Een groot aantal studies heeft aangetoond dat de sensitiviteit en specificiteit van MEG hoog is bij patiënten die epilepsiechirurgie ondergaan. Daarnaast bleek uit een groot aantal studies waarin MEG en EEG werden vergeleken dat MEG gevoeliger is voor de detectie van epileptische ontladingen dan het EEG en tegelijkertijd veel meer informatie verschaft over de vorm en de lokalisatie van vooral neocorticale epilepsie. Hieruit ontstond de vraag in hoeverre MEG in een veel vroeger stadium bij kan dragen aan de diagnostiek van epilepsie.

In deze rubriek een verslag van de studie naar de toepasbaarheid van MEG voor de vroege diagnostiek van epilepsie. Deze studie toont aan dat diagnose middels MEG de potentie heeft om de diagnostische procedure te verkorten, terwijl er meer en kwalitatief hoogwaardigere informatie wordt verkregen. Ondanks deze bewezen waarde van MEG is de huidige situatie dat MEG slechts

verricht wordt bij een kleine groep patiënten, voorafgaand aan een invasief EEG-video onderzoek, en dus laat in het diagnostische traject. De drempel voor MEG-onderzoek is vooral het ontbreken van een financiering buiten het kader van de wetenschaps-subsidies die de afgelopen jaren werden verkregen. Daar komt nu verandering in. Een consortium bestaande uit epilepsiecentrum Kempenhaeghe, de afdeling klinische neurofysiologie (KNF)/MEG van het VU medisch centrum, de afdeling neurologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (het Rudolf Magnus Instituut) en Health Services Research van Maastricht Universitair Medisch Centrum hebben hun krachten gebundeld en een subsidie verworven van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars voor de implementatie van MEG voor de diagnostiek van epilepsie.¹ Er wordt in een periode van drie jaar nagegaan of MEG als eerste keuze voor de diagnostiek van epilepsie kan worden toegepast. Daarnaast wordt nagegaan in hoeverre MEG vroeg in het preoperatieve traject kan bijdragen tot een beslissing tot al dan niet opereren en daarmee leidt tot een efficiëntere besluitvorming. MEG kan bovendien bijdragen aan een afname van een belastende en risicovolle test zoals de Wadatest. Het onderzoek hiernaar wordt beschreven in een tweede bijdrage aan deze rubriek, op pagina 14. De uitkomst van het MEG zorginnovatie onderzoek naar implementatie van MEG wordt niet alleen geëvalueerd aan de hand van de opbrengst voor de diagnose en de genomen mogelijkheden voor behandeling, maar ook aan de hand van besparing op arbeid, patiëntvriendelijkheid en kosteneffectiviteit.

¹ De aanvraag werd in opdracht van epilepsiecentrum Kempenhaeghe voorbereid door DDF Services. Naast het consortium is er een gebruikersgroep gedefinieerd, bestaande uit: het Medisch Spectrum Twente, het Gamma Knife centrum (gevestigd in het St. Elizabeth Ziekenhuis Tilburg), het Wilhelmina Kinderziekenhuis en Stichting Epilepsie Instellingen Nederland. Ook het Nationaal Epilepsiefonds, de Epilepsie Vereniging Nederland en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie ondersteunen het project.

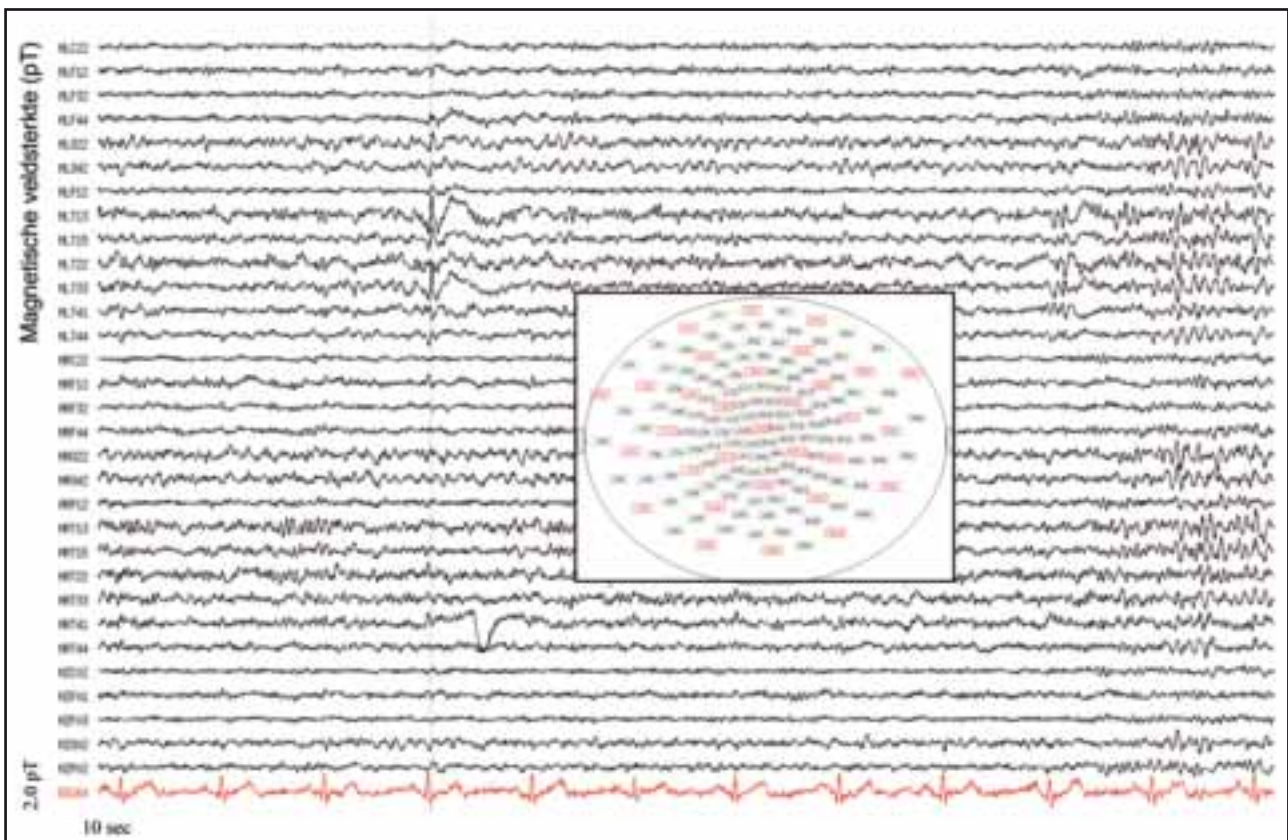
Waarom MEG voor de vroege diagnostiek van epilepsie?

Magneto-encefalografie of MEG is een gemakkelijk toe te passen en patiëntvriendelijk onderzoek met een hoge sensitiviteit voor epileptische ontladingen. Dit was de aanleiding voor een onderzoek naar de mogelijkheid om MEG toe te passen ten bate van de vroege diagnostiek van epilepsie. De vraag was of een belastend onderzoek als EEG na slaapdeprivatie vervangen zou kunnen worden door een zogenaamd routine MEG onderzoek.

In epilepsiecentrum Kempenhaeghe wordt per jaar bij bijna 600 patiënten na een routine EEG onderzoek (RT-EEG) aanvullend EEG onderzoek aangevraagd. Veelal betreft dit een EEG na slaapdeprivatie (SD-EEG). Uit literatuur blijkt dat voor 25 procent (in geval van een extratemporale epilepsie) tot 50 procent van de patiënten met epilepsie geen diagnose kan worden gesteld op basis van een RT-EEG. De kans op bevestiging van een diagnose neemt door aansluitend lege artis uitvoeren van een SD-EEG toe tot maximaal 85 procent. Dit onderzoek is echter ook belastend voor de patiënt, arbeidsintensief

dus kostbaar en niet zonder risico, omdat slaapdeprivatie de kans op aanvallen of zelfs een status epilepticus verhoogt.

Magneto-encefalografie of MEG voor de diagnose van epilepsie heeft een aantal voordelen ten opzichte van EEG. Het is een patiëntvriendelijke techniek: elektroden plaatsen en 'krassen' op de hoofdhuid is niet nodig. De patiënt wordt onder een helm geplaatst (vergelijkbaar met een droogkap) waarin een groot aantal sensoren zitten die de hersenactiviteit meten. Het MEG heeft daarbij



Figuur 1 Voorbeeld van een 'RT-MEG-afleiding' met een links temporale piek-golf. Inzet: van alle 151 MEG-sensoren worden bij beoordeling van routine MEG (RT-MEG) in de basisafleiding enkel de sensoren in rood op het scherm getoond.

MEG		Geen epilepsie	Klinische diagnose Diagnose onzeker	Epilepsie	Totaal
	Geen afwijkingen	1	1	3	5
Andere afwijkingen	2	5	7	14	
Mogelijk epilepsie	0	4	12	16	
Epileptiform	0	1	15	16	
Totaal	3	11	37	51	

EEG		Geen epilepsie	Klinische diagnose Diagnose onzeker	Epilepsie	Totaal
	Geen afwijkingen	2	2	1	5
Andere afwijkingen	1	3	13	17	
Mogelijk epilepsie	0	6	12	18	
Epileptiform	0	0	11	11	
Totaal	3	11	37	51	

Tabel 1 Resultaten van routine MEG (RT-MEG) en EEG na slaapdeprivatie (SD-EEG) versus klinische diagnose.

in tegenstelling tot het EEG geen last van het uitsmeer-effect van de schedel. Daarnaast is in het verleden aangetoond dat MEG gevoeliger is voor epileptische activiteit dan EEG, vooral in geval van neocorticale epilepsie (Ossenblok et al., 2007). De opbrengst voor mesio-temporale epilepsie is minder, doordat de epileptische activiteit wordt gegenereerd in diepliggende structuren van de hersenen (Leijten et al., 2003), maar dit geldt ook voor het EEG. Als vervolg op deze bevindingen werd in Kempenhaeghe onderzoek gedaan dat was gericht op de vroege diagnostiek van epilepsie met behulp van MEG.

Het onderzoek

Er namen 51 poliklinische patiënten van zes jaar of ouder deel aan dit onderzoek. Bij deze patiënten bestond het vermoeden op een neocorticale lokalisatiegebonden epilepsie. Patiënten met een zeer hoge verdenking op niet-epileptische aanvallen werden uitgesloten van het onderzoek, evenals patiënten bij wie MEG om technische redenen geen optie was. De patiënten die deelnamen aan dit onderzoek kregen in aanvulling op hun RT-EEG een SD-EEG, omdat het RT-EEG niet conclusief was. Naast het standaard aangeboden EEG onderzoek werd tevens een routine MEG (RT-MEG) onderzoek aangeboden. Het MEG onderzoek werd gedaan in VU medisch centrum, met het CTF MEG systeem (VSM Inc., Vancouver, BC, Canada).

Metten en beoordelen MEG

Voor het RT-MEG onderzoek werden dezelfde procedures gevolgd als voor het RT-EEG onderzoek, dat wil zeggen

een maximale registratieduur van 45 minuten en toepassing van dezelfde activatie- en provocatiemethoden, bestaande uit het openen en sluiten van de ogen, hyperventilatie, maken van een vuist en relaxatie. Er werd geen fotostimulatie toegepast wegens technische beperkingen. Deze MEG werd twee tot vier weken na het SD-EEG gemaakt, zodat het effect van de slaapdeprivatie verwaarloosbaar was. Bij geen van deze patiënten werd een wijziging doorgevoerd in medicatie in de periode tussen het SD-EEG en het RT-MEG onderzoek.

Het RT-MEG werd geanonimiseerd beoordeeld, zonder kennis van de uitslag van het RT- of SD-EEG. Indien er een klinisch vermoeden op lokalisatie van de epilepsie in de aanvraag stond werd dit wel in de beoordeling meegenomen. Om het MEG te beoordelen werd gebruik gemaakt van een 'routine-afleiding', waarbij ervoor gekozen werd te kijken naar 31 kanalen die het klassieke 10-20 systeem van het EEG benaderen (figuur 1, pagina 10). Aan de hand van klinische aanwijzingen en/of bevindingen bij beoordeling van deze afleiding werden ook meer gerichte aanvullende afleidingen bekeken. Vervolgens werd de conclusie van het RT-MEG onderzoek aan de behandelaar gerapporteerd op dezelfde wijze als voor een 'gewoon' EEG.

Data-analyse

Uit het medisch dossier werd de uiteindelijke klinische diagnose op basis van alle beschikbare informatie (kliniek, RT-EEG, SD-EEG, MEG, MRI et cetera) overgenomen als 'gouden standaard'. Er werd bekeken in hoeverre de bevindingen bij SD-EEG en bij RT-MEG overeen kwamen

met deze gouden standaard. Dit onderzoek was dus klinisch georiënteerd waarbij er niet gekeken werd naar individuele epileptische pieken, maar naar de overall conclusie van het E/MEG-onderzoek (Colon et al., 2009). Al met al werden bij slechts vijf MEG's geen epileptische afwijkingen gezien. Bij 14 bestonden er wel afwijkingen, maar niet specifiek. 16 MEG's ondersteunden de diagnose epilepsie en 16 werden beschouwd als conclusief voor de diagnose epilepsie. Voor het SD-EEG waren dit er respectievelijk 5, 17, 18 en 11. Bij twee patiënten bij wie het MEG epileptiforme afwijkingen vertoonde was dit overigens onvoldoende om de clinicus te overtuigen dat de betreffende patiënt epilepsie had. De resultaten van de vergelijking tussen enerzijds de einddiagnose en anderzijds de conclusie van MEG, respectievelijk SD-EEG zijn weergegeven in tabel 1 (pagina 11).

Locatie van de epilepsiehaard?

Met behulp van MEG is lokalisatie van de bron van de epileptiforme activiteit gemakkelijker dan met EEG. Bovendien werd van het hoofd van elke patiënt die deelnam aan dit onderzoek een 3-dimensionale MRI gemaakt. Hierdoor kon de bron van de epileptische activiteit direct zichtbaar gemaakt worden ten opzichte van de anatomie van de hersenen. Bij 15 van de 22 patiënten voor wie de vraag naar locatie van de epilepsiehaard werd gesteld werden voldoende pieken gedetecteerd voor de lokalisatie van een equivalente stroom-

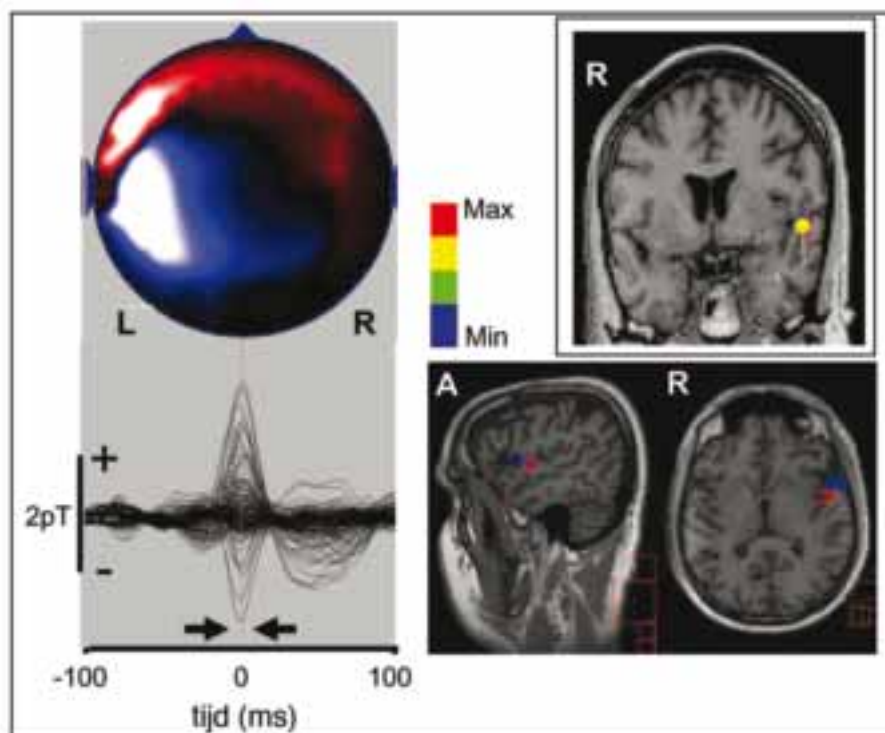
dipoolbron. Bij 8 van deze patiënten resulteerde dat in een plausibele bepaling van de bron van de epilepsie (figuur 2).

Belang voor diagnostiek

In dit onderzoek is aangetoond dat in de basale diagnostiek van epilepsie de opbrengst van een RT-MEG minimaal vergelijkbaar is met de opbrengst van een SD-EEG bij die patiënten waarbij RT-EEG geen uitsluitsel gaf. Verder werd bij een deel van de patiënten additioneel een bron van de epilepsie gelokaliseerd, die een correlatie tussen gevonden afwijkingen en semiologie vergemakkelijkt (Colon et al., 2009). Dit is in lijn met later onderzoek, dat is gebaseerd op het hier beschreven onderzoek (Heers et al., 2010).

Ter validering van de vroege diagnostiek van epilepsie met behulp van RT-MEG wordt momenteel bij patiënten die deelnamen aan het hier beschreven onderzoek bekeken of er in de afgelopen zeven jaar een wijziging in diagnose was. De gegevens hierover zijn tot nu toe voor 64 procent van de patiënten beschikbaar. De langetermijnresultaten zijn bemoedigend: van de in het onderzoek na MEG gestelde diagnoses is nu 60 procent ongewijzigd. Bij de overige patiënten is bij 2 procent twijfel ontstaan aan de diagnose epilepsie, terwijl bij 2 procent juist de diagnose epilepsie alsnog werd gesteld.

Al met al vinden we bovenstaande voldoende basis om te concluderen dat RT-MEG onderzoek een basis biedt voor



Figuur 2 Voorbeeld van een projectie van de berekende dipoolbron van de epileptiforme activiteit in een coronale MR-scan van het hoofd van de patiënt (rechtsboven). De bron werd berekend door de epileptische pieken met eenzelfde magnetische veldverdeling te middelen (links), waarna in een periode rond het maximum dipolen werden gefit. Rechtsonder is de dichtheid van de berekende dipoolbronnen weergegeven in een sagittale en horizontale MR-scan.

de vroege diagnostiek van epilepsie. Daarbij dient wel opgemerkt te worden dat de patiënten die deelnamen aan het hier beschreven onderzoek allemaal patiënten waren die naar een tertiair epilepsiecentrum verwezen waren. In deze groep is de á priori kans dat er ook daadwerkelijk sprake is van epilepsie groter dan bij de patiënten die in de dagelijkse perifere neurologische praktijk op het spreekuur verschijnen.

Conclusie

MEG is gevoeliger voor epileptische ontladingen waardoor een voor de patiënt en personeel belastend onderzoek als SD-EEG in een aantal gevallen zou kunnen worden vermeden. Daarnaast zijn de voordelen van MEG het gemak voor de patiënt en de laborant en de additionele informatie van MEG over de bron van de epilepsie van de patiënt. Dit betekent overigens niet dat MEG het EEG volledig kan vervangen voor de diagnose van epilepsie. Voor het maken van een MEG is het noodzakelijk dat de patiënt het hoofd stil kan houden. Oftewel, de patiënt dient coöperatief te zijn. Dit beperkt het gebruik van

MEG bij (jonge) kinderen en patiënten met een mentale beperking en maakt MEG ongeschikt voor langdurige registraties, zoals bijvoorbeeld voor EEG-video monitoring van epilepsie-chirurgie kandidaten.

Referenties

- Colon AJ, Ossenblok P, Nieuwenhuis L et al. (2009) Use of Routine MEG in the Primary Diagnostic Process of Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*.
- Heers M, Rammp S, Kaltenhäuser M et al. (2010) Detection of epileptic spikes by magnetoencephalography after sleep deprivation. *Seizure* 19(7):397-403.
- Leijten FS, Huiskamp GJ, Hilgersom I et al. (2003) High-resolution source imaging in mesiotemporal lobe epilepsy: a comparison between MEG and simultaneous EEG. *J Clin Neurophysiol*. 20(4):227-238.
- Ossenblok P, de Munck JC, Colon A et al. (2007) Magnetoencephalography is more successful for screening and localizing frontal lobe epilepsy than electroencephalography. *Epilepsia* 48(11):2139-2149.

Door: Arjan Hillebrand (a.hillebrand@vumc.nl) en Hanneke Ronner, klinische neurofysiologie, VU medisch centrum, Amsterdam.

Lateralisatie en lokalisatie van taalgebieden met MEG

Om het risico op taalproblemen na afloop van een hersenoperatie te verkleinen bij patiënten met epilepsie en/of hersentumoren, is het nodig om de taalgebieden in de hersenen te identificeren voordat de chirurgische ingreep plaatsvindt. Het is tevens van belang om aan te tonen dat er een dominante hersenhelft is voor taalfuncties, waarbij magneto-encefalografie (MEG) als niet-invasieve, en daardoor patiëntvriendelijke, methode een belangrijke rol kan gaan spelen.

Magneto-encefalografie

magneto-encefalografie (MEG) is een niet-invasieve onderzoekstechniek die het door de hersenen gegenereerde magnetische veld meet en complementair is aan electroencefalografie of EEG, dat het elektrische signaal meet. Het MEG signaal bestaat, net als het EEG signaal, uit activiteit in de delta-, theta-, alfa-, beta-, en gamma-band, en eveneens kunnen er epileptiforme afwijkingen worden gemeten. Een belangrijk voordeel van MEG in vergelijking

met EEG is dat het MEG signaal nauwelijks verstoord wordt door volumegeleiding, waardoor bronlokalisatie nauwkeuriger is. Bij bronlokalisatie worden de aan de buitenkant van het hoofd gemeten MEG signalen gebruikt om een reconstructie te maken van de onderliggende hersenactiviteit. Deze functionele informatie over hersenactiviteit wordt vervolgens geïntegreerd met anatomische informatie van een 3-dimensionale reconstructie van de MRI van de hersenen.

De belangrijkste klinische toepassingen van MEG op dit moment zijn het lokaliseren van de epileptogene zone bij patiënten met epilepsie, en het in kaart brengen van functionele hersengebieden zoals de somato-sensibele, de motorische en de visuele schors. Sinds enige tijd is hier de lateraliseratie van taalfuncties bijgekomen. Om het risico op taalproblemen na afloop van een hersenoperatie te verkleinen bij patiënten met epilepsie en/of hersentumoren, is het nodig om de taalgebieden in de hersenen te identificeren voordat de chirurgische ingreep plaatsvindt. Er zijn verschillende technieken om de hersenactiviteit te lokaliseren, waarvan *dipole fitting* (een dipool is een model dat de lokale elektrische activiteit beschrijft) de bekendste is. Deze methode wordt voornamelijk gebruikt voor het lokaliseren van epileptiforme activiteit, of van de eerder genoemde functionele hersengebieden, waarbij hersenactiviteit opgewekt wordt door externe prikkels, zoals bijvoorbeeld bij visuele of sensibele stimulatie. Een recentelijk ontwikkelde techniek, bekend als *beamforming*, maakt het mogelijk om (veranderingen in) de amplitude van hersengolven te lokaliseren (Hillebrand et al., 2005). Sterke punten van deze laatste genoemde methode zijn dat de gebruikers-input minimaal is (details van het bronmodel, waaronder het aantal bronnen, hoeven niet a priori te worden geschat), wat belangrijk is bij gebruik in een klinische omgeving, en dat er een volledig 3-dimensionaal beeld van de hersenactiviteit kan worden gemaakt.

Taalorganisatie in het individu

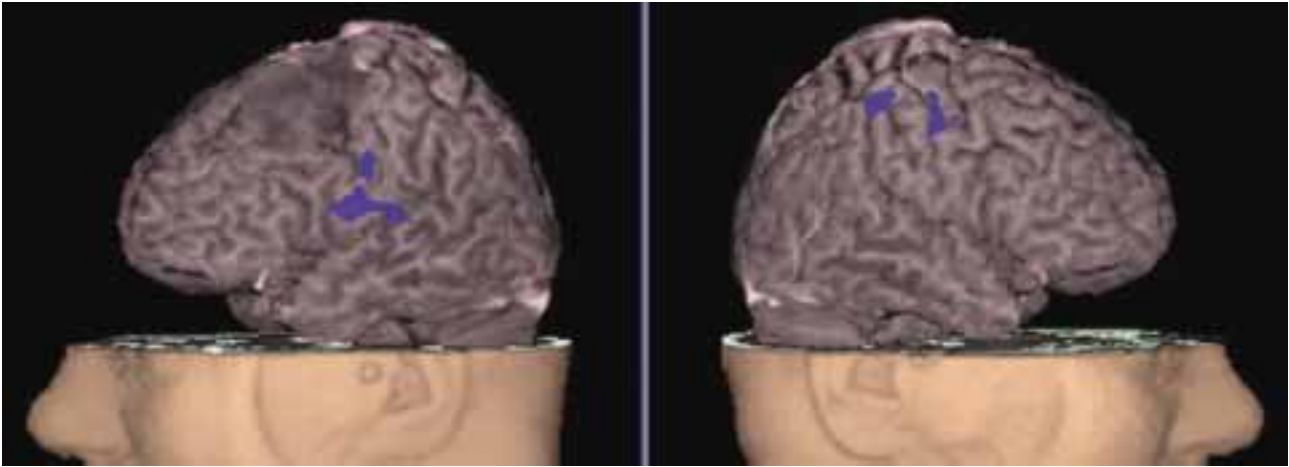
Productie en perceptie van taal komt tot stand door activatie binnen een uitgebreid netwerk van hersengebieden. De pionierende studies van Paul Broca en Carl Wernicke hebben aangetoond dat beschadigingen aan de inferieure frontale gyrus (het gebied van Broca oftewel het spraakcentrum) kunnen leiden tot problemen met taalproductie, en beschadigingen aan de temporo-parietale junctie (het gebied van Wernicke) tot problemen met taalperceptie. Deze gebieden vormen dan ook een belangrijke component binnen het taalnetwerk (Geschwind, 1970). Door inter-individuele verschillen en plasticiteit is het echter niet mogelijk om het taalnetwerk exact aan te duiden zonder gebruik te maken van beeldvormende of invasieve technieken. Naast lokaliseratie van deze gebieden in de individuele patiënt kan het tevens van belang zijn voor prechirurgische planning om te bepalen welke hemisfeer dominant is voor taal. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de intracarotid amobarbital procedure (Wadatest), die werd ontwikkeld door Juhn Wada (Wada, 1949). Deze invasieve procedure, waarbij één hemisfeer functioneel wordt uitgeschakeld waarna getest wordt of er behoud is van taal (-functies), is niet geheel zonder risico's (~ 1 procent morbiditeit). De Wadatest geeft informatie over de hemisfeer die dominant is voor taal, maar lokaliseert niet.

Lokalisatie van de gebieden die geactiveerd worden tijdens een taaltaak (Singh et al., 2008), alsmede het bepalen van de dominantie van een hemisfeer (Dym et al., 2011), zijn mogelijk door gebruik te maken van neuroimaging technieken, zoals functionele MRI en MEG (Salmelin, 2007). De taaldominantie zoals bepaald met MEG komt, afhankelijk van de gebruikte taaltaak, goed overeen (71 tot 100 procent) met de resultaten van de Wadaprocedure (Pirmoradi et al., 2010).

Lokalisatie van taal met MEG

In het VU medisch centrum wordt de lokaliseratie van taal zoals bepaald door middel van MEG vergeleken met de lateraliseratie zoals bepaald door middel van de Wadatest en/of de lokaliseratie van taalgebieden tijdens de intra-operatieve Penfield procedure (elektrocorticale stimulatie, onder wakkere omstandigheden). Ditzelfde protocol wordt gebruikt in de MEG-centra van Aston University (Birmingham, United Kingdom) en Osaka University (Japan). Door de deelname van drie centra, waar drie verschillende MEG systemen worden gebruikt en drie verschillende talen worden gesproken, wordt de robuustheid van het protocol getest. Er wordt een werkwoord-generatie taak gebruikt voor het activeren van de taalgebieden. Uit een eerdere MEG-studie (Fischer et al., 2008) is gebleken dat deze taak een duidelijkere lateraliseratie laat zien dan een letter woord-generatie taak of plaatjes-benoemingstaak. Bij de werkwoord-generatie taak worden 70 zelfstandige naamwoorden visueel gepresenteerd. Na elke presentatie moet de patiënt een werkwoord bedenken (zonder uit te spreken), en met de linkerhand een knop indrukken om aan te geven dat een werkwoord bedacht is. Na afloop worden de veranderingen in ritmische activiteit tijdens het genereren van werkwoorden gelokaliseerd met behulp van een spatiëel filter, oftewel een *beamformer* (Hillebrand et al., 2005). Hierbij worden de drie seconden na presentatie (actieve periode) vergeleken met de drie seconden voorafgaand aan de presentatie van de visuele stimulus (passieve periode), en wordt de analyse herhaald voor de verschillende frequentie banden (delta-, theta-, alfa-, beta- en gamma-band). De relatieve afname en toename van vermogen van het signaal tijdens de actieve periode wordt geprojecteerd in de 3-dimensionale reconstructie van de MRI van de patiënt (figuur 1, pagina 15).

De duidelijkste aan de taak gerelateerde modulatie in neurale activiteit werd gevonden in de betaband (13-30 Hz). De afname in vermogen van dit achtergrondritme in de rechterhemisfeer wijst op een toename van de functionele activiteit van deze gebieden, en is gerelateerd aan het indrukken van de responseknop met de linker vinger (motorische respons in de contralaterale hemisfeer), terwijl de afname in vermogen in de linker hemisfeer



Figuur 1 Afname in vermogen in het achtergrondritme (betaband) tijdens het genereren van werkwoorden.

gerelateerd is aan het genereren van werkwoorden. Dit werd bevestigd door stimulatie van het gebied in de linker hemisfeer tijdens een operatie, waarbij een tumor werd verwijderd en de patiënt deels wakker was. Als gevolg hiervan ontstond een *speech arrest*, wat duidt op inhibitie in het gebied van Broca, hoewel anartrie (opgeheven articulatie van de spraak, veroorzaakt door verstoring in het neurale systeem dat de voor spraak benodigde spieren aanstuurt) niet uit te sluiten is. Het is nog niet duidelijk waarom er in deze patiënt geen activiteit is gedetecteerd in posterieure delen van het taalnetwerk. Een mogelijke verklaring is dat de gebruikte taak gericht is op taalproductie in plaats van taalperceptie, waarbij sterkere activatie in het gebied van Wernicke wordt verwacht. Andere nadelen van de gebruikte methode zijn dat de statistische analyse voor beamformer reconstructies (Barnes & Hillebrand, 2003) nog niet in commerciële software is verwerkt, en dat de beamformer blind is voor bronnen die perfect met elkaar gecorreleerd zijn.

Conclusie

De Wadatest is op dit moment nog de gouden standaard voor het bepalen van de taallateralisatie voorafgaand aan epilepsie- of tumorchirurgie. Recente ontwikkelingen op het gebied van analyse van MEG maken het wellicht mogelijk om de invasieve Wadaprocedure te vervangen door de niet-invasieve en daardoor patiëntvriendelijkere en daarnaast goedkopere methode voor de lateralisatie van taal met behulp van MEG.

Dankwoord

Hierbij bedanken wij het gehele team dat betrokken is bij deze studie: Kees Stam, Peterjan Ris, Irene Ris-Hilgersom, Ndedi Sijsma, Karin Plugge, Hans Baayen, Philip De Witt

Hamer, Martin Klein, Kimberley Van Geemen, Jade Thai, Masayuki Hirata.

Referenties

- Barnes GR, Hillebrand A (2003) Statistical flattening of MEG beamformer images. *Hum. Brain Mapp.* 18:1-12.
- Dym RJ, Burns J, Freeman K, et al. (2011) Is functional MR imaging assessment of hemispheric language dominance as good as the Wada test?: a meta-analysis. *Radiology* 261:446-455.
- Fisher AE et al (2008) Interhemispheric differences of spectral power in expressive language: a MEG study with clinical applications. *Int. J. Psychophysiol.* 68:111-122.
- Geschwind N (1970) The organization of language and the brain. *Science* 170:940-944.
- Hillebrand A & Barnes GR (2005) Beamformer analysis of MEG data. *International Review of Neurobiology (Special volume on Magnetoencephalography)* 68, 149-171.
- Hillebrand A, Singh KD, Holliday IE, et al. (2005) A new approach to neuroimaging with magnetoencephalography. *Hum. Brain Mapp.* 25:199-211.
- Pirmoradi M, Beland R, Nguyen DK, et al. (2010) Language tasks used for the presurgical assessment of epileptic patients with MEG. *Epileptic. Disord.* 12:97-108.
- Salmelin R (2007) Clinical neurophysiology of language: the MEG approach. *Clin. Neurophysiol.* 118:237-254.
- Singh KD, Barnes GR, Hillebrand A (2002) Task-related changes in cortical synchronization are spatially coincident with the hemodynamic response. *NeuroImage* 16:103-114.
- Wada J (1949) A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance. A preliminary report of the intra-carotid injection of sodium amytal in man. *Medicine in Biology (Tokyo) (Japanese)* 14:221-222.

Trilogie 'Goede zorg voor mensen met epilepsie: van Toeval naar Plan'

Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief

In het vorige nummer van 'Epilepsie' werd in de eerste twee delen van deze trilogie de visie op goede zorg voor mensen met epilepsie behandeld vanuit patiëntenperspectief. De StartPoli Epilepsie en de epilepsieconsulent werden gepresenteerd. Deel drie geeft inzicht in de totstandkoming en achtergrond van de kwaliteitscriteria voor goede zorg vanuit patiëntenperspectief.

Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief

Met de invoering van de zorgverzekeringswet in 2006 is het denken over zorg, zorgaanbod en zorggebruik sterk veranderd. Nieuwe begrippen dienen zich aan, zoals:

- gereguleerde marktwerking in de gezondheidszorg;
- betaalbaarheid van de zorg;
- transparantie van de zorg, waardoor zorggebruikers meer bewust hun keuze kunnen maken;
- monitoring van de zorg;
- verbetering van de kwaliteit van de zorg door differentiatie van het aanbod;
- bevordering van deskundigheid door een minimum te stellen aan het aantal patiënten dat een medisch behandelaar moet zien om zijn expertise op peil te houden.

Ook de patiëntenorganisaties krijgen een belangrijkere rol in het zorgstelsel. Als derde partij worden zij geacht om een bijdrage te leveren aan het verbeteren van de kwaliteit van de zorg en de belangen te vertegenwoordigen van de mensen waar het om zou moeten gaan in de zorg, de patiënten. Daarnaast is er de belangrijke taak om de patiënt te stimuleren en te faciliteren zodat deze voor zover mogelijk zijn eigen verantwoordelijkheid in de behandeling kan nemen. Het boekje 'Kwaliteitscriteria epilepsiezorg vanuit patiëntenperspectief' kan helpen om de positie van de patiënt te verbeteren.

Het formuleren van kwaliteitscriteria is noodzakelijk om de zorg transparant en toetsbaar te maken. In 2011 heeft de Epilepsie Vereniging Nederland (EVN) zich aangesloten bij het project 'Goud in Handen plus'. Het doel van dit project is om het 'goud', de ervaringskennis van mensen met epilepsie, in te zetten ter verbetering van de kwaliteit van zorg. De uitkomsten van onderzoek hiernaar zijn omgezet naar kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief.

Het eindresultaat is vastgelegd in het boekje 'Criteria epilepsiezorg vanuit patiëntenperspectief'.

Van wens naar criteria

In het traject van 'wensen vanuit patiëntenperspectief naar criteria' werden de kwaliteitscriteria vastgesteld voor de zorg van mensen met epilepsie (figuur 1, pagina 17). Deze criteria werden vastgesteld door Het Ondersteuningsburo (HOB) dat patiëntenorganisaties ondersteunt en eerder ervaring heeft opgedaan met het samenstellen van de kwaliteitscriteria voor COPD. Om te komen tot een eindversie kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief werden drie verschillende fasen doorlopen.

In fase 1 werden zeven focusgroepen samengesteld en werden twee diepte-interviews met jongvolwassenen gehouden. Bij het geven van de opdracht aan het HOB was de belangrijkste vraag van de EVN: Wat vinden mensen met epilepsie en ouders van kinderen met epilepsie belangrijk bij epilepsiezorg? Aan de hand van deze vraag werd gestart met kwalitatief onderzoek gericht op het verkrijgen van informatie over wat er leeft onder mensen met epilepsie aan wensen, meningen en behoeften. Uit de reacties werden zeven focusgroepen samengesteld: drie bestaande uit ouders van een kind met epilepsie en vier groepen van volwassenen met epilepsie. Aangezien de jongvolwassenen niet vertegenwoordigd waren, werden twee jongvolwassenen benaderd voor een diepte-interview. Alle gesprekken werden gerubriceerd in (een van) onderstaande thema's.

1. Late diagnose. Mensen ervaren veel onduidelijkheid in de periode van de eerste aanval tot het moment van de diagnose.
2. Epilepsie heeft grote impact voor zowel patiënt als omgeving.



Figuur 1 Schematische weergave van wens naar criteria.

3. Meer last van de gevolgen hebben dan van de epilepsie zelf.
4. Zoektocht naar de juiste medicijnen. Soms is het middel erger dan de kwaal.
5. Ervaringen met de artsen. Er wordt vaak alleen maar naar aanvallen gevraagd.
6. De jongvolwassenen geven aan dat zij zich door hun epilepsie belemmerd voelen in hun mogelijkheden.
7. Lotgenotencontact is belangrijk. Men ervaart herkenning en erkenning.

In fase 2 en 3 wordt een klankbordgroep en expertgroep samengesteld. Om tot prioriteitenstelling van de uitkomsten te komen werd de rapportage van de resultaten uit de focusgroepen 'Praat mee met epilepsie' voorgelegd aan vertegenwoordigers van professionals, zorginstellingen, zorgverzekeraars en onderzoeksinstellingen die betrokken zijn bij de zorg voor epilepsie.¹ Deze klankbordgroep geeft (medisch) inhoudelijke input en feedback op de

uitkomsten van het onderzoek en de ontwikkelde concept-criteria. Daarnaast heeft de klankbordgroep als doel: het creëren van draagvlak en het betrekken van het veld bij de implementatie.

Het rapport werd ook voorgelegd aan een zogenoemde expertgroep. Deze groep bestaat uit ervaringsdeskundigen (mensen met epilepsie en ouders van kinderen met epilepsie). Het doel van de expertgroep is om het patiëntenperspectief te bewaken. De expertgroep heeft een doorslaggevende stem.

In beide groepen werd gebruik gemaakt van de Delphi-methode.² De input van klankbordgroep en expertgroep werd omgezet naar concrete kwaliteitscriteria. Deze omzetting werd uitgevoerd aan de hand van (een bewerking van) het AIRE-instrument.³ De leesgroep heeft als laatste commentaar geleverd op het concept. De leesgroep bestaat uit vertegenwoordigers van de klankbordgroep,

¹ Het onderzoek 'Criteria epilepsiezorg vanuit patiëntenperspectief' werd in opdracht van de EVN uitgevoerd door Cecilia Kalsbeek en Vanesse Platteel, medewerkers van Het HOB te Amersfoort. Prof. dr. Onno van Nieuwenhuizen was voorzitter van de klankbordgroep. Vanuit de EVN hebben Caroline Caron en Marie-Louise Wauters een belangrijk aandeel geleverd bij het tot stand komen van de kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief.

² Een Delphi-studie (genoemd naar het orakel van Delphi) is een onderzoeksmethode waarbij de meningen van een groot aantal experts worden gevraagd ten aanzien van een onderwerp waar geen consensus over bestaat. Door de antwoorden van de andere experts terug te koppelen wordt in een aantal rondes geprobeerd tot consensus te komen.

³ AIRE staat voor: 'Appraisal of Indicators through Research and Evaluation': deze richtlijn voor de ontwikkeling van kwaliteitscriteria is in 2006 ontwikkeld door het AMC in opdracht van de Orde van Medisch Specialisten. Voor het doel van dit project is hierop een bewerking gemaakt.

expertgroep en projectleiding. De definitieve versie ‘Criteria epilepsiezorg vanuit patiëntenperspectief’ werd gepresenteerd op zaterdag 2 juni 2012 tijdens de leden-vergadering van de EVN. De tekst staat op www.epilepsievereniging.nl.

Criteria epilepsiezorg vanuit patiëntenperspectief

Het rapport ‘Criteria epilepsiezorg vanuit patiëntenperspectief’ beschrijft zes kwaliteitscriteria en geeft zes adviezen voor de follow-up:

1. Deskundige epilepsiezorg

Epilepsiezorg vereist specifieke deskundigheid. De inzet van deze deskundigheid is met name van belang in de diagnostische fase en bij de start van de behandeling.

- a. De diagnose epilepsie wordt gesteld door een medisch specialist (neuroloog, kinderarts of kinderneuroloog) die aantoonbare affiniteit heeft met epilepsie en over aantoonbare kennis over en ervaring met epilepsie beschikt. Dit zou kunnen betekenen dat de arts:
 - zich tijdens de opleiding heeft gespecialiseerd in epilepsie;
 - jaarlijks nascholing volgt op het gebied van epilepsie;
 - samenwerkt met de EVN;
 - lid is van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie;
 - aan een (nog nader in te vullen) volumeregeling voldoet;
 - die gegevens bekend maakt over bovenstaande punten.
- b. De formele diagnose wordt op een gespecialiseerde poli gesteld, die:
 - beschikt over een basisteam: een in epilepsie gespecialiseerd medisch specialist (zie hierboven) en epilepsieconsulent;
 - toegang heeft tot uitgebreide diagnostische technieken;
 - beschikt over een breed netwerk;
 - transparant is over bovenstaande punten.
- c. De onderliggende oorzaak van de epilepsie wordt onderzocht.
- d. Het verloop van en de uitslagen naar aanleiding van het onderzoekstraject (het diagnostetraject) worden teruggekoppeld naar de persoon met epilepsie.
- e. Indien nodig, wordt zo snel mogelijk doorverwezen naar de gespecialiseerde epilepsiezorg.

Toelichting

Uit het onderzoek onder mensen met epilepsie komt naar voren dat sommige mensen met epilepsie een lang traject achter de rug hebben, voordat (eindelijk) de diagnose gesteld wordt. Sommige ouders geven aan niet serieus genomen te worden wanneer ze met de eerste klachten of aanvallen van hun kind bij de huisarts of specialist komen. Indien de deskundigheid over epilepsie bij zorgverleners verbetert, zou het onnodig lang wachten op de diagnose

kunnen worden voorkomen. Die deskundigheid moet duidelijk zichtbaar en vindbaar zijn voor mensen (patiënt en zorgverlener) in de vorm van geconcentreerde zorg. Bijvoorbeeld met een gespecialiseerde poli, de zogenoemde StartPoli Epilepsie (SPE). Het getuigt van goede kwaliteit van zorg wanneer een persoon met een vermoeden van epilepsie (via de Spoed Eisende Hulp (SEH), huisarts of een medisch specialist) wordt doorverwezen naar zo’n SPE voor verder diagnostisch onderzoek door de medisch specialist. Tijdens de diagnosefase, wordt de mens met epilepsie of in het geval van een kind, de ouders, gezien door de epilepsieconsulent. Er wordt duidelijke informatie gegeven over wat het diagnostetraject inhoudt en hoeveel tijd dat kost. De onderliggende oorzaak van de epilepsie wordt ook onderzocht tijdens de diagnosefase. Hierover wordt met de patiënt duidelijk gecommuniceerd. Nadat de diagnose is gesteld wordt de behandeling en eventuele coaching zo spoedig mogelijk ingezet.

2. Integrale benadering van epilepsie

In de behandeling wordt gestreefd naar een optimale integrale gezondheidstoestand. Dit betekent dat er naast de somatische aspecten ook aandacht is voor psychische en sociaal-maatschappelijke effecten van (de behandeling) epilepsie.

Toelichting

Een behandeling kan pas succesvol worden genoemd als ze ook streeft naar de optimale kwaliteit van leven en het verminderen van belemmeringen in het dagelijks functioneren die voortkomen uit de aandoening en de behandeling. Voor veel mensen met epilepsie zijn het niet alleen de epileptische aanvallen waardoor hun dagelijks en/of maatschappelijk functioneren wordt beperkt. Er komt veel meer bij kijken. Epilepsie kan een complexe aandoening zijn voor de mensen zelf. Er zal vanuit de zorg dan ook verder moeten worden gekeken dan alleen de somatische stoornis. Dit vraagt een andere benadering. De brede benadering vraagt een brede intake. Pas als alle relevante domeinen in kaart zijn gebracht, kan er voldoende inzicht zijn in de integrale gezondheidstoestand en kan zorg op maat worden geboden. Monitoring onder andere met gevalideerde meetinstrumenten is nodig om (aanvullende) behandeling en coaching vroegtijdig te kunnen starten, bij te stellen of te stoppen. Dit geldt ook voor mensen met epilepsie die aanvalsvrij zijn.

3. Het Individueel Zorgplan Epilepsie voldoet aan een aantal voorwaarden

Er wordt gewerkt aan de hand van een individueel zorg- en behandelplan, waarin het basisteam en de patiënt de volgende kernelementen vastleggen:

- a) somatische en psychologische inventarisatie (intake, monitoring);
- b) aanspreekpunt voor patiënt en verdeling van verantwoordelijkheden;
- c) doelen (professionele en persoonlijke);
- d) afspraken/stappenplan;
- e) wanneer welke informatie door wie wordt gegeven;
- f) taakverdeling (wie doet wat: zorgverleners en patiënt);
- g) evaluatiemomenten en eventueel bijstelling doelen en plannen.

Toelichting

Het zorgplan epilepsie is een hulpmiddel en instrument om de (somatisch, psychologisch en sociale) zorg voor mensen met epilepsie zo veel mogelijk en vroegtijdig te laten aansluiten bij de behoefte van de patiënt: om zorg op maat te kunnen bieden. Het werken met een zorgplan draagt bij aan een planmatige benadering van de zorg, biedt continu inzicht in het zorgtraject en maakt trajectbewaking en overdraagbaarheid tussen zorgverleners onderling beter mogelijk. De integrale benadering vereist een brede inventarisatie waarbij klachten, beperkingen en kwaliteit van leven op somatisch, psychologisch en sociaal-maatschappelijk vlak in kaart worden gebracht. Voor de inventarisatie van informatie kunnen gevalideerde vragenlijsten gebruikt worden die door de patiënt (en partner) of ouders zelf (online) thuis ingevuld worden. Helder moet zijn wie welke actie(s) voor zijn/haar rekening neemt (behandelaar, epilepsieconsulent, derden en (ouder van) patiënt), wie eindverantwoordelijk is en wie voor de patiënt aanspreekpunt is. De betreffende behandelaar is in ieder geval het aanspreekpunt voor de patiënt. Zorgverleners, in het bijzonder epilepsieconsulenten, zorgen voor voldoende begeleiding van de patiënt (en naasten) vanaf de start. Begeleiding is gericht op het zo veel mogelijk versterken van de patiënt en behoud of herwinnen van de eigen regie (zelfmanagement).

4. Omgeving betrekken bij zorg

De rol van de omgeving (zoals de partner bij volwassenen en de ouders bij kinderen met epilepsie) wordt erkend bij de behandeling van en zorg aan de persoon met epilepsie.

Toelichting

De rol van de partner (en mantelzorger) wordt erkend bij de behandeling van en de zorg aan de persoon met epilepsie. Er is oog voor de draagkracht van de (mantel)zorger. Zowel bij de intake als tijdens de behandeling kan de partner, als 'beschouwer' naast de patiënt, waardevolle informatie geven over de specifieke epilepsie(aanvallen), over de impact op het dagelijks leven en over de effec-

ten van de zorg op de epilepsie en de kwaliteit van leven. Vanwege de vaak onvermijdbare rol als partner-verzorger dient de coaching zich ook op deze naaste(n) te richten.

5. Continuïteit van medicatiebeleid

Continuïteit van het ingezette medicatiebeleid is van belang voor patiënten omdat:

- verandering kan leiden tot andere effectiviteit van de medicatie;
- verandering kan leiden tot verwarring.

Toelichting

Het getuigt van goede kwaliteit van zorg wanneer de behandeling bij succes zoveel mogelijk continuïteit kent. Wisselingen in de medicatie (substitutie) om andere dan medische redenen, wordt daarom afgeraden. Het is niet te voorspellen bij welke mensen met epilepsie een eventuele substitutie negatieve gevolgen heeft en bij welke niet. Hierom en vanwege de zeer dramatische gevolgen van het weer opnieuw krijgen of de toename van aanvallen of vanwege een mogelijke wisseling in het patroon van aanvallen is het voldoen aan deze kwaliteitseis zo belangrijk. Het getuigt ook van goede kwaliteit van zorg indien de ervaren (medicijn)klachten van de mens met epilepsie een centrale plek innemen in de behandeling en periodiek, op vaste momenten, onderwerp van gesprek zijn. De resultaten en conclusies worden vastgelegd in het Individueel Zorgplan Epilepsie.

6. Toegevoegde waarde Epilepsie Vereniging Nederland

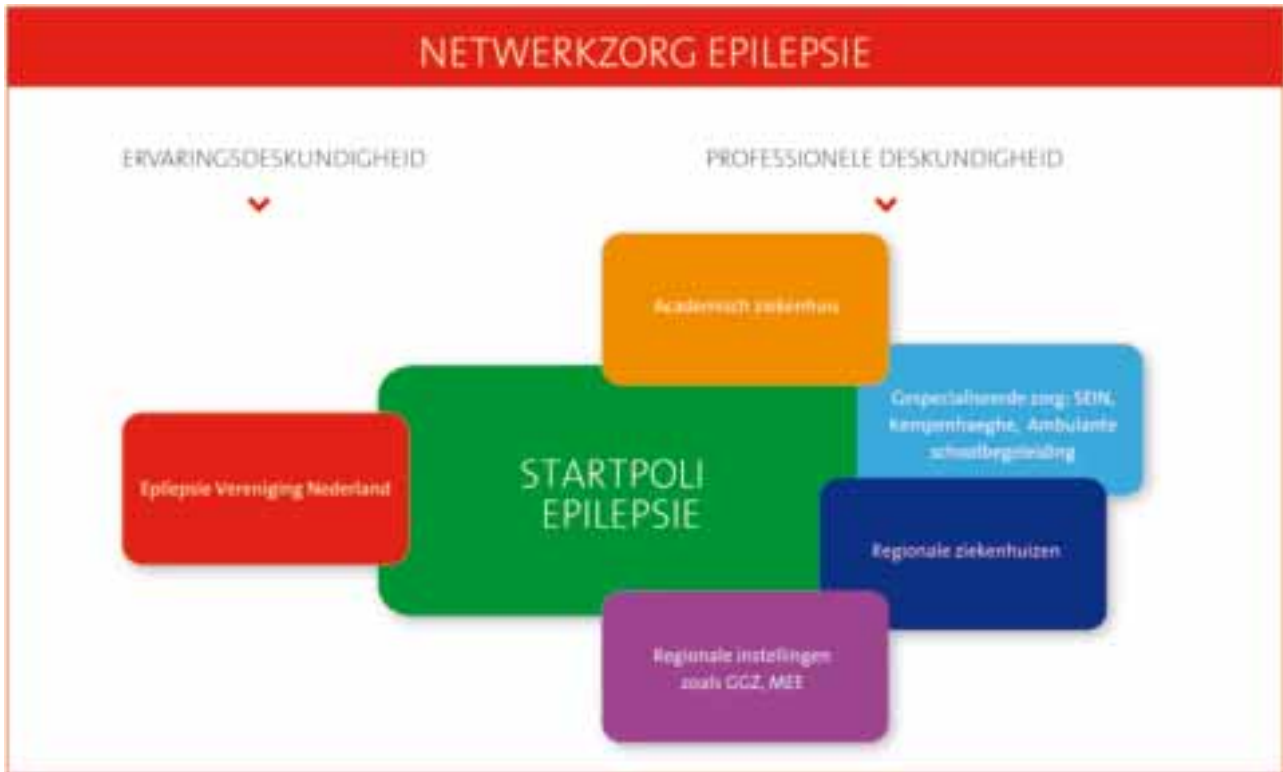
Het behandelteam wijst structureel op het bestaan en de toegevoegde waarde van de patiëntenorganisatie, met name op het gebied van het geven van betrouwbare informatie, het organiseren van lotgenotencontact, het uitwisselen van ervaringskennis en de belangenbehartiging.

Toelichting

Uit het onderzoek onder mensen met epilepsie blijkt dat ze het heel belangrijk vinden om in contact te komen met lotgenoten voor herkenning en erkenning en het uitwisselen van tips. De mens met epilepsie wordt door het behandelteam gewezen op het bestaan van patiëntenorganisaties en wat deze voor de patiënt kunnen betekenen op het gebied van onder andere informatie, advies, het uitwisselen van ervaringskennis en als belangenbehartiger. Het is aan te bevelen dat behandelaars en patiëntenorganisaties samenwerken op het gebied van voorlichting en belangenbehartiging.

StartPoli Epilepsie

Met het vaststellen van kwaliteitscriteria wil de EVN een volgende stap zetten om samen met de professionals te komen tot 'de beste zorg voor mensen met epilepsie'. Dat



Figuur 2 Netwerkworg epilepsie.

vereist verandering van het huidige traject van zorg, medewerking van de medisch en niet-medische professionals, die betrokken zijn bij de behandeling en een andere attitude van zowel professional als patiënt. Dat impliceert tevens dat er vroegtijdig door algemene en gespecialiseerde epilepsiezorg zorg verleend wordt, die elkaar aanvult. Dat houdt in dat algemene en gespecialiseerde zorg elkaar vinden: van 'eilandzorg' naar 'netwerkworg'.

De tekst in dit artikel is gebaseerd op de laatste concepttekst. Nadien zijn er nog tekstwijzigingen geweest. De definitieve tekst is na 2 juni te lezen op www.epilepsievereniging.nl.

Referenties

- Diagnose epilepsie, en dan ...? De Epilepsiegids voor 'starters' (2005) Epilepsie Vereniging Nederland, Ede.
- De epilepsieconsulent: onmisbare schakel in de zorg? Een evaluatiestudie onder patiënten en zorgverleners (2011) NIVEL, Utrecht.
- Heisen T, Tempels T (2007) Over de psychosociale impact van epilepsie: visie op een traject van integrale epilepsie-

- behandeling. Online gepubliceerd: www.meducatief.nl.
- Kwaliteitscriteria epilepsiezorg vanuit patiëntenperspectief. In opdracht van de Epilepsie Vereniging Nederland (2012) Het ondersteuningsburo, Amersfoort.
- Manifest Zelfmanagement Chronisch Zieken. Zelf managen, maar niet alleen... Pleidooi voor een nationale visie zelfmanagement door chronisch zieken (2010) Initiatiefgroep Zelfmanagement.
- Shackleton D (2002) Living with epilepsy: Long term prognosis and psychosocial outcomes. (Leiden, proefschrift 2002).
- Tempels T (2002) Kiezen doe je niet vanzelf. Notitie Epilepsie Vereniging Nederland.
- Tempels T, Heisen T (2006) Epilepsiebehandeling: geen toeval maar plan. Epilepsie 4(2):15.
- Visiedocument 'Goede zorg voor mensen met epilepsie < vanuit patiëntenperspectief' (2011) Epilepsie Vereniging Nederland, Ede.
- Visiedocument 'Zelfmanagement 2.0. Over zelfmanagement van de patiënt en wat ehealth daaraan kan bijdragen' (2010) Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie, Utrecht.

Vooraankondiging

Thema van het volgende, speciale septembernummer van Epilepsie

Epilepsiechirurgie

Door: Willy Renier (w.o.renier@kpnplanet.nl), emeritus hoogleraar Epileptologie en Paul Eling, Donderscentrum voor Cognitie, Radboud Universiteit Nijmegen.

Het Lennox-Gastaut syndroom

Uit de geschiedenis van de maligne kinderepilepsieën: het Lennox-Gastaut syndroom. In onze vorige bijdrage beschreven we dat naast het Ohtahara, West en Dravetsyndroom, nog een andere vorm van maligne kinderepilepsie voorkomt, het Lennox-Gastaut syndroom. Een bekend syndroom, maar hoe is dit beeld ontdekt en wie was Lennox?

Het Lennox-Gastaut syndroom

De kans op het krijgen van het Lennox-Gastaut Syndroom (LGS) is ongeveer 1 op 50.000 of 4 procent van alle kinderepilepsieën. LGS ontstaat tussen de leeftijd van achttien maanden en acht jaar en bestaat uit een epileptische encefalopathie met diffuse langzame piekgolven op het interictale EEG. Het klinische en EEG patroon is voor het eerst in 1939 als een aparte vorm van kinderepilepsie beschreven door William Gordon Lennox (1884-1960). Later werd deze aangevuld door Henri Gastaut (1915-1995). Dit gebeurde in de periode waarin het EEG apparaat ontwikkeld en verbeterd werd, onder andere door een medewerker van Lennox, de laborante Erna Leonardt en (haar latere man) de neuroloog Frederic Gibbs. Dankzij deze nieuwe techniek konden verschillende vormen van epilepsie beter afgebakend worden.

Elektroklinisch beeld

In 1939 beschreef Lennox samen met zijn collega Frederic Gibbs (1903-1992) een EEG patroon dat op het eerste gezicht enigszins deed denken aan het EEG van het reeds eerder door hen beschreven regelmatige, snelle 3 Hz piekgolfpatroon van de zuivere absence ('Petit Mal'), maar de piekgolven bleken veel langzamer te zijn (< 2,5 Hz). Vandaar de naam 'langzame piekgolf variant' of 'Petit Mal variant'. Later realiseerde Lennox zich dat de symptomen van die Petit Mal variant op het EEG totaal anders waren dan bij klassieke absences en in 1945 beschreef hij de typerende trias van symptomen die bij dit EEG patroon voorkomen: 1. vele en veelsoortige aanvallen, waarvan sommige nogal typisch zijn zoals de *drop attacks* (plotse valaanvallen), axiale tonische spasmen (strekaanvallen), en de atypische soms langdurige afwezigheden, 2. Het EEG wordt gekenmerkt door de interictale langzame piekgolf ontladingen, en 3. de mentale stilstand of regressie door de epileptische encefalopathie. In de 50 en 60-iger jaren vulde hij het klinisch- en EEG-beeld verder aan op basis van zijn ervaringen met 200 van deze kinderen. De encefalopathie is op het EEG zichtbaar in de vorm van een vertraagde achtergrondactiviteit. Deze kinderen hebben vaak een zowel convulsieve als nonconvulsieve status epilepticus, en ook gedragsproblemen.

Lennox was waarschijnlijk niet de eerste die deze vorm van epilepsie bij kinderen heeft beschreven. Samuel Auguste Tissot (1728-1797) beschrijft in zijn *Traité de l'épilepsie* (1770) een 11-jarige jongen, die vanaf de leeftijd van achttien maanden frequente epileptische aanvallen had, waaronder plots neervallen (*drop attacks*) en periodes met een verwaasde gelaatsuitdrukking (atypische absences), en het niet tot ontwikkeling komen van cognitieve functies (mentale retardatie). Lennox was echter wel de eerste die, nadat hij het kenmerkende EEG-patroon van de langzame piekgolf variant had beschreven, de link legde naar het klinische beeld en aldus deze klinisch-elektroencefalografische entiteit uitvoerig beschreef. Aanvankelijk vonden hij en Gibbs weinig erkenning (Dravet & Roger, 1988). Gastaut kon niet instemmen met het idee van Lennox over de oorzaak van de 'valaanvallen'. Gastaut was van mening dat het vallen kwam door te sterke myoclonische schokken ('petit mal jerks') en niet door atone aanvallen. Later stemde hij toch in met het idee van Lennox na uitgebreide observatie en simultane EEG registratie van atone valaanvallen. Het is de verdienste van Gastaut geweest om na enkele internationale workshops in Marseille, waar de deelnemers al hun patiëntenmateriaal inbrachten en bediscussieerden, een duidelijker definitie van het syndroom te presenteren (Gastaut et al., 1966). Hij stelde toen ook voor om het epilepsiesyndroom naar Lennox te vernoemen, maar alle deelnemers, inclusief Lennox's dochter, de neurofysiologe Margaret Lennox-Buchtal, vonden dat de naam van Gastaut er bij hoorde; zo ontstond de naam 'Lennox-Gastaut syndroom'.

Een korte biografie

William Lennox, geboren in Colorado Springs in 1884, studeerde af aan het *Colorado College* met de bedoeling uitgezonden te worden. Zijn ervaringen tijdens zijn verblijf van vier jaar in China legde hij vast in zijn Master's of Public Health thesis 'The health of Missionary Families in China: a Statistical Study' (1921). In China ontstond zijn interesse in epilepsie omdat een dochter van een vriend leed aan regelmatig terugkerende convulsies. Eenmaal terug in Amerika verbaasde hij zich over de geringe kennis van epilepsie, maar vooral ook de geringe belangstelling voor de klinische en sociale aspecten van de aandoening.

Op Harvard Medical School kreeg hij in 1922 een baan bij Stanley Cobb (1887-1968), die net zijn afdeling Neuro-pathologie had gereorganiseerd. Samen met Cobb deed hij onderzoek naar de suikerstofwisseling bij epilepsie, hielp Hallowel Davis en Walter Cannon bij de ontwikkeling en vooral de toepassing van het EEG, en werkte samen met Erna en Frederic Gibbs aan de beschrijving van de correlatie tussen EEG en epilepsievormen (Gibbs, 1961). Hij werkte vervolgens korte tijd op de neurologische afdeling van het Boston City Hospital, stapte over naar de afdeling psychiatrie, en vertrok in 1944 naar het Children's Hospital en richtte er de Seizure Unit op. Deze Unit werkte vanaf de start multidisciplinair, omdat Lennox vond dat epilepsie en de problemen die epilepsiepatiënten ondervonden veel te complex waren om door een solistisch werkende specialist te worden behandeld. De Unit was een model voor de programma's die later in de *Comprehensive Epilepsy Centers* of epilepsiecentra zijn ontwikkeld.

Naast zijn drukke werkzaamheden voor de patiëntenzorg, het onderwijs en het onderzoek van epilepsie, was hij van 1935 tot 1946 President van de *International League Against Epilepsy* en van 1945 tot 1950 Co-editor en later Editor-in-Chief van *Epilepsia*. Hij bleef actief tot zijn vierenzeventigste jaar. Samen met zijn dochter Margaret, die als neurofysiologe ook betrokken was bij het epilepsieonderzoek, schreef hij op het einde van zijn actieve leven nog zijn belangrijkste tweedelig boek 'Epilepsy and Related Disorders' (1960). Enkele maanden na het verschijnen van dit standaardwerk overleed hij.

Steun uit zijn omgeving

Al deze activiteiten waren slechts mogelijk door de steun en het organisatietalent van zijn vrouw, twee dochters en een fantastische secretaresse, want zelf wordt hij beschreven als een bescheiden, vriendelijke, correcte en gedreven, maar administratief minder georganiseerde man. Hij was ervan overtuigd dat alleen met samenwerking de strijd tegen epilepsie resultaten kon opleveren. Hij slaagde er in de vele Amerikaanse belangengroepen te laten samenwerken en versmelten zodat op het einde van zijn leven nog maar twee groepen bestonden: *The American Epilepsy Society* voor professionals en *The Epilepsy Federation of America* voor vrijwilligers en geïnteresseerden. Voor meer details zie het herinneringschrift van zijn leerling Cesare Lombroso (Lombroso et al., 1988).

Referenties

- Dravet Ch, Roger J (1988) *The Lennox-Gastaut syndrome: Historical aspects from 1966 to 1987*. In: *The Lennox-Gastaut Syndrome*. Niermeyer E, Degen R (eds) *The Lennox-Gastaut Syndrome*. Inc., New York.
- Gastaut H, Roger J, Soulayrol R et al. (1966) Childhood epileptic encephalopathy with diffuse slow spike waves (Otherwise known as "Petit Mal Variant" or Lennox Syndrome). *Epilepsia* 7:139-79.
- Gibbs FA (1961), William Gordon Lennox 1884-1960. *Epilepsia* 2:1-8.
- Lennox WG (1960) *Epilepsy and Related Disorders Vol. 2*. Little Brown & Company, Boston.
- Lombroso C. William G. Lennox (1988) A Remembrance. *Epilepsia* 29(2):S5-S14.

Proefschriftbesprekingen

Door: Walter Backes (w.backes@mumc.nl), radiologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum.

Het verbinden van de punten...

Functionele netwerken en cognitie bij epilepsie

Op 30 september 2011 promoveerde Mariëlle Vlooswijk cum laude op het proefschrift 'Connecting the dots: functional networks and cognition in chronic epilepsy'. Van het brede scala aan co-morbiditeiten die patiënten met epilepsie ondervinden worden de cognitieve klachten vaak als meest belastend aangeduid. Het proefschrift beschrijft de zoektocht naar de relatie tussen cognitieve problemen en netwerkeigenschappen.

Lange tijd was het onderzoek naar een mogelijke oorzaak van de cognitieve klachten gericht op de aanvalsemilogie.

Het bleek echter onwaarschijnlijk dat klinische factoren zoals de frequentie en ernst van de aanvallen het

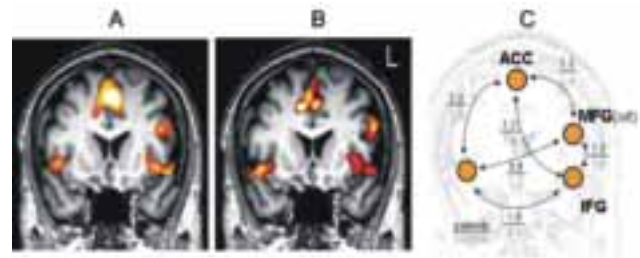
brede spectrum aan cognitieve klachten kon verklaren. Daarmee kwam de noodzaak om de eigenschappen van het neuronale substraat na te speuren op factoren die verband houden met de cognitieve co-morbiditeit. Dit is binnen de afdelingen Radiologie en Neurologie van het Maastricht Universitair Medisch Centrum en het epilepsiecentrum Kempenhaeghe een centraal en multidisciplinair onderzoeksthema.

Het netwerk

Om de werking van het cerebrale substraat te onderzoeken in termen van hersenactivatie is functionele MRI (fMRI) een veel gebruikte techniek. De vele studies die zich hiermee richten op veranderde functionele activatiepatronen laten zien dat het meestal niet één hersengebied is dat betrokken is bij de verstoorde cognitieve processen en dat vaak het activatiepatroon verschuift naar andere gebieden. Daaruit blijkt dat niet één geïsoleerd hersengebied, maar een hersennetwerk betrokken is bij cognitieve processen. In het proefschrift van Vlooswijk is voornamelijk gebruik gemaakt van analysetechnieken waarbij de zogenaamde functionele connectiviteit is vergeleken tussen patiënten met epilepsie en gezonde controles. Functionele connectiviteit tussen twee hersengebieden is gedefinieerd als de correlatie (dus gelijkenis) van de bijbehorende tijdspatronen van de activatieresponsies. Twee gebieden heten verbonden als de correlatie een zekere drempelwaarde overschrijdt. Een dergelijke analyse hoeft zich niet te beperken tot (door een taak) geactiveerde hersengebieden maar kan toegepast worden door het hele brein. Met behulp van graaftheorie (graaf is een tekening van een netwerk) kan vervolgens de organisatie van het globale brein worden geanalyseerd aan de hand van zogenaamde organisatiematen. De meest eenvoudige graafmaten zijn de padlengte die aangeeft hoeveel (kortste) stappen er gemiddeld nodig zijn om twee hersengebieden te verbinden. De clustering geeft de mate aan waarin het voorkomt dat buurgebieden ook onderling verbonden zijn (driehoeksconnecties). Kenmerkend voor een hersennetwerk zijn een korte padlengte en een relatief sterke clustering, wat gerealiseerd is door veel korte afstandsverbindingen en relatief weinig lange afstandsverbindingen: een zogenaamd *small-world* netwerk.

Functionele connectiviteit

In een studie naar lokalisatiegebonden (cryptogene) epilepsie bleken de activatiepatronen tussen patiënten en gezonde controles niet significant te verschillen voor taal- (figuur 1) of geheugentaken, ondanks dat de patiënten een duidelijke cognitieve achterstand hadden in beide cognitieve domeinen. Ook variaties



Figuur 1 De activatieverdeling van een expressieve taaltaak geeft een duidelijke netwerkorganisatie van de betrokken hersengebieden weer. Voor patiënten met lokalisatiegebonden epilepsie (A) en gezonde controles (B) blijkt dit activatiepatroon in hoge mate gelijkend. Echter de connectiviteitswaarden tussen de geactiveerde hersengebieden blijken systematisch lager in de epilepsiepatiënten met cognitieve achteruitgang in vergelijking met de controles (C). [N.B. IFG = inferieure frontale gyrus; ACC = anterieure cingulate cortex; MFG = middelste frontale gyrus].

in hippocampusvolumes konden de geheugenverschillen niet verklaren. Vervolgens werden de functionele connectiviteitswaarden vergeleken van een aantal geactiveerde hersengebieden. Uit de geheugenstudie, uitgevoerd voor patiënten zonder afwijking op de MRI, volgde dat de lagere functionele connectiviteit correleerde met een slechtere geheugenprestatie. Het sterkst bleek het verband tussen de verlaagde functionele connectiviteit en de aangedane taal functie in de patiënten. De graafanalyse maakte deze inzichten verder compleet door een afgenomen netwerkintegriteit (toegenomen padlengte en verminderde clustering) van het hele brein te tonen. Daarmee werd ook aangetoond dat het aangedane netwerk meer omvatte dan alleen de geactiveerde hersengebieden. De graafmaten bleken, naast de taal functie, ook te correleren met de gehele intellectuele achteruitgang in de patiënten. Het cognitief aangedane brein van patiënten met epilepsie bleek minder sterk functioneel verbonden clusters van hersengebieden te vertonen. Uit deze resultaten valt te begrijpen dat de cognitieve klachten zich niet alleen beperken tot specifieke taal- en geheugenfuncties, maar ook een breder spectrum aan cognitieve problemen kunnen omvatten.

Conclusie

De resultaten van dit proefschrift geven meer inzicht in de rol van de aangedane cerebrale netwerkfunctie bij de cognitieve achteruitgang van patiënten met epilepsie. Idealiter zou deze techniek in de toekomst ingezet kunnen worden om in een vroeg stadium van de behandeling te voorspellen welke patiënten at risk zijn voor het ontwikkelen van cognitieve problemen. Aan de hand van cerebrale netwerkeigenschappen kan dan mogelijk de optimale behandelingstrategie worden afgestemd.

8 - 13 juli 2012

6th Baltic Sea Summer School on Epilepsy

Locatie: Rostock, Duitsland

Informatie: www.epilepsiestiftung-wolf.de

14 - 25 juli 2010

10th International Course on Epilepsy - Management of Seizures and epilepsies among Neonates and Infants

Locatie: Venetië, Italië

Informatie: www.ilae.org

23 - 28 juli 2012

Dianalund Summer School on EEG and Epilepsy

Locatie: Dianalund, Denemarken

Informatie: www.ilae.org

12 - 18 augustus 2012

Second Advanced International Course: Clinical Epileptology

Locatie: Chengdu, Sichuan Provincie, China

Informatie: www.caoa-epilepsy.org

19 - 24 augustus 2012

Gordon Research Conference: Mechanisms of Epilepsy & Neuronal Synchronization

Locatie: Waterville Valley (NH), Verenigde Staten

Informatie: www.grc.org

19 - 22 september 2012

3rd International Symposium on Dietary Therapies for Epilepsy & Other Neurological Disorders: Family Day

Locatie: Bloomington (IL), Verenigde Staten

Informatie: www.epilepsy-chicago.org

28 september - 3 oktober 2012

21st International Epilepsy Symposia

Locatie: Cleveland (OH), Verenigde Staten

Informatie: www.clevelandclinicmeded.com

30 september - 4 oktober 2012

10th European Congress on Epileptology

Locatie: Londen, Groot-Brittannië

Informatie: www.epilepsylondon2012.org

6 - 7 oktober 2011

45th Annual Congress of the Japan Epilepsy Society

Locatie: Niigata, Japan

Informatie: square.umin.ac.jp

12 - 13 oktober 2012

25th ECNP – TEM Neurology 2012 – Epilepsy and Psychiatry

Locatie: Wenen, Oostenrijk

Informatie: www.ecnp.eu

26 - 28 oktober 2012

International Conference on Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME 2012)

Locatie: Den Haag

Informatie: www.juvenile-myoclonic-epilepsy.com

31 oktober - 2 november 2012

ESA Annual Scientific Meeting 2012

Locatie: Hobart, Tasmania, Australië

Informatie: sapmea.asn.au

14 - 17 november 2012

7th LACE

Locatie: Quito, Ecuador

Informatie: www.epilepsiaquito2012.org

30 november - 4 december 2012

66st Annual Meeting of the American Epilepsy Society

Locatie: San Diego (CA), Verenigde Staten

Informatie: www.aesnet.org

23 - 27 juni 2013

30th International Epilepsy Congress

Locatie: Montreal, Canada

Informatie: www.epilepsycongress.org

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

