

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Casuïstiek

Nervus vagus stimulatie bij medicijnresistente epilepsie | 3
Ilse Vosman en Gerard Hageman

Wetenschappelijk onderzoek

Antistoffen als oorzaak voor epilepsie | 6
Maarten Titulaer

Historische wetenswaardigheden

Het Montreal Neurological Institute, een historische plaats | 9
Paul Eling en Willy Renier

Verantwoorde epilepsiezorg

Transitiepolikliniek voor adolescenten met epilepsie | 11
Anton de Louw en Bert Aldenkamp

Proefschriftbesprekingen

Ontsteking en stimulatie | 15
Govert Hoogland

Combineer EEG en fMRI voor preoperatief onderzoek van lokalisatiegebonden epilepsie | 17
Pauly Ossenblok en Jan de Munck

Agenda | 20

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
Marian Majoie
Odile van Iersel, bladmanager

Redactieraad:

Eleonora Aronica, Lydia van de Berg,
Eva Brilstra, Renée Dabekaussen-
Spiering, Paul Eling, Anita Geertsema,
Loretta van Iterson, Richard Lazeron,
Olaf Schijns, Hans Stroink, Ton Tempels,
Roland Thijs, Mariëlle Vlooswijk,
Rob Voskuyl en Al de Weerd.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Bert Aldenkamp, Gerard Hageman,
Anton de Louw, Jan de Munck, Willy
Renier, Maarten Titulaer en Ilse Vosman.

Projectredactie:

Epilepsiefonds, 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 030 634 40 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

Het internationale epilepsiecongres werd dit jaar gehouden in Montreal. Een bijzondere stad, waar het Montreal Neurological Institute is gevestigd. Dit instituut is al tientallen jaren toonaangevend voor epilepsieonderzoek en dat op alle terreinen. Het programma van het congres stelde wat dat betreft dan ook niet teleur. Er was ruim aandacht voor de vernieuwingen ten tijde van onder andere Penfield en Wada. Dit werk is ook nu nog de richtlijn voor het epilepsiechirurgische handelen. Er waren sessies over onder meer dierexperimenteel en neuropsychologisch onderzoek en verschillende sessies over recent geïntroduceerde nieuwe methoden en technieken in het onderzoek naar epileptogenese. Wat leert dit alles: multidisciplinaire samenwerking geeft een belangrijke impuls aan het totale vakgebied en dat bewijst dit beroemde instituut nu al zo'n 80 jaar. Ook 'Epilepsie, periodiek voor professionals' is ieder kwartaal opnieuw het resultaat van de inzet van een multidisciplinaire redactie. Hopelijk kunt u dit waarderen.

Pauly Ossenblok
ossenblokpk@kempenhaeghe.nl

Door: Ilse Vosman (ivosman@sein.nl), verpleegkundige, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle en Gerard Hageman, neurologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

Nervus vagus stimulatie bij medicijnresistente epilepsie

In Nederland zijn op dit moment bijna duizend kinderen en volwassenen met medicijnresistente epilepsie behandeld met een nervus vagus stimulator. Er is nu meer dan tien jaar ervaring met deze methode van behandeling en deze ervaring is vastgelegd in het 'Handboek Nervus Vagus Stimulatie'. Aan de hand van twee casus wordt de rol van nervus vagus stimulatie in de dagelijkse praktijk beschreven.

Nadat meerdere internationale gerandomiseerde studies het effect hadden aangetoond van nervus vagus stimulatie (NVS) bij medicijnresistente epilepsie (Handforth et al., 1998) werden in Nederland vanaf 1996 (Sonnen & Scholtes, 1996) en later in 1999 en 2000 (Wagener-Schimmel et al., 2000) de eerste volwassen patiënten met deze methode behandeld. In deze periode werden ook kinderen met medicijnresistente epilepsie, vooral met het Lennox-Gastaut-syndroom, met NVS behandeld in Maastricht (Majoie et al., 2001). Er is daarna in 2002 een landelijke werkgroep opgericht om deze vorm van behandeling te implementeren in de reguliere epilepsiezorg voor patiënten die niet in aanmerking komen voor neuro-chirurgische resectie. De landelijke werkgroep is een samenwerkingsverband van de epilepsiecentra met neurologische en neurochirurgische centra verspreid over het land. In 2005 sloten ook de kinderneurologen zich hierbij aan en werd NVS voor kinderen ook landelijk mogelijk.

In Nederland zijn momenteel 940 epilepsiepatiënten met een nervus vagus (n.vagus) stimulator. NVS is een veilige behandelingsmethode, met een effect bij volwassenen overeenkomend met het effect van de nieuwe generatie anti-epileptica (Ardesch et al., 2007), waarbij het effect toeneemt in de eerste jaren. In een recente Nederlandse gerandomiseerde studie met een relatief korte follow-up werd bij kinderen weinig effect gezien (Klinkenberg et al., 2013), maar eerdere grote (maar niet gerandomiseerde) studies toonden wel positieve resultaten (Elliott et al., 2011). NVS was in eerste instantie alleen geïndiceerd bij partiële epilepsie, maar blijkt ook effectief bij gegeneraliseerde epilepsie (Englot et al., 2011).

Door de jaren heen zijn steeds meer professionals, verenigd in de landelijke werkgroep NVS, zich met deze behandeling bezig gaan houden. De werkgroep heeft

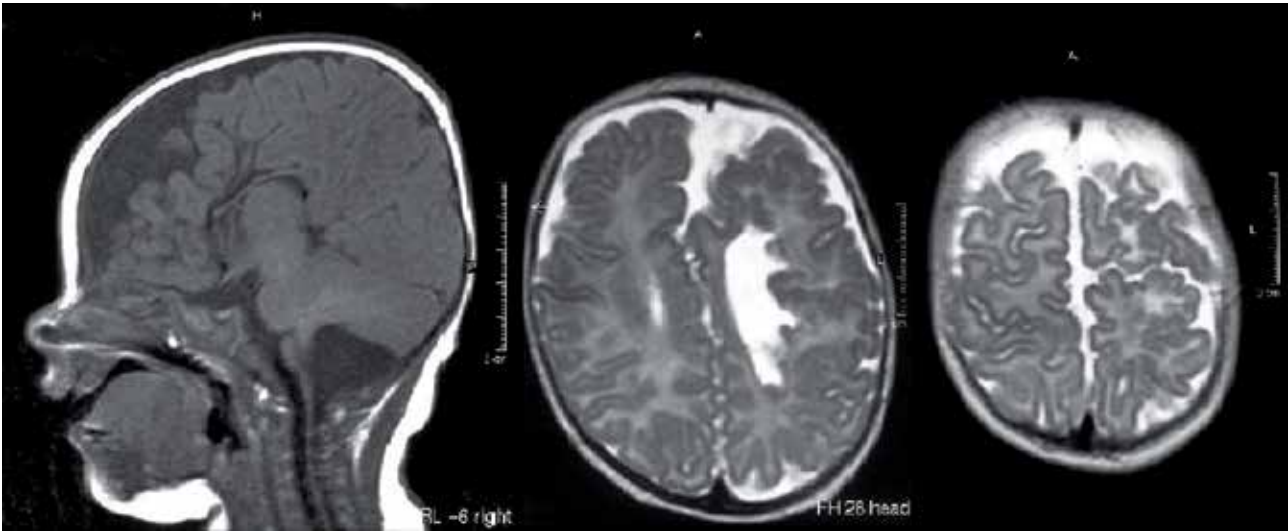
primair als doel de kwaliteit van de NVS-behandeling waar mogelijk te waarborgen of te verbeteren, en te functioneren als belangenbehartiger van de zorgverleners betrokken bij NVS. De klinische ervaring die inmiddels is opgedaan is vastgelegd in het 'Handboek NVS', waarin de verschillende aspecten van NVS-behandeling, van voorlichting tot het instellen van de stimulatieparameters, aan de orde komen. In dit artikel worden twee onderwerpen uit het handboek, waar regelmatig vragen over komen, nader belicht aan de hand van casuïstiek en adviezen. We hopen met dit artikel een bijdrage te leveren aan de dagelijkse NVS-praktijk.

Behandeling bij een verstandelijke beperking

Patiënte 1 is een meisje van 13 jaar, geboren na een zwangerschapsduur van 35,5 weken. Er lijkt aanvankelijk sprake van een normale ontwikkeling, maar na elf weken zijn er trekkingen in het rechterbeen, met in de dagen daarna vele kortdurende (enkele seconden) aanvallen met een flexiebeweging van het hoofd in combinatie met een asymmetrische tonische beweging van de extremiteiten, in series van vier tot tien aaneengesloten aanvallen. In de familie komen geen epilepsie of koortsstuipen voor.

Een EEG laat over de linker hemisfeer vrijwel continue epileptische activiteit zien. Een MRI-scan van de hersenen toont het beeld van een Aicardi-syndroom (figuur 1, pagina 4); de oogarts vindt daarbij passende chorioretinale afwijkingen met depigmentatie.

Er worden diverse anti-epileptica geprobeerd, maar er is sprake van een medicamenteus onbehandelbare epilepsie en in de jaren daarna wordt een ernstige psychomotorische retardatie, thoracolumbale scoliose en ernstige visusstoornis steeds duidelijker. Op de leeftijd van zes jaar heeft zij meerdere keren per dag, overwegend tonische, soms tonisch-clonische aanvallen. Zij wordt enkele keren per jaar op de kinderafdeling opgenomen met een moeilijk



Figuur 1 De MRI-scan van de hersenen op de leeftijd van drie maanden van patiënte 1 toont Corpus callosum agenesis, cerebellaire hypoplasie, schizis linker hemisfeer, migratiestoornis met heterotopiën uitgaande van linker zijventrikel, passend bij het Aicardi syndroom.

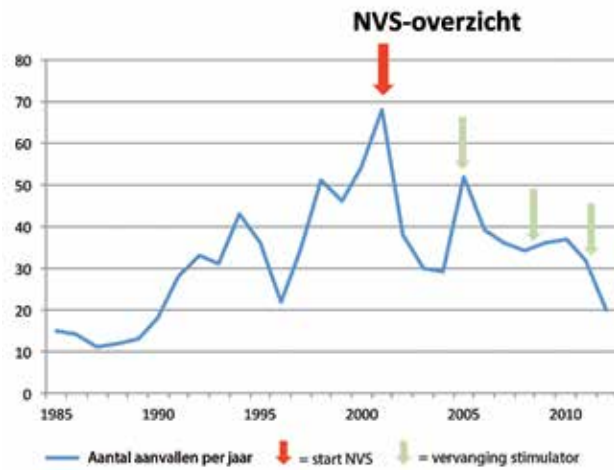
te couperen status epilepticus, ondanks Midazolam neusspray in de thuissituatie. Zij wordt besproken in de landelijke NVS kinderneurologie bespreking en krijgt op zevenjarige leeftijd een n.vagus stimulator. De outputstand wordt opgevoerd naar 1.50, later 2.00 mA, 30 seconde aan, 5 minuten uit. Hoewel de dagelijkse aanvallen blijven bestaan heeft zij sindsdien geen enkele status epilepticus meer gehad, met uitzondering van één keer, circa vijf jaar na implantatie; de batterij blijkt dan leeg en wordt vervangen. Daarnaast is zij eerder uit een aanval, minder suf postictaal, en heeft zij ook geen intranasale Midazolam meer nodig om uit haar aanvallen te komen.

NVS wordt bij kinderen met allerlei (syndromale) aandoeningen gebruikt zoals bij het Rett-syndroom, tubereuze sclerose, Dravet-syndroom en Lennox-Gastaut-syndroom (Elliot et al., 2011). Het is bekend dat NVS effectief kan zijn in de acute fase van een status epilepticus (met de magneet) en dat het aantal ziekenhuisopnamen vermindert, omdat er zich minder status epilepticus voordoen (Hemers et al., 2012). Ook bij volwassenen met een verstandelijke beperking wordt NVS steeds vaker toegepast. Over de effectiviteit bij deze doelgroep zijn in de literatuur weinig data bekend, maar praktijkervaring wijst uit dat de resultaten vergelijkbaar zijn met die van volwassenen zonder verstandelijke beperking. Vooral het effect van magneetstimulatie, waardoor aanvallen verkorten en minder coupeermedicatie nodig is, wordt bij deze doelgroep in de regel als zeer positief ervaren. Door de verstandelijke beperking kunnen er (praktische) problemen zijn die de keuze voor NVS bij deze doelgroep soms bemoeilijken. Goede voorlichting, afstemming tussen verwijzend centrum en implantatiecentrum en goede communicatie tussen professional en begeleiding/ouders zijn daarom zeker bij deze doelgroep voorwaarden om NVS-behandeling goed te laten verlopen.

Revisie van de stimulator

Patiënt 2 is een man van 59 jaar, met sinds zijn zestiende jaar lokalisatiegebonden epilepsie, wat zich uit in met name nachtelijke complex partiële aanvallen waarbij hij postictaal onrustig is, riskant gedrag vertoont en bedreigend kan zijn voor zichzelf en zijn omgeving. Er worden diverse anti-epileptica geprobeerd, maar de aanvalsfrequentie neemt in de loop van enkele jaren toe. Voor epilepsiechirurgie blijkt patiënt geen geschikte kandidaat. Vanaf 2001 krijgt hij een n.vagus stimulator, waarna de aanvalsfrequentie daalt van 68 naar 29 aanvallen per maand. In 2005 neemt echter de frequentie weer toe. Bij doormeten van de stimulator blijkt de batterij leeg te zijn en er vindt revisie plaats. Vanwege de hoge output (2.50 mA) bij *rapid cycling* is vervanging van de stimulator om de drie jaar nodig (figuur 2, pagina 5). Met regelmatige batterijcontroles, is daarna tijdig vervangen mogelijk en blijft de aanvalsfrequentie stabiel.

De pulsgenerator bevat een kleine batterij die, afhankelijk van de instellingen, een levensduur van drie tot twaalf jaar heeft. Nu NVS-behandeling langer wordt toegepast, wordt de groep patiënten waarvan de batterij leeg raakt groter. Regelmatig doormeten van de stimulator kan voorkomen dat de batterij onvoorzien leeg raakt, met als mogelijk gevolg dat het aanvalspatroon verslechtert of dat communicatie met de stimulator uiteindelijk niet meer mogelijk is. Revisie vindt plaats onder algehele narcose, waarbij de pocket in de borst opnieuw geopend wordt en de stimulator in zijn geheel wordt vervangen. Indien de patiënt een duidelijke responder is gebleken, is de keuze om de stimulator te vervangen gemakkelijk gemaakt. Er is echter ook een groep patiënten waarvan het onduidelijk is of en hoeveel effect de NVS-behandeling



Figuur 2 Weergegeven zijn de verandering van het aantal aanvallen per jaar na start van NVS en na vervanging van de de n.vagus stimulator.

heeft. Bijvoorbeeld omdat de patiënt de n.vagus stimulator al langere tijd heeft, er een aantal tussentijdse medicatieveranderingen hebben plaatsgevonden, of de aanvalsfrequentie en het algeheel functioneren van de patiënt niet goed zijn bijgehouden. Wat in een dergelijke situatie behulpzaam kan zijn is om de NVS, voordat de batterij aan het eind van de levensduur is, actief uit te zetten. Al naar gelang het effect van dit uitzetten op aanvalsbeeld en/of algeheel functioneren kan er een betere keuze voor al dan niet vervangen gemaakt worden. Voordeel van deze werkwijze is dat het moment van uitzetten bekend is (in tegenstelling tot langzaam leeg raken van de batterij) en dat de NVS bij verslechtering weer aangezet en opgehoogd kan worden.

Er zijn inmiddels verschillende modellen stimulators verkrijgbaar. Model 103 is kleiner dan model 102 en heeft een geavanceerdere software waardoor doormeten makkelijker en sneller gaat. Model 102 heeft echter een grotere batterijcapaciteit, wat in ieder geval bij een hoge output en hoge duty cycle minder vaak revisie betekent. Het meest recente model 105 combineert de software van een 103 model met de omvang en batterijcapaciteit van een 102 model. In geval van revisie is het goed om – in overleg

met de neurochirurg – te overwegen welk model stimulator het meest geschikt is, afhankelijk van instellingen en van patiëntkenmerken.

Referenties

- Ardesch JJ, Buschman HPJ, Wagener-Schimmel LJJC et al. (2007) Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: a long-term follow-up study. *Seizure* 16: 579-585.
- Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L et al. (2011) Vagus nerve stimulation for children with treatment resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatrics* 7: 491-500.
- Englot DJ, Chang EF, Auguste KI (2011) Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response, a review. *J Neurosurg* 115(6): 1248-55.
- Handforth A, De Giorgio CM, Schachter SC et al. (1998) Vagus nerve stimulation therapy for partial onset seizures: a randomized, active-control trial. *Neurology* 51:48-55.
- Hemers SL, Duh MS, Guérin A et al. (2012) Clinical outcomes, quality of life, and costs associated with implantation of vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *Europ J Paediatric Neurology* 16: 449-458.
- Klinkenberg S, Van den Bosch CNCJ, Majoie HJM et al. (2013) Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy- a randomized controlled trial. *European J Paediatric Neurology* 17: 82-90.
- Majoie HJM, Berfelo MW, Aldenkamp AP et al. (2001) Vagus nerve stimulation in children with therapy resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut syndrome. *J Clin Neurophysiol* 18: 419-428.
- Sonnen AEH, Scholtes FBJ (1996) Nervus vagus stimulatie. Resultaten van nervus vagus stimulatie als behandeling van epilepsie bij de mens. *Epilepsie Bulletin* 24: 76-82.
- Wagener-Schimmel LJJC, Hageman G, Van der Aa HE et al. (2001) N.Vagusstimulatie bij patiënten met medicatie resistente epilepsie. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 145: 2229-2234.

Wetenschappelijke vergadering van de landelijke werkgroep NVS

Op 3 oktober 2013 zal de jaarlijkse wetenschappelijke vergadering van de landelijke werkgroep NVS plaatsvinden in Kempenhaeghe te Heeze. Het programma wordt per e-mail naar de leden van de landelijke werkgroep verzonden en is daarnaast ook in te zien via de website www.epilepsieliga.nl (onder 'commissies'). Het 'Handboek NVS' is hier ook te raadplegen.

Antistoffen als oorzaak voor epilepsie

Recent zijn er verscheidene nieuwe behandelbare oorzaken van epilepsie als gevolg van een hersenontsteking ontdekt. Hoe vaak patiënten met epilepsie zonder aanvullende kenmerken van een hersenontsteking antistoffen hebben, is echter onbekend. Duidelijkheid hierover is echter wel gewenst gezien de mogelijke behandelconsequenties. In deze bijdrage zijn de ontwikkelingen, maar ook de onzekerheden op een rij gezet en wordt het onderzoek beschreven dat antwoord moet geven op de nog bestaande vragen.

In de afgelopen jaren zijn er verscheidene nieuwe auto-immuun hersenontstekingen (auto-immuun encefaliden) beschreven waarin epileptische aanvallen en status epilepticus, naast andere neuropsychiatrische symptomen zoals geheugenstoornissen, psychose en overmatige bewegingen, prominent en frequent aanwezig zijn (Lancaster et al., 2010). Deze ziekten komen voor bij patiënten van alle leeftijden, maar ook vaak bij jongeren. Patiënten met een dergelijk ziektebeeld kunnen ernstig ziek zijn, maar zijn meestal goed behandelbaar met immunotherapie (Titulaer et al., 2013).

Immunotherapie

De immunoreactie wordt veroorzaakt door antistoffen tegen eiwitten in de hersenen. Antistoffen tegen eiwitten in de hersenen zijn eerder beschreven; het verschil is dat de antistoffen in deze nieuw beschreven ziekten gericht zijn tegen eiwitten op de membraan van de neuronen. Deze eiwitten zijn betrokken bij signaaloverdracht en exciteerbaarheid (bijvoorbeeld de NMDA-receptor), de juiste structuur van de plekken voor signaaloverdracht (LGI1) of

clustering van ionkanalen (Caspr2). De antistoffen hebben aantoonbare effecten op de prikkelbaarheid en structuur van neuronen in een laboratorium-setting. Daarnaast kunnen de ziektebeelden worden nagebootst met medicijnen die aangrijpen op het eiwit waartegen de antistof zich richt. Zo kunnen de verschijnselen na toediening van ketamine lijken op NMDA-receptor encefalitis. Ook geven erfelijke aanpassingen in genen van deze eiwitten ziektebeelden die lijken op encefalitis. Mutaties in het gen dat codeert voor LGI1 veroorzaken bijvoorbeeld partiële epilepsie en doofheid bij mensen en zeer ernstige epilepsie in muizen (Fukata et al., 2010).

Hoe vaak veroorzaken antistoffen epilepsie?

Epileptische aanvallen kunnen het eerste of meest prominent aanwezige symptoom zijn van de immunoreactie die wordt veroorzaakt door antistoffen tegen eiwitten in de hersenen (tabel 1). De afgelopen jaren is er een groei geweest in het aantal publicaties over patiënten met voornamelijk of alleen epileptische aanvallen, danwel status epilepticus veroorzaakt door dergelijke antistoffen.

Antistof	Frequentie epilepsie (%)	Andere klinische symptomen
NMDA-receptor	70%	o.a. psychose, geheugenstoornissen, bewegingsstoornissen, coma
LGI1	> 90%	Limbische encefalitis, met geheugenverlies en frequent hyponatriemie
GABA(B)	> 95%	Limbische encefalitis
Caspr2	> 50%	Syndroom van Morvan met (limbische) encefalitis, neuromyotonie en autonome stoornissen
AMPA-receptor	ffi 40%	Limbische encefalitis
GAD	ffi 25%*	Limbische encefalitis, stiff-person syndrome, cerebellaire ataxie

Tabel 1 De frequentie van epilepsie in syndromen met recent beschreven antistoffen.

* In patiënten met neurologische klachten en GAD-antistoffen.

Omdat er, in ieder geval tot voor kort, meestal niet aan een immunologische oorzaak voor epilepsie werd gedacht, is het aannemelijk dat deze publicaties slechts een weer-gave zijn van het zogenaamde topje van de ijsberg. Het is echter onbekend hoe vaak een immuunreactie die wordt veroorzaakt door antistoffen tegen eiwitten in de hersenen daadwerkelijk voorkomt. Desondanks moet het belang van tijdige onderkenning niet worden onderschat, omdat de epilepsie die samenhangt met een immuunreactie vaak zeer moeilijk te behandelen is met anti-epileptische medicatie alleen. Behandeling met immuuntherapie is daarentegen vaak wel succesvol. Voor de patiënt is er dus veel te winnen.

Tot op heden zijn er twee onderzoeken geweest waarin de frequentie van het voorkomen van antistoffen in relatie met epilepsie adequaat werd geschat. In het eerste onderzoek werd de frequentie van bekende antistoffen in patiënten met langer bestaande of nieuw ontwikkelde epilepsie geschat. Er werden antistoffen gevonden in 11 procent van de patiënten (Brenner et al., 2013). Hoewel dit in eerste aanblik een grote studie betrof van 416 patiënten, is het aantal patiënten in deze studie met een onbekende oorzaak van de epilepsie relatief klein (176), terwijl dit juist de groep betreft waar de hoogste opbrengst verwacht mag worden. Een tweede, ook niet onbelangrijke, beperking is dat er alleen is gekeken naar bekende antistoffen, terwijl het niet gezegd is dat patiënten met epilepsie dezelfde antistoffen moeten hebben als patiënten met een encefalitis. De tweede studie betrof een analyse van samples van patiënten met status epilepticus verwezen voor antistofanalyse. In deze groep van 213 patiënten had 30 procent antistoffen tegen neuronale eiwitten (data nog niet gepubliceerd). Het nadeel van deze studie is uiteraard dat er een selectie is van patiënten met een hogere vooraf kans op antistoffen; er kan een specifieke reden zijn dat dit sample is ingestuurd voor analyse. Geen van deze studies geeft dus het definitieve antwoord op de vraag hoe vaak antistoffen in epilepsie voorkomen, maar het is niet onaannemelijk dat tussen de 10 en 30 procent van de patiënten met epilepsie met onbekende oorzaak veroorzaakt wordt door antistoffen tegen herseneiwitten.

Zijn alle gevonden antistoffen van belang?

Een belangrijke vraag is of alle gevonden antistoffen ook pathogeen zijn en bestreden kunnen worden met behulp van immuuntherapie. Voor de meeste nieuw beschreven antistoffen is een effect van immuuntherapie aangetoond *in vitro* en in patiënten en was immuunsuppressieve behandeling aangewezen. Dit gold voor NMDA-receptor antistoffen, maar ook voor antistoffen tegen de GABA(B)-receptor of de AMPA-receptor. Antistoffen tegen het spanningsafhankelijke kaliumkanaal (VGKC) werden in de jaren negentig al beschreven in relatie tot neuromyotonie,

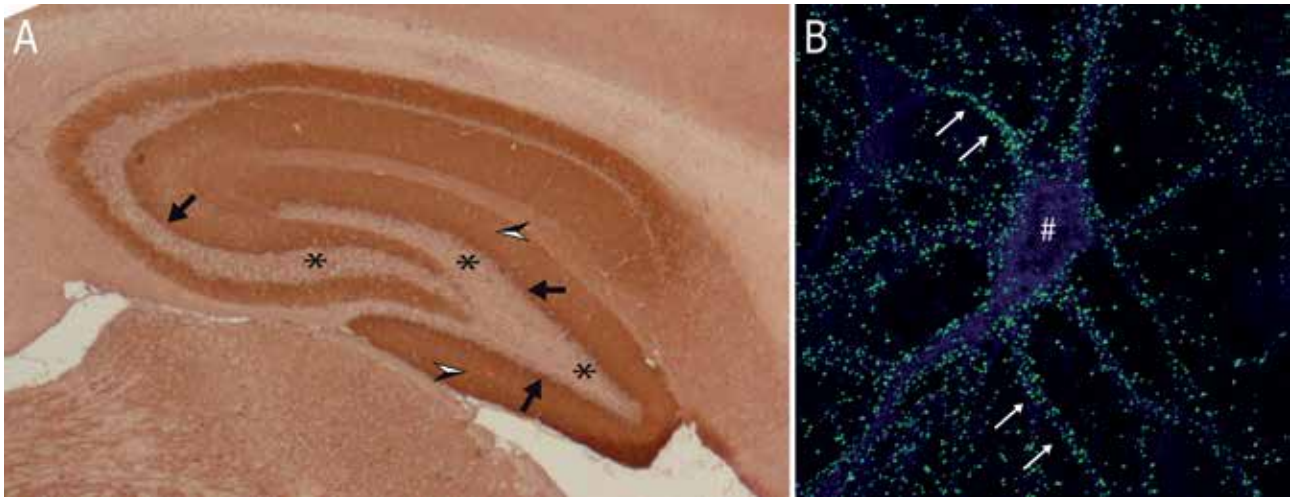
het syndroom van Morvan en limbische encefalitis. In 2010 bleek echter dat antistoffen tegen VGKC zelf nauwelijks bestaan, maar in feite uiteenvallen in patiënten met LGI1-antistoffen, Caspr2 antistoffen en een groep LGI1/Caspr2-negatieven (Lai et al., 2010; Irani et al., 2010). Voor encefalitis met LGI1- of Caspr2-antistoffen is een therapeutisch effect in patiënten aangetoond, en hoewel functionele testen nog niet gepubliceerd zijn, is een pathogeen effect zeer aannemelijk (eigen data, niet gepubliceerd). Of de patiënten uit de groep LGI1/Caspr2-negatieven, die positief reageren op de VGKC-test, daadwerkelijk antistoffen en een antistof-gemedieerde ziekte hebben, blijft vooralsnog onduidelijk. De waarde van een VGKC-positieve uitslag dient derhalve zorgvuldig te worden afgewogen.

Een andere, controversiële categorie publicaties bestaat uit beschrijvingen van kleine series patiënten met veelal temporaalkwabepilepsie en hoge titers anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antistoffen. GAD is een intracellulair eiwit en is dus geen makkelijk doelwit voor een antistof-gemedieerde respons; wel zijn er aanwijzingen dat GAD soms kortdurend op de celmembraan toegankelijk is tijdens het samensmelten van intracellulaire synapsblaasjes met de celwand (Lancaster & Dalmau, 2012). Samenvattend: er is beperkt anecdotisch bewijs voor een effect van immuuntherapie bij epilepsie met anti-GAD antistoffen, terwijl er ook beschrijvingen zijn van patiënten die in het geheel niet reageerden op immuunsuppressieve behandeling (Liimatainen & Peltola, 2012).

Antistoffen en epilepsie

Hoewel er in de afgelopen jaren verscheidene hoopgevende ontwikkelingen zijn geweest voor patiënten met epilepsie is het ook duidelijk dat er nog veel vragen onbeantwoord zijn. Met dit doel werd een onderzoek opgezet naar het voorkomen van antistoffen bij patiënten met epilepsie, de ACES (*Antibodies Causing Epilepsy Syndromes*) studie. De doelen van ACES zijn om de frequentie van bekende antistoffen te bepalen en nieuwe antistoffen te identificeren die epilepsie veroorzaken. Daarnaast moet het duidelijk worden welke vormen van epilepsie gerelateerd zijn aan de aanwezigheid van antistoffen. In het verlengde hiervan moet de ACES-studie aantonen of patiënten gebaat zijn bij immuuntherapie en zo ja, voor welke antistoffen dit geldt en of dit voor alle patiënten geldt.

In de ACES-studie zullen in de komende drie jaar ruim duizend patiënten (uit patiëntenpopulatie van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) en Kempenhaeghe) onderzocht worden met chronische focale epilepsie. Naast klinische gegevens en het verzoek om patiënten vanaf de zijlijn te mogen vervolgen, zal er eenmalig bloed worden afgenomen. Dit bloed zal worden gescreend op de



Figuur 1 Screening van bloedmonsters met (A) behulp van immunohistochemische aankleuring van rattenhersenen of (B) met kweken van levende hersencellen van ratten. (A) laat een sagittale dwarsdoorsnede van de hippocampus zien: er is specifieke aankleuring van de neuropil van de hippocampus (waar de zenuwuitlopers lopen) door serum met NMDA-receptor antistoffen. De aankleuring is afwezig in de kernen van de cel (*), terwijl deze van heel intens (zwarte pijlen) naar milder intens (pijlpunten) loopt. (B) Het aankleuringspatroon van levende rattenneuronen door CSF met LGI1-antistoffen laat ook zien dat de aankleuring aan het oppervlak van de zenuwuitlopers (witte pijlen) zit; de clusters van deze antistoffen aan het LGI1-eiwit kleuren groen; deze kleuring is afwezig binnenin de cel (in een latere fase van de proef is dit blauw gekeurd, #).

aanwezigheid van bestaande en nieuwe antistoffen met behulp van een kleuring op rattenhersenen en hersencellen van ratten in een petri-schaal (figuur 1). Deze testen zullen ook worden toegepast op bloed- en hersenvochtmonsters van patiënten met nieuw gediagnosticeerde epilepsie of status epilepticus die worden verwezen naar het Erasmus MC. Tezamen moet dit leiden tot de identificatie van nieuwe antistoffen die gerelateerd zijn aan epilepsie, waarbij we verwachten drie tot vijf nieuwe potentieel pathogene antistoffen te identificeren. Het tweede doel is om te komen tot duidelijke richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van deze antistof-gerelateerde aandoeningen.

De ACES-studie

Een ruime samenwerking is opgezet om de ACES-studie uit te voeren. De expertise en structuur van de Nederlandse epilepsiecentra bieden hiervoor een unieke mogelijkheid. Patiënten zullen worden geselecteerd, benaderd en gevolgd vanuit de epilepsiecentra SEIN (dr. Roland Thijs) en Kempenhaeghe (drs. Inge Gommans en dr. Marian Majoie). Het laboratoriumdeel van het onderzoek zal worden gecoördineerd vanuit het Erasmus MC (prof. Peter Sillevis Smitt en ondergetekende). Het onderzoek wordt gefinancierd met behulp van een subsidie van het Epilepsiefonds en mede mogelijk gemaakt door een Erasmus MC fellowship.

Referenties

Brenner T, Sills GJ, Hart Y et al. (2013) Prevalence of

neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia* Mar 6. doi: 10.1111/epi.12127. [Epub ahead of print]

Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T et al. (2010) Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(8):3799-3804.

Irani SR, Alexander S, Waters P et al. (2010) Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 133(9):2734-2748.

Lai M, Huijbers MG, Lancaster E et al. (2010) Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 9(8):776-785.

Lancaster E, Lai M, Peng X et al. (2010) Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 9(1):67-76.

Lancaster E, Dalmau J (2012) Neuronal antigens: pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nature Reviews Neurology* 8:380-390.

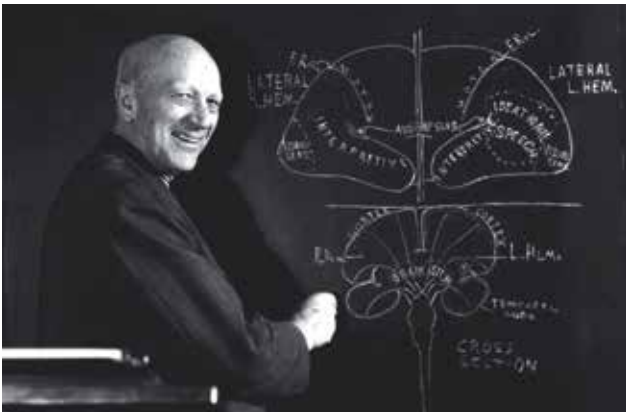
Liimatainen S, Peltola J (2012) Epilepsy associated with glutamic acid decarboxylase antibody (GADA). *Eur J Neurology* 19:799.

Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I et al. (2013) Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 12(2):157-165.

Door: Paul Eling (p.eling@donders.ru.nl), Radboud Universiteit Nijmegen, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Nijmegen en Willy Renier, emeritus hoogleraar epileptologie.

Het Montreal Neurological Institute, een historische plaats

Juni 2013 werd het 30e International Epilepsy Congress gehouden in Montreal, een van de beroemdste plekken in de geschiedenis van de epilepsie. Het Montreal Neurological Institute is nu bijna tachtig jaar oud en een belangrijk deel van zijn geschiedenis valt samen met leven en werken van Wilder Penfield, de oprichter van het instituut.



Figuur 1 Wilder 'the great teacher' Penfield.

Penfields instituut

Wilder Graves Penfield is geboren in 1891 in Spokane (VS) en overleed in 1976 in Montreal. Hij studeerde aan Princeton en ging vervolgens naar Oxford waar hij samenwerkte met onder meer Charles Sherrington (1857-1952) en William Osler (1849-1919). De graad van doctor kreeg hij van de Johns Hopkins universiteit. Hij heeft na zijn opleiding een studiereis gemaakt naar Spanje en Duitsland en gewerkt met vooraanstaande neurochirurgen zoals Harvey Cushing (1869-1939), Walter Dandy (1886-1946) en Otfried Foerster (1873-1941). Van Foerster leerde hij hoe hij met behulp van elektrische stimulatie de hersenschors in kaart kon brengen. Teruggekomen in Amerika werkte hij eerst in het Pennsylvanian Hospital in New York en verhuisde in 1928 met zijn trouwe collega, de neurochirurg William Cone (1897-1959), naar de McGill University en het Royal Victoria Hospital in Montreal. Penfield had een visie op hoe hij zijn werkplek wilde inrichten: allerlei disciplines moesten samenwerken, dat had hij geleerd op zijn internationale studiereis. Hij wilde een groot instituut waarmee hij het hele land, ja zelfs het continent, kon bedienen, zowel wat betreft gespecialiseerde neurologische zorg alsook door middel van opleiding. De McGill University had al in 1921 een

beroep gedaan op de Rockefeller Foundation voor het opzetten van het ziekenhuis en Penfield probeerde het nog eens. Na enkele mislukte pogingen kreeg hij in 1932 van de Rockefeller Foundation een bedrag van 1,2 miljoen dollar. In 1934 werd het Montreal Neurological Institute (MNI) geopend (Feindel, 1991;1992). Onder leiding van Penfield is het instituut uitgegroeid tot een topinstituut voor opleiding en onderzoek op het gebied van neurologie en vooral op het gebied van epilepsie. Hij heeft zijn levensverhaal opgetekend in het boek dat de titel draagt die bij zijn visie past: *No man alone* (Penfield, 1975).

Het MNI

In 1953 werd het instituut twee keer zo groot door de bouw van het J.W. McConnell Paviljoen. In 1978 werd het Penfield Paviljoen toegevoegd en in 1984 kwam het Webster Paviljoen er bij. Later volgden het Molson Paviljoen (1996), het Brain Tumour Research Centre (2002), de Clinical Research Unit (2002) en de North Wing (2010). Sinds 1954 hangt in de bestuurskamer een groot schilderij dat de titel draagt *The Advance of Neurology*. Het is geschilderd door Mary Filler, die als verpleegster in het instituut heeft gewerkt (figuur 2, pagina 10). Het instituut staat in Montreal bekend als *The Neuro*. Epilepsie is een van de bekendste onderzoeksterreinen maar het MNI heeft andere gerenommeerde onderzoeksafdelingen op gebieden, zoals imaging, cognitieve neurowetenschappen, neuroimmunologie, complexe neurale systemen en neuromusculaire stoornissen. Er werken momenteel meer dan 160 stafmedewerkers. In 2012 is het besluit genomen om het Montreal Neurological Hospital te verplaatsen naar de Glen Campus van het Montreal University Hospital Centre zodra dat gereed is.

Een bakermat van neurowetenschappen

Het instituut is altijd toonaangevend geweest. Penfields operatietechniek voor epilepsie staat bekend als de



Figuur 2 Het schilderij 'The Advance of Neurology' van Mary Filler uit 1954. Centraal op de afbeelding is de verpleegster afgebeeld met een patiënt en Penfield, zittend naast de patiënte, en Jasper, staand aan zijn zijde. Verder zijn een groot aantal bekende wetenschappers en artsen afgebeeld die van belang zijn geweest voor de neurologie.

'Montreal procedure': de patiënt werd lokaal verdoofd en bleef bij bewustzijn om tijdens de operatie met hem te communiceren en tests te kunnen uitvoeren. Penfield haalde in 1937 de Amerikaanse neurofysioloog Herbert Jasper naar het instituut en werkte met hem zo'n dertig jaar samen in een groot onderzoeksprogramma. De belangrijkste inzichten werden opgetekend in hun boek *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain* uit 1954. Het onderzoek richtte zich vervolgens op biochemische vraagstukken. De biochemicus Allan Elliott (1903-1986) richtte hier het eerste neurochemische laboratorium in en identificeerde in samenwerking met Ernst en Elisabeth Florey het gamma-aminoboterzuur als de eerste inhiberende neurotransmitter (Jasper, 1984). De Engelse neuropsycholoog Brenda Milner (geboren in 1918) kwam via de psycholoog Donald Hebb bij Penfield om patiënten met frontale en temporale tumoren en resecties neuropsychologisch te onderzoeken. Toen William Scoville de dramatisch verlopen ingreep bij Henry Molaison, had verricht, ging hij te rade bij Penfield die Milner stuurde om Molaison te onderzoeken. De rest van het verhaal is alom bekend (Eling, 2009). David Hubel (geboren 1926) kreeg bij Jasper zijn opleiding in de neurofysiologie en deed er zijn voordeel mee bij zijn onderzoek met Torsten Wiesel naar de reacties van individuele cellen in de visuele cortex. Zij ontvingen daarvoor de Nobelprijs in 1981. De ruimte ontbreekt om vele anderen te noemen zoals Theodore

Rasmussen (1910-2002), Pierre Gloor (1923-2003) en William Feindel (geb. 1918).

Tot slot

Het MNI als referentiecentrum voor epilepsie heeft zijn betekenis zeker nog niet verloren wat ook blijkt uit het feit dat de internationale bijeenkomst van epileptologen hier plaats vond. Ook Penfield's uitspraak 'Epilepsy, the great teacher' heeft nog altijd zijn waarde: wie zich verdiept in epilepsie leert als vanzelf ook veel over de vele (afwijkende) functies van de hersenen.

Referenties

- Eling P (2009) In memoriam. Henry Gustav Molaison ofwel HM (1926-2008). *Tijdschrift voor Neuropsychologie* 4:63-64.
- Feindel W (1991) The Montreal Neurological Institute. *J Neurosurg* 75:821-822.
- Feindel W (1992) Brain physiology at the Montreal Neurological Institute: some historical highlights. *J Clin Neurophysiol* 9:176-194
- Jasper H (1984) The Saga of K.A.C. Elliott and GABA. *Neurochemical Research* 9:449-460.
- Penfield W (1975) *No Man Alone: A Neurosurgeon's Life*. Boston: Little Brown.
- Penfield W, Jasper H (1954) *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston: Little Brown.

Per 1 januari 2013 is de Regeling eisen geschiktheid 2000 gewijzigd op het gebied van epilepsie en rijgeschiktheid.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

Door: Anton de Louw (louwa@kempenhaeghe.nl), neurologie en Bert Aldenkamp, gedragswetenschappelijke dienst, epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze.

Transitiepolikliniek voor adolescenten met epilepsie

Bij kinderen met epilepsie kunnen zich bij de overgang (transitie) naar volwassenheid tal van problemen voordoen. Hoewel er geen wetenschappelijk bewijs bestaat, zijn er aanwijzingen dat multidisciplinaire behandeling in een transitiepolikliniek kan leiden tot betere resultaten. In deze bijdrage wordt een pilotproject beschreven met 48 jongeren met epilepsie die in een transitiepolikliniek werden begeleid.

Bij het ouder wordende kind met epilepsie is er op enig moment sprake van een overgang (transitie) van een met name pediatriesch georiënteerd behandelteam naar een meestal solistisch werkende neuroloog of huisarts. Uit recente literatuur blijkt deze overgang vaak problematisch te verlopen. In een grote Canadese cohortstudie bij kinderen met een symptomatische gegeneraliseerde epilepsie met een follow-up van meer dan 20 jaar, wordt een percentage van slechts 5 procent met een positieve sociale uitkomst op de leeftijd van 25 jaar beschreven. Van de resterende 95 procent jongvolwassenen was 25 procent overleden en had 36 procent een refractaire epilepsie. Slechts 25 procent van de gehele studiepopulatie had ooit contact gehad met een 'volwassenen' neuroloog. Van de patiënten met een refractaire epilepsie had minder dan de helft ooit een recenter anti-epilepticum dan Depakine gehad (1). Gemiddeld hebben kinderen met epilepsie bij het volwassen worden een hogere kans op een slechtere sociale uitkomst dan kinderen met andere chronische aandoeningen. Met name patiënten met een slechte aanvalscontrole hebben een hoog risico, hoewel bij 60 procent van de patiënten met aanvrijvingsvrijheid ook een slechte sociale uitkomst wordt beschreven (Jalava et al., 1997).

Internationaal zijn verschillende (poli)klinieken voor adolescenten met epilepsie reeds van de grond gekomen, onder andere in Engeland en Canada, waarbij verschillende methodieken worden gebruikt (Appleton et al., 1997; Jurasek et al., 2010). In de studie van Appleton et al. (1997) werden 120 patiënten behandeld. Bij 10 procent werd de diagnose epilepsie verworpen en 22 procent van de patiënten werd met een inadequaat anti-epilepticum behandeld. De meest voorkomende problematiek betreft scholing, carrière en rijgeschiktheid. Daarnaast waren het stoppen of continueren van anti-epileptica, zwangerschap en anti-contraceptiva belangrijke thema's. Zeer recent verscheen een overzichtsartikel (Camfield & Camfield, 2011)

waarin verschillende methoden voor transitie worden beschreven):

- terugverwijzing naar huisarts;
- verwijzing naar perifere neuroloog;
- verwijzen naar epilepsie polikliniek;
- verwijzen naar revalidatie kliniek;
- transitie (poli)kliniek door kinderarts/neuroloog.

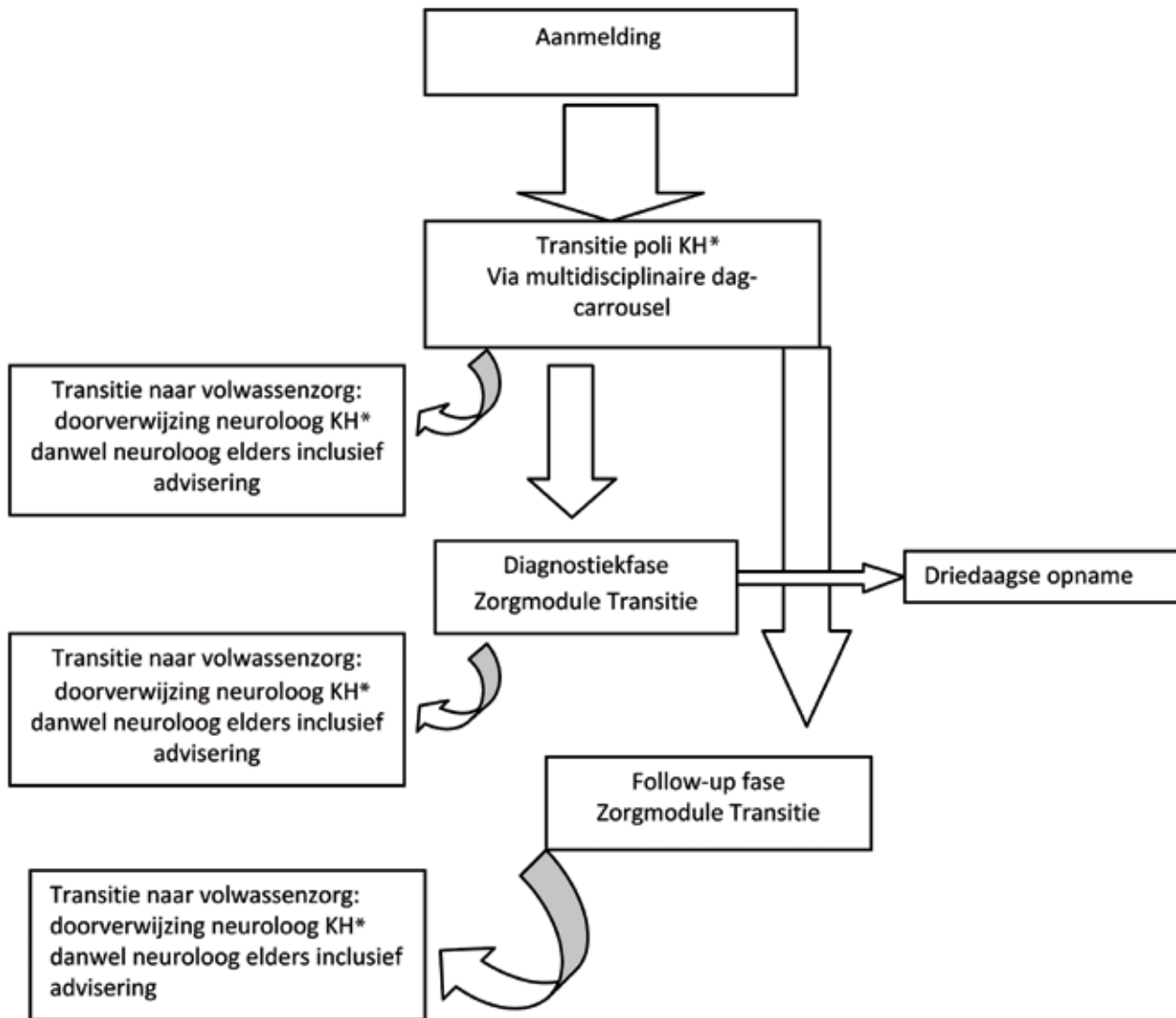
De eerste twee methoden zijn voor de meeste patiënten van toepassing, waarbij echter volgens de auteurs een gedegen kennis van of informatie over complexe multifactoriele aandoeningen ontbreekt.

Momenteel bestaat er geen wetenschappelijke evidentie voor positieve effecten van een transitiepolikliniek bij epilepsie. Behoudens enkele beschrijvende studies (Smith et al., 2002) zijn er geen vergelijkende studies verricht. Volgens *expert opinion* is er echter een goed onderbouwde reden voor het instellen van een transitie(polikliniek) voor adolescenten met epilepsie, met name op grond van de slechte sociale uitkomst (Appleton et al., 1997). De literatuur onderstreept de negatieve effecten van epilepsie op het psychosociaal functioneren, waarbij met name de transitieperiode als zeer belangrijke periode aangemerkt wordt en waarin gespecialiseerde ondersteuning, behandeling en begeleiding noodzakelijk blijkt.

Pilot transitie polikliniek

In epilepsiecentrum Kempenhaeghe werd recent een pilot project 'transitiepolikliniek' gestart. Patiënten die in aanmerking kwamen voor de transitiepoli waren adolescenten en jongvolwassenen van circa 16 jaar tot midden 20 met (chronische) epilepsie. Bovendien bestond het vermoeden dat er bijkomende cognitieve, emotionele, onderwijskundige of maatschappelijke problemen op zouden kunnen treden waardoor zelfredzaamheid, zelfverzorging en/of zelfstandigheid in het gedrang komen. Er kunnen bijvoorbeeld problemen zijn met dagelijkse verzorging, het leven

Flow chart Transitie poli en Zorgmodule Transitie



Figuur 1 Flow chart Transitiepoli en Zorgmodule Transitie.

* KH = Kempenhaeghe.

van alledag, de omgang met andere mensen, werk of school, vrije tijd en toekomstmogelijkheden.

De transitiepolikliniek begint met een dagcarrousel; jongere en ouders spreken een neuroloog en vervolgens een psycholoog (beiden met voldoende kennis van kindzorg én volwassenzorg), maatschappelijk werker en een onderwijspecialist. Direct aansluitend wordt in een multi-disciplinair overleg een advies geformuleerd dat met de jongere en ouders wordt besproken. Het totale tijdsbeslag voor patiënt en ouders is circa twee uur. Doel is het aanbieden van op maat gemaakte oplossingen voor transitieproblemen. Daarbij gaat het om trajecten van beperkte duur.

Een tussenstap kan diagnostiek zijn, met name om in de kritische periode niet uit te gaan van de bekende gegevens maar een nieuw snap-shot te maken van de medische en

de psychosociale problemen. Direct na de 'carrousel' of na een diagnostische fase vindt advisering, hulp bij verwijzing, eventueel korte begeleiding en follow-up of nazorg plaats. De soort nazorg is afhankelijk van de problemen van het individu. Dit geldt ook voor de begeleiding, die de vorm kan aannemen van arbeidstraining, hulp bij het vinden van geschikte (begeleide) huisvesting, psychologische ondersteuning of een beroepskeuzeadvies. In figuur 1 is een stroomdiagram van de transitie weergegeven.

Resultaten

In de pilotfase werden 48 jongeren met epilepsie behandeld op de transitiepoli (tabel 1, pagina 13). Van deze groep patiënten was ruim de helft reeds enige tijd aanvalsvrij met gebruik van anti-epileptica. Bij 20 procent van de jongere was er een dominant medische problematiek, bij 16 procent was deelname aan het arbeidsproces dominant en bij eveneens 16 procent was huisvesting het dominante thema.

Geslacht	m: 34, v: 14
Gemiddelde leeftijd	18.6
Gemiddeld intelligentieniveau	82.91
Epilepsie:	
- Symptomatische lokalisatie gebonden epilepsie	8
- Cryptogene lokalisatie gebonden epilepsie	32 (8 frontale epilepsie)
- Overige vormen van epilepsie (onder meer JME)	8
Aanvalsfrequentie:	
- Frequente aanvallen	6
- Infrequente aanvallen	16
- Aanvalsvrij (minimaal 1 jaar)	26 (2 na epilepsiechirurgie)
Wonen:	
- Begeleid wonen	2
- Thuis	46
School (hoogst behaalde niveau):	
- Speciaal onderwijs of SBO en VSO	12
- Vmbo	20
- Mbo	14
- Hbo	2
- (Berkenschutse of geschiedenis Berkenschutse)	11
- Rugzakbegeleiding vanuit Berkenschutse	11
Medicatie:	
- Wel anti-epileptica	47
- Geen anti-epileptica	1

Tabel 1 Resultaat van een pilotproject met 48 jongeren met epilepsie die in een transitiepolikliniek werden begeleid.

Bij dertig procent van de jongeren was er sprake van een problematische identiteitsontwikkeling met consequenties voor het sociale netwerk en het gezin. Deze thema's werden afzonderlijk maar ook in combinatie behandeld.

Als resultaat van de behandeling op de transitiepoli werd bij de helft van de patiënten de medicatie aangepast: bij vier jongeren werd de medicatie verhoogd of een ander anti-epilepticum voorgeschreven. De medicatie van 21 jongeren kon worden verlaagd waarvan bij tien jongeren de medicatie succesvol kon worden gestaakt. Begeleiding bij arbeids- en onderwijsvragen werd voor negentien jongeren opgestart variërend van een arbeidsadvies tot opstarten van een intensief begeleidingstraject. Ten aanzien van (toekomstige) huisvesting werd voor elf jongeren en hun ouders contact met het maatschappelijk werk geïnitieerd. Psychologische begeleiding van de jongeren en eventueel het gezin werd vijfmaal geadviseerd.

Daarnaast werd tevens vijfmaal ondersteuning van ouders geïnitieerd in verband met een moeizaam verlopend losmakingsproces.

Het transitietraject kon voor 65 procent van de jongeren succesvol worden afgesloten door verwijzing vanuit een tertiaire setting naar de tweede of eerste lijn. Daarbij werden jongeren vanuit een kind georiënteerde setting verwezen naar een volwassenen georiënteerde neuroloog. Uit een tevredenheidsonderzoek onder de patiënten die deelnamen aan de transitiepolikliniek en hun ouders bleek de satisfactie zeer groot te zijn.

De persona van de transitiepatiënt

Een 'persona' is een typering van de patiënt die verwezen wordt naar de transitiepoli. Uiteraard is dit beeld niet definitief, maar de uitkomst van de pilotfase die zeker door een aantal factoren vertekend zal zijn. In de pilotfase

was de patiënt veelal: man, 18 tot 21 jaar oud, met een beneden gemiddelde intelligentie, maximaal vmbo (voorbereidend middelbaar beroepsonderwijs) en gedurende een langere periode (cryptogene lokalisatiegebonden) epilepsie met een gemiddelde duur van ongeveer tien jaar. De jongere is inmiddels jarenlang aanvalsvrij maar wordt nog wel behandeld met anti-epileptica. Hij leeft veelal nog thuis en is daar volgens de principes van *learned helplessness* niet gewend om het heft zelf in handen te nemen, ook niet als het over de eigen toekomst gaat. Tijdens het eerste bezoek aan de transitiepoli wordt door de ouders vaak over de patiënt gesproken, waar hij bij zit. Dit betekent dat zonder gerichte hulp het risico groot is dat de transitieproblemen leiden tot problemen bij de maatschappelijke aansluiting van de jongere. De problemen en de resulterende follow-up zijn per individu verschillend. Echter, problematische toegang tot arbeid door cognitieve problemen als comorbiditeit bij de epilepsie en het daardoor aangetast onderwijs en (begeleid) wonen staan naast de noodzakelijke medische transitie op de voorgrond. Bij veel van de patiënten kan de medicatie gestaakt worden en is verdere follow-up mogelijk in de eerste of tweede lijn. Deze persona komt in grote lijnen overeen met de beschrijvingen van de typische transitiepatiënt in de literatuur.

Wat zijn de lessen?

Wat zijn de belangrijkste lessen die getrokken kunnen worden uit de pilotfase?

De transitie van patiënt naar niet-patiënt. Veel van de aangemelde patiënten (54 procent) zijn reeds jaren aanvalsvrij maar gebruiken nog steeds anti-epileptica. De transitiepoli is de gelegenheid bij uitstek om de medicatie systematisch(er) te evalueren. De patiënt komt in deze situatie in de gelegenheid zelf beslissingen te nemen. Bij veel van de jongeren blijkt het gezinssysteem de beperkende factor te zijn. Jongeren zelf kiezen vaker voor het staken van de medicatie en het 'achter zich laten' van de epilepsie. De transitie is hier van medisch naar sociaal, met als kernpunt het onttrekken van medicatie, en van verandering van controle door een specialist uit de derde lijn naar de eerste of tweede lijn.

Kritische 'check-up'. Bij veel van de patiënten is sprake van een monodisciplinaire tweedelijns begeleiding. De transitiepoli nodigt door zijn 'einde fase, nieuw begin' uit tot een kritische en multidisciplinaire evaluatie. Empowerment: de gesprekston is gericht op empowerment: de jongere wordt centraal gezet en diens verantwoordelijkheid voor sturing van diens eigen leven en toekomst wordt benadrukt. Voor veel gezinnen is dit een eyeopener, omdat men gewend is in het bijzijn van de patiënt met de arts over de patiënt te spreken.

Discussie

Tot op heden is er geen wetenschappelijke evidentie voor het nut van een transitiepolikliniek voor adolescenten met epilepsie. Volgens de *expert opinion* is er echter wel een dringende behoefte om de transitieperiode op een of andere manier te begeleiden (Jurasek et al., 2010). In epilepsiecentrum Kempenhaeghe werd een pilot transitiepolikliniek gestart bestaande uit een multidisciplinaire dag carousel met betrokkenheid van een neuroloog, psycholoog, maatschappelijk werkende en een onderwijsdeskundige. Deze transitiepolikliniek bleek in een duidelijke behoefte te voorzien. Er werd middels een kortdurende diagnostiek een *snapshot* van de meest belangrijke problematiek ten aanzien van medische transitie, arbeid, scholing en wonen te maken.

Middels een korte interventie door de discipline welke het beste aansloot op de geconstateerde problematiek werd het mogelijk om een belangrijk deel van de patiënten en hun sociale omgeving in transitie te brengen van een situatie als patiënt naar die van niet-patiënt. Transitie is echter niet in één moment te vangen maar strekt zich over enkele jaren uit, waarbij afhankelijk van de ontwikkeling verschillende thema's dominant kunnen zijn. De transitieproblematiek ontstaat in een vroege fase van de adolescentie waarbij mogelijk verschillende multi-disciplinaire *snap shots* gedurende enkele jaren een toegevoegde, en mogelijk preventieve, waarde kan hebben.

Ten aanzien van de effectiviteit van de transitiepolikliniek zal verder onderzoek moeten plaatsvinden waarbij met name zal worden gekeken naar de maatschappelijke consequenties van een problematisch verlopen transitie en naar kosten die daarmee samenhangen.

Referenties

- Appleton RE, Chadwick D, Sweeney A (1997) Managing the teenager with epilepsy: paediatric to adult care. *Seizure* (6)27-30.
- Camfield PR, Camfield C (2011) Transition to Adult Care for Children with Chronic Neurological Disorders. *Annals of Neurology* 69:437-444.
- Jalava M, Sillanpaa C, Camfield et al. (1997) Social adjustment and competence 35 years after onset of childhood epilepsy: a prospective controlled study. *Epilepsia* 38:708-715.
- Jurasek L, Ray L, Quigley D (2010) Development and implementation of an adolescent epilepsy transition clinic. *Journal of Neuroscience Nursing* 42 (4):181-189.
- Smith PEM, Myson V, Gibbon F (2002) A teenager epilepsy clinic: observational study. *European Journal of Neurology* 9:373-376.

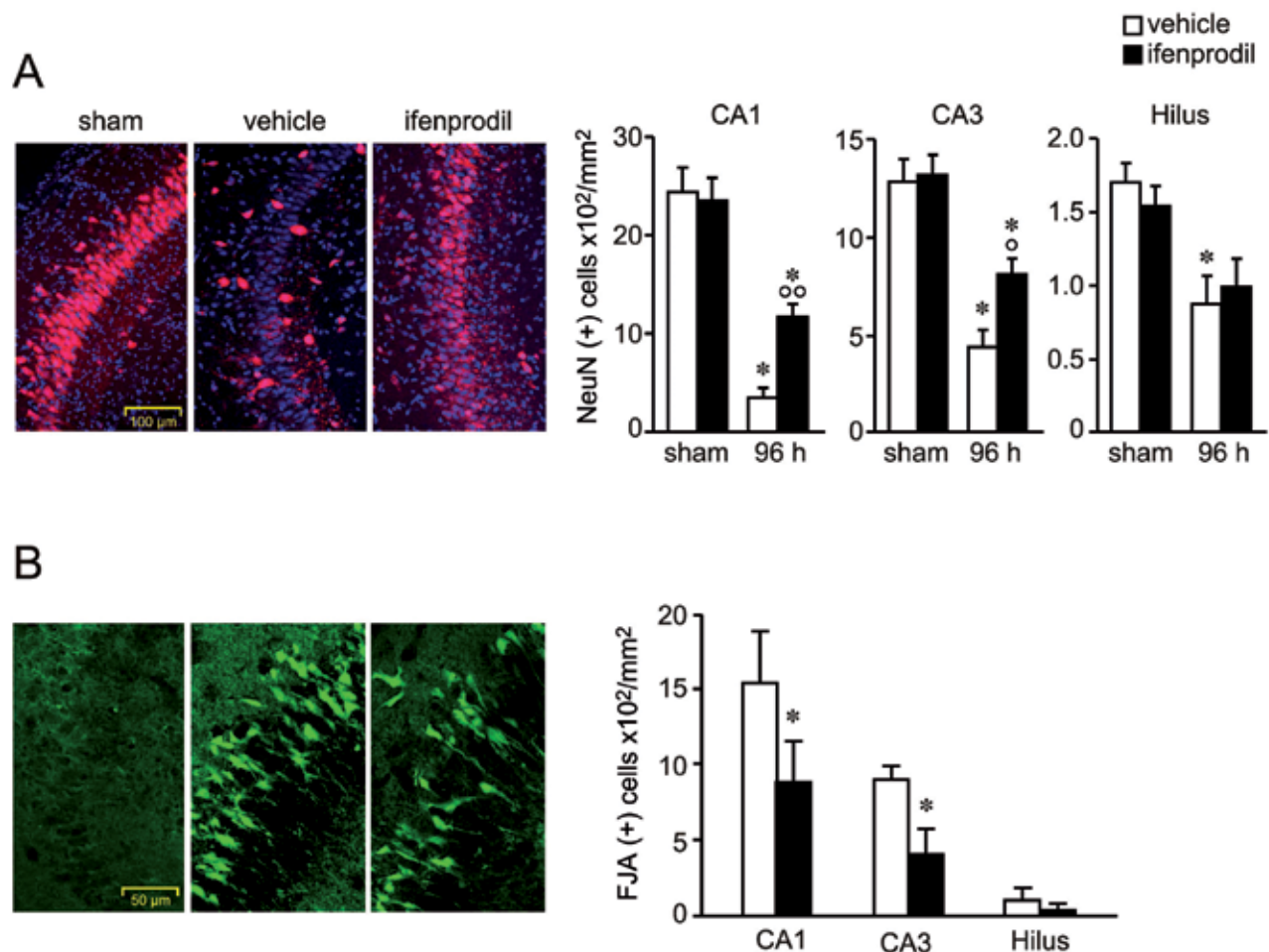
Ontsteking en stimulatie

Op 7 december 2012 promoveerde Marlien Aalbers aan de Universiteit Maastricht op het proefschrift 'Inflammation & Stimulation'¹. Aalbers onderzocht hersenweefsel van dieren en patiënten met epilepsie op aanwijzingen voor een ontsteking als onderliggend pathofysiologisch mechanisme. Als mogelijke behandeling hiervan is gekeken naar het effect van nervus vagus stimulatie op de concentratie van ontstekingsfactoren in het bloed.

Epilepsie gevolg van een ontsteking?

De laatste jaren worden steeds vaker studies gepubliceerd die concluderen dat een ontsteking in de hersenen een rol speelt bij het ontstaan en van chronische epilepsie. Het is echter onduidelijk in hoeverre de epilepsie zelf de ontstekingsreactie beïnvloedt en wat de relatie is tot andere

histopathologische veranderingen. Aalbers evalueerde in welke mate cytokine concentraties te relateren zijn aan hippocampus sclerose (HS) in patiënten met farmaco-resistente temporaalkwabepilepsie. Hiertoe werd met behulp van een multiplex assay de concentratie van twaalf cytokinen gemeten in hippocampale bipten van



Figuur 1A Immunohistochemische kleuring en kwantificering van neuronen (positief voor neuronale marker NeuN) in verschillende hippocampale subgebieden. Sham: ratten met een geïmplanteerde electrode, echter niet gestimuleerd. 96 h: vier dagen na status epilepticus. * $p < 0.01$ vs sham; $^{\circ}p < 0.05$; $^{\circ\circ}p < 0.01$ vs vehicle-96h.

Figuur B Fluoro-Jade kleuring (neurodegeneratie) en kwantificering vier dagen na status epilepticus. Sham ratten bevatten geen Fluoro-Jade positieve cellen en worden daarom niet getoond. * $p < 0.05$ vs vehicle-96 h.

¹ Promotores: prof. dr. J.S.H. Vles en prof. dr. M. De Baets, co-promotores: dr. G. Hoogland en dr. H.J.M. Majoie.

patiënten met en zonder HS. Er werd geen verschil tussen beide groepen gevonden. Vervolgens werd een vergelijkbare studie uitgevoerd in het amygdala kindling model, een diermodel voor epilepsie zonder ernstig neuronaal cel verlies. Ook hierin vond ze geen verschil tussen hippocampale cytokine concentraties van gekindelde en controle dieren. In de hippocampus van de gekindelde dieren werd ook geen microglia activatie en verhoogde NMDA-receptor fosforylatie (onderdeel van cytokine-gemedieerde activatie) gevonden. Deze resultaten suggereren dat er in dit model geen (totale) ontsteking is in de hippocampus. De aanwezigheid van een ontsteking in de hersenen lijkt hiermee geen absolute vereiste voor het ontstaan van epilepsie.

NMDA-receptoren als aangrijpingspunt

De mate van NMDA-receptor fosforylering werd verder onderzocht in een model voor status epilepticus. De fosforylatie nam direct na de status epilepticus toe, daalde tijdens de epileptogenese fase en nam weer toe in de daaropvolgende chronische fase waarin spontane epileptische aanvallen optreden. Tijdens de epileptogenese fase bleek de NMDA-receptor zich in toenemende mate extrasynaptisch te bevinden. Deze verandering speelt mogelijk een rol in de pathofysiologie, omdat de synaptische locatie de functie van de receptor bepaalt. Door deze receptoren tijdens de epileptogenese fase farmacologisch te blokkeren, kon het verlies van hippocampale neuronen significant worden verminderd. Uit figuur 1 (pagina 15) blijkt dat de NMDA-receptor antagonist ifenprodil toegediend tijdens de epileptogenese fase in het status epilepticus model werkt neuroprotectief. De extrasynaptisch NMDA-receptoren zijn dus een potentieel aangrijpingspunt voor neuroprotectie na hersenletsel (Frasca et al., 2011).

NVS en cytokine concentraties

In het tweede deel van het proefschrift werd de invloed van nervus vagus stimulatie (NVS) op cytokine concentraties in het plasma van patiënten met epilepsie onderzocht.

Er wordt verondersteld dat de anti-inflammatoire functies van de nervus vagus voor een deel het gunstige effect van NVS op epilepsie verklaren. Uit deze eerste geblindeerde en gerandomiseerde studie naar het anti-epileptisch effect van NVS bij kinderen met therapieresistente epilepsie bleek dat er geen verschil was in ernst van de aanvallen en aanvalsfrequentie tussen patiënten die high output (actieve) NVS en low output (sham) NVS ontvingen (Klinkenberg et al., 2012). Ook interictale plasmaconcentraties van IL-1, IL-6 en IL-10 verschilden niet tussen kinderen die high en low output stimulatie ontvingen. Wel waren lage baseline IL-6 plasmaconcentraties geassocieerd met een grotere reductie in het aantal aanvallen (Aalbers et al., 2012).

Conclusie

Epilepsie gaat niet altijd gepaard met een ontsteking in de hersenen. Verandering van de lokalisatie van de NMDA-receptor lijkt echter wel een belangrijke rol te spelen in de epileptogenese en vormt daarmee een nieuw therapeutisch aangrijpingspunt. Behandeling van epilepsie met NVS leidt niet tot een verandering van cytokine concentraties in plasma. Baseline cytokine concentraties kunnen wel het effect van NVS voorspellen en kunnen hiermee mogelijk in de toekomst bijdragen tot een betere selectie van patiënten voor deze behandeling.

Referenties

- Aalbers MW, Klinkenberg S, Rijkers K et al. (2012) The effects of vagus nerve stimulation on pro- and anti-inflammatory cytokines in children with refractory epilepsy: an exploratory study. *Neuroimmunomodulation* 19:352-358.
- Frasca A, Aalbers M, Frigerio F et al. (2011) Misplaced NMDA receptors in epileptogenesis contribute to excitotoxicity. *Neurobiol Dis* 43:507-515.
- Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JS et al. (2012) Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 54:855-861.

In actie voor mensen met epilepsie: 'De Tegenaanval'

**DE TEGEN
AANVAL**

De Tegenaanval is een initiatief waarbinnen iedereen, op zijn eigen manier acties kan starten om geld in te zamelen voor het Epilepsiefonds. 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 Jorn van der Ent op 030 634 40 63 of mailen naar info@detegenaanval.nl.

Door: Pauly Ossenblok (ossenblok@kempenhaeghe.nl), klinische fysica, epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze en Jan de Munck, fysica en medische technologie, VU medisch centrum, Amsterdam.

Combineer EEG en fMRI voor preoperatief onderzoek van lokalisatiegebonden epilepsie

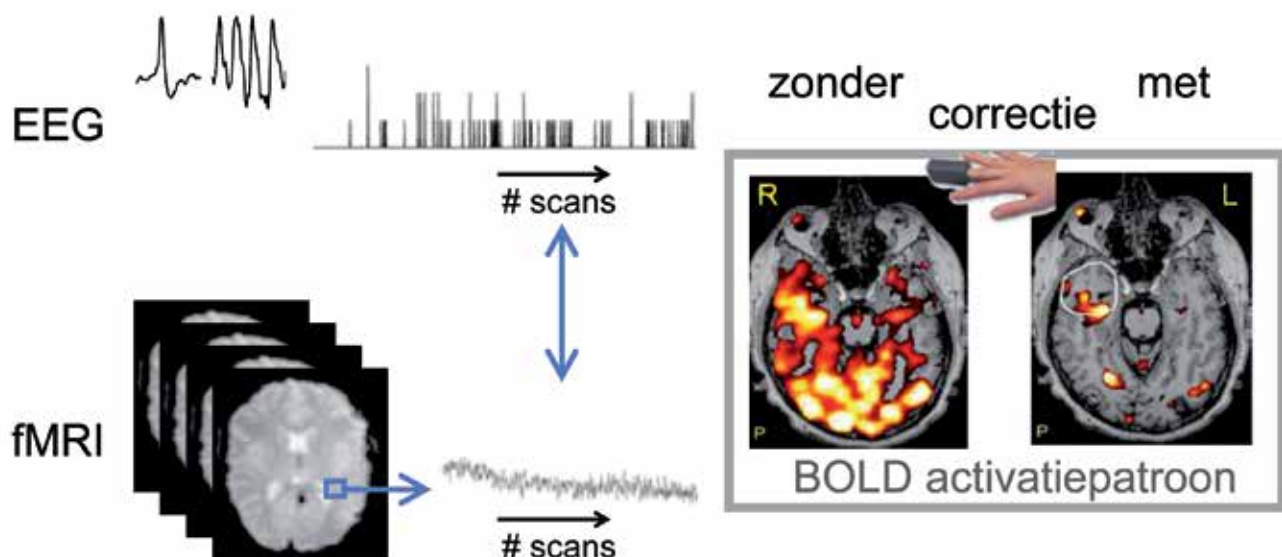
Op 10 januari 2013 promoveerde Petra van Houdt op het proefschrift 'Simultaneous EEG and functional MRI: A non-invasive tool in the presurgical evaluation of focal epilepsy'¹ aan de Vrije Universiteit van Amsterdam. De combinatie van EEG en functionele MRI voorspelt de oorsprong en het spreidingspatroon van de epileptische ontladingen (het zogenaamde epileptische netwerk). Uit de overeenkomst met intracraniëel onderzoek en met de uitkomst van de operatie blijkt dat deze techniek van belang is voor de prechirurgische diagnostiek van epilepsie.

In het EEG zijn epileptische ontladingen zichtbaar, ook als er geen klinische verschijnselen zijn, zoals bij een epileptische aanval. Door het EEG te meten tijdens het registreren van functionele MRI (EEG-fMRI) kan met een hoge spatiële resolutie worden vastgelegd welke hersengebieden actief zijn tijdens het optreden van deze ontladingen. fMRI meet echter een verandering in oxygenatie van het bloed en is daarom een indirecte maat van neuronale activiteit die sterk wordt beïnvloed door bewegings- en fysiologische artefacten als gevolg van ademhaling en

hartslag. In dit proefschrift worden methoden beschreven die werden ontwikkeld om te corrigeren voor dergelijke artefacten. Vervolgens wordt aangetoond dat het resultaat, het fMRI-beeld dat correleert met de epileptische ontladingen in het EEG, overeenstemt met de resultaten van intracraniëel onderzoek.

De relatie met epilepsie

Het activatiepatroon dat wordt verkregen met behulp van het zogenaamde *General Linear Model* (GLM) is een weergave



Figuur 1 Op basis van epileptische ontladingen in het EEG wordt een dichtheidsfunctie gecreëerd (links boven). Deze functie wordt gecorrigeerd met het fMRI signaal dat per voxel wordt gemeten (links onder). Het resultaat hiervan is het BOLD (Blood Oxygen Level Dependent) activatiepatroon, dat hier is weergegeven vóór en na correctie voor fysiologische artefacten (rechts).

¹ De promotoren van dit onderzoek waren prof. dr. ir. R. Verdaasdonk (VUmc) en prof. dr. P. Boon (Kempenhaeghe) en de co-promotoren waren dr. P.P.W. Ossenblok (Kempenhaeghe) en dr. J.C. de Munck (VUmc).

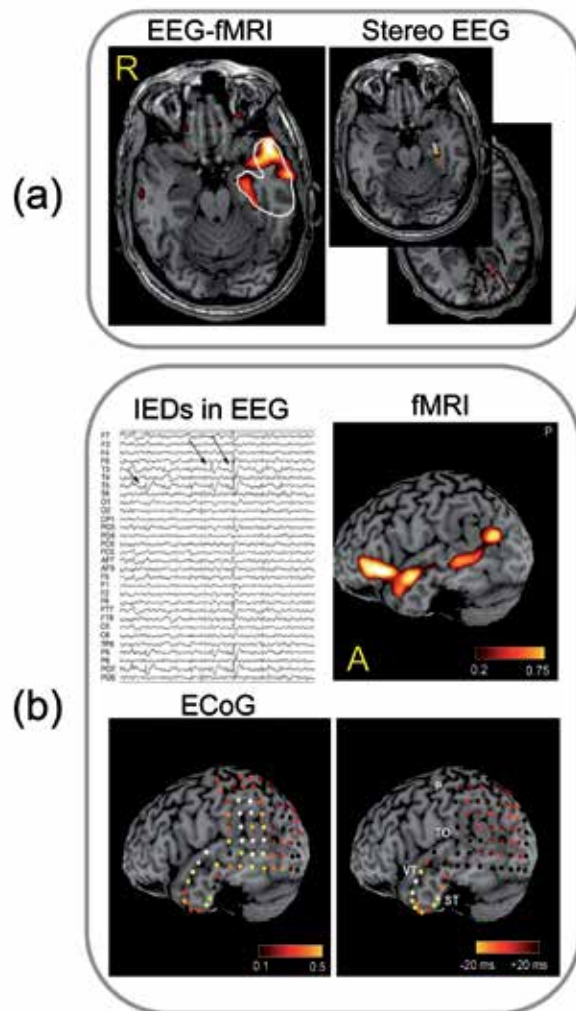
van de relatie tussen het optreden van de epileptische ontladingen tijdens het scannen (de *predictors*) en de fMRI-beelden, zoals weergegeven in figuur 1 (pagina 17). Voor de interpretatie van de fMRI-data in relatie met de epilepsie van de patiënt is het van belang dat er wordt gecorrigeerd voor het effect van ademhaling en hartslag. Petra van Houdt heeft laten zien dat variatie in de piek-piek waarde van de amplitude van het puls oximetrie signaal (VIPH), bijvoorbeeld door een minder regelmatige ademhaling, verantwoordelijk is voor een diffuus activatiepatroon (Van Houdt et al., 2010a). Hiervoor kan worden gecorrigeerd door de piek-piek waarde van dit signaal toe te voegen als *confounder* aan het GLM. Het puls oximetrie signaal, dat als extra sensor is toegevoegd aan elke MR-scanner, geeft overigens ook meteen de frequentie van de hartslag weer. Ook deze variatie wordt toegevoegd als *confounder* in het GLM. Uit figuur 1 (pagina 17, deel rechts) blijkt dat het activatiepatroon na correctie voor de VIPH correspondeert met een rechts temporaal epileptisch focus.

Overeenstemming met invasief EEG?

De aanname in dit onderzoek was dat het fMRI-patroon een goede voorspeller is van oorsprong en spreidingspatroon van de epileptiforme ontladingen in het EEG. Dit werd geverifieerd door analyse van invasieve EEG data bij 21 patiënten gemeten met diepte elektroden (n=5) of met een elektrodengrid (n=16) waarbij eenzelfde benadering werd gevolgd als bij de analyse van de fMRI-data. In beide gevallen werd er een correlatiepatroon berekend dat een weergave is van de activatie gedurende het begin en de spreiding van de epileptische ontladingen (figuur 2). EEG-fMRI blijkt vooral een toegevoegde waarde te hebben indien de epilepsie van de patiënt wordt gekenmerkt door activatie van meer diep gelegen (limbische) en/of multifocale hersengebieden en is daarom zeer geschikt voor planning van diepte elektroden (Van Houdt et al., 2012). Dit is geïllustreerd in figuur 2a, waar het correlatiepatroon van zowel fMRI als stereo EEG significante activatie vertoont ter plaatse van de hippocampus. Uit het EEG-fMRI van de patiënten die een elektrodengrid kregen bleek dat er een overlap was van het BOLD activatiepatroon met het elektrocuticografisch vastgelegde aanvalsbegint en met het geresecteerde gebied bij, respectievelijk, 83 procent en 93 procent van deze patiënten (Van Houdt et al., 2013). Een voorbeeld is weergegeven in figuur 2b.

fMRI zonder EEG

De sensitiviteit van EEG-fMRI is sterk afhankelijk van het aantal epileptische ontladingen in het EEG. Als er geen of weinig epileptische ontladingen worden gemeten is de uitkomst van het GLM niet betrouwbaar (Van Houdt et al., 2010b). Er werd onderzocht of een zogenaamde datagestuurde benadering, zonder de noodzaak van de



Figuur 2 Overeenstemming tussen EEG-fMRI en stereo EEG (boven) en tussen EEG-fMRI en het elektrocuticografisch (ECoG) correlatiepatroon (onder). Uit de tijdsanalyse van het correlatiepatroon blijkt dat de epileptische ontlading rechts temperolateraal (VT) begint (onder rechts).

aanwezigheid van een *predictor*, in een dergelijk geval bruikbaar zou kunnen zijn. In het laatste hoofdstuk van haar proefschrift toont van Houdt aan dat er met behulp van *Independent Component Analysis* (ICA) een epileptische component geïdentificeerd kan worden, die onafhankelijk is van het wel of niet optreden van epileptische ontladingen in het EEG. Een verklaring kan zijn dat er ondanks de afwezigheid van zichtbare epileptische fenomenen in het EEG er wel epileptische activiteit is in de hersenen, zoals ook blijkt uit intracranieel onderzoek. Een andere, meer speculatieve verklaring, kan zijn dat ICA een component oplevert die specifiek is voor de epilepsie van de patiënt.

Conclusies

Het EEG-fMRI activatiepatroon is goed te interpreteren in relatie met de epilepsie van de patiënt als er voldoende epileptische ontladingen worden gemeten en als er wordt gecorrigeerd voor artefacten als gevolg van ademhaling

en hartslag. Bovendien toont de overeenstemming tussen dit patroon en het resultaat van invasief EEG onderzoek aan dat EEG-fMRI het begin (de oorsprong) van de epileptische ontladingen met een hoge sensitiviteit en specificiteit voorspelt evenals het spreidingspatroon. Het resultaat van dit promotieonderzoek is dat de klinische toepasbaarheid van EEG-fMRI als diagnostisch hulpmiddel voor preoperatief onderzoek een stuk dichterbij is gekomen.

Dit onderzoek werd mogelijk gemaakt door een bijdrage van het Epilepsiefonds (projectnummer 07-16) en van de ENIAC Joint Undertaking (projectnummer 120209) in het kader van het Europese onderzoeksproject Central Nervous System Imaging.

Referenties

Van Houdt PJ, Ossenblok PP, Boon PA et al. (2010a)

Correction for pulse height variability reduces physiological noise in functional MRI when studying spontaneous brain activity. *Hum Brain Mapp* 31(2):311-25.

Van Houdt PJ, De Munck JC, Zijlmans M et al. (2010b) Comparison of analytical strategies for EEG-correlated fMRI data in patients with epilepsy. *Magn Reson Imaging* 28:1078-1086.

Van Houdt PJ, Ossenblok PP, Colon AJ et al. (2012) A framework to integrate EEG-correlated fMRI and intracerebral recordings. *Neuroimage* 60(4):2042-2053.

Van Houdt PJ, De Munck JC, Leijten FSS et al. (2013) Understanding EEG-fMRI correlation patterns in presurgical evaluation of focal epilepsy. *Neuroimage* 75:238-248.



Epilepsiefonds
De Macht van het Kleine

Subsidies voor epilepsieonderzoek in 2015

Het Epilepsiefonds wil wetenschappelijk onderzoek stimuleren en stelt daarom subsidies beschikbaar voor onderzoeksvorstellen over epilepsie en de behandeling/bestrijding ervan.

Uitgangspunt is dat de instelling waarbij de onderzoeker werkt een belangrijke inbreng in het te subsidiëren onderzoek heeft. De subsidie heeft in principe een aanvullend karakter. Belangrijke beoordelingscriteria zijn kwaliteit van het onderzoek en klinische en maatschappelijk relevantie. Projecten mogen in principe de duur van vier jaar niet overschrijden. De subsidie bedraagt maximaal € 203.000,-. Bij een combinatie van een specialistenopleiding en wetenschappelijk onderzoek hoort een langere duur van het project, binnen eenzelfde budget, tot de mogelijkheden.

Het is tot en met 15 januari 2014 mogelijk om subsidieaanvragen in te dienen voor onderzoeken die in 2015 beginnen.

In maart/april 2014 wordt een besloten hoorzitting gehouden. Subsidieaanvragers kunnen voor deze hoorzitting uitgenodigd worden om hun onderzoeksvorstel aan de Wetenschappelijke Adviesraad van het Epilepsiefonds nader toe te lichten.

Een aanvraag indienen?

Subsidieaanvraagformulieren en meer informatie kunt u vinden op www.epilepsiefonds.nl, kijk bij 'Wat doen wij?' en vervolgens bij 'Wetenschappelijk onderzoek'.

Epilepsiefonds
Secretariaat Wetenschappelijke Adviesraad
Postbus 270
3990 GB HOUTEN
Telefoon 030 634 40 63
E-mail jenniskens@epilepsiefonds.nl

19 - 21 september 2013

Epilepsy Board Review Course
Locatie: Washington DC, U.S.A.
Informatie: www.epilepsyboardreview.com

20 - 21 september 2013

2nd International Symposium on Hypothalamic
Hamartomas
Locatie: Marseille, Frankrijk
Informatie: www.sympohh2013.mcocongres.com

30 september - 6 oktober 2013

5th Eilat International Educational Course on the
Pharmacological Treatment of Epilepsy
Locatie: Jeruzalem, Israël
Informatie: www.eilat-aeds.com

4 oktober 2013

Cannabidiols: Potential Uses in Epilepsy and Other
Neuropsychiatric Disorders
Locatie: New York, VS
Informatie: cme.med.nyu.edu/course

4 - 6 oktober, 2013

Epilepsy Medicine and EEG: A Comprehensive Review
Locatie: Fort Lauderdale, Florida, VS
Informatie: www.ccfcmc.org/epilepsyreview

10 - 12 oktober, 2013

6th ESSFN Hands-On Course on Epilepsy Surgery -
European Society for Functional and Stereotactic
Neurosurgery
Locatie: Gent, België
Informatie: <http://www.ilae.org>

18 - 20 oktober 2013

8th Pan-hellenic Congress on Epilepsy 2013
Locatie: Thessaloniki, Griekenland
Informatie: www.epilepsycongress.gr

3 - 9 november 2013

7th Migrating Course on Epilepsy 2013
Locatie: Nicosia, Cyprus
Informatie: www.cing.ac.cy/mce2013

6 - 8 november 2013

Epilepsy Society of Australia - 27th Annual Scientific Meeting
Locatie: Sydney, Australië
Informatie: www.sapmea.asn.au

13 - 16 november 2013

Indian Epilepsy School 2013, Pre-conference EEG Work-
shop: 12 - 13 November
8th National EEG workshop under the aegis of IES- ASEPA
Locatie: Delhi, India
Informatie: www.ilae.org

6 - 10 december 2013

67th American Epilepsy Society Annual Meeting
Locatie: Washington DC, VS
Informatie: www.aesnet.org

13 - 17 januari, 2014

4th Course on Epilepsy Surgery (EPODES)
Locatie: Brno, Szechië
Informatie: <http://www.ta-service.cz/epodes2014>

27 - 28 maart 2014

Update@Kempenhaeghe.nl – International Clinical
Symposium
Locatie: Heeze
Informatie: <http://www.kempenhaeghe.nl>

mei 2014

7th International Epilepsy Colloquium 2014
Locatie: Marburg an der Lahn, Duitsland
Informatie: www.clocate.com/conference/7th-International-Epilepsy-Colloquium-2014

29 juni - 3 juli 2014

11th European Congress on Epileptology
Locatie: Stockholm, Sweden
Informatie: www.epilepsystockholm2014.org

24 - 27 augustus 2014

10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress
Locatie: Singapore, Singapore
Informatie: <http://www.epilepsysingapore2014.org>

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

