

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Themanummer: Wanneer is epilepsie chronisch?

- | | |
|---|-------------|
| Wanneer is epilepsie chronisch?
<i>Richard Lazeron en Mariëlle Vlooswijk</i> | 3 |
| Idees reçu bij Juvenile Myoclonus Epilepsie
<i>Gerrit-Jan de Haan</i> | 5 |
| Afbouw van medicatie na epilepsiechirurgie bij kinderen
<i>Kees Braun</i> | 8 |
| Afbouw van medicatie na epilepsiechirurgie bij volwassenen
<i>Louis Wagner</i> | 10 |
| Ontwaakepilepsie: wel of niet afbouwen van medicatie?
<i>Hans Stroink</i> | 13 |
| Ketogeen dieet; een update
<i>Daniëlle de Jong, Mieke Daamen, Daniëlle Lambrechts en Marian Majoie</i> | 15 |
| Diepe hersenstimulatie bij therapieresistente epilepsie
<i>Rob Rouhl, Louis Wagner en Yasin Temel</i> | 18 |
| Trigeminal Nerve Stimulation voor de behandeling van epilepsie
<i>Sofie Carrette, Stefanie Gadeyne en Kristl Vonck</i> | 22 |
| Registreren, detecteren, alarmeren
<i>Evelien Geertsema</i> | 25 |
| Transcraniële magnetische stimulatie: diagnostische en therapeutische opties voor epilepsie
<i>Prisca Bauer, Robert Helling, Stiliyan Kalitzin en Gerhard Visser</i> | 28 |
| Over het opwekken en afbreken van klassieke absences in de rat
<i>Gilles van Luijtelaar</i> | 32 |
| Vernieuwde website epilepsie.nl
<i>Annelies Bakker</i> | 35 |
| Agenda | 36 |

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.

Kernredactie:

Pauly Ossenblok, hoofdredacteur
Gerrit-Jan de Haan, gastredacteur
Loretta van Iterson
Govert Hoogland
Ben Vledder
Marian Majoie
Odile van Iersel, bladmanager

Redactieraad:

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

Aan dit nummer werkten verder mee:

Prisca Bauer, Kees Braun, Sofie Carrette, Mieke Daamen, Stefanie Gadayene, Evelien Geertsema, Robert Helling, Danielle de Jong, Stiliyan Kalitzin, Daniëlle Lambrechts, Rob Rouhl, Yasin Temal, Gerhard Visser, Kristl Vonck, Louis Wagner.

Projectredactie:

Epilepsiefonds, Houten

Lay-out:

Duotone grafisch ontwerp, De Bilt

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. 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

Is epilepsie chronisch en wanneer? Het antwoord hierop hangt af van diverse factoren, van zowel medische als psychosociale aard, en is niet eenduidig aldus deskundigen. Het is daarom beter om de vraag te stellen of epilepsie te genezen is door bijvoorbeeld de oorzaak weg te nemen, zoals in geval van epilepsiechirurgie? Maar wat is genezen zijn van epilepsie? Ook na operatie kan anti-epileptische medicatie gegeven worden, terwijl psychosociale factoren nog steeds een rol kunnen spelen, ook als er geen aanvallen meer zijn. De epilepsie zou dan nog steeds chronisch genoemd kunnen worden. Tijdig ingrijpen, vooral bij kinderen, en indien mogelijk snel stoppen met anti-epileptica kan voorkomen dat factoren die epilepsie chronisch maken een rol gaan spelen. In dit speciale nummer van 'Epilepsie' meer hierover en over mogelijkheden voor behandeling als aanvallen persisteren.

Pauly Ossenblok
ossenblokp@kempenhaeghe.nl

Themanummer ‘Wanneer is epilepsie chronisch?’

Gastredacteur voor deze uitgave van ‘Epilepsie, periodiek voor professionals’ is Gerrit-Jan de Haan, neuroloog Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en voormalig voorzitter van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie.

“De eerste kennismaking met de epilepsiezorg waren de consulten die Jan Overweg deed tijdens mijn opleiding in het Academisch Medisch Centrum. Sinds 1989 ben ik werkzaam bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland. In eerste instantie tijdelijk om een missend stukje opleiding aan te vullen. De epilepsiezorg bleek me goed te passen: vanuit de diepte zoeken naar verbreding. Het is zeer de moeite om op grond van de aanvalsbeschrijving de lokalisatie van het epileptisch focus te voorspellen en dat dan bevestigd -of ontkracht- te zien door hulponderzoeken. Maar mijn belangstelling werd evenzeer getrokken door de ongelukkig complexe gevolgen op medisch en psychosociaal gebied. Mijn belangstellingsgebieden zijn de farmacologie en neurogenetica. In 2006 ben ik gepromoveerd op een proefschrift over de genetische aspecten van idiopathisch



gegeneraliseerde epilepsie, een onderwerp dat nog steeds vragen oproept. In mijn tijd als voorzitter van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie heb ik me vooral ingezet voor het wegnemen van onterechte obstakels in de regelgeving rond het rijbewijs (oog houdend voor de verkeersveiligheid) en namens de patiënten (en ook behandelaren) heb ik getracht iets te doen aan de onzekerheid die mensen voelen bij *switches* tussen generieke medicamenten. Ik ben er het meest trots op dat het gelukt is om een fusie tot stand te brengen tussen de Liga en de Werkgroep Epilepsie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, zodat de beroepsgroep een veel sterker geluid kan laten horen bij zaken in de epilepsiezorg. In 2014 is het voorzitterschap overgedragen aan Anton de Louw. Ik hoop dat de zorg in de derde en de tweede lijn dichter naar elkaar zal groeien in een epilepsie zorgketen, zodat mensen met problemen voor specifieke programma’s eerder terecht kunnen in de specialistische zorg, en daarna weer gewoon onder controle blijven bij de neuroloog in hun regio.”

Door: Richard Lazeron (LazeronR@kempenhaeghe.nl) en Mariëlle Vlooswijk, neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe & Maastricht UMC+, Heeze en Maastricht.

Wanneer is epilepsie chronisch?

Afgelopen jaar is er door de ‘International League against Epilepsy’ een nieuwe definitie voor epilepsie gepubliceerd met daarbij ook een definitie wanneer de epilepsie als genezen moet worden beschouwd. Hier wordt bediscussieerd of het een meerwaarde heeft om de toevoeging chronisch te gebruiken, met als conclusie dat de term ‘chronisch’ bij epilepsie niet gebruikt zou moeten worden. Er is sprake van epilepsie, of niet.

Nieuwe definitie

De definitie van wat epilepsie is, en wanneer het beschouwd moet worden als genezen, is recentelijk door

de International League Against Epilepsy (ILAE) aangepast (Fisher et al., 2014). De nieuwe definitie is praktischer geworden en meer omvattend. Epilepsie is een ziekte

van het brein waarbij:

- a) Tenminste twee niet geprovoceerde (of reflex) aanvallen optreden met meer dan 24 uur ertussen (een maximale tussentijd is niet gedefinieerd omdat daar in de commissie geen consensus over bestond).
- b) Eén niet geprovoceerde (of reflex) aanval met daarbij een hoge waarschijnlijkheid van het optreden van toekomstige aanvallen. Dat wil zeggen, de kans op een nieuwe aanval binnen tien jaar is tenminste 60 procent, gelijk aan de kans na twee niet geprovoceerde aanvallen.
- c) Een epilepsie gelieerd syndroom wordt gediagnosticeerd.

Wat is 'chronisch'?

De term chronisch wordt in deze definitie van de ILAE niet specifiek genoemd. Wel is er een definitie voor genezing opgenomen. Men zou kunnen stellen dat als die genezing niet optreedt, de epilepsie als chronisch beschouwd dient te worden. De vraag dringt zich dan ook op of er een specifieke noodzaak is om epilepsie als chronisch te betitelen. Vaak wordt de term gebruikt om aan te geven dat het om een ernstiger variant gaat, of om een variant die meer aandacht verdient, of een variant waarvan verwacht wordt dat er geen aanvalsvrijheid bereikt zal worden. Het blijven optreden van epileptische aanvallen zou als chronisch beschouwd kunnen worden, maar het is naar onze mening beter om te spreken van een actieve epilepsie, dus een epilepsie waarbij nog aanvallen optreden. In overeenstemming met de huidige definitie zou (zeer behoudend) gesproken kunnen worden van een aanval tenminste in de afgelopen tien jaar.

Ook zou gesproken kunnen worden van chronische epilepsie zolang een patiënt anti-epileptica gebruikt. Er is dan namelijk terugkerende medische zorg vereist, bijvoorbeeld om na te gaan of er sprake is van bijwerkingen en controle van de medicatie. De impact van de ziekte door bijkomende problemen, bijvoorbeeld door bijwerkingen van anti-epileptica, door praktische belemmeringen (zoals bijvoorbeeld niet auto mogen rijden of voorzichtiger dienen te zijn met zwemmen) of door problematiek die voortkomt uit het onderliggende lijden, kan ook zeker aanhoudend en daarmee chronisch zijn. De term chronische epilepsie heeft geen extra waarde bij het vaststellen of de epilepsie wel of niet is genezen.

'Genezing' van epilepsie: een definitie

Uit de nieuwe definitie van epilepsie (Fisher et al., 2014) volgt dat er géén sprake meer is van epilepsie wanneer: 1) patiënten met een leeftijdsafhankelijke epilepsie de voor die epilepsievorm geëigende leeftijd voorbij zijn (en aanvalsvrij zijn) of 2) patiënten tien jaar aanvalsvrij zijn

waarvan minimaal de laatste vijf jaar zonder anti-epileptica. Dit betekent dat, zolang patiënten anti-epileptica blijven gebruiken, ze niet als genezen kunnen worden beschouwd, ook niet als ze vele jaren aanvalsvrij zijn. Dit kan een extra overweging zijn bij de afweging om met medicatie te stoppen of door te gaan.

Betekent genezen ook echt genezen?

Voor veel patiënten heeft de diagnose epilepsie een grote impact op verschillende aspecten van hun leven. Dit benoemen Fisher et al. (2005) ook wanneer zij spreken over epilepsie als aandoening die gepaard gaat met 'neurobiologische, cognitieve, psychologische en sociale consequenties'. De vraag rijst in hoeverre ook deze consequenties van voorbijgaande aard zijn als er volgens de definitie geen sprake meer is van epilepsie. Bijvoorbeeld na epilepsiechirurgie kunnen er chronische veranderingen zijn ontstaan, maar dit maakt de epilepsie niet chronisch. Zeker bij mensen die gedurende langere tijd epilepsie hebben gehad, kunnen de gevolgen hiervan ingrijpend zijn. Zo zijn er kinderen bij wie de cognitieve ontwikkeling door een epilepsiesyndroom op de kinderleeftijd (tijdelijk) stagneert. Dit kan resulteren in een schoolcarrière op lager niveau dan wanneer het kind geen epilepsie zou hebben gehad. Ondanks de 'genezing' van de epilepsie kan er daardoor sprake zijn van bijvoorbeeld blijvende aandachtsproblemen en/of een ongewenst effect op de loopbaan. Het (gehad) hebben van epilepsie kan ook de emotionele ontwikkeling verstoren: een kind kan een andere rol krijgen binnen het gezin en wordt bijvoorbeeld meer beschermd opgevoed. Wanneer het kind dan 'over de epilepsie heen groeit' is het een uitdaging om deze beschermde opvoeding geleidelijk bij te stellen en de inmiddels puber of jongvolwassene los te laten. Hierbij komen ook psychologische aspecten kijken: bij mensen met epilepsie kan er sprake zijn van verminderd zelfvertrouwen. Wederom: 'genezing' van epilepsie zal in veel gevallen niet gelijkaantoonbaar aan verbetering van het zelfbeeld en dat heeft dan weer sociale consequenties. Ook hier moet aandacht voor zijn (Rugg-Gunn & Sander, 2012).

De voordelen van 'genezing' van epilepsie

In Nederland hoeft iemand niet volledig genezen te zijn volgens de bovenstaande definitie om te mogen autorijden. Als iemand zich aan de regels wil houden van het CBR (Centraal Bureau Rijbewijzen), moet hij echter wel geregeld gekeurd worden en bij vernieuwing van het rijbewijs blijven vermelden dat er ooit sprake is geweest van epileptische aanvallen. Door de nieuwe definitie is dit niet veranderd. Voor het verkrijgen van bijvoorbeeld een (levens)verzekering, wat belangrijk is bij bijvoorbeeld het kopen van een huis, is de nieuwe definitie wel

van directe waarde. Het is dan gunstig als er volgens de definitie geen sprake meer is van epilepsie. Daarnaast zijn er mensen die niet zozeer lijden onder de epileptische aanvallen en eventueel onder de bijwerkingen van de medicatie, maar eerder onder de diagnose epilepsie op zich en de sociale stigma's die daar helaas toch nog mee gepaard kunnen gaan. Het is voorstelbaar dat zij gebaat zijn bij een duidelijk moment waarop gesteld kan worden dat ze zijn genezen van hun epilepsie.

Conclusies

De ILAE heeft recent de definities voor epilepsie en het daarvan genezen zijn gerevisieerd. In de nieuwe definities heeft de term 'chronisch' geen plaats: er is sprake van epilepsie óf iemand is genezen van de epilepsie. Dit is veel duidelijker dan de term chronische epilepsie, omdat deze betrekking kan hebben op het persisteren van aanvallen,

maar ook op de neurobiologische, cognitieve, psychologische en/of sociale consequenties van epilepsie. Het verdient aanbeveling om bij het gebruik van de term 'chronische epilepsie' (bijvoorbeeld bij wetenschappelijk onderzoek) te definiëren wat daar in dat kader precies onder wordt verstaan.

Referenties

- Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W et al. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46(4):470-2.
- Fisher S et al. (2014) A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55(4):475-482.
- Rugg-Gunn FJ, Sander JW (2012) Management of chronic epilepsy. *BMJ* 345:4576.

Door: Gerrit Jan de Haan (gjdhaan@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

Idees reçu bij Juveniele Myoclonus Epilepsie

Juveniele Myoclonus Epilepsie is de meest voorkomende epilepsievorm bij volwassenen. Ten aanzien van de diagnose en behandeling zijn vragen gerezen over aspecten van deze epilepsievorm die voorheen als vaststaande feiten werden aangenomen. Hier wordt stilgestaan bij de volgende vragen: Is het werkelijk noodzakelijk de medicamenteuze behandeling levenslang voort te zetten? Zijn er, ook met de nieuwste technieken, geen anatomische afwijkingen aantoonbaar?

De diagnose Juveniele Myoclonus Epilepsie (JME) wordt gesteld op basis van de anamnese, met een incidentie van 10 procent van alle voorkomende epilepsieën. De aanvallen debuten in de puberteit, in leeftijd variërend van 6 tot 25 jaar. Een gegeneraliseerd tonisch-clonisch insult is doorgaans de reden om een arts te bezoeken. Kenmerkend is dat deze aanval vaak is uitgelokt door slaaptkort en/of alcohol. De aanvallen treden meestal bij het ontwakken op, zeker wanneer dat geforceerd plaatsvindt (bijvoorbeeld vroeg opstaan voor een vakantie). Myoclonieën komen per definitie voor bij alle mensen met JME, maar worden vaak niet herkend als epileptische aanvallen. Het gaat om flitsachtige trekkingen in één of meer ledematen, waardoor voorwerpen uit de hand kunnen schieten.

Absences komen bij een minderheid voor (10 procent) en zijn in die gevallen vaak het beginsymptoom.

Anamnese

Er zijn geen afwijkingen bij neurologisch onderzoek of in de cognitieve ontwikkeling. Wel wordt regelmatig melding gemaakt van gedragsafwijkingen, in de zin van impulsief gedrag en een nonchalante attitude getuigend van gebrek aan ziekte-inzicht. De MRI-scan en ander beeldvormend onderzoek vertoont geen afwijkingen. Het EEG toont een normaal grondpatroon, met gegeneraliseerde ontladingen van reeksen pieken, gevolgd door trage golven (PSW of Poli-Spike-Wave complexen). Deze activiteit is vaak alleen aantoonbaar bij het ontwaken, en ontbreekt

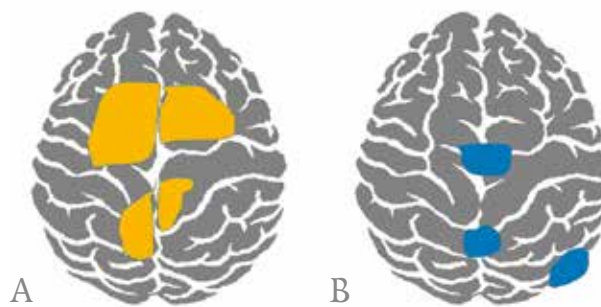
meestal na de start van een medicamenteuze behandeling. Van de vrouwen is 50 procent visueel gevoelig en van de mannen 25 procent.

De behandeling is medicamenteus: valproaat als eerste keuze, op de voet gevolgd door levetiracetam en lamotrigine (waarvan het effect op de myoclonieën evenwel onvoorspelbaar is). De behandeling moet levenslang worden voortgezet, omdat er een hoge kans is op aanvalsrecidieven, ook op gevorderde leeftijd.

Zijn er anatomische en functionele veranderingen?

In de oorspronkelijke beschrijving van het ziektebeeld wordt gesteld dat JME het prototype is van een idiopathische aandoening (uit het 'idios' of het zelf afkomstig: er zijn geen uitwendige oorzaken aantoonbaar). De epilepsie werd beschouwd als een functiestoornis in een op zich normaal aangelegd brein. Bij beeldvormend onderzoek zijn geen zichtbare afwijkingen. Hoewel er geen anatomische cerebrale afwijkingen kunnen worden aangetoond bij JME, bestaan er aanwijzingen voor frontale functiestoornissen. Klinisch gaat het om myoclonieën uitgelokt door hogere functies (bijvoorbeeld lees- of reken aanvalletjes); om impulsief gedrag en andere stoornissen in de executieve functies. Er zijn aanwijzingen dat EFHC1 bij een deel van de erfelijk bepaalde JME een rol zou kunnen spelen. EFHC1 is een proteïne dat een rol speelt bij de neuronale migratie en in de opbouw van de microtubuli in neuronen. Het is in alle delen van het centraal zenuwstelsel aanwezig. Neuropathologisch onderzoek toonde aan dat er in de hersenen van patiënten met een idiopathisch generaliseerde epilepsie corticale en subcorticale dystopische neuronen kunnen voorkomen in de mediale frontale structuren (aangeduid als 'micodysgenesis'). In een volumetrische MRI-studie werden bij een minderheid van de onderzochte JME-patiënten duidelijke afwijkingen gevonden in de mesiofrontale gebieden. De anatomische afwijkingen in de frontale schorsgebieden zouden gerelateerd kunnen zijn aan specifieke functiestoornissen bij JME.

Vollmar et al. (2011) gebruikten een simpele geheugen/concentratietask in een fMRI-onderzoek. Deze taak werd uitgevoerd door 30 JME-patiënten en later herhaald bij 15 van hun familieleden die geen epilepsie hadden. Deze bevindingen werden vergeleken met een groep van 26 gezonde en naar leeftijd en sekse gematchte controlepersonen. Bij de JME-patiënten waren er duidelijke afwijkingen zichtbaar in de structurele en de functionele connectiviteit van de frontale cortex, met name in de voorste Supplementaire Motor Area, de motor schors en frontopariëtale cognitieve netwerken (figuur 1). Opmerkelijk was dat dezelfde gebieden bij de niet-aangedane familieleden



Figuur 1 Wijzigingen in functionele connectiviteit bij JME-patiënten ten opzichte van controlepersonen (Vollmar et al., 2011). A) Toegenomen functionele en structurele connectiviteit (geel) in de mediale frontale en centrale gebieden bij JME-patiënten. B) Verminderde inhibitie van het default mode netwerk (blauw) bij JME-patiënten tijdens het uitvoeren van de geheugentaak.

van JME-patiënten eveneens aanwijzingen vertoonden voor afwijkende connectiviteit, zij het in mindere mate dan hun aangedane familieleden. De functionele veranderingen zijn dus niet terug te voeren op aanvallen of gebruik van medicatie, maar lijken te wijzen op een erfelijk bepaalde aanleg (Vollmar, 2011; Wandschneider, 2014). Afwijkingen in deze aan cognitieve en motorfuncties gerelateerde schorsgebieden bieden een anatomisch aanknopingspunt voor de cognitieve reflex aanvallen, die kenmerkend zijn bij sommige mensen met JME (zoals lees- of rekenaanvallen). Verder zouden de frontale functiestoornissen kunnen passen bij de anekdotisch gerapporteerde impulsieve en immature gedragsveranderingen bij mensen met JME (Janz, 1985; Camfield & Camfield, 2009).

Levenslang doorgaan met medicatie?

JME is steeds beschouwd als een epilepsievorm met een goede prognose voor wat betreft de reactie op medicatie, en voor de cognitieve en algemene psychosociale ontwikkeling (Janz, 1985). Maar de prognose voor het bereiken van blijvende aanvalsvrijheid na staken van de anti-epileptische behandeling is matig tot slecht. Bij studies in de jaren 70 werd een recidiefkans van 91-100 procent gevonden bij pogingen de medicatie af te bouwen, ook na lange tijd (>2jr) succesvol behandelen (Janz, 1985). Recent zijn studies verschenen, die hier vraagtekens bij stellen. Voor deze bespreking is het goed om onderscheid te maken tussen 'remissie' (aanvalsvrij met gebruik van anti-epileptica) en 'genezing' (vrij van medicatie, met een kans op recidief aanvallen). Op basis van kortlopende studies in ziekenhuis populaties was de indruk ontstaan dat 90 procent van patiënten met JME aanvalsvrij werd met medicatie (Koepp, 2014). Bij meer epidemiologisch georiënteerde studies blijkt remissie op te treden bij twee derde van de patiënten, vergelijkbaar met andere epilepsievormen (tabel 1, pagina 7). Deze long-term follow-up studies geven eveneens een indicatie over de kans op genezing. In de studie van Senf

	Observatieduur jr ± S.D.	N=	Aanvalsvrij %	Medicatievrij N (%)	Aanvalsvrij / myoclonus / GTCl	
1	25,8 ± 2,4	23	78%	11 (48%)	6 / 3 / 2	Camfield 2009
2	34,2 ± 8,0	31	67,7%	9 (42%)	6 / - / 3	Geithner 2012
3	44,6 ± 13,7	66	59,1%	11 (28%)	10 / 1 / -	Senf 2013 ¹

¹ Wanneer absences aanwezig waren, was de kans op aanvalsrecidieven verhoogd bij afbouw van medicatie ($p = 0.009$)

Tabel 1 Aanvalsvrijheid bij mensen met JME na onttrekken van de medicatie.

(2013) was 28 procent vrij van medicatie. Echter bij 72 procent van de patiënten die aanvalsvrij waren, was geen poging gedaan om de medicatie te stoppen. Bij de andere studies is het percentage iets minder extreem, maar ook hoog. Deze terughoudendheid voor afbouw van medicatie introduceert een belangrijke bias bij het inschatten van de kansen en risico's hierbij. Er is dringend behoefte aan gecontroleerde studies om een indruk te krijgen over het natuurlijke verloop bij afbouw van medicatie.

Concluderend

JME is een idiopathisch gegeneraliseerde epilepsievorm, waarbij in de frontale hersengebieden gelokaliseerde functionele en structurele afwijkingen worden gevonden. Het idee dat vrijwel iedereen die aanvalsvrij wordt met medicatie moet worden bijgesteld: net als bij andere epilepsievormen wordt ongeveer twee derde van de patiënten met JME aanvalsvrij met medicatie. En ten minste een derde van de mensen met JME die aanvalsvrij wordt, kan op den duur helemaal stoppen met medicatie.

Referenties

Camfield CS, Camfield PR (2009) Juvenile Myoclonic

epilepsy 25 years after seizure onset: a population based study. *Neurology* 73: 1041-5.

Geithner J, Schneider E, Wang Z et al. (2012) Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia* 53: 1379-86.

Janz D (1985) Epilepsy with Impulsive Petit Mal (Juvenile Myoclonus Epilepsy). *ANS* (72):449-459. Koepp MJ et al. (2014) Concepts and controversies of juvenile myoclonic epilepsy: still an enigmatic epilepsy. *Expert rev. Neurother* 14: 819-31.

Koepp MJ, Thomas RH, Wandschneider B et al. (2014) Concepts and controversies of juvenile myoclonic epilepsy: still an enigmatic epilepsy. *Expert rev. Neurother* 14, 819-31.

Senf P, Schmitz B, Holtkamp H et al. (2013) Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology* 81: 2128-33.

Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Symms MR et al. (2011) Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a cognitive functional magnetic resonance imaging study. *Brain* 134: 1710-9.

Wandschneider B, Conteno M, Vollmer C et al. (2014) Motor co-activation in siblings of patients with juvenile myoclonic epilepsy: an imaging endophenotype? *Brain* 137: 2469-79.

 Nederlandse Liga tegen Epilepsie

 **Epilepsiefonds**
De Macht van het Kleine

SWO Midwintermeeting 2015

Theme: **Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets**

Date: **11th of March 2015** in the Academic Medical Center, Meibergdreef 9, Amsterdam.

Registration (free) and abstract submission by email: e.a.vanvliet@uva.nl. Submission and registration deadline **31st** of January 2015. We are looking forward to seeing you in Amsterdam!

Afbouw van medicatie na epilepsiechirurgie bij kinderen

De beslissing om bij kinderen die na epilepsiechirurgie aanvalsvrij zijn geworden tot afbouw van medicatie over te gaan, berust op een individuele afweging van voordelen en risico's. Er is geen bewijs dat postoperatieve medicatie-afbouw een nadelige invloed heeft op de lange termijn uitkomst. Bij kinderen zal vroege afbouw eerder duidelijk maken of de ingreep volledig succesvol was, zonder de kans op uiteindelijke aanvalsvrijheid te verlagen. Hiermee kan onnodig langdurig voorschrijven van medicatie - met alle mogelijke bijwerkingen van dien - bij veel kinderen worden voorkomen.

Waarom afbouwen?

Als postoperatieve aanvalsvrijheid is bereikt doet zich bij kinderen, ouders en behandelaars terecht de vraag voor of anti-epileptica (AED) nog wel nodig zijn, en of het kind 'gezezen' is van zijn of haar epilepsie. AED hebben vaak cognitieve bijwerkingen en de lange termijn consequenties hiervan voor een zich ontwikkelend kind mogen niet onderschat worden. Stoornissen in aandacht, concentratie, geheugen en werktempo kunnen het functioneren op school en de uiteindelijke intellectuele ontwikkeling van het kind nadelig beïnvloeden. Meerdere studies hebben zowel bij medicamenteus als chirurgisch behandelde aanvalsvrije patiënten aangetoond dat onttrekking van AED tot cognitieve verbetering leidt. Een overzicht van deze studies is te vinden in Braun & Schmidt (2014). Het stoppen van AED is daarnaast kostenbesparend, zal de noodzaak tot follow-up verminderen, interacties met andere medicatie voorkomen, en het kind uit de rol van 'epilepsiepatiënt' halen. De cognitieve voordelen van afbouw van AED zullen per individu zorgvuldig moeten worden afgewogen tegen de risico's, waaronder de kans op recidiverende aanvallen, de - weliswaar kleine - kans op blijvend verlies van aanvalscntrole, en de psychosociale consequenties van een aanvalsrecidief. Deze afweging ligt bij volwassenen wezenlijk anders dan bij kinderen, gezien de hogere kans op een aanvalsrecidief (tabel 1, pagina 9), de grotere gevolgen hiervan (zoals het verlies van de rijbevoegdheid), en de grotere cognitieve voordelen bij kinderen. Recent Zweeds onderzoek toonde dan ook aan dat bij kinderen postoperatief significant vaker wordt afgebouwd dan bij volwassenen (Edelvik et al., 2013).

Verhoogt afbouwen de recidiefkans?

De kans op een aanvalsrecidief na postoperatieve afbouw van medicatie is ongeveer één op vier. Dat is lager dan bij

niet-chirurgische patiënten (tabel 1). Epilepsiechirurgie is in opzet namelijk meestal curatief en gaat uit van de veronderstelling dat het onderliggende epileptogene netwerk kan worden verwijderd, zodat de patiënt uiteindelijk 'gezezen' kan worden. Net zoals bij medicamenteus behandelde patiënten is de recidiefkans bij volwassenen wat hoger dan bij kinderen (tabel 1). Uit een recente meta-analyse bleek dat het risico op een recidief bij patiënten die AED afbouwen lager is dan bij hen die medicatie bleven gebruiken (Odds Ratio 0.39, 95 procent CI 0.30-0.51, $p < 0.001$, Ladino et al., 2014). Dit is grotendeels te verklaren door de intrinsieke verschillen tussen de twee populaties; over het algemeen kan worden verondersteld dat pas besloten wordt tot het verminderen van AED bij een laag-risico profiel, indien een chirurgisch succes wordt verwacht. Gerandomiseerde of goed gecontroleerde studies, waarin de recidief risico's van wel of niet afbouwen onderling betrouwbaar vergeleken kunnen worden, ontbreken. De kans om opnieuw aanvalsvrij te worden, als na een recidief de medicatie wordt hervat of aangepast, is ongeveer 70 tot 75 procent (Ladino et al., 2014; Boshuisen et al., 2012). Er zijn verschillende prediktoren van een post-onttrekkingsrecidief beschreven, waaronder een langere duur van de epilepsie, postoperatieve EEG-afwijkingen, vroegere afbouw, oudere leeftijd en incomplete resectie (Boshuisen et al., 2012; Ladino et al., 2014; Braun & Schmidt., 2014).

Wanneer afbouwen?

Enkele eerdere studies bij volwassenen en kinderen suggereerden dat een vroegere afbouw van AED geassocieerd was met een hogere recidiefkans op aanvallen. Ook uit onze recente Europese multicenter 'TimeToStop' studie (Boshuisen et al., 2012) bleek dat elke maand eerder afbouwen leidde tot een 2-3 procent hogere recidiefkans. Dat is echter niet noodzakelijkerwijs een direct gevolg

	Medicamenteus behandelde patiënten	Chirurgisch behandelde patiënten
Studies met alleen volwassenen	51.1% (range 46-66%, 95% CI 47.5-57.1) gepoolde data uit 7 studies, n=1082	20.8% (range 10-34, 95% CI 14.1-35.5) gepoolde data uit 4 studies, n=240
Studies met gemixte populaties	33.4% (range 23-50%, 95% CI 28.2-42) gepoolde data uit 8 studies, n=2215	30.1% (range 16-46%, 95% CI 23.6-35.3) gepoolde data uit 13 studies, n=1294
Studies met alleen kinderen	27.5% (range 12-52%, 95% CI 25.5-32.6) gepoolde data uit 26 studies, n=4223	15.2% (range 6-44%, 95% CI 9-30.8) gepoolde data uit 6 studies, n=1183
Alle studies	32.6% (range 12-66%, 95% CI 30.4-38) gepoolde data uit 41 studies, n=7520	22.8% (range 6-46%, 95% CI 21.4-31) gepoolde data uit 23 studies, n=2717

Tabel 1 Gepoolde recidiefkansen na medicatieonttrekking bij medicamenteus behandelde patiënten (links, 41 studies, n=7520) en chirurgisch behandelde patiënten (rechts, 23 studies, n=2717). Data zijn verkregen uit alle individuele studies die werden geïncludeerd in 4 eerdere systematische reviews en meta-analyses (Berg & Shinnar, 1994; Specchio & Beghi, 2004; Schmidt & Loscher, 2005; Ladino et al., 2014). Gemiddelde recidiefkansen worden gegeven voor de samengevoegde cohorten, met spreiding en 95% betrouwbaarheidsintervallen (CI) van individuele studies.

van de afbouw van AED, maar inherent aan de studieopzet. Hoe later een patiënt immers begint met afbouwen, hoe langer het voorafgaand 'bewijs' van chirurgisch succes. Kinderen met een vroeg recidief, onder volledig gebruik van AED, zullen meestal nog niet beginnen met afbouwen. In de groep die laat start met afbouw van AED zijn de vroege recidieven dus relatief ondervertegenwoordigd, en in de groep kinderen die vroeg beginnen met afbouw van AED is de tijd te kort geweest om aan te tonen dat aanhoudende postoperatieve aanvalsvrijheid bereikt kan worden. Met andere woorden; vroege afbouw onmaskert incompleet chirurgisch succes sneller. Belangrijker is wellicht de vraag of timing van afbouw is gerelateerd aan de kans om na hervatten van AED opnieuw aanvalsvrij te worden, en op de uiteindelijke uitkomst (wel/niet aanvalsvrij). Uit de 'TimeToStop' studie, verricht onder 766 kinderen die epilepsiechirurgie ondergingen in vijftien centra, bleek dat het tijdstip van starten met afbouw van AED, en het interval waarna AED volledig gestaakt werden, beide niet gerelateerd waren aan de kans op hernieuwde aanvalscntrole na een recidief, noch aan de kans op uiteindelijke aanvalsvrijheid (Boshuisen et al., 2012).

Conclusie

De recidiefkans na postoperatieve medicatieonttrekking is bij kinderen lager dan bij volwassenen en de psychosociale consequenties ervan zijn minder uitgesproken. De cognitieve voordelen zijn juist groter. De afweging om tot afbouw van AED over te gaan zal bij elk kind moeten worden genomen na zorgvuldige afweging van

de risico's en goede voorlichting aan ouders. Er is geen bewijs dat onttrekking van AED op de lange termijn de aanvalsuitkomst nadelig beïnvloedt. Vroeg afbouwen zal eerder duidelijk maken of de operatie het gewenste succes had, en sneller de kinderen identificeren bij wie langdurige continuering van medicatie nodig is. Onnodig lang doorgaan met AED kan hiermee echter bij de meerderheid van de kinderen worden voorkomen. Vroeg afbouwen heeft geen nadelige invloed op de uiteindelijke kans op aanvalsvrijheid. Een gerandomiseerde Europese trial naar cognitieve voordelen en veiligheid van vroege afbouw (na vier maanden), vergeleken met late afbouw (na twaalf maanden), zal binnenkort van start gaan.

Met dank aan K. Boshuisen, C.S.P.M. Uiterwaal, A. Arzimanoglou, J.H. Cross en de leden van de 'TimeToStop Study Group'. Deze studie werd mogelijk gemaakt door een subsidie van het Epilepsiefonds (08-10).

Referenties

- Berg AT, Shinnar S (1994) Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 44: 601-608.
- Braun KP, Schmidt D (2014) Stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Curr Opin Neurol* 27: 219-226.
- Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH et al. (2012) Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcomes after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol*. 11: 784-791.
- Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I et al. (2013) Long-term

outcomes of epilepsy surgery in Sweden: a national prospective and longitudinal study. *Neurology* 81: 1244-1251.

Ladino LD, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF (2014) Management of antiepileptic drugs following epilepsy surgery: a meta-analysis. *Epilepsy Res.* 108: 765-774.

Schmidt D, Löscher W (2005) Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience. *Acta Neurol Scand.* 111: 291-300.

Specchio JM, Beghi E (2004) Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizurefree patients? *CNS Drugs* 18: 201-212.

Door: Louis Wagner (WagnerL@kempenhaeghe.nl), neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & MUMC+, Oosterhout, Heeze en Maastricht.

Afbouw van medicatie na epilepsiechirurgie bij volwassenen

Epilepsiechirurgie is potentieel een curatieve behandeling bij een selecte groep patiënten met een moeilijk instelbare lokalisatiegebonden epilepsie. In deze context betekent genezing aanvalsvrijheid zonder het gebruik van anti-epileptica. Er zijn echter geen duidelijke richtlijnen met betrekking tot afbouw van medicatie bij patiënten die postoperatief aanvalsvrij zijn. Hier wordt ingegaan op dit onderwerp, gebruik makend van gegevens uit de literatuur, inclusief literatuur over het behandelgedrag van neurologen, en van data uit eigen onderzoek.

Het primaire doel van epilepsiechirurgie is het genezen van epilepsie. Dit houdt per definitie aanvalsvrijheid in gedurende meerdere jaren na operatie zonder gebruik van anti-epileptica. Er zijn echter geen goede richtlijnen voor afbouw van medicatie bij patiënten die postoperatief aanvalsvrij zijn.

Behandelgedrag neurologen

Berg et al. (2007) onderzochten met behulp van vragenlijsten het behandelgedrag van Amerikaanse neurologen die zich met epilepsiechirurgie bezighielden. Op de vraag wanneer zij de anti-epileptische medicatie bij postoperatief aanvalsvrije patiënten zouden stoppen, antwoordde 2 procent dit binnen 'een jaar na operatie te doen, 25 procent na ten minste één jaar en 62 procent na tenminste twee jaar aanvalsvrijheid en 9 procent zou nooit stoppen met anti-epileptica. Uit eigen onderzoek bleek dat 13 procent van de ondervraagde epileptologen na tenminste één jaar zou beginnen met afbouw van medicatie, 75 procent na twee jaar, 6 procent na meer dan twee jaar en 6 procent zou nooit afbouwen. Meer recent onderzoek toont aan dat neurologen over het algemeen tegenwoordig eerder afbouwen: 10-38 procent binnen zes maanden (afhankelijk van het aantal anti-epileptica dat patiënten gebruiken), 28-50 procent na één jaar, en

slechts 13-19 procent na twee jaar of langer (Tellez-Zenteno et al., 2012).

Kans op een recidief aanval

Na een temporaalkwabresectie, de meest voorkomende en meest succesvolle epilepsiechirurgische ingreep, is er een significante reductie in aanvalsfrequentie na één jaar in 60-90 procent van de kandidaten. De mate van aanvalsvrijheid neemt geleidelijk af van 55-60 procent na twee jaar naar circa 50 procent na vijf jaar en ongeveer 45 procent na tien jaar. De risicofactoren voor het krijgen van een recidiefaanval die worden genoemd zijn: een normale MRI, de duur van de epilepsie, een hoge aanvalsfrequentie, preoperatief secundair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, epileptiforme activiteit in het postoperatieve EEG en bilaterale MRI-afwijkingen.

Wat is de kans op een recidiefaanval na afbouw van medicatie? Er zijn enkele gecontroleerde studies gedaan, die (meestal niet gerandomiseerd), de kans op een recidief aanval vergeleken in de conditie wel afbouwen van anti-epileptica en niet afbouwen. Er werden forse verschillen gevonden tussen de studies qua percentage recidief aanvallen (bij afbouwen 12-32 procent, bij niet afbouwen 7-45 procent), waarschijnlijk als gevolg van

	1 jaar po*	2 jaar po	3 jaar po	4 jaar po	5 jaar po	Laatste follow-up visite
Aantal patiënten	102	90	73	58	49	102
Engel score 1 (%)	77 (75.5%)	63 (70.0%)	51 (70.0%)	43 (74.1%)	38 (77.6%)	80 (78.4%)
Gem. aantal antiepileptica (bereik)	2.2 (1-4)	1.9 (1-4)	1.7 (0-3)	1.6 (0-4)	1.3 (0-3)	1.5 (0-4)
Verandering medicatie¹						
Initiële monotherapie	14	8	3	4	2	3
Onveranderd	0	0	3	3	2	1
Andere monotherapie	5	5	5	3	2	4
Verhoging ²	0	4	3	3	4	3
Vermindering ³	0	0	2	2	5	9
Gestaakt						
Initiële polytherapie						
Onveranderd	64	37	18	10	6	21
Andere monotherapie	3	2	3	3	3	3
Verhoging ²	7	8	7	5	4	9
Vermindering ³	9	26	26	23	18	37
Gestaakt	0	0	3	2	4	12

Tabel 1 Postoperatieve follow-up en medicatieregime bij 102 patiënten na een temporaalkwabresectie. [N.B. po: postoperatief; 1 verandering medicatie ten opzichte van initiële therapie ten tijde van operatie; 2 verhoging dosering of aantal anti-epileptica; 3 verlaging dosering of aantal anti-epileptica].

methodologische verschillen. De verschillen die werden gevonden tussen wel en niet afbouwen (de ene keer ten faveure van afbouwen en de andere keer ten faveure van niet-afbouwen) waren niet significant (Berg et al., 2006; Schiller et al., 2000; Kerling et al., 2009). Door de methodologische verschillen was een goede beoordeling echter vrijwel onmogelijk. Zo is er geen volledige duidelijkheid over gedeeltelijke of volledige afbouw, de hoeveelheid anti-epileptica, de snelheid van afbouw en ook de duur van de follow-up liet forse verschillen zien.

Uit een meta-analyse van de literatuur bleek dat na een geplande afbouw of na stoppen van de anti-epileptische medicatie een recidief aanval optrad bij 33.8 procent van de patiënten na een temporaalkwabresectie (Schmidt et al., 2004). Globaal was 25 procent van de patiënten langdurig aanvalsvrij zonder anti-epileptica. Het is echter onduidelijk hoeveel van de 55 procent die aanvalsvrij is met behoud van anti-epileptica ook aanvalsvrij zou blijven zonder medicatie. Geschat wordt dat ongeveer een derde van de patiënten na een temporaalkwabresectie daadwerkelijk genezen zal zijn (Schmidt & Löscher,

2003). Hoeveel patiënten weer aanvalsvrij worden na een recidief is niet systematisch onderzocht. 45 tot 92 procent van de patiënten bleek weer aanvalsvrij te worden, waarbij aangetekend moet worden dat niet duidelijk is hoe deze aanvalsvrijheid werd bereikt en hoe lang deze patiënten aanvalsvrij waren (Griffin et al., 2004; Kim et al., 2005; Rathore et al., 2011).

Eigen onderzoek

Het onderzoek betrof een retrospectieve analyse bij 102 patiënten ouder dan zestien jaar, die tussen 1995 en 2007 een temporaalkwabresectie ondergingen. De gegevens van deze patiënten over postoperatieve follow-up en medicatiegebruik na de temporaalkwabresectie zijn weergegeven in tabel 1. Het betroffen patiënten die onder behandeling waren in de Hans Berger Kliniek (sinds 2006 onderdeel van Kempenhaeghe). De duur van de epilepsie varieerde van 2 tot 50 jaar met een gemiddelde van 22.9 jaar. De gemiddelde leeftijd ten tijde van operatie was 37 jaar, variërend van 17 tot 68 jaar. De volgende gegevens werden verzameld: postoperatieve Engel-score, medicatie (wel of geen afbouw, volledig of gedeeltelijk, tijdstip en

snelheid van afbouw), recidief aanvallen (hoe vaak, uitkomst na recidief, mogelijke prognostische factoren). De follow-up was minimaal één jaar met een gemiddelde van 5.1 jaar. Eén jaar na operatie had 75.5 procent van de patiënten een Engel score I. Dit percentage bleef in de daaropvolgende jaren stabiel op net niveau van 70 procent. De score Engel 1A verminderde daarentegen geleidelijk van 68.8 procent naar 50 procent. Een percentage dat na vijf jaar werd bereikt.

In totaal werd bij 34 patiënten (33.3 procent) de medicatie niet afgebouwd, waaronder de 28 patiënten (27.5 procent) die een recidief aanval hadden voordat tot afbouw overgegaan kon worden. Van de andere 68 patiënten trad er tijdens of na afbouw van medicatie bij twaalf patiënten (17.6 procent) een recidief aanval op. Het gemiddelde tijdstip dat werd gestart met afbouw van medicatie was 26.1 maanden. Bij alle 68 patiënten werd tenminste één middel gestaakt (gemiddelde tijdsduur van afbouw was 5.9 maanden). Bij de laatste controle waren 21 patiënten (20.6 procent) succesvol gestopt met anti-epileptica. Van de twaalf patiënten met een recidief aanval tijdens of na afbouw van medicatie was de gemiddelde tijdsduur tussen de verandering van medicatie en de recidief aanval 3.4 maanden. Na aanpassing van de medicatie werden zes patiënten (50 procent) weer aanvalsvrij. De overige patiënten hadden een Engel score 2A (vijf patiënten) en 2D (één patiënt). Er werd geen significante relatie gevonden tussen een recidief aanval en de eerder genoemde potentiële risicofactoren. De prognose was wel beter als de duur van de epilepsie korter was en bij een rechtszijdige temporale lobectomie.

Conclusie

De afbouw van medicatie na een operatie is vooral een individueel bepaalde keuze. Een aanbeveling voor alle patiënten is dan ook moeilijk dan niet onmogelijk. Ook omdat het inherent is aan de hier besproken retrospectieve observationele studies dat er een selectiebias is. Bij patiënten met postoperatieve aura's, met pre-operatieve gegevens die prognostisch ongunstig zijn, en bij patiënten met onttrekkingsaanvallen bij vergeten van de medicatie, zal niet snel besloten worden om de medicatie af te bouwen. Zowel bij volwassenen als bij kinderen zullen er patiënten zijn die vanaf het begin aanvalsvrij zijn en

die geen verhoogd risico hebben om een recidief aanval te krijgen wanneer men al na één jaar begint met afbouw van medicatie. Nader onderzoek is nodig om dit ook daadwerkelijk aan te tonen, bijvoorbeeld via een gecontroleerde, liefst prospectieve studie, waarbij afbouw van medicatie na één jaar wordt vergeleken met start van de afbouw na twee jaar, wat de gouden standaard is.

Referenties

- Berg AT, Vickrey BG, Langfitt JT et al. (2006) Reduction of AEDs in postsurgical patients who attain remission. Multicenter Study of Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 47:64-71.
- Berg AT, Langfitt JT, Spencer SS et al. (2007) Stopping antiepileptic drugs after epilepsy surgery: A survey of U.S. epilepsy center neurologists. *Epilepsy Behav.* 10:219-222.
- Griffin CT, Abastillas ME, Armon C et al. (2004) Early antiepileptic drug reduction following anterior temporal lobectomy for medically intractable complex partial epilepsy. *Seizure* 13:434-437.
- Kerling F, Pauli E, Lorber B et al. (2009) Drug withdrawal after successful epilepsy surgery: how safe is it? *Epilepsy Behav.* 15:476-480.
- Kim YD, Heo K, Park SC et al. (2005) Antiepileptic drug withdrawal after successful surgery for intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 46:251-257.
- Rathore C, Panda S, Sarma PS et al. (2011) How safe is it to withdraw antiepileptic drugs following successful surgery for mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 52:627-635.
- Schiller Y, Cascino GD, So EL et al. (2000) Discontinuation of antiepileptic drugs after successful epilepsy surgery. *Neurology* 54:346-349.
- Schmidt D, Löscher W (2003) How effective is surgery to cure seizures in drug-resistant temporal lobe epilepsy? *Epilepsy Res.* 56:85-91.
- Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W (2004) Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia* 45:179-186.
- Tellez-Zenteno JF, Hernandez-Ronquillo L, Moien-Afshari F (2012) Discontinuation of antiepileptic drugs after successful surgery: who and when? *Epileptic Disord.* 14:363-370.

Ontwaakepilepsie: wel of niet afbouwen van medicatie?

Van een aantal epilepsiesyndromen is het verloop op lange termijn onduidelijk. Dit maakt het moeilijk patiënten te adviseren of het mogelijk is na een langdurige aanvalsvrije periode de medicatie al dan niet af te bouwen. Recent verscheen een artikel over een langdurige follow-up van patiënten met ‘ontwaakepilepsie’. De prognose blijkt minder ongunstig dan voorheen werd gedacht, zoals ook wordt gemeld in recente literatuur over juveniele myoclonus epilepsie. Hieronder wordt het recent verschenen artikel toegelicht aan de hand van een casus.

Casus

Een 32-jarige vrouw, bekend met epilepsie, echter zonder nadere classificatie, komt op het spreekuur. Zij gebruikt sinds haar veertiende jaar 1000 mg natriumvalproaat per dag. Ze is lange tijd niet meer op het spreekuur van een neuroloog geweest. Ze heeft nu de vraag of ze de natriumvalproaat kan afbouwen. Ze heeft voor deze vraag diverse redenen. Sinds ze de medicatie gebruikt is ze fors aangekomen in gewicht en heeft zij last van hinderlijk trillende handen. Ze heeft nu een vaste partner en een kinderswens. Op het internet las zij dat natriumvalproaat een groot risico geeft op aangeboren afwijkingen. Bovendien heeft ze al zeventien jaar geen aanvallen meer gehad.

Patiënte heeft op de leeftijd van veertien en vijftien jaar in totaal twee maal een tonisch-clonisch insult doormaakt kort na het ontwaken. Ze kan zich niet herinneren ooit schokjes te hebben gevoeld na het wakker worden, en is zich ook niet bewust ooit absences te hebben gehad. Of ze ten tijde van de tweede aanval de medicatie goed heeft ingenomen kan zij zich niet meer herinneren. Ook weet ze niet meer of er luxerende factoren zijn geweest zoals slaaptkort, stress of de cyclus. Er komt geen epilepsie voor in de familie. In ieder geval heeft ze na haar tweede aanval op de leeftijd van vijftien jaar nooit meer een tonisch-clonisch insult doorgemaakt. Ze heeft nu geen kinderen. Patiënte rijdt auto. Haar beroep is onderwijzeres. Ze heeft haar auto nodig om op het werk te komen.

Tijdens de EEG-registratie op de leeftijd van veertien jaar traden paroxismen van gegeneraliseerde polypiekgolfcomplexen op. De MRI-scan van de hersenen was niet afwijkend. Gezien de anamnese van de aanvallen kort na het ontwaken (dit is overigens ongeacht het tijdstip van de dag), het ontbreken van absences en myoclonieën, en de polypiekgolfcomplexen op het EEG kan worden

geconcludeerd dat patiënte ontwaakepilepsie (*awakening epilepsy; Grand Mal on awakening*) heeft (gehad). Dit is een vorm van een idiopathische gegeneraliseerde epilepsie. Door het ontbreken van myoclonieën voldoet ze niet aan de criteria voor juveniele myoclonus epilepsie (JME).

Met patiënte werd besproken dat de kans op succesvol afbouwen van de medicatie bij langdurig aanvalsvrij patiënten volgens een recent onderzoek 37 procent is, dus ruim een derde (Holtkamp et al., 2014). Tevens dat bij ruim de helft van de patiënten een eventueel recidief binnen één jaar optreedt, dus dat dit redelijk snel duidelijk wordt. Uitgelegd werd dat autorijden tijdens afbouwen toegestaan is, maar dat bij een recidief wel een tijdelijk rijverbod geldt. Tevens is uitgelegd dat er momenteel voor deze vorm van epilepsie ook andere medicijnen beschikbaar zijn met minder bijwerkingen, die geen invloed hebben op het gewicht, en een aanzienlijk lager risico op aangeboren afwijkingen, zoals lamotrigine en levetiracetam. Dus wanneer zij het risico op recidief te hoog vindt, zijn er alternatieven waarbij bovengenoemde bezwaren grotendeels worden weggenomen. Deze mogelijkheid werd mede genoemd omdat het optreden van insulten tijdens de zwangerschap ook niet wenselijk is. Patiënte gaf aan voldoende informatie te hebben gekregen. Zij gaf aan een en ander te willen overdenken en met haar partner te willen bespreken. Twee weken later kwam zij terug op de polikliniek. Zij en haar partner hadden besloten om afbouwen te willen proberen.

Continueren van de medicatie?

Over de resultaten van afbouwen van anti-epileptica is op de volwassen leeftijd veel minder bekend dan op de kinderleeftijd. Individuele factoren spelen een zeer grote rol bij de beslissing al dan niet af te bouwen. Om goede informatie te kunnen verstrekken aan een patiënt is een goede classificatie van de aanvalstypen en de vorm van

epilepsie noodzakelijk, omdat deze factoren de prognose in belangrijke mate beïnvloeden.

De idiopathisch gegeneraliseerde epilepsieën reageren meestal goed op medicatie. Er is overeenkomst tussen ontwaak epilepsie (OE) en juveniele myoclonus epilepsie (JME): De eerste aanvallen treden vaak in de tweede levensdecade op. Dit verklaart mede dat de therapietrouw een probleem kan zijn alsmede het vermijden van luxerende factoren zoals slaapttekort, alcoholgebruik en eventueel lichtprikkels zoals in discotheken bij lichtgevoelige patiënten. Over de mogelijkheden de medicatie na verloop van tijd af te bouwen is weinig bekend. Van oudsher wordt de prognose na afbouwen zeer slecht ingeschat, zowel voor JME als voor OE patiënten. Volgens een publicatie uit 1991 is de recidiefkans voor de laatste groep meer dan 80 procent (Janz, 1991).

In 2009 werd een studie gepubliceerd met een mediane follow-up van 25 jaar, waaruit bleek dat de resultaten na afbouwen van medicatie bij JME-patiënten minder slecht waren dan voorheen gedacht (Camfield & Camfield, 2009). In 2014 verscheen een nieuwe studie over OE-patiënten waarvan Janz één van de medeauteurs was (Holtkamp et al., 2014). Het betrof een retrospectieve studie waarin men de beschikking had over een follow up gegevens van 42 patiënten. De follow-up was minimaal 20 jaar, beginnend op de leeftijd mediaan 40 ± 13 jaar (mediaan \pm SD), leeftijd op einde van follow-up mediaan 60 ± 13 jaar. 62 procent (26 patiënten) had een terminale remissie (TR) van minstens vijf jaar, dus was op het eind van de follow-up minstens vijf jaar aanvalsvrij al dan niet met medicatie. De kans op een TR van vijf jaar nam toe met de leeftijd. Van deze 26 patiënten gebruikten 21 (81

procent) nog steeds medicatie. Vijf van deze patiënten (19 procent) waren zonder medicatie, dit is 12 procent van de gehele groep. De mediane TR in deze groep aanvalsvrije patiënten was $20 \pm 12,9$ jaar. Van de gehele groep, dus inclusief patiënten die niet aan aanvalsvrij waren, gebruikten nog 33 patiënten (79 procent) medicatie. In totaal is bij 19 patiënten ooit geprobeerd de medicatie af te bouwen. Bij twaalf van hen mislukte dit (63 procent), bij de helft hiervan trad het recidief binnen een jaar op. Hoewel dus 26 patiënten minstens vijf jaar aanvalsvrij waren is bij zeven van hen nooit een poging tot afbouwen gedaan. De auteurs denken dat het aantal medicatievrije patiënten hoger had kunnen zijn, maar zij durfden voorheen minder goed af te bouwen gezien de oude onderzoeksresultaten (Janz, 1991).

Conclusie

Recent onderzoek laat zien dat de prognose voor aanvalsvrijheid na afbouw van medicatie, zowel voor OE als voor JME minder ongunstig is dan voorheen werd aangenomen. Vanwege het behoudend beleid in het verleden zijn er nog onvoldoende gegevens om de risico's van de beleidslijnen tegen elkaar af te zetten. Om hier meer duidelijkheid over te krijgen is prospectief onderzoek vereist.

Referenties

- Camfield CS, Camfield PR (2009) Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology* 73:1041-1045.
- Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H et al. (2014) Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: forty years of follow-up. *Ann Neurol* 75:298-302.
- Janz D (1991) Remission and relapse after long term treatment in epilepsy. *Boll Lega It Epil* 75/76:19-28.

Epilepsie en risico's

Zeventig procent van de mensen met epilepsie wordt aanvalsvrij. Er zijn dus ook mensen die ondanks medicatie of een andere behandeling nog aanvallen hebben. Die aanvallen kunnen in sommige gevallen risico's met zich meebrengen. Zoals bij de meeste aandoeningen vragen mensen zich af of epilepsie ook levensbedreigend kan zijn. Het antwoord op deze vraag vindt u in de folder 'Epilepsie en risico's'.

Vraagt u de folder aan via e-mail info@epilepsiefonds.nl of telefoon 030 634 40 63. Het is niet de bedoeling deze folder uit te delen aan patiënten zonder begeleidend gesprek.



Ketogeen dieet; een update

Bijna een eeuw na de introductie speelt het ketogeen dieet nog steeds een rol in de behandeling van epilepsie, ondanks de opkomst van nieuwe anti-epileptica, epilepsiechirurgie en neuromodulatie. Wel is er in de tussentijd wat veranderd. Er zijn varianten van het dieet ontwikkeld, die de toepassing ervan eenvoudiger maken. Daarnaast is het indicatiegebied uitgebreid; inmiddels wordt het dieet niet alleen bij kinderen maar ook bij volwassenen toegepast en is het een therapeutisch optie bij patiënten met een super-refractaire status epilepticus.

Al sinds 1920 is bekend dat het ketogeen dieet (KD) gebruikt kan worden voor de behandeling van patiënten met epilepsie. Door de komst van steeds meer anti-epileptica is het KD enige tijd op de achtergrond geraakt. Echter, de laatste jaren is er hernieuwde belangstelling ontstaan voor het KD, wat geleid heeft tot toenemende inzichten in de effectiviteit, de bijwerkingen en de indicaties van het dieet. Daarnaast heeft de ontwikkeling van varianten op het klassieke KD ervoor gezorgd dat het dieet voor (ouders van) patiënten makkelijker uitvoerbaar is.

Werkingsmechanisme

Het KD is een dieet met een hoog vetgehalte, weinig koolhydraten en een adequate hoeveelheid eiwitten. Door het gebrek aan koolhydraten vindt er nauwelijks glycolyse plaats en schakelt het lichaam over op vetverbranding. Door lipolyse en beta-oxidatie van vetzuren in de mitochondria ontstaan vervolgens ketonen. Hoe dit er nu uiteindelijk voor zorgt dat de aanvallen afnemen is nog niet geheel opgehelderd. Er zijn diverse hypothesen over het werkingsmechanisme, maar geen daarvan kan alle effecten van het KD verklaren. Het is dan ook waarschijnlijk dat het effect multifactorieel wordt bepaald.

Indicaties voor behandeling

Het KD is de behandeling van eerste keus bij een glucose transporter deficiëntie syndroom (GLUT-1 deficiëntie) en bij een pyruvaat dehydrogenase deficiëntie. Daarnaast kan het KD overwogen worden bij alle patiënten met een medicatieresistente epilepsie. Het dieet wordt voornamelijk bij kinderen toegepast, maar is inmiddels ook effectief gebleken bij volwassenen (Lambrechts et al., 2012). Het KD is zowel bij gegeneraliseerde als bij lokalisatiegebonden epilepsie werkzaam. Gunstige effecten worden met name beschreven bij ernstige epilepsiesyndromen, zoals bij het West-, Dravet-, Doose-, Ohtahara- en Lennox-Gastaut- syndroom. Daarnaast worden ook positieve resultaten gevonden bij bepaalde syndromen waarbij epilepsie een rol speelt, zoals het Rett of Angelman

syndroom en het tubereuze sclerose complex (Kossoff et al., 2009).

Vanwege het bewezen anti-convulsieve effect van het KD is deze behandeling in de loop der jaren regelmatig ingezet bij patiënten met een super-refractaire status epilepticus. Inmiddels zijn bij deze categorie patiënten positieve effecten beschreven, zowel bij kinderen (inclusief neonaten), als bij volwassenen. Het effect hiervan is echter niet direct, maar pas na enkele dagen te verwachten (Connor et al., 2014; Thakur et al., 2014).

Daarnaast zijn er aanwijzingen dat het KD een therapeutische optie is voor patiënten met alternerende hemiplegie op de kinderleeftijd. Diverse studies hebben positieve effecten van deze behandeling beschreven bij een aantal patiënten (Vila-Pueyo et al., 2014). Verder zijn er aanwijzingen dat het KD een rol kan spelen bij diverse andere aandoeningen, zoals de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, amyotrofische laterale sclerose, mitochondriopathieën en bij een autisme spectrum stoornis. Verder onderzoek is nodig om hier meer duidelijkheid over te krijgen (Paoli et al., 2014; Napoli et al. 2014).

Contra-indicaties

Voorafgaand aan de start van het KD zullen mede door middel van uitgebreid onderzoek van bloed, urine en ECG de volgende contra-indicaties moeten worden uitgesloten: glycogeenstapelingsziekten, ketolysedefecten, porfyrie, pyruvaat carboxylase deficiëntie en andere gluconeogenese defecten, verlengd QTc syndroom of andere hartritmestoornissen, vetzuuroxidatiestoornissen en ernstige chronische ziekten van lever, nieren en pancreas. Daarnaast zijn er nog relatieve contra-indicaties, waaronder het gebruik van bepaalde medicatie (acetazolamide, diuretica, steroïden, topiramaat en zonisamide), diabetes mellitus of hyperinsulinisme en familiale dyslipidemieën (Kossoff et al., 2009).

Varianten

Er worden verschillende varianten van het KD onderscheiden. In Nederland worden de volgende drie het meest gebruikt:

- **Klassiek KD:** Hierbij wordt zo veel mogelijk uitgegaan van normale voedingsmiddelen, zoals boter, olie, slagroom en mayonaise. Het vetpercentage in dit dieet (langeketenvetzuren; LCT) bedraagt 90 procent. De overige 10 procent zijn bestemd voor eiwit en koolhydraten. Deze vorm van het dieet wijkt het meest af van onze normale voedingsgewoontes en vraagt veel precisie; alle porties moeten op de gram nauwkeurig afgewogen worden. Met behulp van Ketocal® is het mogelijk dit dieet in de vorm van flesvoeding of sondevoeding aan te bieden.
- **Middellangeketenvetzuren (MCT) dieet:** Deze variant van het KD is gebaseerd op MCT vet. Omdat MCT-vet meer ketogeen is dan LCT-vet kunnen daarnaast meer koolhydraten worden gebruikt (71 procent vet, waarvan 11 procent LCT en 60 procent MCT, 19 procent koolhydraten en 10 procent eiwit). Het MCT vet wordt gegeven in de vorm van Liquigen®. Deze speciale vetemulsie moet vijf tot zes keer per dag worden ingenomen en kan ook via de PEG-sonde worden toegediend.
- **Gemodificeerd Atkins dieet (MAD):** Bij deze variant wordt alleen een koolhydraatbeperking toegepast (10 tot 20 gram per dag). Het dieet kent geen beperking ten aanzien van energie-, en eiwitinname en is daardoor minder streng dan de andere twee varianten.

Aanvankelijk werd het MAD niet als volwaardig KD beschouwd, maar inmiddels hebben verschillende studies laten zien dat er met het MAD soortgelijke effecten te behalen zijn als met het klassieke en het MCT dieet, zowel bij kinderen als bij volwassenen (Kossoff et al., 2013).

Effectiviteit

Op basis van een *Cochrane review* in 2012 kan worden geconcludeerd dat het aannemelijk is dat het KD bij kinderen met therapieresistente epilepsie, die het dieet na drie maanden nog gebruiken, meer aanvalsreductie oplevert (meer dan 50 procent) dan geen dieet (Li et al., 2013; zie richtlijn Epilepsie voor meer informatie). Wanneer het dieet succesvol is, treedt deze aanvalsreductie bij 75 procent van de patiënten binnen veertien dagen op en bij 90 procent binnen 23 dagen. Internationaal is het gebruikelijk om de definitieve effectiviteit te beoordelen na drie tot vier maanden.

Naast een aanvalsreductie worden ook andere positieve effecten van het KD beschreven, zoals toename van alertheid, helderheid, leervermogen, slaapkwaliteit en

verbetering in gedrag (Lambrechts et al., 2013). Deze effecten kunnen eveneens aanleiding zijn om het dieet voort te zetten.

Bijwerkingen

Tijdens de opstartperiode van het KD zijn een aantal bijwerkingen beschreven zoals obstipatie, diarree, misselijkheid, braken, vermoeidheid en hypoglycemie. Deze bijwerkingen zijn veelal tijdelijk, mild en goed te behandelen. Bij langdurig gebruik van het dieet bestaat een verhoogde kans op groeivertraging, nierstenen en osteoporose. Overige bijwerkingen tijdens het KD kunnen veelal worden voorkomen door een juiste berekening van de energie- en eiwitbehoefte, adequate suppletie van vitamines, mineralen en spoorelementen en regelmatige controles van triglyceriden, cholesterol en carnitine (Kossoff et al., 2009). Er zijn aanwijzingen dat er bij gebruik van het MAD minder bijwerkingen voorkomen, waarschijnlijk door de grotere eiwit inname (Kossoff et al., 2013).

Praktische uitvoering

Behandeling van kinderen met het KD wordt gedaan in multidisciplinair verband in één van de volgende gespecialiseerde centra: Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe locatie Heeze en Oosterhout, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland locatie Heemstede en Zwolle, Erasmus MC te Rotterdam, UMC Utrecht, UMC Groningen en Radboudumc te Nijmegen. Voor de behandeling van volwassenen kunt u terecht bij Kempenhaeghe en in het Radboudumc. Het multidisciplinaire team bestaat tenminste uit een (kinder)neuroloog, kinderarts/internist, (kinder)diëtist en een gespecialiseerd epilepsie-verpleegkundige.

Om de gehele procedure rondom het KD te verduidelijken, te standaardiseren en *evidence based* adviezen te kunnen geven, is het 'Zorgpad ketogeen dieet behandeling bij refractaire epilepsie en metabole ziekten bij kinderen' ontwikkeld. Dit zorgpad is gemaakt door professionals uit de verschillende gespecialiseerde centra en zal binnenkort worden gepubliceerd op de site van VKS (Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten; www.stofwisselingsziekten.nl).

Referenties

- Connor SE, Richardson C, Trescher WH et al. (2014) The ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus. *Pediatric Neurology* 50:101-103.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE et al. (2009) Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 50:304-17.
- Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ et al. (2013) A decade

- of the modified Atkins diet (2003–2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy Behav.* 29:437-42.
- Lambrechts DA, Wielders LH, Aldenkamp AP et al. (2012) The ketogenic diet as a treatment option in adults with chronic refractory epilepsy: efficacy and tolerability in clinical practice. *Epilepsy Behav.* 23:310-4.
- Lambrechts DA, Bovens MJ, de la Parra NM et al. (2013) Ketogenic diet effects on cognition, mood, and psychosocial adjustment in children. *Acta Neurol Scand.* 127:103-8.
- Levy RG1, Cooper PN, Giri P (2012) Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD001903.
- Li HF, Zou Y, Ding G (2013) Therapeutic Success of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: a Meta-analysis. *Iranian Journal Pediatrics* 23(6):613-20.
- Napoli E, Dueñas N, Giulivi C (2014) Potential Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Autism Spectrum Disorders. *Front Pediatrics* 2:69.
- Paoli A, Bianco A, Damiani E et al. (2014) Ketogenic Diet in Neuromuscular and Neurodegenerative Diseases. *Biomed Res Int* 2014:474296.
- Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE et al. (2014) Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 82:665-70.
- Vila-Pueyo M, Pons R, Raspall-Chaure M et al. (2014) Clinical and genetic analysis in alternating hemiplegia of childhood: Ten new patients from Southern Europe. *Journal Neurological Science* 344:37-42.

Handige websites

- Richtlijn epilepsie via de website van de NVN: <http://epilepsie.neurologie.nl/cmssite/index.php?pageid=22&tabid=20110408162517>
- Voor recepten en menu's: www.ketogeenmenu.nl
- Voor algemene tips, informatie en adviezen voor ouders: www.ketokids.nl

2015

26 & 27 March 2015 ANNOUNCEMENT

Update@
kempenhaeghe.nl

Epilepsy | Sleep | Neurocognition

17th annual international clinical symposium Kempenhaeghe

Therapeutic advances

You will find the preliminary programme on www.kempenhaeghe.nl

Kempenhaeghe

Maastricht UMC+

azM | Maastricht University

ucb CNS INNOVATORS™ THE EPILEPSY COMPANY

UNIVERSITEIT GENT

TU/e Technische Universiteit Eindhoven University of Technology

Streeklieve Vereniging voor Slaap- en Waakonderzoek

Door¹: Rob Rouhl (R.Rouhl@mumc.nl), neurologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & MUMC+, Heeze en Maastricht, Louis Wagner, neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & MUMC+, Oosterhout, Heeze en Maastricht en Yasin Temel, neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum.

Diepe hersenstimulatie bij therapieresistente epilepsie

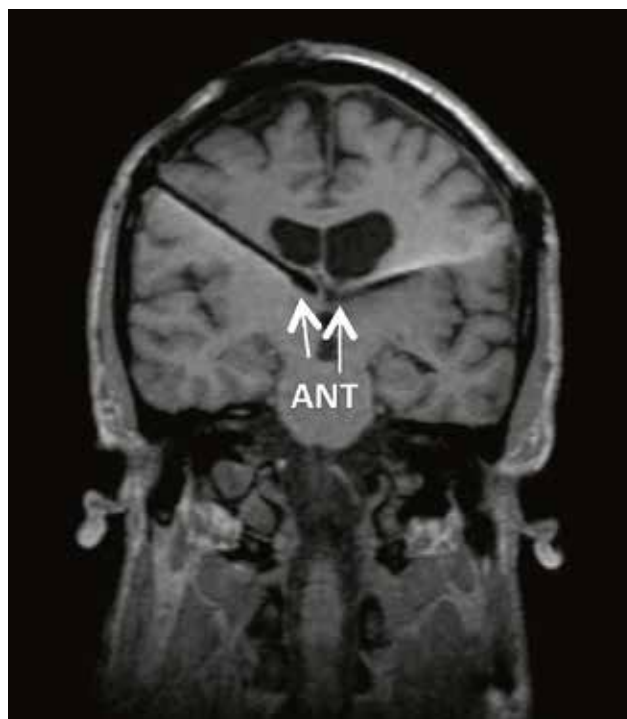
In Nederland wordt sinds 2011 diepe hersenstimulatie als behandeling toegepast van medicatie-resistente epilepsie. De eerste patiënt in Nederland werd in het Maastricht Universitair Medisch Centrum geïmplant. Inmiddels zijn er tien patiënten geïmplant; deze patiënten worden verder behandeld en vervolgd in het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & Maastricht UMC+. Hier wordt aan de hand van een casus de wetenschappelijke achtergrond van de behandeling en onze ervaringen met diepe hersenstimulatie bij epilepsie besproken.

Casus

Het betreft een man van 48 jaar, die sinds zijn zesde levensjaar al last had van partiële aanvallen, die sinds zijn vijftiengste ook leidden tot kortdurend bewustzijnsverlies, en daarnaast ook enkele nachtelijk tonisch-clonisch aanvallen (waarschijnlijk secundair gegeneraliseerd). Bij verdere analyse toonde de MRI een dysembryoplastische neuro-epitheliale tumor (DNET) in de rechter hippocampus. Het interictaal EEG toonde met name rechts (maar ook links) temporaal epileptiforme afwijkingen. De eerdere behandeling met clobazam, oxcarbazepine en levetiracetam had niet geleid tot aanvalsvrijheid. Omdat patiënt zelfstandig ondernemer was en regelmatig op steigers moest staan en veel auto reed, was er een grote lijdenslast. Bij de analyse voor resectieve epilepsiechirurgie bleek echter dat de aanvallen vooral startten in de linker hippocampus en dat de geheugenfunctie van de rechter hippocampus onvoldoende was om een resectie van de linker hippocampus veilig te verrichten. Met patiënt werd daarom neuromodulatie (nervus vagusstimulatie (NVS) en diepe hersenstimulatie (DBS)) besproken. Patiënt koos voor de DBS. Na implantatie van de elektroden in de nucleus anterior van de thalamus (ANT) beiderzijds (figuur 1) en starten van de stimulatie nam de aanvalsfrequentie af, van meer dan vier per maand naar minder dan één per maand. Daarnaast waren de insulten nog puur van het partieel eenvoudige type.

Resultaten tot nu toe

De ervaringen van de patiënten die in het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & MUMC+



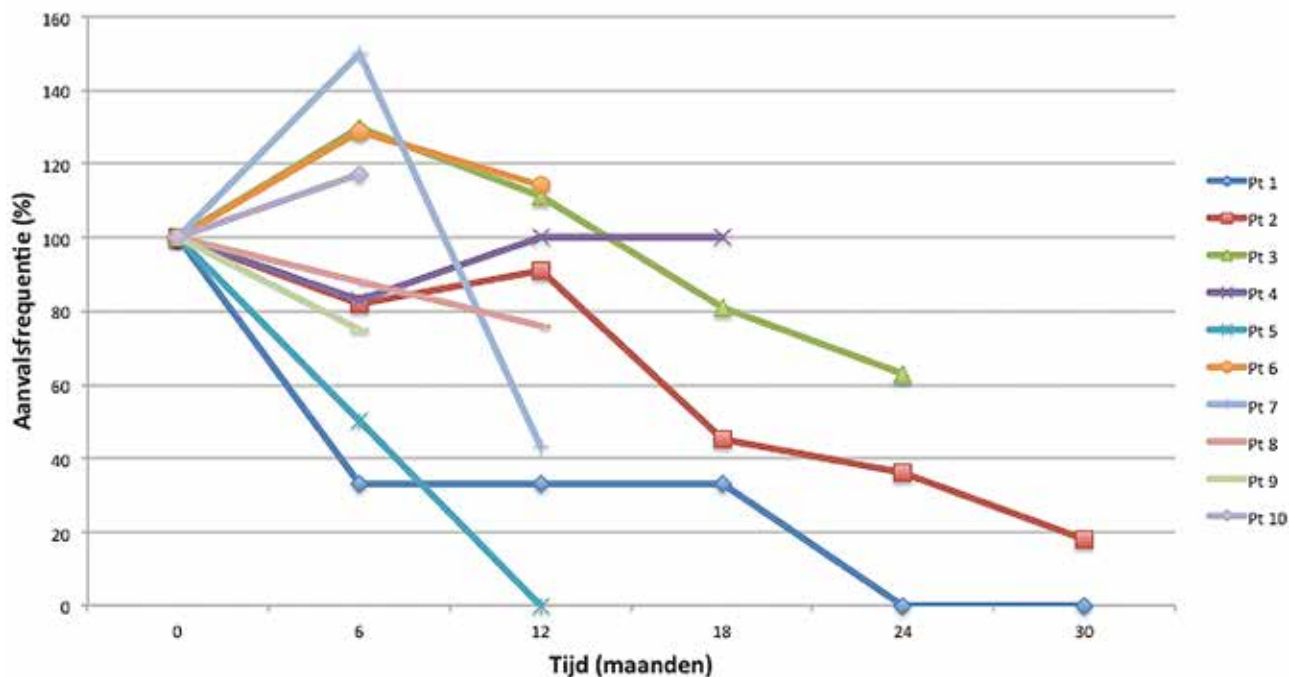
Figuur 1 Coronale MRI-opname (T1) van de plaatsing van de elektroden in de ANT.

worden behandeld zijn samengevat in tabel 1 (pagina 19). Wij pasten de behandeling toe bij patiënten met therapieresistente epilepsie die niet in aanmerking kwamen voor resectieve epilepsiechirurgie of onvoldoende effect hiervan hadden. Vier van de tien patiënten hebben (na een variabele follow-up duur) een vermindering van het aantal aanvallen (zie voor het verloop van de therapierespons figuur 2, pagina 20), en bij twee patiënten is de aanvalsernst minder. Van deze patiënten ervoer ook

¹ Namens de werkgroep DBS bij epilepsie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC.

Patiënt	Soort aanvallen	aanvals-frequentie	Resectie	Indicatie DBS	NVS	Duur follow-up (mnd)	Effect op aanvals-frequentie	Effect op ernst aanvallen	Bijwerkingen
1 Man, 41 jaar	CP	5/ maand	Links Temporaal	Recidief aanvallen vanuit andere temporaalkwab	Nee	26	Aanvalsvrij (10 mnd)	NVT	Slaap stoornissen
2 Vrouw, 35 jaar	EP, CP, TC	11/maand (CP)	Geen	Aanvallen vanuit beide hemisferen	Ja	25	Verminderd (>50%) naar 1-2/maand	Iets zwaardere aanvallen?	Onduidelijk (tremor handen, R>L)
3 Man, 65 jaar	CP	5-7/week	Links Temporaal	Persisteren aanvallen post-operatief	Verwijderd	16	Gelijk	=	Korter lontje
4 Man, 45 jaar	CP	8/maand	Geen	> 1 focus	Verwijderd	10	Gelijk	Verbeterd + sneller herstel	-
5 Man, 48 jaar	EP, CP	4/week	Geen	Aanvallen vanuit beide hemisferen	Nee	7	Verminderd (>50%) naar <1/maand	Alleen nog EP, geen CP's meer	-
6 Man, 37 jaar	CP, TC	10/maand	Geen	> 1 focus	Ja	7	Gelijk	Wisselend	-
7 Vrouw, 31 jaar	EP, CP	Dagelijks (EP) 2/maand (CP)	Links Temporaal	Recidief aanvallen vanuit andere temporaalkwab	Ja	7	Onbekend	?	Agitatie, somber
8 Man, 40 jaar	CP	5/week	Geen	Onduidelijk aanvalsbegint bij EEG en diepte-EEG	Nee	4	Verminderd (25-50%)	=	-
9 Man, 38 jaar	EP, CP, TC	9/maand	Geen	> 1 focus	Ja	4	Korte follow-up	Korte follow-up	Korte follow-up
10 Man, 39 jaar	T, CP, TC	Dagelijks (T), Wekelijks (CP, TC)	Geen	> 1 focus	Verwijderd	-	Korte follow-up	Korte follow-up	Korte follow-up

Tab 1 Gegevens van de ervaringen in het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & JMUMC+ met DBS bij therapieresistente epilepsie. [N.B. EP=enkelvoudig partiële aanvallen; CP=complex partiële aanvallen; TC=tonisch-clonische aanvallen. NVS=nervus vagusstimulator.]



Figuur 2 Verloop van de aanvalsfrequentie na de start van bilaterale stimulatie (Tijd=0). Frequentie gestandaardiseerd per patiënt op To naar 100.

één patiënt een reductie van de aanvalsfrequentie. Bijwerkingen die gerapporteerd worden zijn stemmingsstoornissen (agitatie, somberheid, maar ook prikkelbaarheid) en slaapstoornissen. Wij zagen geen bloedingen en geen infecties.

De SANTE trial

Fisher et al. (2010) publiceerden als eerste een gerandomiseerde en geblindeerde klinische studie (SANTE trial) naar het effect van DBS bij therapie-resistente epilepsie. Zij onderzochten 110 patiënten met een leeftijd tussen de 18 en 65 jaar. Bij deze patiënten was er geen aanvalscntrole met ten minste drie adequaat gedoseerde anti-epileptica bereikt. De epilepsie diende van het lokalisatiegebonden type te zijn en patiënten dienden ten minste zes aanvallen per maand te hebben. Patiënten kregen beiderzijds elektroden geïmplanteerd in de ANT.

Eén maand na de implantatie werd de stimulatie aanzet, met vaste stimulatieparameters bij de helft (gerandomiseerd en geblindeerd) van de patiënten. Na drie maanden werd van alle patiënten de stimulatie aanzet op dezelfde, vaste stimulatieparameters; veranderingen hierin werden slechts in geringe mate protocollair toegestaan. In de geblindeerde fase namen de epileptische aanvallen met name in de gestimuleerde groep af, echter pas na drie maanden stimulatie significant meer dan bij niet-gestimuleerde patiënten (40,4 procent afname bij stimulatie, 14,5 procent afname zonder stimulatie). Er was een trend dat patiënten met een temporaalkwabepilepsie een iets betere respons hadden dan patiënten

met een (waarschijnlijk) extratemporale gelegen focus. In de lange termijn follow-up van de studie namen de insulten in frequentie verder af (mediaan -41 procent na 13 maanden en -56 procent na 25 maanden, waarbij er ook patiënten aanvalsvrij werden, *Intention to Treat* analyse: ook patiënten die stopten met DBS in de studie zijn in de evaluatie betrokken). De meeste patiënten hadden baat bij de stimulatie, echter bij drie patiënten namen aanvallen toe in frequentie (tot een factor 2,5). Verdere bijwerkingen bestonden uit tintelingen (ook zonder stimulatie), of andere aan de procedure gerelateerde problemen (pijn op de plek van implantatie, infectie (bij 12,7 procent) en bloeding (alle niet-symptomatisch)). Bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de ANT-stimulatie zijn stemmingsstoornissen (depressie) en geheugenstoornissen. Er blijkt dus een gunstig (vooral lange termijn) effect, echter dit effect werd pas duidelijk (en groter) in de niet-geblindeerde fase. Idealiter zou de blinding pas later opgeheven worden. Daarnaast is er in de SANTE trial één patiënt die na aanzetten van de stimulatie (in de geblindeerde fase) een forse toename had van partiële aanvallen, de resultaten zijn daarom vooral weergegeven als mediaan (en niet als gemiddelden om effecten van deze 'outlier' niet te zwaar te laten meetellen).

Het werkingsmechanisme is tot op heden niet opgehelderd. Het is ook nog onduidelijk of het betere effect van DBS bij een temporaal gelegen focus berust op een representatiebias in deze, tot op heden enige, gerandomiseerde studie, of op de betrokkenheid van de ANT in het epileptisch netwerk bij een temporaalkwabepilepsie.

Discussie

De klinische respons lijkt aardig overeen te komen met die van de SANTE trial. Opvallend is wel de variabiliteit tussen patiënten. Bij implantatie en controleren van de juiste plaatsing van de electrodes met post-operatief verrichte beeldvorming blijkt dat de anatomie van de ANT waar de electrode geplaatst dient te worden variabel is. Per patiënt kan echter het juiste contactpunt gekozen worden dat anatomisch gezien het best in de ANT is gelegen. Het is echter onbekend of deze variabiliteit in plaatsing (en ook plaats van stimulatie) ook effect heeft op de therapierespons. Voorts is de plaatsbepaling van DBS ten opzichte van andere neuromodulatieve technieken onduidelijk. Er zijn geen vergelijkende studies verricht tussen DBS en bijvoorbeeld NVS. Vergelijkingen met placebo tonen vergelijkbare resultaten voor NVS en DBS. Er is dus geen bewijs voor superioriteit van de ene of andere behandeling (Rolston et al., 2012). Op dit moment kan er daarom ook geen voorkeur worden aangegeven voor DBS of NVS bij therapie-resistente epilepsie waarbij resectieve chirurgie geen optie is.

Conclusie

DBS is bij therapieresistente epilepsie een waardevolle aanvulling op het therapeutisch arsenaal. Het dient in de reguliere behandeling als mogelijkheid overwogen te worden wanneer resectieve epilepsiechirurgie geen optie meer is. Resultaten zijn bemoedigend, echter aanvalsvrijheid dient op dit moment geen streven van deze behandeling te zijn. Het is wenselijk dat de behandeling van iedere patiënt met DBS aan wetenschappelijk onderzoek wordt gekoppeld om de behandeling verder te kunnen verbeteren.

Referenties

- Fisher R, Salanova V, Witt T et al. (2010) Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51: 899-908.
- Rolston JD, Englot DJ, Wang DD et al. (2012) Comparison of seizure control outcomes and the safety of vagus nerve, thalamic deep brain, and responsive neurostimulation: evidence from randomized controlled trials. *Neurosurg Focus*. 32, E14.

Epilepsie Magazine

Hebt u al kennisgemaakt met het voorlichtingsmagazine van het Epilepsiefonds: Epilepsie Magazine?

Epilepsie Magazine bevat artikelen over wetenschappelijk onderzoek, ervaringsverhalen over mensen met epilepsie en hun omgeving, medische achtergrond-informatie en epilepsienieuws.

Neem nu een abonnement!

Abonnees ontvangen het kwartaalblad voor € 20,- per jaar. Nieuwe abonnees ontvangen het eerste nummer gratis! Als u vragen of opmerkingen hebt, kunt u uiteraard bellen of mailen met Annelies Bakker, hoofdredacteur van Epilepsie Magazine: 030 634 40 63 of bakker@epilepsiefonds.nl.



Trigeminal Nerve Stimulation voor de behandeling van epilepsie

Stimulatie van de nervus trigeminus, de vijfde craniale zenuw, is een relatief nieuwe vorm van neurostimulatie. De rationale achter deze stimulatietechniek is dat het een niet-invasieve toegang verleent tot hersenstamstructuren en daarmee tot intracranieel hoger gelegen epileptogene structuren

Geschiedenis

In 2000 werd in een baanbrekend artikel van Fanselow et al. (2012) stimulatie van de cutane takjes van de nervus trigeminus voor het eerst voorgesteld als potentieel aangrijpingspunt voor de behandeling van epilepsie. Men gaf aan dat Trigeminal Nerve Stimulation (TNS) de unieke mogelijkheid zou bieden om bilateraal en niet-invasief te stimuleren en men postuleerde het potentieel van een hoge effectiviteit en een brede toepasbaarheid. Hun dierexperimentele studie met TNS toonde een duidelijk effect op penthylenetetrazole-geïnduceerde epileptische activiteit. Met name werd volgens stijgende stroomsterkte (vanaf 7mA tot 11mA) een toenemend aanvalsreducerend effect waargenomen, met meer bepaald een significante daling in de globale aanvalsactiviteit, in het aantal geïnitieerde aanvallen en voor 9mA ook een significante reductie van de gemiddelde duur van de aanvallen. Overigens werd een superieure uitkomst vastgesteld in geval van bilaterale stimulatie vergeleken met unilaterale TNS, dat wil zeggen eenzelfde effect maar met minder stroom. Op basis van deze resultaten ontwikkelde en optimaliseerde de onderzoeksgroep van professor DeGiorgio in UCLA een draagbaar stimulatietoestel voor klinische toepassing (externe TNS, eTNSTM, NeuroSigma, Inc., zie figuur 1, pagina 23). Op basis van effectiviteit- en veiligheidsstudies werd een CE markering voor de behandeling van refractaire epilepsie en majeure depressie in Europa toegekend.

Werkingsmechanisme

Bij externe TNS (eTNS) wordt een elektrode bilateraal, supraorbitaal (boven de oogkas) ter hoogte van een vertakking van de nervus trigeminus op de huid geplakt. Stimulatie van infraorbitale takken ter hoogte van de maxilla is ook een optie, maar gaat gepaard met meer ongemak tijdens stimulatie. De elektrodes zijn verbonden met een externe pulsgenerator die men rond het middel kan dragen. In klinische studies werd het toestel minstens twaalf uur per dag gedragen. De drop-out in deze studies is daarvoor aanzienlijk.

Stimulatie van cutane takjes van de nervus trigeminus, die uitsluitend uit afferente vezels bestaat, bereikt de trigeminale kernen in de hersenstam (Fanselow, 2012). Anatomisch is er evidentie voor verdere projectie naar de nucleus tractus solitarius en van daaruit naar de locus coeruleus (noradrenerge kern) en de raphe nuclei (serotonerge kern) (Couto et al., 2006). Deze kernen spelen een centrale rol in het veronderstelde werkingsmechanisme van nervus vagus stimulatie (NVS), een aanverwante vorm van craniale zenuwstimulatie, waar ondertussen ruime evidentie voor bestaat. In geval van TNS is direct bewijs nog schaars, maar Positron Emissie Tomografie (PET) studies wijzen op een significante daling in de regionale cerebrale bloedvoorziening (rCBF) in mediale temporale en superior pariëtale regio's als gevolg van stimulatie, wat relevant kan zijn in het anti-epileptisch werkingsmechanisme van TNS (Cook et al., 2014). Meer nog, men veronderstelt een gelijkaardig werkingsmechanisme van beide neurostimulatietechnieken, met name een modulatie van de hersenactiviteit met een aanvalsreducerend effect als gevolg (in frequentie of ernst van de aanvallen).

Gezien de nervus trigeminus een veel groter aantal vezels telt vergeleken met de nervus vagus, zou het effect van TNS groter kunnen zijn dan van NVS. Tot op heden werden echter nog geen vergelijkende klinische studies uitgevoerd om de gelijkenissen en verschillen tussen NVS en TNS te evalueren.

Effectiviteit

Een pilot-studie bij zeven patiënten met refractaire epilepsie gaf als resultaat dat TNS een veilige techniek is en het aantal aanvallen met gemiddeld 43,7 procent doet afnemen na zes maanden (DeGiorgio et al., 2006). Een follow-up studie met dertien patiënten toonde zelfs een gemiddelde daling van de aanvalsfrequentie van 66 procent (na drie maanden) tot 59 procent (na twaalf maanden) (DeGiorgio et al., 2009). Ook tolerabiliteit van stimulatie gedurende een langere periode werd in deze studie bevestigd.



Figuur 1 NeuroSigma MonarchTM eTNSTM system (figuur ter beschikking gesteld door C. DeGiorgio van NeuroSigma).

Op basis van deze *proof-of-concept* studies werd door dezelfde onderzoeksgroep een dubbel-blind, gerandomiseerde studie uitgevoerd bij 50 patiënten met lokalisatiegebonden refractaire epilepsie (DeGiorgio et al., 2013). Patiënten dienden het eTNSTM toestel gedurende achttien weken ten minste twaalf uur per dag te gebruiken, waarbij 25 patiënten werden gestimuleerd met 120 Hz (behandeling) en 25 patiënten met 2 Hz (controle). Twee behandelde en zes controlepatiënten stopten de studie voortijdig. Als de aanvalsfrequentie gedurende eTNSTM meer dan 50 procent lager was dan in de zes weken voor eTNSTM, dan werd de patiënt als responsief beschouwd. Gedurende de studie nam het aantal responsieve patiënten in de behandelde groep significant toe van 17,8 procent op zes weken tot 40,5 procent op achttien weken. Deze toename in aantal responsieve patiënten was afwezig in de controle groep. Echter, beschouwd over het verloop van de ganse studie periode en niet enkel op het einde vond men geen verschil in responder ratio tussen beide groepen (30,2 procent in behandelde groep versus 21,1 procent in controle groep). De effectiviteit van eTNSTM staat daarom nog ter discussie, al is een responder ratio van 30 procent voor een neurostimulatie techniek als beloftevol te beschouwen. DeGiorgio et al. (2013) besloten dat hun fase II studie te klein was om een significant groepsverschil aan te kunnen tonen, maar desondanks voldoende bewijs levert voor het aanvalsreducerend effect van TNS om dit

verder te onderzoeken in een grotere studie. Op dit moment loopt deze multicentrische studie, waar onder andere onze onderzoeksgroep aan deelneemt.

Naast een reductie van de aanvalsfrequentie lijkt TNS eveneens de stemming te verbeteren. In de eerder genoemde studie van DeGiorgio et al. (2013) werd in beide studiegroepen een verbetering in de gemoedstoestand (dat wil zeggen Beck Depression Inventory) gezien, maar deze verbetering was significant groter in de behandelde groep dan in de controle groep. Dit effect op de gemoedstoestand lijkt onafhankelijk te zijn van het anti-epileptisch effect, aangezien het niet significant gecorreleerd was aan de reductie in aanvalsfrequentie. De auteurs van een recente TNS pilot-studie nuanceren de anti-epileptische effectiviteit van TNS enigszins. Van de 18 geïncludeerde patiënten met refractaire epilepsie hebben er slechts 8 (44,4 procent) de volledige studieperiode van zes maanden doorlopen (Zare et al., 2014). Vergelijkbaar met DeGiorgio et al. (2006), nam bij deze acht patiënten de aanvalsfrequentie met gemiddelde 47,9 procent af ten opzichte van de vier weken voor de behandeling. Omdat het criterium van meer dan 50 procent reductie in aanvalsfrequentie (de gouden standaard voor neurostimulatie bij epilepsie) niet werd behaald, concludeerden Zare et al. (2014) dat TNS tot op heden onvoldoende bewezen effectiviteit heeft voor de behandeling van refractaire epilepsie. Een belangrijke nota bij deze studie is dat een andere TNS 'dosis' werd toegediend (5 seconden AAN en 5 seconden UIT), vergeleken met de standaard dosis in de studies van DeGiorgio et al. (2013) (30 seconden AAN en UIT), alsook gebruik werd gemaakt van een ander elektrodenstelsel, waarbij het contactoppervlak onduidelijk is. Beide factoren beïnvloeden de effectieve geleverde stimulatie aan de trigeminale takken, wat mogelijks zou kunnen bijdragen tot suboptimale resultaten.

Tot slot rapporteerde de onderzoeksgroep van DeGiorgio onlangs ook het heilzame effect van TNS in een patiënt met refractaire status epilepticus. In deze patiënt werd TNS als laatste redmiddel aangewend, omdat de patiënt in een eerdere studie een goede respons op TNS had vertoond (Moseley & Degiorgio, 2014). Tot op heden zijn geen andere casussen van TNS voor deze indicatie bekend.

Bijwerkingen

TNS wordt doorgaans goed verdragen (Pop et al., 2011; DeGiorgio et al., 2013; Zare et al., 2014). Stimulatie lijkt de hemodynamische parameters (bloeddruk, hartritme) niet significant te beïnvloeden. Huidirritatie, druk of prikkelende sensatie ter hoogte van het elektrodencontact en hoofdpijn worden als meest frequente bijwerkingen gerapporteerd, maar zijn meestal mild en van voorbijgaande

aard. Incidenteel worden ook angst- en slaapstoornissen als bijwerking gemeld.

Toekomst

Een belangrijk nadeel van TNS is de zichtbaarheid van de elektroden op het voorhoofd van de patiënt, wat aanleiding geeft tot een aanzienlijk percentage drop-outs in klinische studies. In de studie van Zare et al. (2014) maakten slecht 8 van de 18 (44,4 procent) geïncludeerde patiënten het studieprotocol af. Redenen hiervoor waren interferentie met het beroep (2/10), moeilijkheden in het constante gebruik van het toestel (4/10), angst om de aandacht of spot van omstaanders te trekken (4/10) en twijfel aan de effectiviteit van de studie (2/10).

Een geïmplanteerde vorm van TNS zou dit nadeel kunnen omzeilen. De groep van DeGiorgio denkt er aan om een dergelijk invasief TNS-systeem te ontwikkelen, al moet daarvoor de effectiviteit van de techniek in nieuwe studies nog beter aangetoond worden. Het niet-invasieve TNS-systeem zou in de toekomst gebruikt kunnen worden om responders, alvorens implantatie van invasieve TNS, te identificeren (DeGiorgio et al., 2006). Tenslotte zou TNS ook als voorspeller van de NVS respons kunnen dienen, ervan uitgaande dat beide neurostimulatie technieken eenzelfde werkingsmechanisme hebben.

Tot slot

De resultaten van TNS voor de behandeling van refractaire epilepsie zijn tot op heden nog niet overtuigend. De meeste studies zijn verricht door één onderzoeksgroep en de resultaten zijn nauwelijks gerepliceerd. Toch lijkt TNS een anti-epileptisch effect te hebben en heeft het meerdere voordelen ten opzichte van andere vormen van neurostimulatie zoals NVS (niet-invasief, bilateraal, relatief goedkoop). De techniek heeft daarnaast ook een stemmingsverbeterend effect met een indicatie voor de behandeling van patiënten met majeure depressie. Tot slot zou eTNS ook de mogelijkheid kunnen bieden om de respons voor meer invasieve neurostimulatie technieken op een niet-invasieve manier te voorspellen. Dit

alles maakt nader onderzoek naar deze nieuwe techniek noodzakelijk, waarbij het onder andere belangrijk zal zijn te controleren voor een mogelijk placebo-effect.

Referenties

- Cook IA, Espinoza R, Leuchter AF (2014). Neuromodulation for depression: invasive and noninvasive (deep brain stimulation, transcranial magnetic stimulation, trigeminal nerve stimulation). *Neurosurg Clin N Am* 25(1): 103-116.
- Couto LB, Moroni CR, Dos Reis Ferreira DM et al. (2006) Descriptive and functional neuroanatomy of locus coeruleus-noradrenaline-containing neurons involvement in bradykinin-induced antinociception on principal sensory trigeminal nucleus. *J Chem Neuroanat* 32(1): 28-45.
- DeGiorgio CM, Murray D, Markovic D et al. (2009) Trigeminal nerve stimulation for epilepsy: long-term feasibility and efficacy. *Neurology* 72(10): 936-938.
- DeGiorgio CM, Shewmon A, Murray D et al. (2006) Pilot study of trigeminal nerve stimulation (TNS) for epilepsy: a proof-of-concept trial. *Epilepsia* 47(7): 1213-1215.
- DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA et al. (2013) Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology* 80(9): 786-791.
- Fanselow EE (2012) Central mechanisms of cranial nerve stimulation for epilepsy. *Surg Neurol Int* 3(Suppl 4): S247-254.
- Fanselow EE, Reid AP, Nicoletis MA (2000) Reduction of pentylentetrazole-induced seizure activity in awake rats by seizure-triggered trigeminal nerve stimulation. *J Neurosci* 20(21): 8160-8168.
- Moseley BD, DeGiorgio CM (2014) Refractory status epilepticus treated with trigeminal nerve stimulation. *Epilepsy Res* 108(3): 600-603.
- Pop J, Murray D, Markovic D et al. (2011) Acute and long-term safety of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 22(3): 574-576.
- Zare M, Salehi M, Mahvari J et al. (2014) Trigeminal nerve stimulation: A new way of treatment of refractory seizures. *Adv Biomed Res* 3: 81.

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

Registreren, detecteren, alarmeren

De stand van zaken rondom aanvalsdetectiehulpmiddelen

In Nederland gebruiken 200 tot 1000 mensen aanvalsdetectiehulpmiddelen. Circa 10.000 mensen zouden hiervoor in aanmerking komen. Er zijn diverse aanvalsdetectoren op de markt, die ingezet kunnen worden voor diagnostiek en bewaking. Hier worden de uitdagingen bij het detecteren van aanvallen besproken en hoe de patiënt voorzien kan worden van de juiste hulpmiddelen.

‘De Seizure Detector 3000 Super Plus™ detecteert aanvallen overal, altijd en alleen als het nodig is! Deze aanvalsdetectie kan door iedereen gebruikt worden en er zijn geen speciale instellingen nodig. De aanvalsdetectie is onzichtbaar en detecteert op afstand. U hoeft dus geen apparaat bij u te dragen! Nu vraagt u zich zeker af: wat kost dat? Geen zorgen over de kosten, Seizure Detector 3000 Super Plus™ wordt namelijk volledig vergoed in het basispakket van uw verzekering!’ Een fantastisch beeld, maar dit lijkt eerder een verre droom dan een nabije realiteit. Hier wordt besproken waarom.

Waarom aanvalsdetectie?

Patiënten en hulpverleners vragen massaal om goede hulpmiddelen voor aanvalsdetectie. In Nederland maken nu 200 tot 1.000 mensen gebruik van detectie- en alarmingsapparatuur. Volgens een realistische schatting zouden hiervoor circa 10.000 mensen in aanmerking komen. Een blik op forums op internet leert ons dat er veel vragen zijn over mogelijkheden voor aanvalsdetectie van mensen met epilepsie en hun naasten. Ouders zoeken bijvoorbeeld naar oplossingen om hun kind met nachtelijke aanvallen te kunnen monitoren. En er zijn mensen met epilepsie die niet alleen naar buiten durven, omdat ze bang zijn dat niemand hen komt helpen als ze onderweg naar de supermarkt een aanval krijgen. Ook vanuit de begeleiding van de bewoners van epilepsiecentra komen vragen. ‘s Nachts worden cliënten in de gaten gehouden met geluidsopnamen en vaak ook video. Maar hoe zorg je dat je op tijd bij een cliënt kunt zijn die overdag aanvallen heeft, wanneer de camera’s en microfoons uit zijn?

Ook de resultaten van wetenschappelijk onderzoek benadrukken het belang van het bewaken van mensen met epilepsie. Plotse dood of *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP) komt opvallend vaak voor bij mensen met epilepsie en er is dan vaak geen aanwijsbare oorzaak (Nashef et al., 2012). SUDEP komt vooral in de nacht voor en als mensen

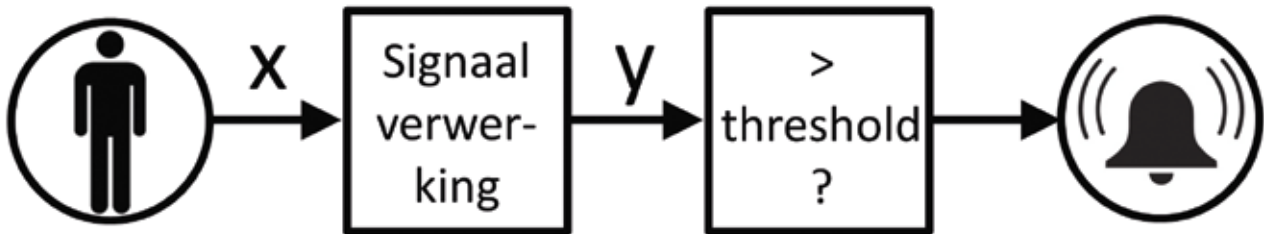
alleen zijn (Lamberts et al., 2012). Een betere bewaking van mensen met aanvallen lijkt daarom zinvol en aanvalsdetectiehulpmiddelen kunnen dit vergemakkelijken.

Er kunnen twee doelgebieden voor aanvalsdetectie worden onderscheiden; diagnostiek en bewaking. Bij diagnostiek wil de behandelend neuroloog meer of betere informatie over de aanwezigheid, frequentie en aard van aanvallen verkrijgen. Dit is bijvoorbeeld belangrijk bij het bepalen van het effect van een therapie of bij het vinden van het aanvalsbegint bij prechirurgische screening. Bij bewaking wil men tijdens of vlak na een aanval sneller actie kunnen ondernemen. Dit is belangrijk om een patiënt op tijd te kunnen verzorgen, aanvallen te couperen en zelfs om SUDEP te trachten te voorkomen. Naast het medisch belang, is bewaking ook van belang om iemand die een aanval heeft gehad gerust te kunnen stellen. Dit is vooral voor veel ouders van kinderen met epilepsie belangrijk.

Hoe werkt aanvalsdetectie?

De gouden standaard voor het detecteren van aanvallen is het registreren van een EEG in combinatie met video. Het is meestal niet haalbaar om EEG te meten tijdens het (langdurig) bewaken van iemand met aanvallen. Daarom is en wordt er een groot aantal detectiehulpmiddelen ontwikkeld die geen gebruik maken van EEG. Globaal werken aanvalsdetectoren, zoals schematisch weergegeven in figuur 1 (pagina 26), door middel van:

1. Registreren: één of meerdere signalen worden gemeten (signaal x), zoals beweging, spieractiviteit of hartfrequentie. Ook combinaties van signalen kunnen worden gebruikt, in dat geval spreken we van een multimodale detector.
2. Detecteren: a) het signaal (of de signalen) x worden verwerkt tot een nieuw signaal: y. Dit gebeurt bijvoorbeeld door de energie in signaal x te berekenen, of door te bepalen in welke mate een specifiek patroon in signaal x optreedt. b) Signaal y is direct bruikbaar om te



Figuur 1 Globale werking van aanvalsdetectoren.

classificeren: Wel of geen aanval? Hiervoor wordt bekeken of signaal y een drempelwaarde (threshold), overschrijdt.

3. **Alarmeren:** als signaal y de drempelwaarde overschrijdt, wordt een alarm gegenereerd. Dit kan een alarm in de vorm van een geluid zijn, of een berichtje naar de mobiele telefoon van de verpleegkundige of mantelzorger.

De geschiktheid van een hulpmiddel voor aanvalsdetectie is afhankelijk van de doelgroep. Wat voor de één werkt, is voor de ander wellicht helemaal niet succesvol. Bij de keuze van een geschikt hulpmiddel voor aanvalsdetectie moet rekening gehouden worden met onder meer leeftijd, mate van medewerking (verdraagzaamheid om een apparaatje te dragen), aanvalstype, leefsituatie, waar en wanneer de aanvallen plaatsvinden en gewenste privacy.

Welke aanvalsdetectoren zijn op de markt?

Op dit moment worden er drie soorten aanvalsdetectoren aangeboden (Van de Vel et al., 2013):

- **Beddetectoren** zijn verkrijgbaar in de vorm van een matje onder het matras of een sensor die aan de zijkant van het matras bevestigd wordt. De meeste beddetectoren meten de bewegingspatronen van patiënten (voorbeelden: Emfit, EpiCare 3000, MP5).
- **Armdetectoren** worden aangeboden als bandje om de pols of een sensor op de arm. Vaak meten armdetectoren beweging, maar er worden ook andere sensoren gebruikt, die bijvoorbeeld spieractiviteit (EMG), hartfrequentie en elektrodermale activiteit (zweeten) meten (voorbeelden: EpiCare Free, Smartwatch, of EDDI).
- **Camera-detectiesystemen** registreren beweging die vervolgens met software wordt geanalyseerd om potentiële aanvallen te detecteren (voorbeelden: SAMi, Slimme Optische Sensor).

Verder zijn er meetsystemen die niet specifiek ontwikkeld zijn voor aanvalsdetectie, maar hiervoor wel potentieel geschikt zijn. Denk hierbij aan (multimodale) sportmeters, saturatiemeters, valdetectoren en de sensoren in smartphones.

Worden aanvalsdetectoren vergoed door de verzekering?

In januari oordeelde het College voor Zorgverzekeringen

(CVZ) dat de beschikbare hulpmiddelen voor aanvalsdetectie niet vergoed moeten worden (CVZ, 2014). Als reden voert zij aan dat de beschikbare hulpmiddelen niet voldoen aan het criterium 'zorg volgens stand van de wetenschap en praktijk'. De te beoordelen zorg moet gelijkwaardig zijn aan, of een meerwaarde hebben ten opzichte van de standaard zorg (op effectiviteit en ongewenste effecten). In principe worden hulpmiddelen voor aanvalsdetectie dus niet vergoed door de verzekering. Uitzondering hierop zijn CZ, Delta Lloyd en OHRA, die de Emfit in de aanvullende verzekering gedeeltelijk vergoeden, mits deze door een epilepsiecentrum geïndiceerd wordt.

Bepalen of zorg voldoet aan de criteria van "zorg volgens de stand van de wetenschap en praktijk" gebeurt op basis van de principes van *evidence based medicine*. Om dit te beoordelen, laat het CVZ een literatuurstudie uitvoeren en kennen ze aan de geselecteerde artikelen een niveau van bewijskracht toe. Zorg voldoet aan de criteria als één studie van A1-niveau (systematische beoordeling van twee of meer A2-studies) of tenminste twee studies van A2-niveau (onderzoek van goede kwaliteit en voldoende grootte ten opzichte van een referentietest of gouden standaard) met overeenstemmende uitkomsten beschikbaar zijn.

Er kunnen drie oorzaken worden genoemd waarom de beschikbare aanvalsdetectiehulpmiddelen (nog) niet voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk. Allereerst zijn er veel niet gevalideerde apparaten op de markt. Dat betekent niet noodzakelijkerwijs dat deze apparaten slecht functioneren, maar dat het wetenschappelijke bewijs voor het functioneren ontbreekt. Een reden hiervoor is dat de medische wetenschap de snelle ontwikkeling van nieuwe apparaten door de industrie maar moeilijk kan bijhouden. Daardoor worden de nodige validatiestudies niet uitgevoerd of zijn ze alweer achterhaald doordat een fabrikant een verbeterde versie van het apparaat introduceert.

Ten tweede is er soms wel validatieonderzoek met een aanvalsdetectiehulpmiddel gedaan, maar is de hoeveelheid bewijs onder de maat. Studies zijn bijvoorbeeld

uitgevoerd met kleine patiëntgroepen of onder zodanig gecontroleerde omstandigheden dat de resultaten niet representatief voor de werkelijkheid zijn.

Bovendien worden er vraagtekens geplaatst bij de objectiviteit van onderzoeken waarbij er een afhankelijkheidsrelatie met de fabrikant van het hulpmiddel bestaat. De onderzoeker ontvangt bijvoorbeeld financiële steun van de fabrikant in de vorm van subsidies of aandelen. Het dilemma hierbij is dat onderzoekers het validatieonderzoek zonder deze financiële steun vaak niet kunnen uitvoeren.

Tenslotte laat de effectiviteit van aanvalsdetectiehulpmiddelen vaak nog te wensen over. In de volgende paragraaf bespreken we waarom het zo moeilijk is om een goede aanvalsdetector te ontwikkelen.

Wat zijn de uitdagingen bij aanvalsdetectie?

De eerste uitdaging is de ontwikkeling van een algoritme en de keuze van een waarde voor de bijbehorende drempelwaarde (zie figuur 1, pagina 27). Er is vaak zeer complexe signaalverwerking nodig om tot signaal y te komen. Verder geldt hoe lager de drempelwaarde, des te hoger de sensitiviteit. Signaal y komt daardoor heel gemakkelijk boven de grenswaarde uit. Er is dan niet altijd sprake van een aanval, wat resulteert in veel vals positieve detecties. Een oplossing voor dit probleem is het combineren van meerdere signalen (multimodale detector) om zo de specificiteit van de detectie te verhogen.

Ten tweede zouden patiënten graag contactloze hulpmiddelen voor aanvalsdetectie willen, maar deze hulpmiddelen zijn vaak plaatsgebonden. Een apparaat dat op afstand aanvallen detecteert is onzichtbaar en contactloos; de patiënt hoeft geen apparaatje bij zich te dragen. Er zijn algoritmes die met behulp van videobeelden (of zelfs radar of Wifi) aanvallen kunnen detecteren, en bovendien ademhaling en hartslag kunnen meten. Dit soort methoden zijn alleen toe te passen wanneer de patiënt in zijn kamer is of zelfs in bed ligt. Als er juist bewaking nodig is op het moment dat iemand de deur uit gaat, zal er toch een apparaatje gedragen moeten worden.

Daarnaast zijn aanvalsdetectoren nooit even effectief voor alle aanvalstypen. Veel aanvalsdetectoren richten zich op tonisch-clonische aanvallen; dit aanvalstype is het sterkst geassocieerd met SUDEP. De ritmische bewegingen bij een tonisch-clonische aanval zijn goed te detecteren met bewegingssensoren, maar voor tonische aanvallen zonder ritmische bewegingen is dezelfde detector onbruikbaar.

Ook moeten aanvalsdetectoren passen in de aanwezige infrastructuur (of deze moet gemakkelijk aan te passen

zijn), maar de infrastructuur is niet overal hetzelfde. Bij installatie binnen een zorgcentrum zijn er vaak al systemen voor observatie en alarmering aanwezig. Het aanvalsdetectiehulpmiddel zal moeten aansluiten bij de bestaande infrastructuur, of mag deze op zijn minst niet hinderen. Bij thuisgebruik moet er een koppeling gemaakt kunnen worden met allerlei soorten mobiele telefoons om alarmen te kunnen verzenden.

Tenslotte is de kostprijs van aanvalsdetectiehulpmiddelen een uitdaging. Deze kosten moeten het liefst zo laag mogelijk blijven. Maar een hulpmiddel moet ook klein en zuinig zijn en kleine systemen met een laag energieverbruik zijn veelal duurder om te produceren.

Conclusie

In het algemeen geldt dat dé perfecte aanvalsdetector niet bestaat. Er zal per individu onderzocht moeten worden wat de optimale aanvalsdetector zou kunnen zijn. Om patiënten te voorzien van goed werkende aanvalsdetectiehulpmiddelen, zijn de volgende stappen noodzakelijk:

- Er zijn betere studies naar de effectiviteit van aanvalsdetectiehulpmiddelen nodig, met A1 en A2 niveau van bewijs. Dat betekent dat studies zorgvuldig opgezet moeten worden en met meer proefpersonen moeten worden uitgevoerd.
- Ook moet de effectiviteit van aanvalsdetectoren worden verbeterd, op het gebied van sensitiviteit en aantal valse alarmen.

Er wordt veel onderzoek gedaan naar nieuwe aanvalsdetectiehulpmiddelen. Een van de onderzoeken is een project gericht op multimodale detectie van nachtelijke aanvallen, uitgevoerd in een samenwerking tussen het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de epilepsiecentra Kempenhaeghe en Stichting Epilepsie Instellingen Nederland. Komend jaar zal dit consortium de nieuwe technieken in een klinische studie valideren bij kinderen en bij mensen met een verstandelijke beperking.

Referenties

- CVZ (2014) Hulpmiddelen gerelateerd aan stoornissen in de mate van bewustzijn.
- Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A et al. (2012) Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia* 53:253-257.
- Nashef L, Elson SL, Ryvlin P et al. (2012) Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 53:227-233.
- Van de Vel A, Cuppens K, Bonroy B et al. (2013) Non-EEG seizure-detection systems and potential SUDEP prevention: state of the art. *Seizure* 22:345-355.

Transcraniële magnetische stimulatie: diagnostische en therapeutische opties voor epilepsie

De prikkelbaarheid van de hersenen is een potentiële biomarker die kan helpen voorspellen hoe groot de kans is dat iemand epileptische aanvallen krijgt. Bij nagenoeg alle vormen van epilepsie wordt een verhoogde prikkelbaarheid van de hersenen gevonden. Hier wordt het meten van de prikkelbaarheid van de hersenen bij mensen met epilepsie besproken, en hoe deze met behulp van medicamenteuze en niet-medicamenteuze therapieën beïnvloed kan worden.

Prikkelbaarheid van de hersenen

De actiebereidheid van een neuron wordt onder andere bepaald door het verschil in elektrische potentiaal tussen de binnen- en buitenkant van het celmembraan. Is dit verschil dichtbij nul, dan kan er in een neuron makkelijker een actiepotentiaal ontstaan (prikkelbaar) dan bij een negatief verschil (minder prikkelbaar). De prikkelbaarheid van de hersencellen is afhankelijk van verschillende ionen en hun intra- en extracellulaire concentratie: Natrium, Kalium, Calcium en Magnesium zijn de hoofdrolspelers. Ionen beïnvloeden op hun beurt weer neurotransmitters.

Met name GABA (inhibitoir of remmend) en Glutamaat (excitatoir of activerend) zijn van invloed op de prikkelbaarheid van de hersenen.

Metten van prikkelbaarheid

De prikkelbaarheid van de hersenen kan veilig en non-invasief gemeten worden met transcraniële magnetische stimulatie (TMS). Met een magnetische puls die op de schedel wordt gegeven, worden de neuronen door magnetische inductie geactiveerd waardoor deze gaan vuren en de activiteit zich verspreidt naar nabij gelegen

TMS Parameters	Mechanisme	Verhoogde prikkelbaarheid	Verlaagde prikkelbaarheid
Motor evoked potential (MEP)	Membraan potentiaal	Grotere amplitude	Lagere amplitude
Motor drempel (MT)	Membraan potentiaal	Lagere drempel	Hogere drempel
Corticale stille periode (cSP)	GABA-B receptor	Korter	Langer
Short intracorticale inhibitie (SICI)	GABA-A receptor	Lager	Hoger
Lange intracorticale inhibitie (LICI)	GABA-B receptor	Lager	Hoger
Intracorticale facilitatie (ICF)	NMDA Glutamaat receptor	Hoger	Lager

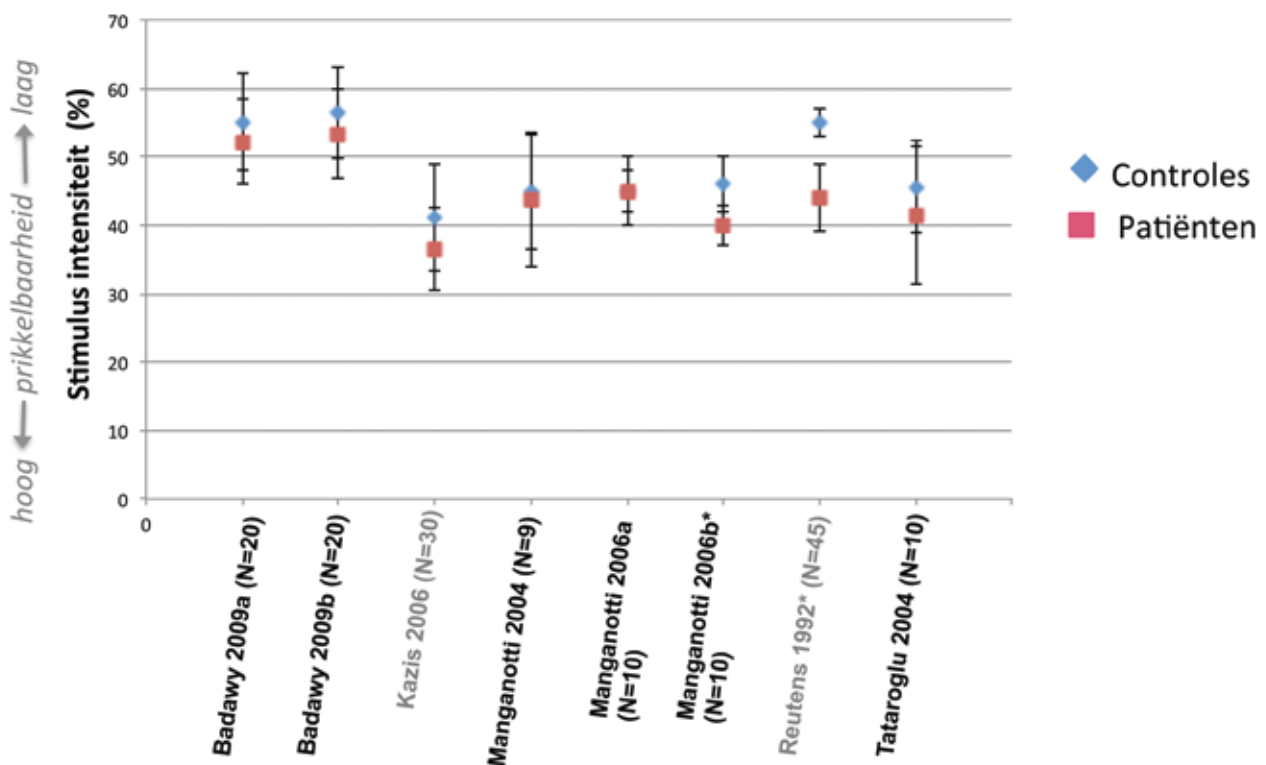
Tabel 1 Overzicht van de TMS-parameters, het onderliggende mechanisme en de betekenis voor de prikkelbaarheid van de hersenen.

neuronen. Als op de motor cortex gestimuleerd wordt, kan met behulp van elektromyografie (EMG) gemeten worden bij welke stimulus intensiteit een motor evoked potential (MEP) wordt opgewekt. Op deze manier kan de prikkelbaarheid van bijvoorbeeld de handmotor cortex gemeten worden (Barker et al., 1984). Sinds de introductie in 1985 is dit een belangrijke techniek geworden voor wetenschappelijk onderzoek naar neurofysiologische processen. De temporele resolutie van de techniek is goed. Daarentegen is de spatiale resolutie beperkt. De magnetische puls activeert neuron tot een diepte van ongeveer twee cm onder de schedel, dus alleen de cortex wordt bereikt. Daarnaast activeert de magnetische puls alle neuron in een gebied, zonder onderscheid te maken tussen excitatoire, inhibitoire of modulerende neuron. Het resultaat van enkelvoudige stimulatie is dus altijd een niet-specifieke som van de effecten van de geactiveerde neuronpopulatie.

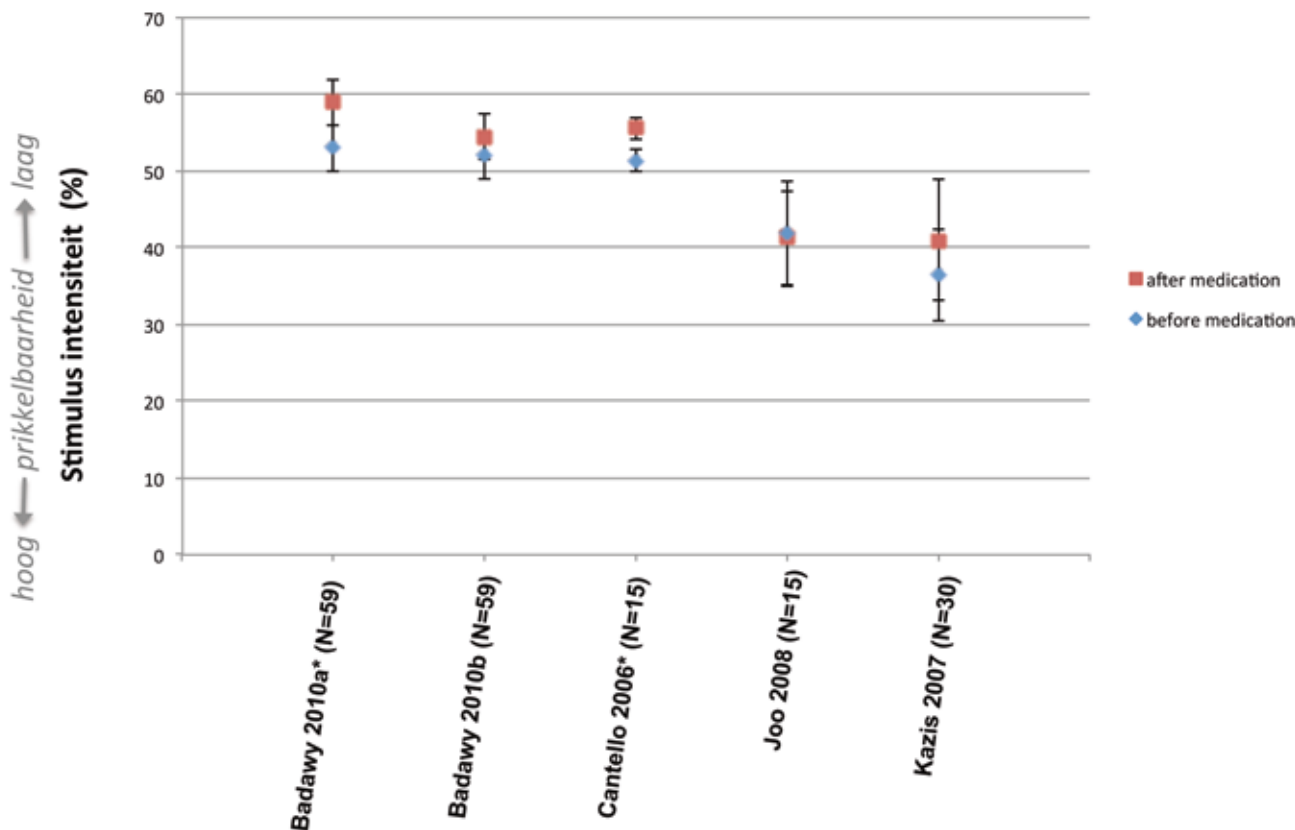
Protocollen en parameters

De prikkelbaarheid van de hersenen kan zowel met enkelvoudige als gepaarde TMS-pulsen gemeten worden. Met een enkelvoudige puls kan de amplitude van de MEP gemeten worden. Gezien de grote variabiliteit van de MEP, wordt deze parameter slechts weinig gebruikt. Met

een enkelvoudige puls kan ook de resting Motor Threshold (rMT) worden bepaald. Dit is de laagste stimulus intensiteit waarop bij de helft van de pulsen een reproduceerbare MEP die groter is dan 50µV wordt opgewekt. De rMT wordt beïnvloed door de rustpotential van de celmembran en is een van de belangrijkste parameters bij TMS. Een hoge rMT betekent een lage prikkelbaarheid, en omgekeerd een lage rMT een hoge prikkelbaarheid. De rMT is individueel sterk verschillend, maar binnen hetzelfde individu goed reproduceerbaar. Daarnaast kan met een enkelvoudige puls tijdens het aanspannen van een spier de active Motor Threshold (aMT) gemeten worden. De aMT is lager dan de rMT en over het algemeen meer variabel, wat de reden is dat meestal de rMT gebruikt wordt. Wanneer een stimulus gegeven wordt terwijl de spier aangespannen is, wordt de myografische activiteit gedurende 100-300 ms na de MEP onderbroken. Deze myografisch 'stille' periode tussen de MEP en de terugkeer van myografische activiteit heet corticale stille periode (cSP). Een verkorte cSP is een teken van verhoogde prikkelbaarheid, en een verlengde cSP van verlaagde prikkelbaarheid. Onderzoek met farmaca heeft uitgewezen dat de lengte van de cSP hoofdzakelijk wordt bepaald door GABA-B inhibitie. Een overzicht van de meest gebruikte TMS parameters staat in tabel 1 (pagina 28).



Figuur 1 Motor drempel gemeten bij mensen met JME en gezonde vrijwilligers. Weergegeven zijn gemiddelden en standaarddeviatie. Mensen met JME: rode vierkantjes, gezonde vrijwilligers: blauwe ruitjes. *:significante verschillen. Studies weergegeven in zwart: alleen JME. Studies weergegeven in grijs: Idiopathisch generaliseerde epilepsie, waaronder JME (aantal geïncludeerde patiënten). Badawy 2009a meting in de ochtend, 2009b meting in de middag. Manganotti 2006a: meting zonder slaapdeprivatie, 2006b: meting na slaapdeprivatie.



Figuur 2 Motor drempel voor en na medicatie. Gemeten met TMS bij mensen met idiopathisch gegeneraliseerde epilepsie, waaronder JME. Weergegeven zijn gemiddelden en standaarddeviatie. Blauwe ruitjes: voor starten medicatie, rode vierkantjes: na starten medicatie. *: significante verschillen. Badawy 2010a: geen aanvallen meer na starten medicatie, Badawy 2010b: persisterende aanvallen na starten medicatie. Cantello 2006: zowel IGE als focale epilepsie.

Een toepassing

Verschillende onderzoeken in de afgelopen 20 jaar hebben laten zien dat de prikkelbaarheid bij mensen met epilepsie verhoogd is. Dit geldt ook voor mensen met Juveniele Myoclonus Epilepsie (JME). Een meta-analyse van deze studies toont dat de rMT bij mensen met JME gemiddeld 6,78 procent lager ligt dan bij mensen zonder epilepsie (Brigo et al., 2012). Dit verschil is sterker in de ochtend dan in de middag. Dit zou kunnen verklaren waarom mensen met JME juist in de ochtenduren klachten hebben van myoclonus en epilepsie aanvallen. De rMT waarden van verschillende studies zijn weergegeven in figuur 1 (pagina 29).

Opvallend is dat de rMT van de controlegroepen van verschillende studies sterk verschillend is. Dit kan enerzijds te maken hebben met een verschil in gebruikte meetmethoden, maar anderzijds ook met het feit dat de MT wordt gemeten als een percentage van de totale stimulus intensiteit die de magnetische stimulator kan leveren. Dit verschilt per apparaat, waardoor metingen niet gestandaardiseerd kunnen worden. Dit maakt de methode voornamelijk ongeschikt voor multicenter onderzoek en klinische toepassing.

Medicatie-effecten

Omdat TMS-parameters sterke interindividuele verschillen

laten zien, maar binnen hetzelfde individu stabiel blijven, is de methode geschikt om bij eenzelfde persoon de prikkelbaarheid van de hersenen te meten in verschillende situaties. In een zestal onderzoeken is de prikkelbaarheid van de hersenen gemeten voor en na het starten met anti-epileptica. Alle studies vinden een al dan niet significante verhoging van de rMT na het starten van medicatie (zie figuur 2).

Uit één studie is gebleken dat deze verhoging van de rMT (verlaging prikkelbaarheid) gepaard gaat met een vermindering van epilepsieaanvallen. Mensen die geen verhoging van de rMT hadden na het starten van anti-epileptica, bleken na een jaar nog altijd aanvallen te hebben (Badawy et al., 2010).

Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of TMS kan helpen om op individueel niveau uitspraken te doen over de invloed van anti-epileptica op de prikkelbaarheid van de hersenen, en of dit een betrouwbare maat is om uitspraken te doen over de kans op het krijgen van een epilepsieaanval. Als dit inderdaad zo is, kan TMS in de toekomst een waardevolle aanvulling zijn in de klinische praktijk bij de keuze en het instellen van medicatie of

andere niet-medicamenteuze behandelingen. Daarnaast zal een apparaat-onafhankelijke parameter ontwikkeld moeten worden waarmee de prikkelbaarheid van de hersenen betrouwbaar weergegeven kan worden.

Behandeling van epilepsie

TMS kan niet alleen voor diagnostiek waardevol zijn, maar zou in de toekomst ook voor therapeutische doeleinden gebruikt kunnen worden. Bij repetitieve TMS (rTMS) wordt een reeks van TMS-pulsen achter elkaar gegeven. Afhankelijk van de frequentie, duur en intensiteit van de stimuli kan een dergelijke reeks pulsen de prikkelbaarheid van de hersenen beïnvloeden. Laag frequente rTMS (<1Hz) kan de prikkelbaarheid verlagen, terwijl hoog frequente rTMS (>5Hz) de prikkelbaarheid kan verhogen. Deze effecten kunnen een langere periode nadat de stimuli zijn aangeboden aanhouden. Deze eigenschap maakt rTMS een interessante techniek voor epilepsie.

Epilepsie gaat vaak gepaard met verhoging van de prikkelbaarheid van de hersenen. Dit maakt rTMS interessant als non-invasief alternatief voor medicamenteuze behandeling van epilepsie. Meerdere onderzoeken laten bij mensen met medicatie resistente epilepsie een significante reductie in aanvalsfrequentie zien na behandeling met laag frequente rTMS. In een studie bij een groep van 31 mensen met refractaire focale epilepsie nam de aanvalsfrequentie af van gemiddeld 8.1 naar 1.8 aanvallen per week na behandeling met rTMS (Sun et al., 2012). Dit effect hield aan tot tien weken na de rTMS behandeling. Er zijn echter ook studies die geen verschil hebben gevonden tussen behandeling met rTMS en sham-rTMS (placebo). Deze variabiliteit kan worden verklaard door de grote verschillen in stimulatie schema's die door verschillende onderzoeksgroepen worden gebruikt. Daarnaast zijn de gekozen patiëntgroepen zeer verschillend (Hsu et al., 2011). De keuze van de patiëntgroep is belangrijk omdat de werkzaamheid van rTMS bij epilepsie onder andere lijkt af te hangen van de locatie van het epileptogene gebied in de hersenen. Dit gebied moet oppervlakkig liggen omdat TMS effect heeft op de oppervlakkige lagen van de hersenen. Mensen bij wie de epilepsie aanvallen ontstaan in de mediale of temporale regio's, die dieper gelegen zijn, zullen daarom minder of geen effect hebben van behandeling met rTMS.

Verder onderzoek is noodzakelijk om te bepalen voor wie rTMS geschikt is en welke stimulatie schema's de beste resultaten geven. De groeiende hoeveelheid positieve onderzoeksresultaten geven hoop dat rTMS als non-invasieve techniek in de toekomst een centrale plaats kan innemen in de behandeling van mensen met medicatie-resistente epilepsie. Daarnaast is er een theoretische basis voor het gebruik van rTMS als vervanging van anti-epileptica, bijvoorbeeld bij mensen met verlaagde medicijn tolerantie of mensen die ernstige bijwerkingen ervaren van anti-epileptica.

Conclusie

TMS is een veilige, non-invasieve techniek waarmee de prikkelbaarheid van de hersenen gemeten kan worden. De prikkelbaarheid van de hersenen is een potentiële biomarker voor epilepsie, die in de toekomst mogelijk kan helpen om op individueel niveau therapeutische keuzes te maken, sneller een effectieve behandeling van aanvallen te bereiken en prognostische uitspraken te doen. Daarnaast is rTMS veelbelovend als therapeutisch alternatief voor anti-epileptica. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen welke patiëntgroepen baat kunnen hebben bij rTMS en welke stimulatie schema's de beste resultaten geven.

Referenties

- Badawy RAB, Macdonell RAL, Berkovic SF et al. (2010) Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication. *Ann neurol.* 67(1): 64–73.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1984) Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *The Lancet.* 325: 1106–1107.
- Brigo F, Storti M, Benedetti MD et al. (2012) Resting motor threshold in idiopathic generalized epilepsies: A systematic review with meta-analysis. *Epilepsy res.* 101(1-2), 3–13.
- Hsu W-Y, Cheng C-H, Lin M-W et al. (2011) Anti-epileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. *Epilepsy res.* 963:231–40.
- Sun W, Mao W, Meng X et al. (2012) Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia* 53(10): 1782–9.

Over het opwekken en afbreken van klassieke absences in de rat

Op 11 november 2013 promoveerde Annika Lüttjohann op het proefschrift 'The role of the cortico-thalamo-cortical system in absence epilepsy' aan de Radboud Universiteit in Nijmegen. Met behulp van elektroden die in de diepe lagen van de cortex en in de thalamus van ratten met absence epilepsie werden geplaatst werd het effect van diepe hersenstimulatie bestudeerd. De inzichten die dit opleverde over het ontstaan en beëindigen van de aanvallen kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden.

Absence epilepsie wordt gekenmerkt door bilateraal generaliseerde piek-golf ontladingen die ontstaan in het cortico-thalamo-corticale netwerk. Uit MEG, EEG, functionele MRI-studies blijkt dat specifieke gebieden in de cortex betrokken zijn bij het genereren van de aanvallen. Invasieve EEG-registraties worden echter zelden bij patiënten met klassieke absences uitgevoerd en de temporele resolutie van functionele MRI is te gering. De betrokkenheid van de thalamus en de cortico-thalamische interactie bij absences blijft daardoor onderbelicht. De Nijmeegse WAG/Rij rat is een goed gevalideerd diermodel dat zowel de klinische als elektrografische kenmerken van absence epilepsie vertoont. Dit diermodel is waardevol gebleken bij de vorming en bij het toetsen van hypothesen over de netwerk dat ten grondslag ligt aan de bilateraal generaliseerde piek-golf ontladingen van kinderen met absence epilepsie.

Een corticaal hyperexciteerbaar gebied

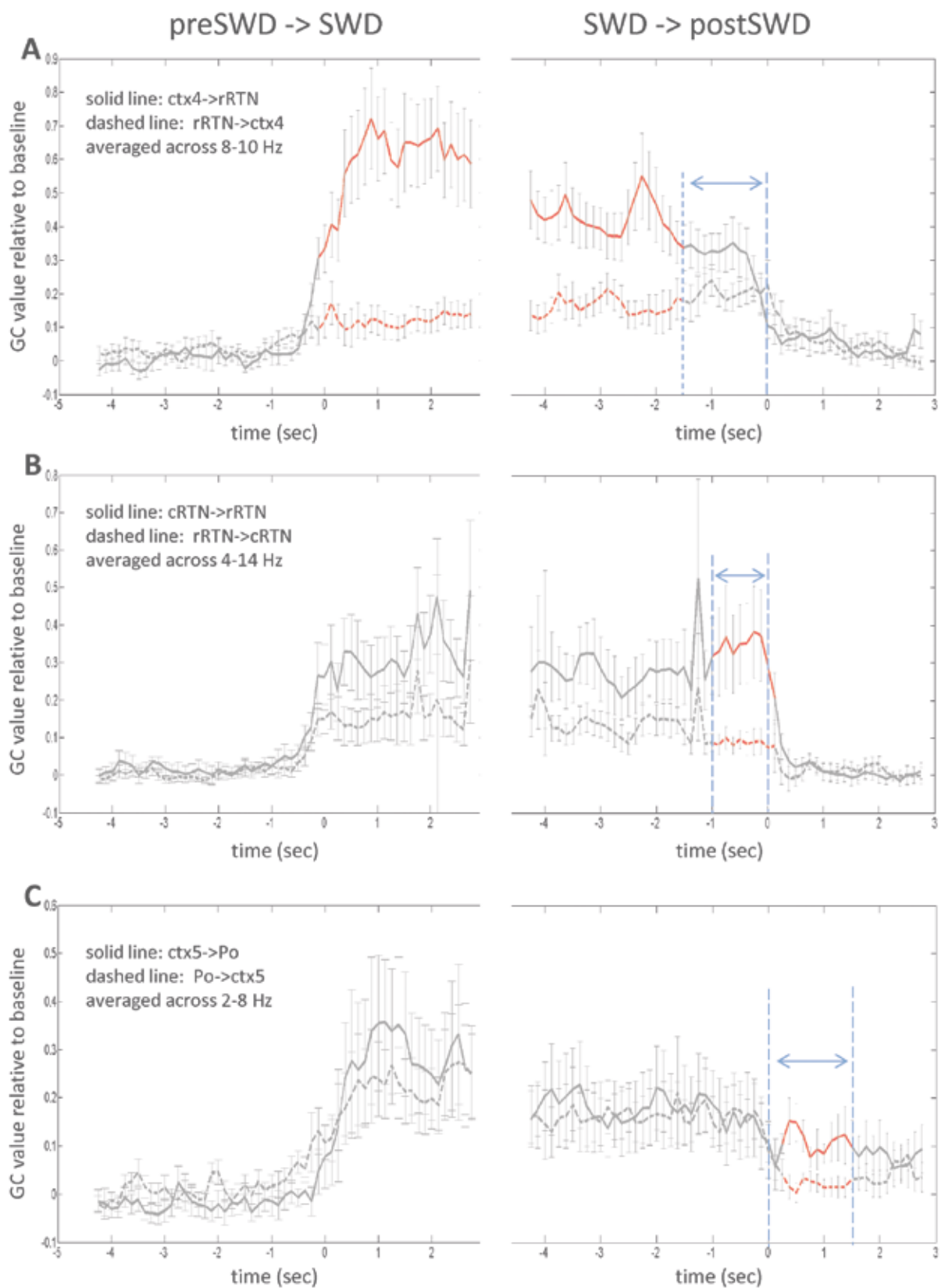
Het experimentele werk dat onderdeel uitmaakt van het promotieonderzoek van Annika Lüttjohann toonde als eerste aan dat er een hyperexciteerbaar focaal gebied is in de cortex. Dit resultaat is gebaseerd op de vergelijking van de amplitude van de elektrisch opgewekte potentialen in het focale en extrafocale corticale gebied van zowel het diermodel als van niet-epileptische controle ratten. Laag frequente diepe hersenstimulatie van het focale corticale gebied, maar ook van gedeeltes (kernen) van de thalamus waar de ontladingen geregistreerd kunnen worden, leidt tot piek-golf ontladingen (Lüttjohann et al., 2011; Lüttjohann & Van Luijtelaar, 2013a). Hoog frequente stimulatie daarentegen kan deze opgewekte piek-golf ontladingen afbreken. Hierdoor is het in principe mogelijk om bij dieren de duur van de aanvallen te beperken door de detectie

van piek-golf ontladingen te combineren met hoog frequente stimulatie. Dit gaf aanleiding tot de ontwikkeling van een *real-time* werkend piek-golf detectiesysteem. Dat werd uitgevoerd in samenwerking met een groep Russische onderzoekers onder leiding van Alexander Hramov van de universiteit van Saratov. Het systeem kan de aanvallen met een hoge sensitiviteit (>95 procent) en specificiteit (>95 procent) detecteren. Het *real-time* detectiesysteem werd bij twee ratten gedurende 24 uur met veel succes getest. Er was een uitstekende balans tussen aantal correcte detecties: er waren nauwelijks missers en weinig vals positieven (Ovchinnikov et al., 2010).

Cortico-thalamische circuit

De relatie tussen het focale corticale gebied en diverse gedeeltes van de thalamus werd zowel voor als tijdens de piek-golf ontladingen en bij het beëindigen van de aanvallen onderzocht. Hiervoor werden elektroden geplaatst in de diepe lagen van de somatosensorische cortex, de naar dit gebied projecterende thalamische kernen, zoals de Ventrale Posterieure Mediale (VPM) kern en de Posterieure thalamische kern (Po), en er werd gemeten in de rostrale en caudale reticulair thalamische (RT) kern en in de limbische anterieure thalamus. De RT kern is een interessant gebied omdat het de pacemaker is voor de beroemde slaapspoolen, die verondersteld werden samen te hangen met de piek-golf ontladingen. De EEG-signalen werden geanalyseerd met behulp van een niet-lineaire associatie analyse, waardoor veranderingen in sterkte en richting van de koppeling tussen kanaalparen met een hoge temporele resolutie in kaart gebracht kunnen worden. Uit deze analyses bleek dat er 1.25 seconden voor een generaliseerde piek-golf ontlading een toename is in koppelingsterkte tussen de diepe lagen van de somatosensorische cortex en de Po.

¹ Prof. dr. E.L.J.M. van Luijtelaar trad op als promotor van dit proefschrift.



Figuur 1 Directionele koppeling (->) tussen leidend en volgend structuur voor, tijdens en na piek-golf ontladingen. Een directionele koppeling wordt alleen verondersteld als Granger Causality in een van richtingen significant hoger is dan de andere, deze tijdpunten zijn met rood aangegeven. De 0 op de X-as markeert in de linker grafiek het begin en in de rechter grafiek het einde van de aanval. A: Kanaalpaar ctx4-rRTN was het enige kanaalpaar waar tijdens een ontlading de cortex altijd de thalamus stuurde. Daarnaast is er 1.5 seconde voorafgaande aan het spontaan stoppen van de aanval een vermindering van GC in de 8-10 Hz band, dit is gemarkeerd met de verticale blauwe stippellijnen. B: Kanaalpaar cRTN- > rRTN laat een toename zien in GC vlak voor het beëindigen van de ontladingen (4-14 Hz), dit is gemarkeerd met de verticale stippellijnen. C: Kanaalparen ctx5- > Po en ctx6- > Po laten na afloop een toename in koppeling zien, wederom gemarkeerd. Afkortingen: ctx4 = aag 4 van de somatosensorische cortex; ctx5 = aag 5 van de somatosensorische cortex; rRTN = rostrale reticulair thalamische kern; Po = oosterieure thalamische kern.

De andere thalamische kernen lieten deze toename in koppelingsterkte met de cortex pas zien aan het begin van de piek-golf ontlading. Er wordt daarom verondersteld dat de bi-directionele communicatie tussen de somatosensorische cortex en de Po belangrijk is voor het ontstaan van piek-golf ontladingen (Lüttjohann & Van Luijtelaar, 2012). Daarnaast was te zien dat bij het begin van een aanval ook andere gedeeltes van de thalamus informatie naar de Po sturen. Met andere woorden, het lijkt er op dat de informatie die de Po naar de cortex verstuurt afkomstig is van meerdere thalamische kernen. Ten slotte impliceert het onderzoek een differentiële rol van de caudale en rostrale RT kern. In tegenstelling tot de rostrale RT kern neemt de koppelingsterkte van de caudale RT kern met de Po af. Dat wil zeggen, het caudale gedeelte liet als enige thalamische kern een afname in koppelingsterkte met de Po zien. Deze afname trad enkele tienden van seconden voorafgaand aan de piek-golf ontlading op (Lüttjohann & Van Luijtelaar, 2012).

Precursor activiteit

In de diepe lagen van de somatosensorische cortex ontstond 2.5 seconden vòòr de start van de piek-golf ontlading precursor activiteit in de delta en theta frequentieband. In 4 van de 28 onderzochte cortico-thalamische en thalamo-thalamische kanaalparen was er opvallend genoeg voorafgaand aan de start van de piek-golf ontlading een afname van de koppeling tussen de kanaalparen. In drie van deze vier kanaalparen was de caudale RT kern hierbij betrokken (Lüttjohann et al., 2013B). Deze uitkomst plaatst vraagtekens bij de rol van de RT als pace-maker van piek-golf ontladingen. Het laat zien dat de caudale RT kern juist ontkoppelt wordt van de rest van het systeem om de thalamus te laten oscilleren.

De Granger Causality analyse werd toegepast voor het beschrijven van netwerk interacties tijdens het stoppen van de ontladingen (Lüttjohann et al., 2014). Deze analyse is net als de niet-lineaire associatie analyse in staat om de richting van de koppeling tussen signalen te beschrijven. De corticale sturing van de rostrale RT kern bleek 1.5

seconden voor het stoppen van de piek-golf ontlading te eindigen (figuur 1A, pagina 33), gevolgd door een toename van directionele sturing van de caudale naar de rostrale RT kern (figuur 1B, pagina 33). Figuur 1C (pagina 33) illustreert een nieuwe poging van de cortex om de Po bij de netwerk interacties te betrekken. Op basis van deze gegevens kan geconcludeerd worden dat het spontaal stoppen van piek-golf ontladingen een geleidelijk proces is dat cortico-thalamische en intra-thalamische processen bevat.

Conclusie

Op basis van deze studies wordt een scenario voorgesteld dat het starten en stoppen van de piek-golf ontladingen beschrijft. In dit scenario is het focale gebied in de cortex gelegen, heeft het rostrale gedeelte van de RT kern de functie van een resonator die belangrijk is voor het onderhouden van de ontladingen, terwijl het caudale deel als rem funktioneert en de oscillaties beëindigt.

Referenties

- Lüttjohann A, Zhang S, De Peijper R et al. (2011) Electrical stimulation of the epileptic focus in absence epileptic WAG/Rij rats: assessment of local and network excitability. *Neuroscience* 188:125-134.
- Lüttjohann A, Van Luijtelaar G (2012) The dynamics of cortico-thalamo-cortical interactions at the transition from pre-ictal to ictal LFPs in absence epilepsy. *Neurobiol. Dis.* 47:49-60.
- Lüttjohann A, Van Luijtelaar G (2013A) Thalamic stimulation in absence epilepsy. *Epilepsy Res.* 106:136-145.
- Lüttjohann A, Schoffelen JM, Van Luijtelaar G (2013B) Peri-ictal network dynamics of spike-wave discharges: phase and spectral characteristics. *Exp. Neurol.* 239:235-247.
- Lüttjohann A, Schoffelen JM, Van Luijtelaar G (2014) Termination of ongoing spike-wave discharges investigated by cortico-thalamic network analyses. *Neurobiol. Dis.* 70:127-37.
- Ovchinnikov A, Lüttjohann A, Hramov A (2010) An algorithm for real-time detection of spike-wave discharges in rodents. *J. Neurosci. Methods* 194:172-178.

In actie voor mensen met epilepsie: 'De Tegenaanval'

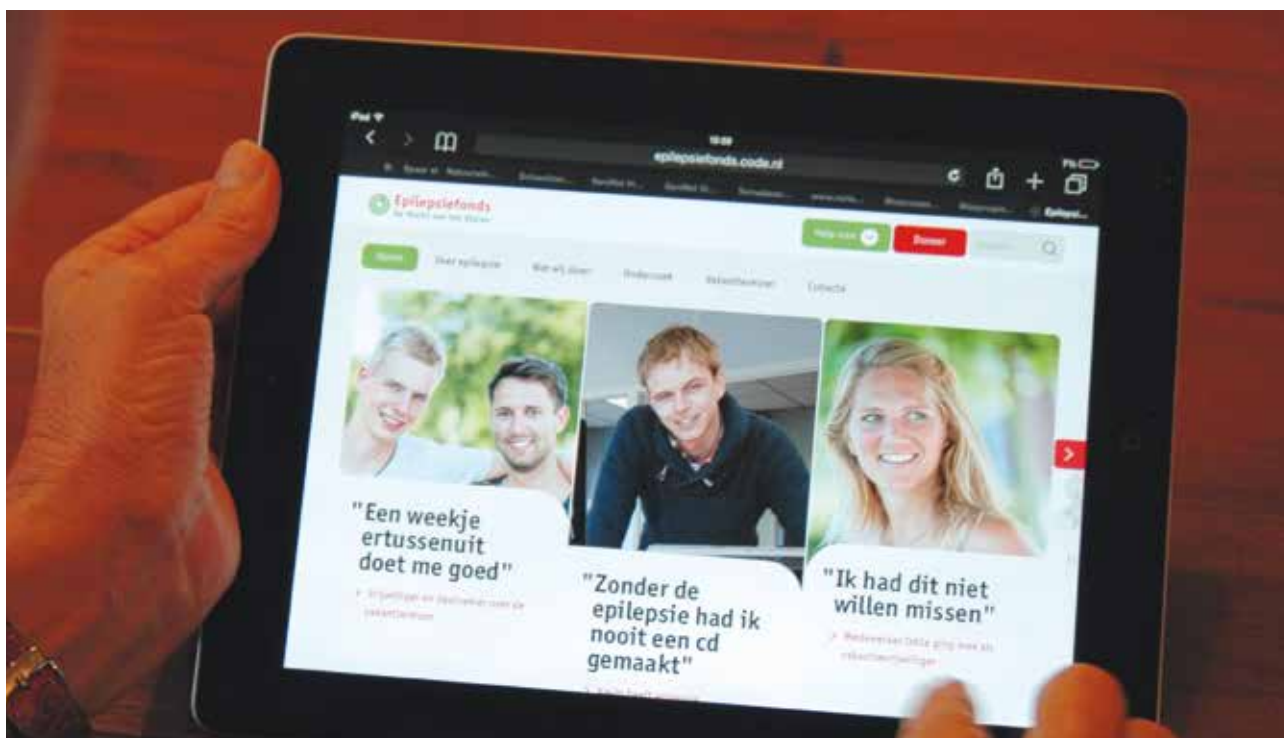
**DE TEGEN
AANVAL**

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 030 634 40 63 of mailen naar info@detegenaanval.nl.

Vernieuwde website epilepsie.nl

Aan het eind van dit jaar gaat de geheel vernieuwde website van het Epilepsiefonds online. Waar het Epilepsiefonds eerst een aparte site over het fonds had, vindt u straks alles overzichtelijk op één plek: www.epilepsie.nl. Met veel informatie over epilepsie aangevuld met nieuwe, actuele informatie.



De huidige twee websites van het Epilepsiefonds werden per jaar bijna een half miljoen keer bezocht. De meeste bezoekers zijn vooral geïnteresseerd in inhoudelijke informatie over epilepsie, zo bleek uit deze aantallen, want epilepsie.nl was met dagelijks zo'n duizend bezoekers veruit favoriet. Maar goede informatie vraagt onderhoud en het werd dus tijd al deze informatie weer eens grondig te herzien en waar nodig te actualiseren. Uit analyse kwam bovendien naar voren dat een op de vier bezoekers de sites bezoekt met een smartphone of tablet. De oude site was daarvoor niet toegerust, maar de nieuwe site is ook voor deze modernere toepassingen ontworpen. Zo kunnen er nog meer mensen worden bereikt.

Verhalen

De informatie op de twee vorige sites is nu gecombineerd op de vernieuwde site: www.epilepsie.nl. Alle informatie is herzien, waar nodig geactualiseerd, veranderd en aangevuld. Op de nieuwe site staan verhalen van mensen centraal. Zo komen mensen met epilepsie aan het woord

over hun ervaring met de aandoening in het dagelijks leven, of vertelt iemand uit de omgeving van een persoon met epilepsie, wat dat betekent. De bezoeker wordt via hun verhalen geleid naar inhoudelijke informatie over epilepsie, en uiteraard is deze voorlichtingsinformatie ook apart te raadplegen.

Downloaden en bestellen

Bij het vernieuwen van de site is nagedacht welke schriftelijke informatie voortaan alleen digitaal aangeboden wordt en welke op papier. Er is voor gekozen om een aantal producten, zoals de basisbrochure over epilepsie en de aanvalskalender, in grote oplage te drukken. Deze informatie kunt u dus nog op papier bij ons bestellen. Veel ander schriftelijk materiaal is op onze site in de toekomst alleen te downloaden; in printvriendelijke versies. Zo bespaart het fonds geld dat voor andere projecten kan worden gebruikt, en kan het materiaal nog actueler worden houden. U vindt de diverse folders, brochures, dvd's over epilepsie en handige hulpmiddelen onder de knop 'Downloaden en bestellen'.

12 - 16 januari 2015

5th Course on Epilepsy Surgery (EPODES)
Locatie: Brno, Tsjechië
Informatie: www.ta-service.cz/epodes2015

3 - 8 februari 2015

American Clinical Neurophysiology Society 2015 Annual Meeting and Courses
Locatie: Houston, Texas
Informatie: <http://www.acns.org/meetings/annual-meeting-and-courses/2015>

18 - 19 februari 2015

11th Annual Update Conference on Clinical Neurology and Neurophysiology
Locatie: Tel Aviv, Israël
Informatie: https://www.aesnet.org/sites/default/files/file_attach/Meeting/first%20announcement-2015.pdf

22 februari - 3 maart 2015

Latin American Summer School on Epilepsy (LASSE 2015)
Locatie: São Paulo, Brazilië
Informatie: <http://www.ilae.org/Visitors/Congress/congressinfo/LASSE-IX-2015.pdf>

11 maart 2015

SWO Midwinter meeting
Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets
Locatie: Academic Medical Center, Amsterdam
Informatie: e.a.vanvliet@uva.nl

19 - 21 maart 2015

3rd East Mediterranean Epilepsy Congress
Locatie: Amman, Jordanië
Informatie: <http://www.epilepsyamman2015.org>

26 - 29 maart 2015

9th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)
Locatie: Budapest, Hongarije
Informatie: <http://www.comtecmed.com/cony/2015>

8 - 12 april 2015

5th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures
Locatie: Londen, U.K.
Informatie: <http://www.statusepilepticus2015.eu>

8 - 19 juni 2015

5th SEIN Course on Clinical Epileptology
Locatie: Heemstede, Nederland
Informatie: cmorton@sein.nl

20 - 23 juni 2015

1st Congress of the European Academy of Neurology (EAN)
Locatie: Berlijn, Duitsland
Informatie: <http://www.eaneurology.org/berlin2015>

6 - 8 juli 2015

GLUT-1 deficiency annual conference
Locatie: Orlando, VS
Informatie: <http://www.grdfoundation.org>

19 - 31 juli 2015

International advanced course on Seizures and Epilepsies in Childhood: Management, co-morbidities, and adaptation of guidelines.
Locatie: Venetië, Italië
Informatie: epilepsysummercourse@univiu.org

2 - 7 augustus 2015

9th Baltic Sea Summer School on Epilepsy (BSSSE 9)
Locatie: Sigulda, Letland
Informatie: <http://www.ilae.org>

3 - 6 augustus 2015

Epilepsy Mechanisms, Models, Prediction and Control: 7th International Workshop on Seizure Prediction (IWSP7)
Locatie: Melbourne, Australië
Informatie: <http://www.ilae.org>

31 augustus - 4 sept 2015

XIII Workshop on Neurobiology of Epilepsy - WONOEP 2015
Locatie: Istanbul, Turkije
Informatie: <https://www.aesnet.org>

4 - 5 september 2015

2nd International Epilepsy Symposium
Locatie: Bielefeld-Bethel, Duitsland
Informatie: bbs2015@mara.de

6 - 10 september 2015

31st International Epilepsy Congress
Locatie: Istanbul, Turkije
Informatie: www.epilepsyistanbul2015.org

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



Epilepsiefonds
De Macht van het Kleine