

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel

- Hoe ouder, hoe meer kans op epilepsie | Persbericht | 3
Hoe het tot een fusie kwam | René Bakker, Anita Geertsema, Yvonne Groenen | 3

Casuïstiek

- Verslechtering van pre-existente dyslexie na temporaalkwabresectie van de niet-dominante hemisfeer | Roel Haeren, Olaf Schijns, Marc Hendriks, Mariëlle Vlooswijk, Ludo Verdyck, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Louis Wagner, Sophie van Benthum | 5

Wetenschappelijk onderzoek

- Wetenschappelijk onderzoek in Nederland naar detectie van epileptische aanvallen: inleiding | Johan Arends | 9
Aanvalsdetectie: ontwikkelingen in SEIN | Roland Thijs | 10
Ontwikkelingen in Kempenhaeghe - ervaring en ambities | Francis Tan | 11

Historische wetenswaardigheden

- John Hughlings Jackson over epilepsie | Paul Eling en Willy Renier | 14

Verantwoorde epilepsiezorg

- Afscheid van Dick Lindhout | Bobby Koeleman | 17
KIAA2022-gerelateerde epilepsie bij meisjes | Iris de Lange en Eva Brilstra | 18
Glucuronidering van anti-epileptica bij vrouwen met epilepsie: van onderzoek naar praktijk | Ilse Wegner | 20

Proefschriftbesprekingen

- Aanvalsdetectiesysteem voor nachtelijke aanvallen | Frans Leijten | 22
Een maat om te onthouden | Marc Hendriks | 24

Ingezonden berichten

- Recensie 'Spiedie, epilepsievoorlichting voor kinderen' | John van de Corput | 26
Congresverslag Nationaal Epilepsie Symposium 2016 | Gerard Hageman | 27

Agenda | 28

Inspiratie

De inbreng van de overheid en de medische en maatschappelijke veranderingen in de epilepsiezorg vragen aandacht. U wilt op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen. Verpleegkundigen, maatschappelijk werkers, medewerkers uit het onderwijs, (kinder)neurologen, kinderartsen, psychologen, neurochirurgen en andere professionals binnen de epilepsiezorg hebben de weg naar de Liga inmiddels gevonden.

Eén van de speerpunten van de Liga is het stimuleren van en informeren over wetenschappelijk onderzoek naar epilepsie. De Liga slaat daarbij een brug tussen wetenschap en praktijk. Speciaal voor dit doel is de Sectie Wetenschappelijk Onderzoek (SWO) opgericht. Als Ligalid kunt u zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. De werkgroep Multidisciplinaire Psychosociale

Netwerk

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 Liga-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 arts in opleiding bent u ook welkom. Bel 030 634 40 63 of mail naar info@epilepsieliga.nl.

Kennis

Colofon

'Epilepsie' is een uitgave van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Nederlandse afdeling van de International League Against Epilepsy.

Redactie:

Pauly Ossenblok, hoofdredacteur
Gerrit-Jan de Haan
Loretta van Iterson
Govert Hoogland
Marian Majoie
Patricia Pennink, bladmanager

Redactieraad:

Mireille Bourez, Hilde Braakman,
Eva Brillstra, Charles Deckers, Paul Eling,
Anita Geertsema, Luk de Graaf,
Richard Lazeron, Mariëlle Vlooswijk,
Jurgen Schelhaas, Francesca Snoeijen,
Rob Voskuyl, Al de Weerd.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Johan Arends, René Bakker,
Sophie van Benthum, John van de Corput,
Yvonne Groenen, Roel Haeren,
Gerard Hageman, Marc Hendriks,
Bobby Koeleman, Vivianne van Kranen-
Mastenbroek, Iris de Lange, Frans Leijten,
Willy Renier, Olaf Schijns, Francis Tan,
Roland Thijs, Ludo Verdyck, Louis Wagner,
Ilse Wegner.

Bladmanagement:

Epilepsiefonds, Houten

Lay-out:

Studio dop, Utrecht

Lithografie en drukwerk:

MullerVisual Communication, Amsterdam

'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 (i.o.) in Nederland. Het lidmaatschap van de Liga kost € 25,- per jaar. Voor een student of AIOS is dit € 12,50.

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

Indien u meer informatie wenst kunt u rechtstreeks contact opnemen met de auteur of met het redactiesecretariaat.

Redactiesecretariaat:

Nederlandse Liga tegen Epilepsie
Postbus 270, 3990 GB Houten
Telefoon 030 634 40 63
E-mail info@epilepsieliga.nl
www.epilepsieliga.nl

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

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

ISSN 1571 - 0408



Van de redactie

Nederland is een land van hoogwaardige technologie en van samenwerking. Een samenwerkingsverband tussen UMCU, Kempenhaeghe, SEIN en de TU Eindhoven gaat leiden tot de volgende generatie apparatuur voor automatische detectie van aanvallen. Het zijn belangrijke ontwikkelingen om de veiligheid te verhogen, ondanks de maatschappelijke trend van kleinschalig wonen met minder toezicht. Samenwerking is ook het centrale thema in het artikel over het Platform Epilepsieverpleegkundigen, zodat we in de toekomst over het Netwerk Epilepsie Zorg kunnen spreken. Dick Lindhout nam onlangs afscheid. We zien voorbeelden van onderwerpen die dankzij zijn inspanning in de aandacht staan. Verder is er een leerzame casus over een onverwachte complicatie bij epilepsiechirurgie en wordt de geschiedenis van John Hughlings Jackson besproken.

Gerrit-Jan de Haan (lid Kernredactie)
gjdhaan@sein.nl

Onderstaand persbericht is door het Epilepsiefonds opgesteld en in juni 2016 verzonden.

Hoe ouder, hoe meer kans op epilepsie

Veel mensen zien epilepsie als een aandoening die vooral jonge kinderen treft. Maar epilepsie komt op alle leeftijden voor. Naarmate de samenleving vergrijst, zijn er steeds meer ouderen die te maken hebben met epilepsie. Epilepsie komt vaak voor samen met andere aandoeningen, zoals een beroerte of een vorm van dementie. Het Epilepsiefonds pleit voor meer onderzoek. Zeker nu het aantal ouderen en dus het aantal mensen met epilepsie snel toeneemt en we steeds ouder worden. ‘Hoe ouder, hoe meer kans op epilepsie’ stelt neuroloog Jordie van Tuijl.

‘De eerste twee jaar na een beroerte is de kans op epilepsie het grootst’, vertelt neuroloog Jordie van Tuijl. ‘We zien vaak dat mensen daar totaal niet op zijn voorbereid. Soms zijn ze nog maar nauwelijks klaar met hun revalidatie en hebben ze net hun leven weer op de rit. Uit het niets komt daar een epileptische aanval die opnieuw voor een terugval zorgt. Soms vinden mensen de epileptische aanval nog ingrijpender dan de beroerte zelf. Veelal zijn mensen en hun omgeving er bovendien niet op voorbereid, wat de klap nog groter maakt.’

Andere ziekten en epilepsie

Een beroerte is niet de enige ziekte waarbij epilepsie voorkomt; er zijn meer ziekten waarbij epilepsie plotseling kan ontstaan. ‘Alle aandoeningen die de structuur van de hersenen beïnvloeden vergroten de kans op epileptische aan-

vallen, ook als iemand die nooit eerder heeft gehad. Dus andere ziekten zoals vormen van dementie, een hersenontsteking en hersenletsel na een ongeval kunnen eveneens epilepsie met zich meebrengen’, aldus Van Tuijl.

Onderzoek en voorlichting

Onderzoek naar epilepsie bij ouderen zou met het oog op de vergrijzing grote prioriteit moeten krijgen, vindt het Epilepsiefonds. Hetzelfde geldt voor goede voorlichting zodat epileptische aanvallen beter en eerder worden herkend en hopelijk behandeld kunnen worden. Het fonds zamelt deze week tijdens de jaarlijkse collecte geld in om het werk voor mensen met epilepsie voort te zetten. Zo wil het fonds dankzij meer wetenschappelijk onderzoek mensen met epilepsie zicht op genezing bieden. Want de aandoening genezen of voorkomen is nu nog niet mogelijk.

Door: René Bakker (renebakker@sein.nl), voorzitter Netwerk Epilepsie Zorg (NEZ), verpleegkundig specialist Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Zwolle, Anita Geertsema, secretaris NEZ, verpleegkundig specialist SEIN, Zwolle, Yvonne Groenen, penningmeester NEZ, epilepsieconsulent Rijnstate, Arnhem

Hoe het tot een fusie kwam

Op 10 juni 2016 jaar zijn het Platform Epilepsieverpleegkundigen en de epilepsieconsulenten gefuseerd. Beide groepen hebben hun eigen ontstaansgeschiedenis en hebben hun eigen weg bewandeld, die in 2015 bij elkaar kwam. Hieronder volgt een korte beschrijving van de eigen historie van beide ‘clubs’ en hoe de fusie tot stand kwam.

Platform Epilepsieverpleegkundigen

Vijftien jaar geleden, in 2001, werd het Platform Epilepsieverpleegkundigen opgericht. Dit platform is ontstaan uit

een initiatief van een kleine groep verpleegkundigen, allen werkzaam in de epilepsiezorg, die zo nu en dan bij elkaar kwam om ervaringen en nieuwe ontwikkelingen op het gebied van epilepsie met elkaar uit te wisselen.

Hoewel epilepsie de meest voorkomende neurologische aandoening is, bestond er weinig tot geen *evidence* betreffende verpleegkundige aspecten van epilepsiezorg. Vanuit de behoefte om dit hiaat op te vullen, zelf een bijdrage te leveren aan het ontwikkelen van verpleegkundige richtlijnen en kennis te bundelen, werd het besluit genomen een

structurele werkgroep te vormen. De geboorte van het Platform Epilepsieverpleegkundigen was daarmee een feit. Door het Platform te positioneren als onderdeel van de belangenvereniging Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN), werd het bereik én de invloed vergroot. De doelstelling van het Platform was en is de zorg voor mensen met epilepsie te optimaliseren door kennis te ontwikkelen en te verspreiden onder verpleegkundigen en verzorgenden.

In de afgelopen vijftien jaar heeft het Platform Epilepsieverpleegkundigen zich onder andere gericht op het ontwikkelen van het beroepsprofiel van de epilepsieverpleegkundige. Ook zijn handvaten opgesteld voor de praktijkvoering en folders gemaakt met *evidence based* aanbevelingen betreffende specifieke epilepsie-gerelateerde vraagstukken. Daarnaast wordt jaarlijks (via Sepion) een scholing georganiseerd om verpleegkundigen en verzorgenden te scholen op het gebied van epilepsiezorg.

Epilepsieconsulenten

In 2008 hebben de Epilepsie Vereniging Nederland (EVN), Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) en het Epilepsiefonds het initiatief genomen tot de ontwikkeling van een nieuwe functie in de algemene epilepsiezorg: de epilepsieconsulent. In een drie jaar durende pilot, het 'Project Epilepsie-consulent', is deze functie in de praktijk uitgevoerd en verder ontwikkeld. De pilot werd afgesloten met een wetenschappelijk onderzoek, uitgevoerd door het Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL). Dit onderzoek richtte zich op de waarde van de inzet van de epilepsieconsulent. De conclusie van het NIVEL-rapport was: 'De epilepsieconsulent is een belangrijke zo niet onmisbare schakel tussen de patiënt en de behandelaar voor het realiseren van integrale, kwalitatief hoogwaardige epilepsiezorg'¹. Na de start in 2008 is in 2011 een nieuwe groep epilepsieconsulenten opgeleid. In totaal zijn er nu 13 epilepsieconsulenten werkzaam in 15 ziekenhuizen. De belangrijkste speerpunten voor de epilepsieconsulenten zijn:

- Psychosociale begeleiding
- Zelfmanagement
- Voorkomen vermijdbare impact van de diagnose epilepsie
- Geven van voorlichting en advies
- Wegwijs maken in de zorg
- Laagdrempelig bereikbaar en direct aanspreekpunt
- Multidisciplinaire samenwerking

Om goed op de hoogte te blijven van de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van epilepsie kwamen de epilepsieconsulenten zes maal per jaar bij elkaar voor scholing en intervisie. Daarnaast gaf het bijwonen van symposia ook belangrijke input. Ook vinden de epilepsieconsulenten samenwerking met alle professionals in de zorg voor

mensen met epilepsie essentieel. Vandaar dat er toenadering is gezocht tot het Platform Epilepsieverpleegkundigen.

Daadwerkelijke fusie

Het bovenstaande heeft ertoe geleid dat in 2015 gestart is met verkennende gesprekken tussen de leden van het Platform Epilepsieverpleegkundigen en de epilepsieconsulenten. Daarbij werd gekeken naar en gesproken over verschillen en overeenkomsten, hoe er beter en intensiever zou kunnen worden samengewerkt en welke doelen zouden worden nagestreefd. Dit waren dermate positieve gesprekken dat al snel de vraag op tafel kwam of een fusie niet het meest voor de hand zou liggen. Er zou dan op gelijkwaardige voet als grotere organisatie met goede landelijke 'dekking' in een nieuwe samenstelling verder kunnen worden gegaan. Dilemma's, overeenkomsten, verschillen en toekomstperspectief werden binnen beide gremia met de achterban besproken. Er kwam van alle kanten groen licht om dit verder vorm te gaan geven. Zo is er een nieuwe samenwerkingsvorm ontstaan met gezamenlijke doelen en waarden en met hart voor dezelfde doelgroep. De naam van dit nieuwe samenwerkingsverband is 'Netwerk Epilepsie Zorg'.



De missie van het NEZ is het leveren van een bijdrage aan een optimale behandeling en (psychosociale) begeleiding van mensen met epilepsie. Daarnaast is er aandacht voor de gevolgen van epilepsie en het netwerk van de patiënt, waarbij gestreefd wordt naar het vergroten van zelfmanagement.

Naast de advisering, coaching en begeleiding van de patiënt en zijn omgeving heeft het netwerk zich het volgende tot doel gesteld:

1. het bijdragen aan beroepsinhoudelijke ontwikkeling en professionalisering van verpleegkundigen, werkzaam in de epilepsiezorg;
 2. het ondersteunen van de vakbekwaamheid van NEZ-leden en delen van kennis door middel van scholing;
 3. het volgen en delen van nationale en internationale ontwikkelingen met betrekking tot epilepsie op zowel verpleegkundig als medisch gebied;
 4. het geven van adviezen aan en het meewerken aan ontwikkeling van derden;
 5. het vormen van een netwerk van professionals;
 6. het bevorderen van samenwerking met EVN, Epilepsiefonds, LIGA en V&VN(VS).
- (uit: reglement Netwerk Epilepsie zorg 2016-2019).

¹ www.epilepsieconsulent.nl

Het bestuur is voornemens landelijke en regionale bijeenkomsten te houden waar we kunnen investeren in samenwerking, elkaar op de hoogte kunnen houden en kennis kunnen uitwisselen. Gelijktijdig met het ontstaan van het nieuwe samenwerkingsverband is er een nieuw bestuur aangetreden dat vertegenwoordigd is door leden uit beide voormalige 'clubs'. Wij kijken uit naar een goede samen-

werking in de breedste zin van het woord, zodat wij onze kennis en vaardigheden allemaal optimaal in kunnen zetten ten faveure van onze doelgroep.

Dit artikel is mede tot stand gekomen dankzij Carly Janssen en Marion van Ool, verpleegkundig specialisten bij het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & MUMC+.

Casuïstiek

Door: Roel Haeren (roel.haeren@mumc.nl), neurochirurgie¹, Olaf Schijns, neurochirurgie¹, Marc Hendriks, neuropsychologie¹, Mariëlle Vlooswijk, neurologie¹, Ludo Verdyck, neuropsychologie¹, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, klinische neurofysiologie¹, Louis Wagner, neurologie¹, Sophie van Benthum, student geneeskunde, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Universiteit Maastricht

¹ Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & MUMC+, Heeze/Maastricht

Verslechtering van pre-existente dyslexie na temporaalkwabresectie van de niet-dominante hemisfeer

Deze casusbeschrijving is een Nederlandse versie van het case report 'Deterioration of dyslexia after non-dominant temporal lobectomy for drug-resistant epilepsy' van dezelfde auteurs, gepubliceerd in het *Journal of Epileptic Disorders*, 2016. DOI: 10.1684/epd.2016.0806.

Introductie

Bij medicatieresistente temporaalkwabepilepsie (*temporal lobe epilepsy*, TLE) is een anterieure temporaalkwabresectie (*anterior temporal lobectomy*, ATL) met amygdalohippocampotomie een succesvolle behandeling met ongeveer 70% kans op aanvalsvrijheid (Tellez-Zenteno et al., 2005). Wij presenteren een patiënte met medicatieresistente TLE, die operatief werd behandeld middels een rechtszijdige ATL inclusief lesionectomie. Postoperatief trad er een verslechtering van de pre-existente dyslexie op. Het postoperatieve beloop met deze zeldzame complicatie is van belang voor de toekomstige preoperatieve evaluatie van TLE bij patiënten met een bekende dyslexie.

Casus

Een 22-jarige rechtshandige vrouw met medicatieresistente TLE werd verwezen via onze polikliniek voor epilepsiechirurgie. Haar medische voorgeschiedenis toonde een ongecompliceerde perinatale periode, geen koortsstuipen

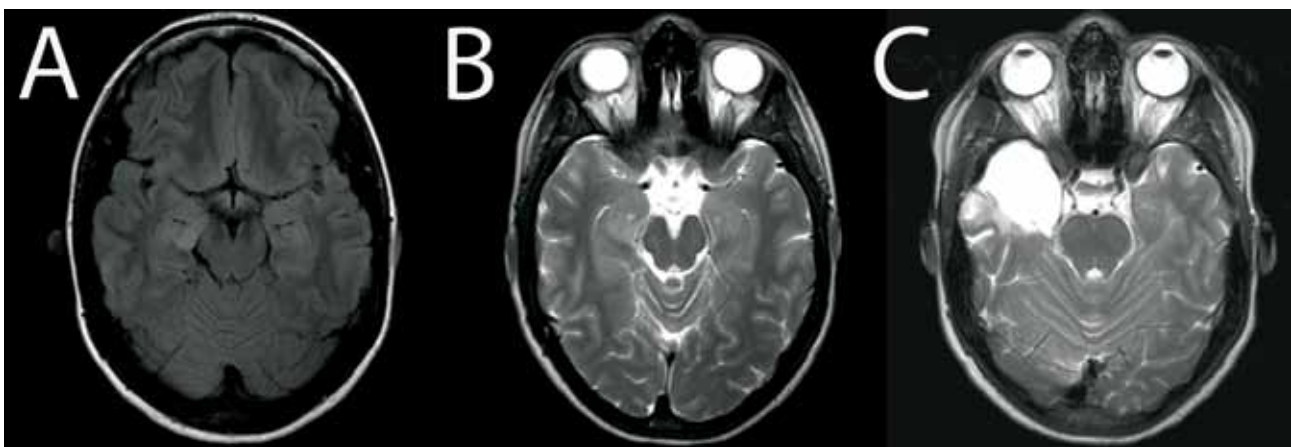
of ontwikkelingsproblematiek en geen doorgemaakte hersentrauma's. Op de basisschool werd zij gediagnosticeerd met dyslexie en op het moment van verwijzing studeerde zij aan de universiteit. Het preoperatieve neuropsychologisch onderzoek (tabel 1) bevestigde haar dyslexie, geclassificeerd als fonologische dyslexie.

De patiënte maakte haar eerste complex-partiële aanval door op 20-jarige leeftijd. Nadien was er een hoge aanvalsfrequentie, wisselend van twee keer per week tot bijna dagelijks. De aanvallen begonnen met staren met naar boven gedraaide ogen en een verlaagd bewustzijn. Er was voorafgaand geen aura. Bij sommige aanvallen waren er tevens automatismen. De postictale fase werd gekenmerkt door vermoeidheid, slaperigheid en een pre-ictale amnesie. Er was anamnestic geen sprake van postictale fatische stoornissen.

Ondanks behandeling met valproïnezuur, levetiracetam en lacosamide in voldoende hoge dosering, werd de pati-

Gebruikte onderzoek	Preoperatieve score	Preoperatieve waarde	Postoperatieve score	Postoperatieve waarde
Taal				
- Woordvloeiendheid (UNKA)	61	Zeer hoog	47	Gemiddeld
- Dictee (aantal fouten)	6	n.v.t.	23	n.v.t.
- Leesopdracht (aantal fouten)	0	n.v.t.	3	n.v.t.
- Benoemen (D-Kefs Color Wordtest)	10***	Gemiddeld	5***	Laag
- Lezen (D-Kefs Color Wordtest)	8***	Gemiddeld	5***	Laag
Geheugen				
- Auditief Geheugen index (WMS-IV-NL)	2,1*	Hoog	1,3*	Hooggemiddeld
- Visuele Geheugen index (WMS-IV-NL)	0,7*	Hooggemiddeld	-0,4*	Gemiddeld
- Visueel Werkgeheugen index (WMS-IV-NL)	1,9*	Hoog	n.v.	n.v.
- Directe Geheugen index (WMS-IV-NI)	1,7*	Hoog	0,3*	Gemiddeld
- Uitgestelde Geheugen index (WMS-IV-NL)	1,3*	Hoog	0,5*	Gemiddeld
- 15-woordentest, korte termijn	9**	Hooggemiddeld	9*	Hooggemiddeld
- 15-woordentest, lange termijn	8**	Gemiddeld	8**	Gemiddeld
- Geheugen voor complexe figuren	-0,2*	Gemiddeld	-1,9*	Laag
Intelligentie (WAIS-IV-NI)				
- Totale IQ	116	Hooggemiddeld		
- Verbale Begrip index	100	Gemiddeld		
- Perceptuele Redenering index	121	Hooggemiddeld		
- Werkgeheugen index	105	Gemiddeld		
- Verwerkingsnelheid index	128	Hoog		

Tabel 1 Uitkomsten pre- en postoperatief neuropsychologisch taal-, geheugen- en intelligentieonderzoek. Er is postoperatief een duidelijke afname in taalfunctie en een geringe afname in geheugenfunctie ten opzichte van preoperatief. Opvallend is dat het visuele geheugen wel evident is afgenomen ten opzichte van preoperatief. * Score weergegeven als z-score; ** Score weergegeven als deciel, *** Score weergegeven als standaardscore. UNKA: woordgeneratietest; WMS-IV-NL: Wechsler Memory Scale IV; WAIS-IV-NI: Wechsler Adult Intelligence Scale; n.v.t.: niet van toepassing; n.v.: niet verricht.



Figuur 1 FLAIR-afbeeldingen van de pre-operatieve MRI waarop een hyperintense afwijking in de rechter hippocampale gyrus zichtbaar is (A). Op de T2-gewogen afbeeldingen van deze MRI (B) is de afwijking gering hypointens. Na contrasttoediening was er geen sprake van aankleuring. De rechter mesiotemporale cortex heeft een enigszins gezwollen aspect met geringe compressie van het mesencephalon. De postoperatieve MRI (C) laat het postoperatieve defect zien zonder verder afwijkingen van de linker temporaalkwab.

ente niet langdurig aanvalsvrij. Neurologisch onderzoek was gedurende het gehele traject zonder afwijkingen. Een MRI-scan van de hersenen toonde een rechtszijdige laesie in de gyrus parahippocampalis (figuur 1). Bij follow-up na drie maanden toonde de MRI geen toename van de laesie. Op basis van de radiologische bevindingen werd aan een laaggradig glioom gedacht. Omdat een dringende resectie van de laesie niet nodig was, werd een multidisciplinaire work-up voor epilepsiechirurgie uitgevoerd.

Het preoperatieve interictale EEG liet bilateraal frontotemporale epileptiforme activiteit zien, met name aan de linkerzijde. De video-EEG-aanvalsregistratie toonde zowel één aanval vanuit links temporaal als één vanuit rechts temporaal en bitemporale betrokkenheid tijdens alle aanvallen (vier in totaal). De aanvalsemiologie was verdacht voor een temporale lokalisatie, zonder duidelijke lateralisatie. Tijdens géén van de geregistreerde aanvallen sprak patiënte voorafgaand aan de aanval. Daarom kon een spraakstoornis of dysfasie niet worden waargenomen. Aan het eind van de aanval en postictaal was er wel sprake van dysfasie maar gezien de bitemporale epileptische activiteit op het oppervlakte-EEG kon de taallateralisatie niet worden bepaald.

Om de ictale lateralisatie beter in kaart te brengen werd een bitemporale implantatie gedaan van aan iedere zijde drie subdurale strips en er werd één hippocampale diepte-elektrode geplaatst. Gedurende de twee weken durende registratieperiode werden 15 klinische aanvallen en 28 subklinische aanvallen geregistreerd. Alle aanvallen startten in de rechter hippocampus, sommige met snelle spreiding naar de contralaterale zijde. Interictaal werd epileptiforme activiteit gezien in beide hippocampi. Gedurende de meeste geregistreerde aanvallen werden geen taalproblemen waargenomen. Bij de aanvallen die wel gepaard gingen met een spraakonderbreking was de corticale epileptische activiteit al gespreid naar de linker hemisfeer. Aangezien de ictale spraakstoornis gerelateerd werd aan de snelle spreiding van de EEG-afwijkingen naar de linker hemisfeer is geen verder onderzoek verricht naar taallateralisatie.

Preoperatief neuropsychologisch onderzoek (tabel 1) toonde een bovengemiddeld totaal IQ (116) met een significant verschil tussen de gemiddelde indexscore op verbaal begrip (100) en een bovengemiddelde indexscore op perceptuele redenering (121). Scores voor woordvloeiendheid en leesvaardigheid waren laag gemiddeld. Het cognitieve profiel werd gekarakteriseerd door een gemiddelde geheugenfunctie, met uitzondering van een laag gemiddelde score op het visuele werkgeheugen.

Er werd een ATL inclusief amygdalohippocampectomie en een volledige laesioneectomie in de parahippocampale

gyrus rechts uitgevoerd. Direct postoperatief was het beloop ongecompliceerd en tijdens de ziekenhuisopname werden geen aanvallen meer waargenomen.

Histopathologisch onderzoek toonde een ganglioglioom (WHO graad 1). In het eerste jaar postoperatief werd er één complex partiële aanval en incidenteel een opstijgende epigastrische sensatie gemeld. Dit past bij een postoperatieve ILAE klasse II uitkomst (waarbij klasse I volledig aanvalsvrij is zonder aura's).

De eerste maanden postoperatief klaagde de patiënte over achteruitgang van het visuele geheugen. Patiënte vertelde dat zij preoperatief het visuele geheugen gebruikte voor het onthouden van tekstuele informatie: bij het lezen en luisteren visualiseert zij de woorden om ze beter te begrijpen en te onthouden. Postoperatief bemerkte patiënte dat het vertalen van woorden in beelden moeilijker ging. Deze postoperatieve veranderingen leidden tot toegenomen problemen bij het begrijpen en onthouden van geschreven tekst en belemmerden haar bij haar dagelijkse activiteiten, met name bij haar studie. De klachten vielen dan ook pas na een aantal maanden op.

De preoperatief bekende dyslexie gaf gedurende de maanden na de operatie meer klachten. Een postoperatief neuropsychologisch onderzoek werd uitgevoerd en vergeleken met de preoperatieve uitslagen. Er bleek sprake van een verminderde algemene geheugencapaciteit, maar meest opvallend in het visuele geheugen. Ook waren de prestaties van lezen en spelling verslechterd met een verdrievoudiging aan spellingsfouten. Een postoperatieve MRI liet geen verklaring zien voor de verslechtering van de lees- en spellingsopdrachten (figuur 1C). Het postoperatieve EEG (ruim twee jaar na de operatie) toonde sporadisch linkszijdige fronto-centro-temporale epileptiforme afwijkingen. Vergeleken met het preoperatieve EEG waren deze duidelijk minder uitgesproken.

Discussie

Dyslexie wordt gekenmerkt door problemen met accurate en/of vloeiende woordherkenning hetgeen resulteert in spellingsproblemen en verminderde woorddecodering. Het gevolg is dat lezen en spellen evident moeizamer verlopen in vergelijking met andere cognitieve vaardigheden. De frontaalkwabben zijn nauw betrokken bij dit zogenaamde fonologische proces. Dyslexie komt dan ook veel voor bij frontaalkwabepilepsie, maar is ook relatief frequent beschreven bij temporaalkwabepilepsie (Tailby et al., 2014). Op functionele MRI (fMRI)-opnames is verminderde activatie links temporaal (meestal dominante hemisfeer) waargenomen bij patiënten met dyslexie.

De postoperatieve beeldvorming en EEG gaven geen verklaring voor de verslechtering van de dyslexie. Er is geen literatuur over cognitieve complicaties van implantatie van diepte-electroden. Bovendien past het beloop van de

klachten hier niet bij aangezien die pas na de ATL werden waargenomen en na de diepte-electroden-implantatie niet aanwezig waren. Een verergering van de dyslexie als complicatie na een rechtszijdige niet-dominante temporaalkwabresectie is niet eerder beschreven. Daarentegen is een afname in het verbale geheugen na een temporaalkwabresectie van de dominante hemisfeer een bekende complicatie (Baxendale et al., 2013).

De oorzaak van deze zeldzame bevinding kan mogelijk gezocht worden in een hypothetische compensatoire rol van de rechter temporaalkwab als gevolg van disfunctie van de linker temporaalkwab bij patiënten met dyslexie. Een dergelijk compensatoir neurale netwerk in de niet-dominante zijde wordt inderdaad gezien op basis van fMRI-resultaten bij dyslexiepatiënten (Shaywitz et al., 2013). Mogelijk is de verergering van de dyslexie dus veroorzaakt door een verstoring van dit compensatoire netwerk als gevolg van de temporaalkwabresectie.

In deze casus benoemde de patiënte specifiek dat zij visuele 'hints' gebruikte om tekstuele informatie te onthouden. Op basis hiervan zou het visuele geheugen dus een (extra) compensatiemechanisme kunnen zijn voor het tekstueel geheugen. Een afname van het visuo-spatieel geheugen na een rechtszijdige (niet-dominante) temporaalkwabresectie is een bevinding die bij ongeveer twee op de drie patiënten voorkomt (Vaz, 2004). De verergering van de dyslexie zou dan mede veroorzaakt zijn door een verstoring van het visuo-spatieel geheugennetwerk dat een belangrijk compensatiemechanisme bevatte voor deze patiënte. Deze hypothese wordt ondersteund door de evidente veranderingen in het visuele geheugen bij het postoperatieve neuropsychologische onderzoek (tabel 1).

Bij deze patiënte is preoperatief geen Wada-test of fMRI verricht om de taallateralisatie te beoordelen. Dit is vooraf zorgvuldig afgewogen bij een patiënte die rechtshandig is, waarbij de semiologie geen spraak- of taalbetrokkenheid liet zien en bij wie een standaard rechtszijdige temporaalkwabresectie zou worden uitgevoerd. Het routinematig gebruik van de Wada-test of fMRI in de preoperatieve *work-up* voor epilepsiechirurgie staat in de literatuur ter discussie (Bauer et al., 2014). Bij patiënten met een taal-, lees- of spellingsaandoening zoals dyslexie zijn deze aanvullende onderzoeken wellicht van meerwaarde gezien het mogelijke niet-dominante compensatienetwerk.

De waarde van dergelijk onderzoek bij een patiënt waarbij het visuele geheugen mogelijk een belangrijke compensatoire rol vervult, is naar onze inschatting gering. Een fMRI met een atypische of niet-conclusieve taallateralisatie zou resulteren in een aanvullende Wada-test of een wakkere operatie. Een wakkere operatie zou fatische stoornissen kunnen voorkomen maar niet een verstoring van het (visuo-spatieel) geheugen. Hetzelfde geldt voor de Wada-test, die eveneens de taallateralisatie en een achteruitgang

van de geheugencapaciteit kan aantonen. In het korte tijdsbestek van de test is het echter lastig om de gevolgen van het verlies van het visuele geheugen op de pre-existente dyslexie te beoordelen.

Conclusie

In deze casus is een patiënte beschreven waarbij een significante verergering van haar dyslexie optrad als gevolg van een rechtszijdige (niet-dominante) temporaalkwabresectie vanwege medicatieresistente temporaalkwabepilepsie bij een mesiotemporaal gelegen gangliogloom. Dit werd mogelijk veroorzaakt door een verstoring van een rechtszijdig neurale compensatienetwerk, meer concreet door een verstoring of achteruitgang van het visuele geheugensysteem dat in het dagelijks leven van deze patiënte een belangrijke compensatoire taalgeheugenfunctie vervulde. Mogelijk als gevolg hiervan is postoperatief sprake van onvoldoende visuele ondersteuning voor het genereren van sequentiële structurering van taal informatie.

In het geval van deze patiënte was er gezien de radiologische verdenking op een laaggradige tumor geen twijfel over een operatie-indicatie. Een preoperatieve fMRI of Wada-test had de beschreven complicatie dan ook niet voorkomen. Desondanks zijn wij van mening dat dergelijk onderzoek wel moet worden uitgevoerd bij patiënten met een bekende lees- of spellingsaandoening om hen beter te kunnen voorlichten over mogelijke postoperatieve gevolgen.

Referenties

- Bauer PR, Reitsma JB, Houweling BM et al. (2014) Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 2014. 85: 581-8.
- Baxendale S, Thompson PJ, Sander JW (2013) Neuropsychological outcomes in epilepsy surgery patients with unilateral hippocampal sclerosis and good preoperative memory function. *Epilepsia*; 54(9): e131-4.
- Shaywitz SE, Shaywitz BA, Fulbright RK et al. (2013) Neural systems for compensation and persistence: young adult outcome of childhood reading disability. *Biol Psychiatry*; 54(1): 25-33.
- Tailby C, Weintrob DL, Saling MM et al. (2014) Reading difficulty is associated with failure to lateralize temporooccipital function. *Epilepsia*; 55(5): 746-53.
- Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S (2005) Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*; 128(5): 1188-98
- Vaz SAM (2004) Nonverbal memory functioning following right anterior temporal lobectomy: a meta-analytic review. *Seizure*; 13(7): 446-52.

Door: Johan Arends (arendsj@kempenhaeghe.nl), neurologie, Kempenhaeghe, Heeze, Technische Universiteit Eindhoven

Wetenschappelijk onderzoek in Nederland naar detectie van epileptische aanvallen

Detectie van epileptische aanvallen (hierna ‘epilepsiedetectie’ genoemd) kan op diverse manieren. Hoewel het EEG-/video-onderzoek als de gouden standaard wordt beschouwd, is de laatste jaren duidelijk geworden dat grote aanvallen zoals tonisch-clonische insulten ook op andere manieren kunnen worden opgespoord, zoals het meten van beweging of hartslagveranderingen.

In de praktijk is er een grote behoefte aan epilepsiedetectie met eenvoudige hulpmiddelen vanwege risico's zoals Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). Omdat de ‘markt’ voor hulpmiddelen voor epilepsiedetectie relatief gering is, hoeven we er niet op te rekenen dat grote ondernemingen dit zullen entameren. Initiatieven vanuit de epilepsiecentra (denk aan het eerste ‘bedmatje’, de Epistrator, ontwikkeld in SEIN, of de combinatie van hartslag en beweging in Kempenhaeghe) hebben wel aangetoond dat epilepsiedetectie met niet-EEG-signalen mogelijk is. In Nederland is er op dit gebied relatief veel gebeurd. U ziet een verslag hiervan in de verschillende bijdragen hierna, afkomstig van SEIN en Kempenhaeghe/TU Eindhoven (TU/e). Vooral de vorming van het Nederlandse Tele-epilepsie consortium¹ heeft vanaf 2011 geleid tot een versnelling van de ontwikkelingen. Wij verwachten in 2017 de introductie van het eerste gezamenlijke product, de ‘Nightwatch’ (foto). Hierbij heeft ook de start-up onderneming ‘Livassured’ een essentiële rol gespeeld. In de nabije toekomst willen wij detectie met contactsensoren (hartslag en beweging) vergelijken met non-contact-sensoren (bewegingsanalyse via de videocamera en geluidsanalyse).

De bedoeling van deze technische ontwikkelingen is natuurlijk verbetering van de zorg. We kunnen denken



De ‘Nightwatch’: rechts de armband en links het apparaat dat de communicatie met internet verzorgt.

aan het efficiënter bewaken van cliënten met een hoog SUDEP-risico. Een andere ontwikkeling is de feedbacktherapie (elektrisch of met geneesmiddelen). Een voorbeeld is de Nervus Vagus Stimulatie (NVS) met extra stimulaties, gestuurd door de hartslag. Goede epilepsiedetectie kan ook de evaluatie van geneesmiddeleffecten verbeteren. En tenslotte kunnen uit betrouwbare tijdreeksen tot op zekere hoogte nieuwe aanvallen worden voorspeld.

In de hierna volgende artikelen zullen SEIN en Kempenhaeghe een overzicht geven van hun eigen historische en huidige onderzoek naar aanvalsdetectie.

¹ Deelnemers aan dit consortium: Al de Weerd (SEIN); Judith van Andel (UMC Utrecht) Asmund Tielens (Livassured); Mark Bloemendaal (Implementation-IQ UMCN en Livassured), Michiel Jansen (Livassured); Constantin Ungureanu (Kempenhaeghe en TU/e); Pierre Cluitmans (TU/e en Kempenhaeghe); Hans van Dijk (Kempenhaeghe), Bart van der Looij (Kempenhaeghe), Floor Jansen (UMC Utrecht); Francis Tan (Kempenhaeghe); Ghislaine van Thiel (UMC Utrecht); Kit Roes (UMC Utrecht); Johan Arends (Kempenhaeghe en TU/e); Roland Thijs (SEIN); Rutger van Merkerk UMC Utrecht (Pontes); Stiliyan Kalitzin (SEIN); Thea Gutter (SEIN); Ben Vledder (SEIN). En de trial nurses: Marlies Bakermans, Ineke Diderich, Dennis van Hoek en Marijn Bressers (Kempenhaeghe), Paula Jansen, Patrick Agterberg en Josita van den Brink (SEIN).

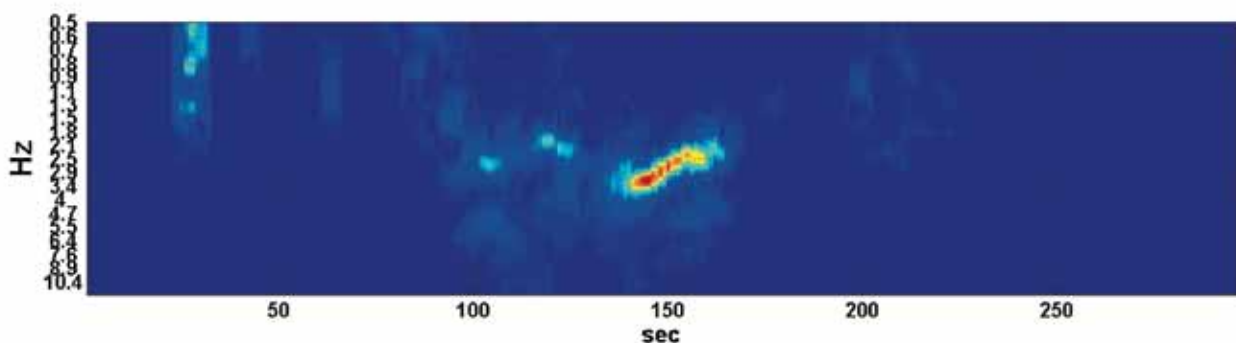
Aanvalsdetectie: ontwikkelingen in SEIN

Het onderzoek naar aanvalsdetectie in SEIN kent een lange historie. In 1978 werd de Epistrator ontwikkeld. In die tijd was dit één van de eerste beschikbare epilepsiedetectoren. Anno 2016 is het palet aan mogelijkheden vele malen groter. Toch zijn er nog vele uitdagingen.

De wetenschappelijke onderbouwing voor het gebruik van de hulpmiddelen is nog mager: de NVN (Nederlandse Vereniging voor Neurologie)-richtlijn benoemt het terrein als een kennislacune en het rapport van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) uit 2014 stelt dat er nog onvoldoende bewijs is voor vergoedingen van de huidige detectoren. Tegelijkertijd is de noodzaak voor betere detectie groot: twee recente onderzoeken in SEIN laten zien dat er nog veel te winnen is.

In een onderzoek op de zogenaamde Epilepsy Monitoring Unit (EMU), een klinische afdeling voor het registreren van aanvallen met video en EEG, bleek dat van alle aanvallen 30% niet opgemerkt werd (Jansen Holleboom, 2016). Dit betrof vooral aanvallen zonder duidelijke motorische verschijnselen, aanvallen die meer gekenmerkt werden door subtiele klinische verschijnselen of voornamelijk EEG-veranderingen. In een offline-analyse bleek dat EEG-aanvalsdetectiesoftware (Brain Electrical Source Analysis (BESA), Austrian Institute of Technology (AIT)) twee derde van de gemiste aanvallen wél gedetecteerd zou hebben, waardoor het totaal aantal gemiste aanvallen fors terug te brengen is. Bovendien bleek bij de door de verpleging niet gemiste aanvallen dat de EEG-aanvalsdetectiesoftware de aanvallen aanmerkelijk eerder signaleerde. Deze tijdswinst is zowel vanuit diagnostisch als veiligheidsoogpunt belangrijk. In de andere audit op onze woonafdelingen voor

mensen met een verstandelijke beperking en epilepsie bleek ook dat veel epileptische aanvallen gemist worden: ruim een derde van alle aanvallen (van der Lende et al., 2016), ondanks het gebruik van uitluisterapparatuur en soms ook matras-sensoren. Van de meeste aanvallen kon gelukkig wel gezegd worden dat alarmering niet direct noodzakelijk was: het zien van de aanval maakte niet dat er werd ingegrepen. Bij 10% gebeurde dit echter wel (bijvoorbeeld door toediening van noodmedicatie). De audits hebben geholpen om preciezer te bepalen bij welke groep er winst te behalen is. Voor de detectie van aanvallen op de EMU zullen wij de komende jaren inzetten op het implementeren en innoveren van EEG-detectie-algoritmen. Voor de ambulante setting (woonzorg/poliklinische zorg) zal SEIN binnen het unieke Nederlandse platform van het Tele-epilepsie consortium haar expertise inbrengen op het gebied van SUDEP-risicoanalyse (Lamberts et al, 2012 en 2013) en bijdragen aan de ontwikkeling van contactloze sensoren zoals videodetectie. Deze sensoren hebben het voordeel dat ze niet kunnen verschuiven of los kunnen raken. Daarnaast kan het bij patiënten met gedragsproblemen een belangrijk pluspunt zijn voor het meewerken. In een onderzoek op de EMU bleek het mogelijk om een zeer groot deel van de tonisch-clonische aanvallen te detecteren met hulp van de zogenaamde optical flow analyse (figuur 1). Dit is een techniek waarbij op basis van de



Figuur 1 Voorbeeld van een gedetecteerde tonisch-clonische aanval met optical flow analyse van de videobeelden. Het figuur toont de veranderingen in het spectrum over de tijd (Gabor wavelet cross-covariance matrix). In de periode van 100 tot 170 s van het fragment maakt de patiënt een tonisch-clonische aanval door. Er is een duidelijke verandering in het spectrum zichtbaar tussen de 1,5–6 Hz. Dit komt overeen met de frequentie van de clonieën.

veranderingen in de pixels bewegingen in het beeld gedetecteerd kunnen worden. Als deze ritmisch zijn en zich binnen een bepaalde frequentieband bevinden dan kan dit een aanwijzing zijn voor een tonisch-clonische aanval. We hebben bij 50 patiënten in totaal 72 tonisch-clonische aanvallen geanalyseerd: de sensitiviteit liep op tot 95% (Kalitzin et al., 2012). In de lopende LICSENSE-trial zullen wij deze analyse prospectief gaan onderzoeken. Daarnaast willen wij kijken of nieuwe technieken, zoals de inzet van warmtecamera's, kunnen helpen om de algoritmes nog verder te verbeteren.

Referenties

CVZ-rapport: <https://cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2014/1401-hulpmiddelen-gerelateerd-aan-stoornissen-in-de-mate-van-bewustzijn/Hulpmiddelen+gerelat>

eerd+aan+stoornissen+in+de+mate+van+bewustzijn.pdf
 Jansen Holleboom L. (2016) Improving the nurse response to seizures in the Epilepsy Monitoring Unit with help of EEG-based automatic seizure detection. Master thesis Universiteit Twente.
 Kalitzin S, Petkov G, Velis D et al. (2012) Automatic segmentation of episodes containing epileptic clonic seizures in video sequences. *TBME, Issue: 99*.
 Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A et al. (2012) Sudden un-expected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia 53(2):253-7*.
 Lamberts RJ, Tan HL, Leijten QH et al. (2013) Plotse onverwachte dood bij epilepsie, ofwel 'SUDEP'. *Ned Tijdschr Geneesk 157:A6193*
 Van der Lende M, Cox FM, Visser GH et al. (2016) Value of video monitoring for nocturnal seizure detection in epilepsy residential caring homes. *Epilepsia (under review)*

Door: Francis Tan (tanf@kempenhaeghe.nl), ouderengeneeskunde, Centrum voor Epilepsiewoonzorg, Heeze en directeur Hobo Heeze BV

Ontwikkelingen in Kempenhaeghe – ervaring en ambities

De geschiedenis begint in 1996, als Judith Matthijsse, student Technische Wiskunde aan de TU/e, haar afstudeerverslag schrijft over het voorspellen van epileptische aanvallen met behulp van *Auto Regressive Integrated Moving Average (ARIMA)*-modellen (Matthijsse, 1996). Hoe zinvol zou het zijn als een patiënt met epilepsie zou weten wanneer de volgende aanval zich aandient! Dat zou belangrijke voordelen met zich mee brengen met betrekking tot het dagelijks leefpatroon, het plannen van de dag, het ondernemen van activiteiten (fietsen, sporten, etc). Samen met onder andere Johan Arends¹ ontdekte Matthijsse dat bij één op de zes patiënten redelijke voorspellingen mogelijk waren, maar dat de kwaliteit ervan sterk afhing van een goede registratie van het totale aantal aanvallen. In de overzichten bleek vooral de registratie van nachtelijke aanvallen te ontbreken. Dat was de opmaat voor een onderzoekslijn binnen Kempenhaeghe, gericht op betrouwbare

detectie van epileptische aanvallen. Deze onderzoekslijn heet EPISODE, een afkorting van *EPilepsy SOphisticated DETection*. De onderzoeksgroep is breed samengesteld met deelname vanuit de neurologie, klinische neurofysiologie en klinische fysica, door onderzoekers, onderzoeksverpleegkundigen en medewerkers langdurige zorg. De brede vertegenwoordiging is van belang om voldoende input te krijgen vanuit de praktijk, bevordert een goede samenwerking bij het doen van (validatie)onderzoek bij de populatie in het 'langverblijf' en zorgt ook voor draagvlak bij de introductie van nieuwe technieken.

Het voorspellen van aanvallen (predictie) blijkt erg lastig, maar technieken voor het opsporen (detectie) blijken van groot belang, met name voor:

- Het tijdig ingrijpen in de nachtelijke situatie als er een aanval is. Denk aan het toedienen van medicijnen, het geven van verzorging bij verwondingen, het begeleiden

¹ Prof. dr. Johan Arends is neuroloog, verbonden aan Kempenhaeghe en bekleedt sinds 2011 de leerstoel *Ambulatory Monitoring of Epilepsy and Related Diseases* aan de faculteit *Electrical Engineering* van de TU/e.

van de patiënt die postictaal verward is, het geruststellen van de angstige patiënt.

- Een juiste registratie van de aanvalsfrequentie en -controle. Deze feedback is van wezenlijk belang voor een juiste dosering van anti-epileptica.
- Acceptatie door familie. Heel vaak speelt er bezorgdheid bij ouders en andere familieleden. Thuis sliep de patiënt ooit in hun midden en werd men wakker van het geluid van de aanval. Nu heeft men de patiënt toevertrouwd aan een instelling, en verlangt men dat de instelling haar best doet om de aanvallen te detecteren.
- De laatste tijd speelt ook de discussie of tijdige detectie van vitaal-bedreigende aanvallen een rol kan spelen in de preventie van SUDEP. Hoewel dit moeilijk valt te bewijzen, is het een stimulans om ten minste te beschikken over adequate sensoren en technieken.

Van oudsher vertrouwde Kempenhaeghe op nachtelijke aanvalsdetectie door middel van geluidsdetectie. Intern onderzoek wees uit dat dit te kort schiet: meer dan 95% van de nachtelijke geluiden wordt niet veroorzaakt door de epilepsie; andersom gaan epileptische aanvallen niet altijd gepaard met voldoende luide signalen. Een logisch vervolg was om te zoeken naar (ook) andere modaliteiten om de epilepsie te detecteren. Op deze aanpak werd in 2007 een octrooi gevestigd², waarvan de kern is dat door het combineren van verschillende modaliteiten (in dit geval hartslag en beweging) tot een betrouwbaardere detectie van epileptische aanvallen kan worden gekomen. Om het belang van betrouwbare aanvalsdetectie te benadrukken werd door Kempenhaeghe in 2004 een bedrijf opgericht, Hobo Heeze BV (een samentrekking van Hogeweg en Bomer). In deze BV werd in de laatste 12 jaar een groot aantal onderzoekers ondergebracht die - fiscaal gesteund door de Wet Bevordering Speur- en Ontwikkelingswerk (WBSO) - hun onderzoekswerk verrichten. Eén van de eerste onderzoekers was Tamara Nijssen, die in 2008 aan de TU/e promoveerde op detectie van epileptische aanvallen met accelerometrie (Nijssen, 2008). Ook hartslag was onderwerp van studie, hetgeen leidde tot publicaties van onder andere Wouter van Elmpt (Van Elmpt et al., 2006) en Martien van Bussel (Van Bussel, 2005). Paul Griep, destijds klinisch fysicus, had een groot aandeel in al deze ontwikkelingen. Met de ontwikkeling van deze twee modaliteiten, beweging, gemeten met accelerometrie, en hartslag, gemeten met elektrodes of met photo-plethysmografie (PPG), zijn Hobo en Kempenhaeghe steeds verder gegaan. Op een gegeven moment leidde dit - via matchmaker Pontes Medical - tot samenwerking met een commerciële partij, LivAssured.

LivAssured is een jonge onderneming met een tweetal bevolgen ondernemers, Asmund Tielens en Mark Bloemendaal, die zich concentreren op het op de markt brengen van een *device* voor aanvalsdetectie. Deze ontwikkeling voltrekt zich in de boezem van de samenwerking die intussen tot stand was gebracht in een 'Tele-epilepsie consortium' met SEIN, UMCU, patiëntengeledingen en het Epilepsiefonds. Behalve op de wetenschappelijke opbrengst richten de inspanningen zich op de ontwikkeling van de Nightwatch, een (boven)armband met sensoren voor hartslag en beweging die betrouwbaar aanvallen detecteert zonder de mantelzorger of professional te belasten met veel valse alarmen. Het onderzoek naar validatie van deze technieken is in volle gang bij de patiënten van Kempenhaeghe en SEIN, waarna het plan bestaat om de onderzoekspopulatie uit te breiden naar kinderen.

Bovengenoemde ontwikkelingen maken gebruik van sensoren die op het lichaam worden bevestigd. Deze worden zo comfortabel mogelijk gemaakt. Immers, ze moeten ook geaccepteerd worden door kinderen en mensen met een verstandelijke beperking, die niet altijd even ontvankelijk zijn voor 'polonaise aan hun lichaam'. Daarom is er ook een noodzaak om op zoek te blijven gaan naar methoden die als niet-belastend worden gezien voor de patiënten.

Eén van die methoden is detectie met behulp van radar. Samen met Fontys en TNO-FEL (Fysisch en Elektronisch Laboratorium, Den Haag) onderzocht Kempenhaeghe in 2005 (Den Brok en Derikx, 2005) de mogelijkheid om ademhaling, hartslag en motorische beweging te meten met behulp van *Frequency Modulated Continuous Wave radar* (FMCW-radar). Radar bleek inderdaad in potentie geschikt om fysiologische en afwijkende bewegingspatronen te meten. Met bewegingspatronen worden ook de hartslagen en de thoraxexcursies van ademhaling bedoeld. De resultaten waren veelbelovend maar verdere ontwikkeling heeft nog niet plaatsgevonden.

Ook akoestische bewaking is weinig belastend voor het lichaam van de patiënt. Terwijl de conventionele geluidsbewaking feitelijk faalt door de storende overvloed van andere geluiden, onderzocht Kempenhaeghe samen met onder andere de TU/e en later met het bedrijf Sound Intelligence of een slimme analyse van de geluidsignalen tot beter betrouwbare detectie zou leiden. Een onderzoek bij een klein aantal patiënten van Kempenhaeghe leidde tot veelbelovende resultaten (Arends et al., in press). Het Tele-epilepsie consortium zal deze audioanalyse verder onderzoeken met grotere aantallen patiënten.

Een andere modaliteit met sensoren op het lichaam is electro-myografie (EMG). Detectie met behulp van hart-

² Op 10-12-2007 werd door het Octrooiencentrum NL octrooi verleend voor 'Patient monitoring system for the real-time detection of epileptic seizures', nr. WO2007142523, Arends, Griep, Tan.

slag en beweging richt zich vooral op de aanvallen met een substantiële bewegingscomponent. Er zijn echter ook aanvallen die een behoorlijke impact kunnen hebben maar minder beweging laten zien, namelijk tonische aanvallen. Als deze langere tijd duren, kunnen zij even goed een bedreiging zijn voor vitale functies. Detectie van deze aanvallen is mogelijk met behulp van EMG. Kempensaeghe heeft om dit nader te onderzoeken de lopende relatie met het Holst Centre een nieuwe boost gegeven. Het Holst Centre is een *research and development* (R&D)-organisatie, opgericht door het Interuniversitair Micro-Elektronica Centrum (IMEC) en TNO, gevestigd op de High Tech campus in Eindhoven.

In een samenwerking tussen Kempensaeghe en het Holst Centre loopt nu een project om de sensitiviteit en de positief voorspellende waarde van EMG te objectiveren.

Tenslotte zijn recent ook twee onderzoeken gestart voor de detectie van 'stille' aanvallen (zonder bewegingscomponent) met behulp van electro-encephalografie (EEG). In het eerste project beoordelen wij hoe goed het EEG van personen met epileptische aanvallen en een intellectuele beperking automatisch kan worden geanalyseerd (Wang et al., 2015). Recent is ook voor TU/e een STW-subsidie verkregen voor het ontwerpen en testen van een zogenaamde intelligente EEG-chip, het 'brainwave' project. Hierbij zijn drie promovendi betrokken: één voor de hardware, één voor de *embedded software* en één voor de klinische algoritmen en verificatie.

Samenvattend kan de historie van onderzoek naar detectie van aanvallen binnen Kempensaeghe getypeerd worden als:

- patiëntgericht, gezien de grote betrokkenheid van de bewoners in langdurige zorg (Centrum voor Epilepsie Woonzorg, CEW);
- volledig: alle typen aanvallen, ook stille, non-convulsieve aanvallen, worden onderzocht;
- multidisciplinair met een groot draagvlak binnen alle geledingen van de organisatie;
- substantieel, gezien de gezamenlijke inspanningen, de

forse investeringen, de creatie van een langlopende onderzoeksgroep (EPISODE) en de oprichting van Hobo Heeze BV;

- en succesvol, gezien de publicaties, de promoties, de leerstoel en de voortschrijdende ontwikkeling van een *device* dat de patiënt met epilepsie helpt in de detectie van diens aanvallen.

Sinds het moment dat Mathijssse onderzoek deed zijn 20 jaren voorbij gegaan. Kempensaeghe en Hobo hebben uit subsidies, 'innovatiepotjes' en andere fondsen meer dan een miljoen euro geïnvesteerd in aanvalsdetectie-onderzoek, waarbij medewerkers altijd ook bereid waren een extra stapje (ook buiten kantoor tijden) te zetten om dit mogelijk te maken. Naast de wetenschappelijke voldoening bestaat de beloning uit de naderbij komende productie van sensoren die de zorg voor de patiënten veiliger maken en daardoor bijdragen aan de kwaliteit van leven.

Referenties

- Arends J et al. Diagnostic accuracy of audio based seizure detection in patients with severe epilepsy and an intellectual disability. *Epil. Behav.* (in press).
- Den Brok W, Derikx Y (2005) Meting van ademhaling, hartslag en motorische beweging te meten met behulp van FMCW-radar. *Afstudeerscriptie Fontys Hogeschool.*
- Mathijssse J (1996) Het voorspellen van epileptische aanvallen met behulp van ARIMA-modellen. *Afstudeerscriptie TU Eindhoven.*
- Nijssen T (2008) Accelerometry based detection of epileptic seizures. *Proefschrift, TU Eindhoven.*
- Van Bussel M (2005) Detection of epileptic seizures based on heart rate patterns. *Afstudeerscriptie, TU Eindhoven.*
- Van Elmpt W et al. (2006) A model of heart rate changes to detect seizures in severe epilepsy. *Seizure; 366-375.*
- Wang L et al. (2015) Epileptic seizure detection on patients with mental retardation based on EEG features: a pilot study. *IEEE 2015.* <http://repository.tue.nl/839570>. URN:NBN:NL:UI:25-8cec36b5-2228-452c-acag-484b9aeg25be.

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.



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

John Hughlings Jackson over epilepsie

Wellicht de bekendste arts in de geschiedenis van de epilepsie is de Engelse neuroloog John Hughlings Jackson (1835-1911). Ter illustratie van deze stelling een paar citaten: ‘Since the 1860-1870 decade, epileptology has proved largely a matter of exploring the ramifications of Jackson’s insight...’ (Eadie, 1995). Dé geschiedschrijver van de epilepsie, Owsei Temkin, noemde de 19e eeuw ‘the age of Hughlings Jackson’. Lennox (1970) noemde hem ‘the Father of British Neurology’ en schreef ‘Jackson subjected the ill of epilepsy to the genius of his scrutiny, and thereby opened a door of hope on this hitherto hopeless disease’.



Figuur 1 John Hughlings Jackson (1835-1911).

Er is al veel geschreven over deze opmerkelijke persoon en daarom houden we zijn biografie hier kort (zie voor een gedetailleerde beschrijving: Reynolds, 1988). John Hughlings Jackson werd in 1835 geboren in Providence Green, vlak bij York, Engeland. Op 15-jarige leeftijd ging hij in de leer bij William Anderson, huisarts in York. In 1852 ging hij naar de York Medical and Surgical School, waar hij onderricht kreeg van Thomas Laycock, die een grote invloed op hem had en hem onder andere leerde de cortex als reflexcentrum te zien. In 1856 rondde hij deze opleiding af en vervolgens slaagde hij voor het examen van het Royal College of Surgeons. Na enkele jaren in York gewerkt te hebben, vertrok hij in 1859 naar Londen. Daar introduceerde Jonathan Hutchinson hem in de medische kringen en zie-

kenhuizen. In 1860 kreeg hij de titel MD van de St. Andrews Universiteit in Aberdeen en in 1861 werd hij lid van het Royal College of Physicians. Hij ging artikelen schrijven voor de *Medical Times and Gazette* en ontmoette tijdens een lezing Charles Edouard Brown-Sequard. Deze adviseerde hem zich te richten op het zenuwstelsel. Op voordracht van Brown-Sequard werd hij arts-assistent in het Hospital for the Paralyzed and Epileptic. Hij was ook verbonden aan het London Hospital tot hij in 1894 met pensioen ging. Jackson schreef meer dan 300 artikelen, gaf vele lezingen, was bestuurslid van diverse medische verenigingen en was mede-oprichter van het tijdschrift *Brain* in 1878. Binnen en buiten Engeland werd hij zeer gewaardeerd, getuige onder meer eredoctoraten van de universiteiten van Edinburgh, Glasgow en Bologna.

Epilepsie als *Cortical Discharge*

Al vroeg in zijn medische carrière toonde Jackson belangstelling voor epileptische verschijnselen. Hij was bekend met het werk van Robert Todd en diens visie dat een epileptische aanval het resultaat was van excitatie in plaats van inhibitie (Renier en Eling, 2015). Jackson zag een convulsie als een uiting van een excessieve ontlading van zenuwcellen met een effect op de spieren. Hij ging er daarbij van uit dat de oorsprong van de ontlading in de schors was gelokaliseerd, hoewel op dat moment de prikkelbaarheid van de schors nog niet was aangetoond en in het algemeen de hersenstam werd gezien als het gebied waar een aanval begon. Pas in 1870 werd de prikkelbaarheid van de schors door Fritsch en Hitzig in dierexperimenteel onderzoek aangetoond. In 1873 concludeerde Jackson: ‘Epilepsy is the name for occasional, sudden, excessive, rapid and local discharges of grey matter.’

Het is hierbij van belang op te merken dat Jackson het niet zag als een elektrisch verschijnsel maar als een chemisch proces.

Jackson-epilepsie

Jackson heeft talloze patiënten met epilepsie gezien en velen beschreven. Hij merkte op dat een aanval kan beginnen met spiertrekkingen in een bepaald gedeelte van het lichaam en zich van daaruit lijkt te verspreiden. Dit moest volgens hem betekenen dat de aanval in een specifiek deel van de schors begint en dat verschillende delen van het zenuwstelsel controle hebben over verschillende lichaamsdelen. In een aantal artikelen in de periode van december 1867 tot december 1868 beschreef hij de vorm van de epilepsie waarmee hij zo bekend is geworden, de *Jackson-epilepsie*, tegenwoordig geassocieerd onder de partiële epilepsieën. De les die hij leerde van zijn patiënten was dat het heel belangrijk is om een patiënt te vragen hoe de aanval precies begint. Het verschijnsel van de *Jacksonian march* beschreef hij in 1868 als volgt: 'I think the mode of the beginning makes a great difference as to the march of the fit. When the fit begins in the face, the convulsions in involving the arm go down the limbs...When the fit begins in the leg, the convulsion marches up; when the leg is affected after the arm, the convulsion marches down the leg.'

Hiermee toonde Jackson op basis van klinische verschijnselen aan wat Fritsch en Hitzig kort daarna in dierexperimenteel onderzoek lieten zien: het principe van de somatotopische representatie van het lichaam in het zenuwstelsel. De naam Jacksonse epilepsie werd voorgesteld door de bekende Franse hoogleraar neurologie Jean-Martin Charcot (1887). Charcot wees op het feit dat de Fransman Louis-François Bravais reeds in 1827 het verschijnsel had beschreven maar de kwaliteit en het belang van Jackson's beschrijving was volgens Charcot zo groot dat het redelijk was diens naam eraan te verbinden.

Aura

In een kort artikel (Jackson, 1888) beschreef Jackson een casus met wat hij noemde een 'intellectual aura'. De patiënt had een organische hersenaandoening, vermoedelijk een hersentumor. De aanval werd gekenmerkt door een opvallend symptoom, met name een bewustzijnsverandering ('I call it 'dreamy state)'). Deze droomtoestand wordt vaak voorafgegaan door waarschuwingssignalen van vreemde reuk- of smaaksensaties, of kauwen of spuwen, wijzende in de richting van een ontlading in de smaakcentra. Naar analogie met een andere casus, die wel een bewezen hersentumor had in de rechter temporaalkwab, wees de 'intellectuele aura', een aura die het intellect aantast, volgens Jackson op een temporaalkwabepilepsie (zie voor een verdere discussie Hogan en Kaiboriboon, 2003). Tegenwoordig noemen we dit 'complex partiële epileptische aanvallen'.

Invloed

Jackson's observaties bij mensen met epilepsie leerden hem veel over de structuur en de functie van het zenuw-

stelsel en hij ontwikkelde zo ook meer algemeen toepasbare ideeën over de hersenen en hun stoornissen, te veel om hier te benoemen, laat staan te beschrijven (maar zie bijvoorbeeld York en Steinberg, 2011). Nog steeds lezenswaardig zijn Jackson's 'Selected Writings on Epilepsy and Epileptiform Convulsions' (Taylor, 1931). Zijn theorieën zijn soms moeilijk te begrijpen, de artikelen slecht georganiseerd en moeilijk leesbaar en bovendien moeilijk te vinden door publicatie in obscure tijdschriften (Arts, in zijn voorwoord op de heruitgave 1996). Het lezen van Jackson's visie op de drie hiërarchische, op de evolutie gebaseerde, niveaus van functioneren van het zenuwstelsel en hun relatie met de rest van het lichaam vergt enige inspanning. Deze conclusie wordt ook verwoord door Reynolds (1988), die Jackson op dezelfde hoogte plaatst als Hippocrates voor de ontwikkeling van onze kennis over epilepsie, maar aangeeft het Grieks van Hippocrates soms beter leesbaar te vinden!

Jackson was zeer gerespecteerd door zijn directe collega's en heeft een zeer grote invloed gehad op de ontwikkeling van de neurologie in Engeland (dat op dat moment een leidende rol in de wereld had). Hij was een zachtmoedig mens, sociaal teruggetrokken en bescheiden. Zijn ideeën over het functioneren van het zenuwstelsel in het algemeen en over epilepsie in het bijzonder spelen nog steeds een belangrijke rol en de hedendaagse neuroloog komt er, vaak ongemerkt, meer mee in aanraking dan hij zelf beseft. Zoals William Gowers zei toen hij een borstbeeld van Jackson onthulde: 'Behold the Master!' (York en Steinberg, 2011).

Referenties

- Charcot JM (1887) *Leçons du Mardi à la Salpêtrière. Bureau du Progrès Médical, Paris.*
- Eadie M (1995) *Epilepsy from the Sakikku to Hughlings. Journal of Clinical Neuroscience 2, 156-162.*
- Gowers WR (1881) *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Disorders. Churchill, London.*
- Hogan R, Kaiboriboon K (2003) The 'dreamy state': John Hughlings-Jackson's ideas of epilepsy and consciousness. *American Journal of Psychiatry 160, 1740-1747.*
- Hughlings Jackson J (1868) Notes on the physiology and pathology of the nervous system. *Medical Times and Gazette 2, 526.*
- Hughlings Jackson J (1873) On the anatomical, physiological, and pathological investigations of epilepsies. *West Riding Lunatic Asylum Medical Reports 3, 315-349.*
- Hughlings Jackson J (1888) On post-epileptic states: a contribution to the comparative study of insanities. *Journal of Mental Sciences 34, 349-365.*
- Lennox WG (1970) *Epilepsy and Related Disorders. Little, Brown and Company, Boston.*
- Renier W, Eling P (2015) Todd en de Toddse parese. *Epilepsie 13, 8-9.*

Reynolds EH (1988) Hughlings Jackson. A Yorkshireman's contribution to epilepsy. *Archives of Neurology* 45, 675–678.

Taylor J (Ed) (1931) Selected writings of John Hughlings Jackson, Vol. 1: On epilepsy and epileptiform convulsions. *Hodder and Stoughton*, London.

Tempkin O (1971) *The Falling Sickness*, 2nd ed. The John Hopkins University Press, Baltimore.

York G, Steinberg D (2011) Hughlings Jackson's neurological ideas. *Brain* 134, 3106–3113.



Epilepsiefonds
De Macht van het Kleine

Subsidies voor epilepsieonderzoek in 2018

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

Uitgangspunt is dat de instelling waarbij de onderzoeker werkt een belangrijke inbreng heeft in het te subsidiëren onderzoek. De subsidie heeft in principe een aanvullend karakter. Belangrijke beoordelingscriteria zijn kwaliteit van het onderzoek en klinische en maatschappelijk relevantie. Projecten mogen in principe de duur van vier jaar niet overschrijden. De exacte hoogte van de subsidie wordt in het najaar 2016 bekend. Bij een combinatie van een specialistenopleiding en wetenschappelijk onderzoek behoort een langere duur van het project, binnen eenzelfde budget, tot de mogelijkheden.

Subsidieaanvragen voor onderzoeken die in 2018 beginnen kunnen tot en met 15 januari 2017 worden ingediend. In het voorjaar 2017 wordt uit de ontvangen subsidieaanvragen de eerste selectie gemaakt door de Wetenschappelijke Adviesraad van het Epilepsiefonds. In juni 2017 wordt een besloten hoorzitting gehouden. Subsidieaanvragers die door de eerste selectieronde heen zijn, kunnen voor deze hoorzitting worden uitgenodigd om hun onderzoeksvorstel nader toe te lichten aan de Wetenschappelijke Adviesraad.

Een aanvraag indienen?

Subsidieaanvraagformulieren en meer informatie kunt u in het najaar 2016 vinden op www.epilepsie.nl. Kijk bij 'Onderzoek' en vervolgens bij 'Voor onderzoekers'.

Epilepsiefonds

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

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

Afscheid van Dick Lindhout

Na een succesvolle loopbaan van ruim 40 jaar, waarin hij achtereenvolgens als huisarts, kinderarts en klinisch geneticus werkzaam was, is Professor Dick Lindhout deze zomer met pensioen gegaan.

Professor Dick Lindhout is een gerenommeerd expert op het vlak van de epilepsiegenetica en teratologie. Hij heeft een zeer grote bijdrage geleverd aan de ontwikkeling van de Klinische Genetica in Nederland en stond aan de basis van dit nog jonge medische specialisme dat in 1987 als zelfstandig specialisme werd erkend. Zijn bijdrage aan het onderzoek van onder andere Tubereuze Sclerose, epilepsie en teratologie zijn internationaal erkend en onder zijn leiding tot grote bloei gekomen. Van 2000 tot 2010 was hij afdelingshoofd van de afdeling Genetica van het UMC Utrecht. In die functie bracht hij ook de klinisch-genetische zorg en het klinisch-genetisch onderzoek op het gebied van epilepsie naar Utrecht en stimuleerde hij veel jonge klinici en onderzoekers zich op dit gebied verder te ontwikkelen.

Daarnaast heeft Dick Lindhout een belangrijke bijdrage geleverd aan de maatschappelijke en ethische vraagstukken binnen de klinische genetica. Hij heeft een belangrijke rol gespeeld in het ontstaan van ethische regelgeving en de ontwikkeling van de Medisch Ethische Commissie. Binnen belangrijke adviesorganen, waaronder de Gezondheidsraad, adviseerde hij de Nederlandse overheid onder andere over prenatale screening, foetale diagnostiek en therapie, effecten van medicatie en alcohol op het ongeboren kind, gen-patenten en privacyaspecten.

In zijn afscheidsrede 'Without genes no life?' kijkt hij terug op een turbulente periode in het UMCU als één van de oprichters van de klinische genetica in Utrecht. De tweede rode draad is de samenwerking met SEIN, het instituut waar hij de laatste jaren als klinisch geneticus werkte aan de genetica van epilepsie. Dick blikte in zijn rede terug op een paar sleutelmomenten in zijn carrière en in het bijzonder op zijn baanbrekend genetisch onderzoek van epilepsie. Dit onderzoek begon met zijn promotie onder de supervisie van Peter Barth en Harry Meinardi. Professor Meinardi was toentertijd al algemeen en wetenschappelijk directeur van SEIN en zo begon een lange relatie en een vruchtbare samenwerking. Dick's promotie-onderzoek had als onderwerp 'reproductie toxicologie van anti-epileptica', een onderzoek waar hij zich tot op de dag van vandaag mee bezighoudt. Na zijn promotie begon Dick met de ontwikkeling van het vakgebied klinische genetica,



dat vooral voor epilepsie in die tijd omgeven was met obstakels en taboes. Het is duidelijk dat Dick door zijn inspanningen en onderzoek niet alleen de klinische genetica als vakgebied en het epilepsie-genetische onderzoek heeft neergezet. Hij heeft ook succesvolle carrières van vele promovendi, wetenschappers, en onderzoeksgroepen in gang gezet. De zeer stimulerende presentaties tijdens het afscheidssymposium hebben dit duidelijk geïllustreerd. De artikelen hierna laten de betekenis van Dick Lindhout zien als arts, klinisch geneticus en wetenschapper.

KIAA2022-gerelateerde epilepsie bij meisjes

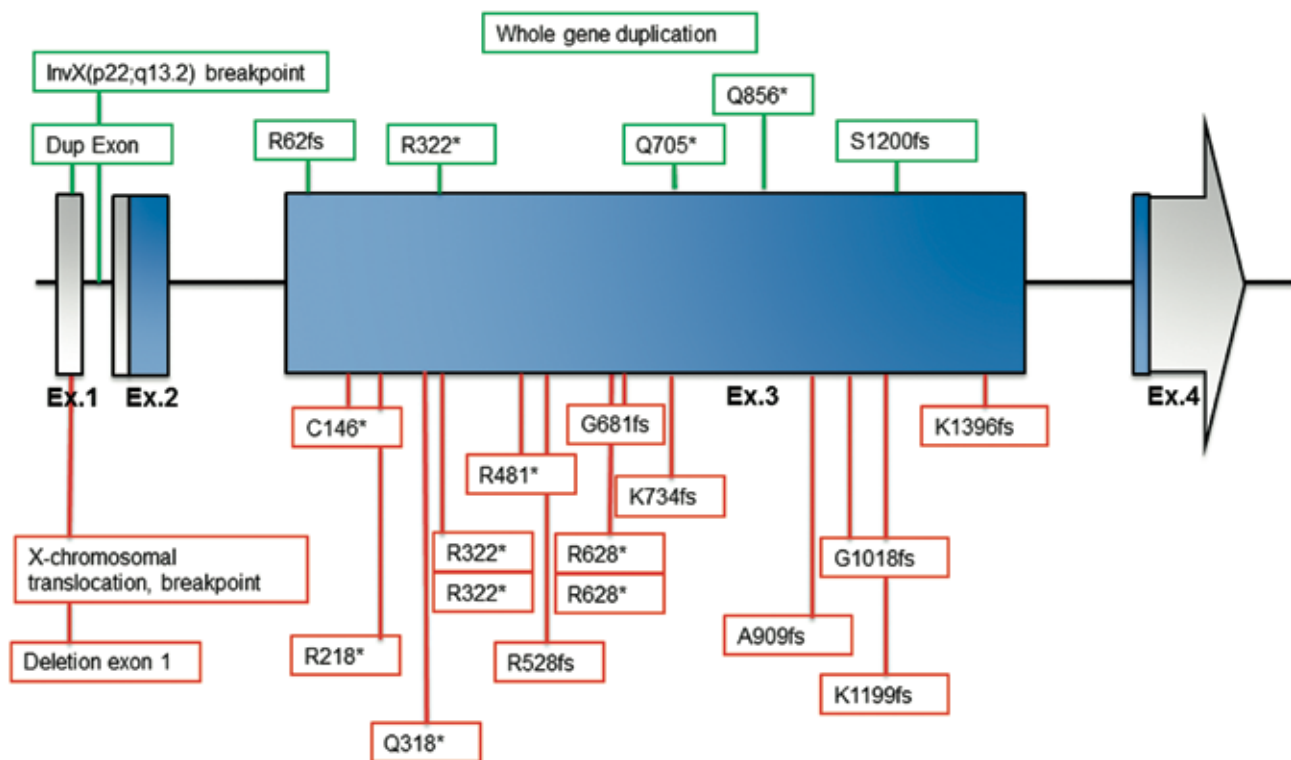
Aan de hand van de ziektegeschiedenis van drie patiënten beschrijven we het ‘vrouwelijke fenotype’ van KIAA2022-mutaties. We laten zien hoe we dankzij exome sequencing bij hen na jaren een genetische diagnose konden stellen en hoe internationale samenwerking en uitwisseling van gegevens bijdraagt aan nieuwe kennis.

Klinische beschrijving

Patiënte 1 zagen we in 2010 op de leeftijd van 19 jaar voor klinisch genetische evaluatie. Op de leeftijd van zes jaar was bij haar gegeneraliseerde epilepsie vastgesteld, maar ouders vertelden dat patiënte mogelijk al onder de leeftijd van één jaar myoclonieën had. Vanaf de leeftijd van zes jaar kreeg zij medicatieresistente (myoclonie) absences en tonisch-clonische aanvallen. Haar EEG toonde gegeneraliseerde polypieken, epileptiforme ontladingen over de voorste gebieden en *eye-closure sensitivity*. Patiënte had een totaal IQ van 55. Haar gedrag was problematisch met hyperactiviteit en woede-uitbarstingen. De medische voorgeschiedenis vermeldde verder neonatale voedingsproblemen met spugen en obesitas. We lieten een array-CGH-onderzoek verrichten alsmede DNA-onderzoek naar

epilepsy female mental retardation (ten gevolge van mutaties in het PCDH19-gen) en tevens screenend metabool onderzoek. Hiermee kon geen oorzaak worden aangetoond.

Patiënte 2 zagen we in 2012 toen zij zes jaar oud was. Ze kreeg myoclonieën op de leeftijd van acht maanden en vervolgens absences, myoclonie-atone aanvallen en discognitieve aanvallen, die medicatieresistent waren. Op de leeftijd van twee jaar en negen maanden had ze een myoclonie status epilepticus. Er was zelfinductie van aanvallen door in licht kijken. Op de leeftijd van vijf jaar toonde haar EEG gegeneraliseerde piekgolfcomplexen en polypieken. EEG op de leeftijd van acht jaar toonde *eye-closure* gerelateerde ontladingen. Na het debuut van de epilepsie vertraagde haar ontwikkeling en op de leeftijd van vijf jaar en acht



Figuur 1 Een schematische weergave van het KIAA2022-gen met in groen de mutaties bij mannelijke patiënten en in rood de mutaties bij vrouwelijke patiënten.

maanden was haar ontwikkelingsleeftijd 28 maanden. Ze vertoonde hyperactiviteit, agressie en autistisch gedrag. In de eerste jaren had ze ernstige gastro-oesofageale reflux en ze ontwikkelde overgewicht. Met SNP-array- en DNA-onderzoek van SCN1A, SCN2A, SCN1B, GABRG2 en PCDH19 werd geen oorzaak gevonden.

Patiënte 3 zagen we in 2013 toen ze 23 jaar oud was. Ook zij had medicatieresistente myoclonieën vanaf de leeftijd van acht maanden. Ze had twee keer een tonisch-clonisch insult gehad, maar geen andere aanvalstypen. EEG's toonden gegeneraliseerde piekgolfcomplexen. Rond de leeftijd van 18 maanden ging een ontwikkelingsachterstand opvallen en haar IQ bedroeg ongeveer 50. Er was een autisme spectrum stoornis vast gesteld. Ze had daarnaast een congenitale heupdysplasie en overgewicht. Er werd een array-CGH, onderzoek van het PCDH19-gen en genpanelanalyse epilepsie (onderzoek van circa 130 epilepsiegenen in één test) verricht, waarmee geen verklaring werd gevonden.

Exome sequencing voor de genetische diagnostiek bij epilepsie

Sinds een aantal jaren wordt *exome sequencing* aangeboden in het kader van diagnostiek. Hierbij wordt met gebruik van de *next generation sequencing* (NGS)-techniek de basenvolgorde bepaald van alle circa 21.000 humane genen. Vaak wordt gebruik gemaakt van ouder-kind-trio's, zodat, indien met analyse van alle bekende ziektegenen geen oorzaak is gevonden, geselecteerd kan worden op de *de novo* (nieuw ontstane) varianten in eventuele kandidaatgenen bij het kind. Sinds het gebruik van *exome sequencing* binnen het wetenschappelijk onderzoek en in de diagnostiek bij patiënten met epilepsie is de kennis over genetische oorzaken van epilepsie en de geassocieerde fenotypes sterk toe genomen. Waar in het pre-NGS-tijdperk maar bij circa 10% van de verwezen epilepsiepatiënten een genetische oorzaak aangetoond kon worden met gerichte analyse van één of enkele epilepsiegenen, werd in een recent cohort van 314 epilepsiepatiënten met diagnostische *exome sequencing* bij 38,2% een zekere of waarschijnlijke oorzaak aangetoond (Helbig et al., 2015). Dit betrof met name patiënten met epileptische encefalopathie. De minder ernstige, vaker voorkomende epilepsiesyndromen, zoals *childhood absence* epilepsie of juveniele myoclonus epilepsie zijn in de meeste gevallen niet monogeen bepaald, maar hebben een multifactoriële etiologie. De opbrengst van *exome sequencing* zal hier dus veel lager zijn.

KIAA2022 en epilepsie bij meisjes

Bij onze drie patiënten werd *exome sequencing* verricht en bij alle drie werd een *de novo* mutatie in het X-chromosomale KIAA2022-gen aangetoond (respectievelijk c.4185del p.Lys-1396fs, c.438C>A p.Cys146* en c.2042del p.Gly681fs).

Mutaties in KIAA2022 waren op dat moment alleen beschreven bij mannelijke patiënten met X-gebonden verstandelijke beperking, van wie de vrouwelijke familieleden met dezelfde mutatie geen verschijnselen hadden. Kenmerken de verschijnselen bij de aangedane mannen waren ernstige verstandelijke beperking, groeiachterstand, microcefalie, bij een deel epilepsie, en dysmorfe gelaatskenmerken (Cantagrel et al., 2004). Binnen het internationale epilepsiegenetica consortium werden nog 11 vrouwelijke patiënten met KIAA2022-mutaties en geassocieerde klinische verschijnselen geïdentificeerd. Twaalf van de veertien patiënten hadden medicatieresistente epilepsie met absences en/of myoclonieën. Op één na hadden alle patiënten een milde tot ernstige verstandelijke beperking. Vrouwelijke patiënten hadden gemiddeld genomen een minder ernstig fenotype met een minder ernstige verstandelijke beperking dan mannelijke patiënten met een KIAA2022-mutatie, maar zij hadden vaker een ernstige, medicatieresistente myoclonus epilepsie. De verklaring voor het ernstigere fenotype bij mannen is waarschijnlijk dat mannen hemizyoot zijn voor een KIAA2022-mutatie, terwijl deze bij vrouwen heterozyoot aanwezig zijn (vrouwen hebben een tweede kopie van het KIAA2022-gen op hun andere X-chromosoom; De Lange et al., 2016). Over de functie van het KIAA2022-eiwit is nog weinig bekend. Het speelt waarschijnlijk een belangrijke rol in de vroege ontwikkeling van de hersenen en lijkt betrokken bij cel-cel- en cel-matrix-adhesie en bij neuronale migratie.

Conclusie

Heterozygote KIAA2022-mutaties kunnen ook bij meisjes oorzaak van verstandelijke beperking en epilepsie zijn. Dit betreft in veel gevallen een medicatieresistente myoclonus epilepsie. Dankzij gebruik van *exome sequencing* worden niet alleen in een hoog tempo nieuwe epilepsiegenen geïdentificeerd, maar worden ook nieuwe fenotypes onderkend van bekende ziektegenen, zoals het beschreven fenotype bij vrouwelijke patiënten met een KIAA2022-mutatie.

Referenties

- Cantagrel V, Lossi AM, Boulanger S et al. (2004) Disruption of a new X linked gene highly expressed in brain in a family with two mentally retarded males. *J Med Genet.* 41:736-42.
- De Lange IM, Helbig KL, Weckhuysen S et al. (2016) *De novo* mutations of KIAA2022 in females cause intellectual disability and intractable epilepsy. *J Med Genet.* See comment in PubMed Commons doi: 10.1136/jmedgenet-2016-103909.
- Helbig KL, Farwell Hagman KD, Shinde DN et al. (2016) Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy. *Genet Med.* doi:10.1038/jgim.2015.186

Glucuronidering van anti-epileptica bij vrouwen met epilepsie: van onderzoek naar praktijk

Voor een goede behandeling van vrouwen met epilepsie is kennis van de complexe interacties tussen de geslachtshormonen, epilepsie en anti-epileptica van groot belang. De afgelopen jaren werd onder supervisie van professor Lindhout onderzoek gedaan naar de invloed van hormonen op de farmacokinetiek van anti-epileptica die middels glucuronidering worden gemetaboliseerd.

Hierbij werd met name gekeken naar de invloed van endogene hormoonveranderingen tijdens een normale menstruele cyclus, tijdens de zwangerschap of ten gevolge van de menopauze, alsmede naar de invloed van orale anti-conceptiva. Dit onderzoek leidde uiteindelijk tot mijn proefschrift (Wegner, 2013). Om van deze kennis optimaal gebruik te maken wordt nu binnen SEIN Zwolle een zorgpad ontwikkeld voor de begeleiding van vrouwen met epilepsie rondom de zwangerschap.

Glucuronidering

Er zijn twee belangrijke routes voor de metabolisatie van een anti-epilepticum via de lever, namelijk de route via het cytochroom P450-systeem en de route middels glucuronidering. Tijdens de glucuronidering wordt een geactiveerd glucuronzuur aan het substraat gekoppeld, waardoor het beter wateroplosbaar wordt en makkelijker uit het lichaam kan worden verwijderd. Dit proces wordt gekatalyseerd door enzymen uit de groep van de uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase (UGT) iso-enzymen. Er bestaat veel inter-individuele variatie in activiteit van deze enzymen ten gevolge van onder andere genetisch polymorfisme en geneesmiddeleninteracties. Door inductie of inhibitie kan de activiteit van het enzymstelsel worden beïnvloed en het proces om anti-epileptica uit het lichaam te verwijderen worden versneld of vertraagd.

Lamotrigine

Lamotrigine is een anti-epilepticum dat voornamelijk door middel van glucuronidering uit het lichaam wordt verwijderd. Het middel wordt veel gebruikt door vrouwen met epilepsie in de vruchtbare leeftijd en tijdens de zwangerschap (The EURAP Study Group, 2009). Dit heeft mede te

maken met het relatief lage teratogene profiel van dit middel. Hormonale veranderingen ten gevolge van zwangerschap of het gebruik van de anticonceptiepil geven inductie van de glucuronidering en daardoor een versnelde klaring (en dus lagere bloedspiegel) van lamotrigine. Veranderingen in de farmacokinetiek van een anti-epilepticum kunnen van groot klinisch belang zijn in verband met het risico op terugkeer van aanvallen, een toename van de aanvalsfrequentie of een toename van de bijwerkingen. Dit is nog belangrijker bij zwangere vrouwen, omdat eventuele aanvallen niet alleen de moeder maar ook het kind beïnvloeden. Omdat er bij gebruik van anti-epileptica tijdens de zwangerschap ook in het algemeen een dosis-effectrelatie bestaat op aangeboren afwijkingen, is voorzichtig balanceren met de dosis een vereiste (Tomson et al, 2011).

Onderzoek

Eén van de eerste conclusies van ons onderzoek (Wegner, 2013) was dat de fluctuerende spiegels van het lichaamseigen progesteron en oestradiol tijdens de normale menstruele cyclus de klaring van lamotrigine niet significant beïnvloeden. Dit impliceert dat er geen hoger risico op een toename van aanvalsfrequentie ontstaat door eventueel wisselende lamotrigine spiegels. Ook bestudeerden wij het beloop in de tijd van de door orale anticonceptie geïnduceerde veranderingen in lamotrigine-klaring en beschreven wij dit patroon in detail. Daarnaast vonden we in deze studie een hogere lamotrigine-klaring bij postmenopauzale vrouwen dan bij jongere, normaal menstruerende vrouwen. Deze laatste bevinding kon niet worden bevestigd in een retrospectieve studie, waarschijnlijk omdat vanwege het retrospectieve karakter details over bijvoorbeeld comediatie ontbraken. In deze retrospectieve studie conclu-

deerden wij wel dat leeftijd een significante factor is die bijdraagt aan variabiliteit van de farmacokinetiek bij mensen op monotherapie lamotrigine, oxcarbazepine en carbamazepine. Omdat lamotrigine vaak wordt gebruikt in combinatie met andere anti-epileptica is het belangrijk om te weten wat het effect is van het gebruik van orale anti-conceptie op lamotriginespiegels indien dit middel gebruikt wordt in combinatietherapie. We vonden in onze volgende studie dat de significante invloed van 'de pil' op de lamotriginespiegels verdwijnt wanneer lamotrigine wordt gebruikt in combinatie met valproaat. Valproaat geeft inhibitie van de glucuronidering, maar het is onduidelijk hoe valproaat interfereert met de lamotrigine-'pil'-interactie. Vanwege het hoge risico op teratogeniciteit is het om deze reden toevoegen van valproaat overigens ongewenst.

Niet alleen lamotrigine wordt gemetaboliseerd door glucuronidering. Ook monohydroxycarbazepine (MHD), de actieve metaboliet van oxcarbazepine, wordt voor een groot deel via deze route omgezet. Ons onderzoek wees uit dat zwangerschap een sterke inductie geeft van zowel de klaring van lamotrigine als van MHD, wanneer deze middelen gelijktijdig worden gebruikt. Het aanpassen in dosering van beide middelen op geleide van bloedspiegelbepaling is noodzakelijk om het opnieuw optreden van aanvallen of een toename in de aanvalsfrequentie te voorkomen.

Zorgpad

Om de door het onderzoek verkregen gegevens optimaal te implementeren in onze zorg, wordt binnen SEIN Zwolle een zorgpad voor de begeleiding van vrouwen met epilepsie en een zwangerschapswens ontwikkeld. Een zorgpad wordt gedefinieerd als 'een verzameling van methoden en hulpmiddelen om leden van het multidisciplinair team op elkaar af te stemmen en taakafspraken te maken over het efficiënt toeleveren van effectieve zorg aan een specifieke patiëntengroep' (Vanhaecht et al., 2002). De neuroloog is in dit traject samen met de verpleegkundig specialist verantwoordelijk voor optimale begeleiding. Het zorgpad start al ruim vóór de zwangerschap waarbij een toekomstige kindwens en de eventuele consequenties voor behandeling met de (soms nog jonge) vrouw wordt besproken. Aanpassen van medicatie, eventuele verwijzing naar de klinisch geneticus, voorlichting ten aanzien van teratogeniciteit van de door patiënte gebruikte medicatie, het gebruik van (de juiste hoeveelheid) foliumzuur en het vastleggen van bloedspiegels lamotrigine en oxcarbazepine zijn onderwerpen die voor de zwangerschap aan bod komen. Ook zal, indien van toepassing, worden gesproken over de invloed van het staken van orale anticonceptie op bloedspiegels van anti-epileptica. Tijdens de zwangerschap worden conform de richtlijn epilepsie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, indien van toepassing, minimaal maandelijks bloedspiegels van lamot-

rigine en/of oxcarbazepine gemonitord. Zo nodig wordt de medicatie aangepast. Ook dan wordt nogmaals voorlichting gegeven, waarbij bijvoorbeeld het geven van borstvoeding bij gebruik van medicatie aan de orde komt. Naast de huisarts en verwijzend neuroloog wordt ook de gynaecoloog op de hoogte gehouden van eventuele bijzonderheden en met een gestandaardiseerde brief geïnformeerd. Na de partus dienen vrouwen met lamotrigine- of oxcarbazepine-gebruik de eerste weken nauwkeurig gemonitord te worden in verband met een mogelijke forse stijging van de bloedspiegels. Naar behoefte kan opnieuw voorlichting gegeven worden over de zorg voor de pasgeborene indien het een moeder met actieve epilepsie betreft. Vier maanden na de partus wordt het zorgpad (voorlopig) afgesloten en vervolgt de patiënte het reguliere traject totdat er weer een actuele kindwens ontstaat. Binnen enkele maanden hopen we van start te gaan met het zorgpad in zijn definitieve vorm. Middels dit zorgpad zullen we alle reeds bekende en nieuw verworven kennis over de interacties tussen de veranderende hormoonhuishouding tijdens de zwangerschap en de door glucuronidering gemetaboliseerde anti-epileptica optimaal kunnen gebruiken. Hiermee zal de kwaliteit van zorg voor vrouwen met epilepsie verder verbeteren. Uiteraard zullen we graag bereid zijn om collega-neurologen met specifieke vragen, gerelateerd aan dit onderwerp, te adviseren en kunnen we, indien gewenst, tijdelijk de begeleiding van de vrouw overnemen.

Tot slot

Toegepast onderzoek is voor de patiënt met epilepsie van groot belang voor de verbetering van zorg. We moeten echter niet vergeten onze nieuw verworven kennis in de praktijk te delen en een plek te geven in de dagelijkse behandeling van onze patiënten.

Referenties:

- The EURAP Study Group (2009) Utilization of antiepileptic drugs during pregnancy: Comparative patterns in 38 countries based on data from the EURAP registry. *Epilepsia*;50:2305-2309.
- Tomson T, Battino D, Bonizzoni E et al. EURAP study group 2011 (2011). Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*;10:609-617.
- Vanhaecht K, Sermeus W (2002) Draaiboek voor de ontwikkeling, implementatie en evaluatie van een klinisch pad. 30 stappenplan van het netwerk klinische paden. *Acta Hospitalia*;3:13-26.
- Wegner I (2013) Glucuronidation of antiepileptic drugs in women with epilepsy. On the role of age, steroid hormones and oral contraceptives. Thesis ISBN 978-94-90791-22-3.

Aanvalsdetectiesysteem voor nachtelijke aanvallen

Op 23 november 2015 promoveerde Judith van Andel in Utrecht op het proefschrift 'Towards a multimodal system for nocturnal seizure detection' met Johan Arends en Kit Roes als promotoren en schrijver van dit artikel als co-promotor¹. Dit is onderdeel van een bijzonder project waarin alle Nederlandse spelers in het epilepsieveld betrokken zijn. Het eindresultaat moet een alarmeringssysteem zijn waardoor personen die verantwoordelijk zijn voor mensen met epilepsie op tijd gewaarschuwd worden voor nachtelijke aanvallen.

Weinig accurate detectiesystemen

Er wordt veel geschreven over de behandeling van epilepsie, maar voor veel mensen geldt nog steeds dat zij niet aanvalsvrij worden en niet voor epilepsiechirurgie in aanmerking komen. In Nederland alleen gaat het waarschijnlijk om meer dan 15.000 mensen. Een aantal van hen heeft veel aanvallen. Een derde van deze aanvallen vindt 's nachts plaats. Het probleem van nachtelijke aanvallen is dat zij vaak niet worden opgemerkt. Dat is vervelend omdat het coupeerbeleid dan faalt, grote aanvallen lang kunnen duren, status epilepticus het gevolg kan zijn en er een risico bestaat op *Sudden Death in Epilepsy* (SUDEP). Omdat veel verzorgenden, met name ouders van kinderen met epilepsiesyndromen, van de risico's op de hoogte zijn, nemen ze allerlei maatregelen. Kinderen worden bijvoorbeeld 's nachts uitgeluisterd met een babyfoon, liggen aan een saturatiemonitor of slapen altijd op de slaapkamer van de ouders (of omgekeerd). De kwaliteit van leven is niet alleen voor de patiënt in het geding, maar ook voor de ouders. Voor patiënten die in instituten wonen geldt iets vergelijkbaars, behalve dat de verzorgenden professioneel zijn ingehuurd en de monitoring bestaat uit persoonlijk toezicht via camera's, of alarmering door een bewegingssensor in het matras. Van al deze bewakingsvormen is vast komen te staan dat zij een ronduit slechte accuratesse hebben. Er worden aanvallen gemist en er wordt door de alarmeringssystemen onnodig vaak alarm geslagen, waardoor monitoring onnodig arbeidsintensief is en tegelijkertijd onvoldoende garanties biedt.

Het consortium

Omdat iedere behandelaar wel verzorgenden kent die met dit probleem zitten, is zes jaar geleden een consortium gevormd om tot een betrouwbaar automatisch alarme-

ringssysteem te komen. Het eerste belangrijke wapenfeit was dat alle partijen in het epilepsieveld gingen deelnemen in dit consortium: naast de epilepsiecentra (Kempenhaghe en SEIN) en het UMC Utrecht ook de Epilepsievereniging, het Epilepsiefonds, Pontes Medical en patiëntenvertegenwoordigers van diverse geledingen. De laatste keer dat dit gebeurde was in de jaren '80 bij de opbouw van de epilepsiechirurgie in Nederland. Het tweede wapenfeit was de toekenning van een grote subsidie van ZonMw-TOP. In de loop van de studie volgden nog andere wapenfeiten: de oprichting van een onderneming en investeringspartner (LivAssured, zie www.livassured.nl) om tot een commercieel product te komen (de *NightWatch*) en de benoeming van Johan Arends tot hoogleraar *Ambulatory monitoring of epilepsy and related disorders* in Eindhoven, zodat ook deze universiteit is toegetreden tot het consortium.

De studie: ontwikkeling en testen van het algoritme

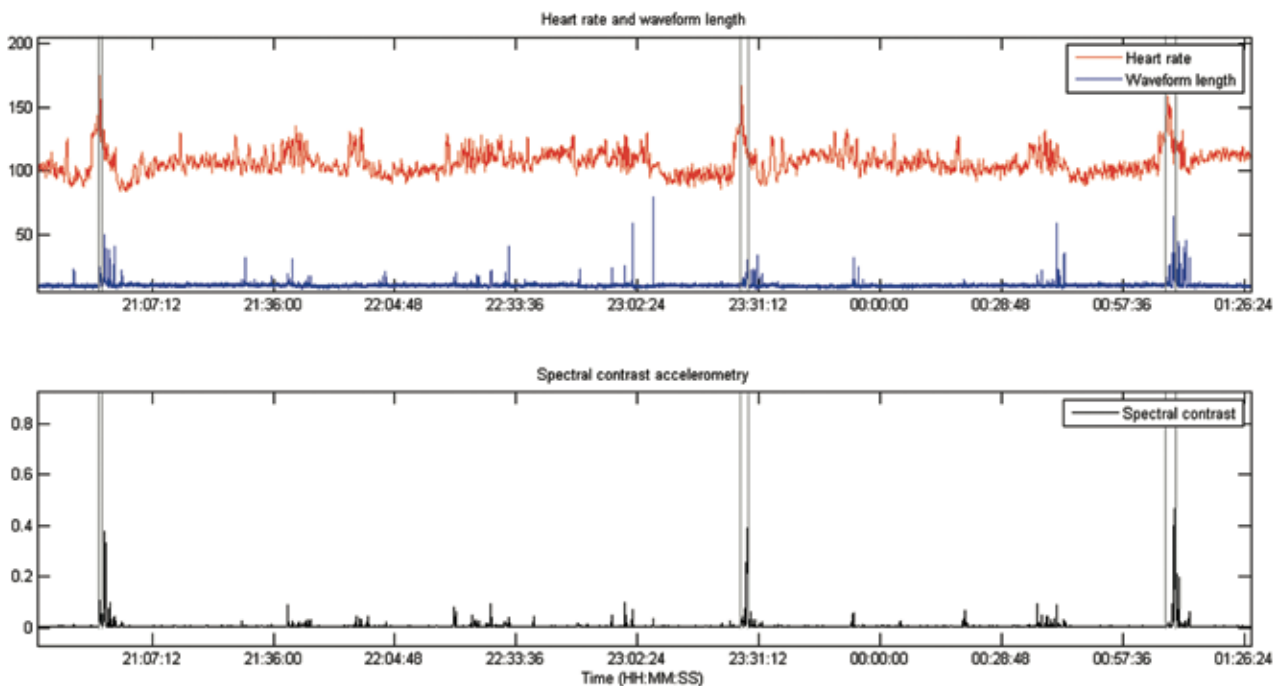
De basis voor de apparatuurontwikkeling is een studie waarvan de eerste fase een technologische was en de tweede fase een eerste test van diverse detectoren. Deze tweede fase staat beschreven in het proefschrift van Judith van Andel. Het werd al snel duidelijk dat er geen elektroencefalogram (EEG)-detectoren gebruikt moesten worden; deze waren voor de thuissituatie te onpraktisch. Ook is de analyse van hersensignalen te gevoelig voor artefacten. Er is gekozen voor het kijken naar hartritme, beweging van de armen, geluid en automatische video-analyse. Om dit te meten is een elektrocardiogram (ECG) gebruikt, drie accelerometers op de bovenarmen en een video-audio-apparaat. De video- en audiosignalen werden niet geïnterpreteerd door een bewaker, maar door een algoritme dat in de loop van de studie is verfijnd. De studie van Judith van Andel bestond uit twee opdrachten: maak een optimaal

¹ Judith van Andel, *Towards a multimodal system for nocturnal seizure detection*. Promotoren: prof. dr. C.B. Roes en prof. dr. J. Arends, co-promotor: dr. F.S.S. Leijten

algoritme dat de input van alle verschillende signalen integreert en test de accuratesse van het systeem dat daarmee ontstaat. De eerste opdracht was nogal complex. Er werden twee methodes geprobeerd voor het beste algoritme. De eerste werd bedacht op fysiologische gronden, de tweede was een *black box*-benadering met *support vector machine learning*. Hierbij waren twee technische postdocs en wiskundige Kit Roes van het Julius Centrum behulpzaam. Het testen van de algoritmes werd in de tweede fase gedaan tijdens het klinisch monitoren op de diverse *epilepsy monitoring units* (EMU's) van opgenomen patiënten die verdacht werden van nachtelijke aanvallen. Zo kon klassiek nachtelijk video-EEG als gouden standaard dienen. Het algoritme van de studie bleek in staat om zeer betrouwbaar (sensitiviteit >90%) tonisch-clonische en hypermotore aanvallen te detecteren (figuur 1), maar veel minder betrouwbaar (50%) de tonische. Verder was het aantal foute meldingen onacceptabel hoog (zeven per nacht).

trie met alleen een elastisch bandje dat om een bovenarm wordt gedragen. De ambities zijn bijgesteld en richten zich nu op het detecteren van alleen de klinisch belangrijke tonisch-clonische, hypermotore en grote tonische aanvallen, waarvoor een goede sensitiviteit en specificiteit bereikt kan worden. Het systeem kan zich straks wellicht ook aanpassen aan individuele aanvalskenmerken. Inmiddels is gestart met een volgende trial met langdurig gebruik bij patiënten die in instellingen verblijven. De bedoeling is om eind dit jaar bij kinderen thuis te starten.

Het proefschrift van Van Andel beschrijft niet alleen technische ontwikkeling van aanvalsdetectie en een klinische trial. Er is een zeer interessant hoofdstuk over hoe met inbreng van verschillende betrokkenen gekomen is tot een aantal principiële keuzes in doel en ontwerp van het apparaat. Een voorbeeld is de besluitvorming rond het niet opnemen van zuurstofsaturatiemeting als sensor.



Figuur 1 Hartslag en accelerometrie bij een patiënt met drie gegeneraliseerd tonisch-clonische insulten (grijze verticale lijnen). Bovenin zien we hartslag en gesommeerde waveform length en onder het 'spectrale contrast' algoritme van de accelerometers. Enkele zwakkere 'hobbels' op de rode lijn zijn momenten van gewone 'arousals'.

Een rijkdom aan data en nieuwe ontwikkelingen

Het testen van het algoritme tezamen met het nachtelijk video-EEG leidde tot een enorme hoeveelheid data en een schat aan ervaring – dit is misschien het belangrijkste resultaat dat in het proefschrift van Van Andel wordt beschreven. Bij het afronden van het proefschrift was er nog geen praktisch werkend algoritme. Intussen zijn echter vele stappen gezet die optimistisch stemmen. Artefacten zijn verminderd en de patiëntvriendelijkheid is verbeterd. Zo meet het huidige systeem het ECG en de accelerome-

Dit was iets waar veel ouders om hadden gevraagd, omdat een lage saturatie na een aanval als een risico voor SUDEP wordt gezien. Vanuit de klinici en technici waren er bezwaren tegen, namelijk dat een aanval al gedetecteerd moet zijn voordat de saturatie daalt, en dat meting van saturatie gevoelig is voor storing en onprettig voor de patiënt. Judith van Andel heeft een veelzijdig proefschrift geschreven waarin techniek, statistiek, psychologie en methodologie bij elkaar komen.

Door: Marc Hendriks (hendriksm@kempenhaeghe.nl), klinische neuropsychologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe, Heeze, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universiteit, Nijmegen

Een maat om te onthouden

Op 4 maart jl. heeft dr. Zita Bouman haar proefschrift 'A measure to remember; Adaptation, standardization and validation of the Dutch version of the Wechsler Memory Scale-Fourth Edition (WMS-IV-NL)' verdedigd aan de Radboud Universiteit in Nijmegen¹. Prof. Bert Aldenkamp (Epilepsiecentrum Kempenhaeghe) en prof. Roy Kessels (Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour) waren haar promotoren en ondergetekende trad op als copromotor. Het vierjarig promotietraject van Zita Bouman bestond uit twee delen. In de eerste twee jaar heeft zij de internationaal in de klinische neuropsychologie meest gebruikte geheugenbatterij, de Wechsler Memory Scale-IV, voor de Nederlandse praktijk gestandaardiseerd (WMS-IV-NL; Hendriks, Bouman, Kessels & Aldenkamp, 2014). In de twee resterende jaren heeft zij maar liefst zes internationale artikelen en twee Nederlandstalige artikelen gepubliceerd.

Psychometrische aspecten

Een deel van deze artikelen behandelt psychometrische aspecten. Deze kunnen samengevat worden met het onderdeel van de Commissie Testaangelegenheden Nederland (COTAN) van het Nederlands Instituut voor Psychologen (NIP), die de psychometrische kwaliteiten met een voldoende tot goed heeft beoordeeld. Alleen de begripsvaliditeit en criteriumvaliditeit zijn als onvoldoende beoordeeld, omdat uiteraard op moment van uitgave te weinig wetenschappelijk onderzoek beschikbaar was over de Nederlandstalige versie. De overige artikelen beschrijven onderzoek naar de klinische toepassing van de WMS-IV-NL en zijn daarmee interessanter.

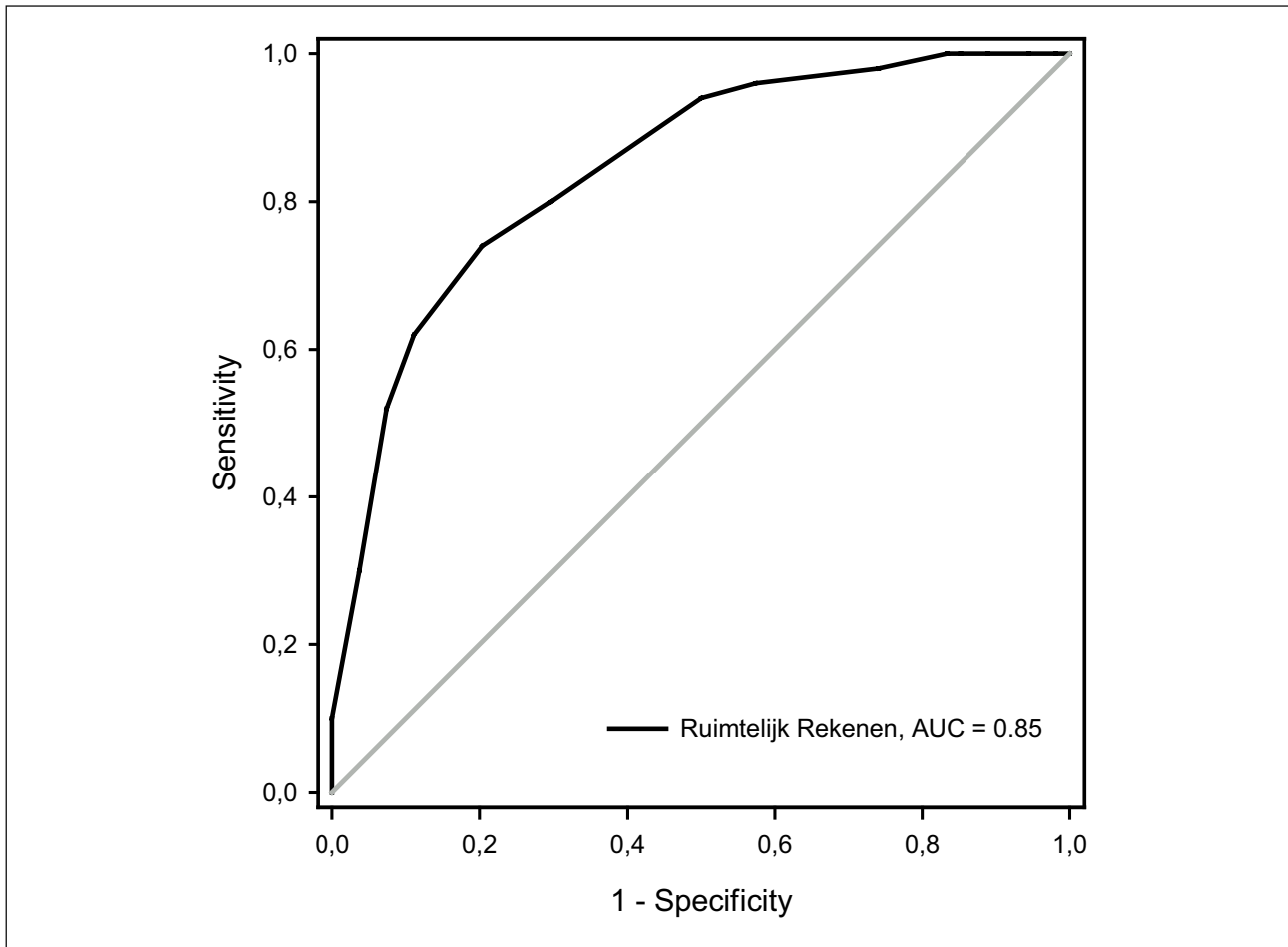
De WMS-IV-NL is een testbatterij die bestaat uit een aantal taken om verschillende aspecten van het declaratieve geheugen op korte en lange termijn en het visueel werkgeheugen te onderzoeken bij patiënten in de leeftijd van 16 tot 90 jaar. Deze specifieke taken clusteren op indexen die het niveau van brede geheugendomeinen Auditief, Visueel, Onmiddellijk en Uitgesteld Geheugen alsmede Visueel Werkgeheugen meten. Er is een volwassen batterij ontwikkeld voor patiënten tussen 16 tot 69 jaar en een kortere batterij voor oudere patiënten (65 tot 90 jaar). Met het steeds ouder worden van de bevolking en de daarmee gepaard gaande cognitieve beperkingen is er het voor het eerst een valide geheugeninstrument om beperkingen te detecteren bij mensen van hoge leeftijd (Bouman et al. 2014).

Temporaalkwabepilepsie

Niet alleen bij normale veroudering zijn geheugenproblemen een veel voorkomende cognitieve beperking, ook bij patiënten met hersenletsel of psychiatrische stoornissen treden deze problemen frequent op. In hoofdstuk 7 van

haar proefschrift beschrijft Bouman de resultaten van een studie naar de vraag of de WMS-IV-NL gebruikt kan worden om geheugenstoornissen te detecteren in de prechirurgische evaluatie van patiënten met temporaalkwabepilepsie (TLE). Een sterk aspect van dit onderzoek was dat een groep van 75 patiënten met TLE kon worden gematcht (op leeftijd, geslacht en opleidingsniveau) met gezonde controles die hadden meegedaan aan de standaardisatie van de test. Uit de vergelijking van de prestaties van beide groepen bleken de TLE-patiënten zoals verwacht significant slechter te presteren op de meeste geheugenindexen, met uitzondering van de index voor visueel werkgeheugen. Patiënten met TLE vertonen beperkingen van het geheugen waarmee vooral nieuwe informatie wordt opgeslagen. Omdat dit onderzoek is uitgevoerd bij prechirurgische patiënten was er gedetailleerde informatie beschikbaar over de epilepsie-gerelateerde variabelen, zoals debuutleeftijd, aantal jaren met aanvallen, anti-epileptica, etiologie en lokalisatie. Zo konden de prestaties van patiënten met mesiotemporale gelokaliseerde aanvallen worden vergeleken met patiënten bij wie de aanvallen vanuit lateraal gelegen structuren ontstonden. Patiënten met mesiotemporale afwijkingen bleken, vergeleken met de patiënten die een lateraal focus hadden, inderdaad slechter te presteren op de indexen voor Visueel, Onmiddellijk, en Uitgesteld Geheugen. Bij een vergelijking van patiënten met rechter- dan wel linker-TLE werden geen verschillen gezien. De WMS-IV-NL is niet in staat onderscheid te maken tussen patiënten met een links of rechts gelateraliseerde TLE. Het was niet zo dat patiënten met rechter TLE significant slechter presteerden op het Visueel Geheugen en dat degenen bij wie de TLE in de linker hemisfeer was gelateraliseerd, ook significant meer

¹ Zita Bouman, *A measure to remember; Adaptation, standardization and validation of the Dutch version of the Wechsler Memory Scale-Fourth Edition (WMS-IV-NL)*. Promotoren: prof. dr. R.P.C. Kessels, prof. dr. A.P. Aldenkamp, copromotor: dr. M.P.H. Hendriks



Figuur 1 ROC. Ruimtelijk Rekenen om onderpresteerders te identificeren.

beperkingen van het Auditief Geheugen lieten zien. Onduidelijk is of deze beperking samenhangt met de kenmerken van de WMS-IV-NL, of het gevolg is van de plasticiteit van de hersenen die een reorganisatie van de cognitieve functies heeft veroorzaakt. De klinische interpretatie in het kader van epilepsiechirurgie zal in ieder geval in samenhang met de overige testresultaten van het neuropsychologisch onderzoek moeten worden gedaan, om een bijdrage te kunnen leveren aan het onderzoek naar de lateralisatie of lokalisatie van de disfunctionele gebieden.

Een maat voor onderpresteren

Voor de klinische praktijk is het ook zinvol nog even stil te staan bij hoofdstuk 8 van het proefschrift. Hierin is gekeken of taken uit de WMS-IV-NL gebruikt kunnen worden als indicatie voor onderpresteren. Veel klinici gaan er zonder meer vanuit dat patiënten altijd hun best doen bij het neuropsychologisch onderzoek. Dat is uiteraard niet het geval. Ook weten we dat een aantal patiënten bewust of

onbewust slechter presteert, om de neuropsycholoog te overtuigen van de klachten. Bouman instrueerde gezonde proefpersonen om cognitieve stoornissen als gevolg van traumatisch hersenletsel te simuleren en vergeleek deze met de prestatie van mensen met niet-aangeboren hersenletsel en een groep gezonde controles die niet geïnstrueerd werden. De simulanten presteerden inderdaad slechter dan de controlegroepen. Uit de verdere analyses, speciaal de Receiver Operating Characteristics (ROC), zie figuur 1, bleek één specifieke subtest (Ruimtelijk Rekenen) een goede voorspeller te zijn van onderpresteren. Dit is voor de klinicus een belangrijke aanvulling omdat de reguliere taken voor onderpresteren enige herkenbaarheid hebben, terwijl een prestatietask als Ruimtelijk Rekenen, die opgenomen wordt in een geheugenbatterij, dit niet heeft.

Zowel het proefschrift als de WMS-IV-NL als test zijn erg goed ontvangen en Bouman had weinig problemen bij de verdediging.

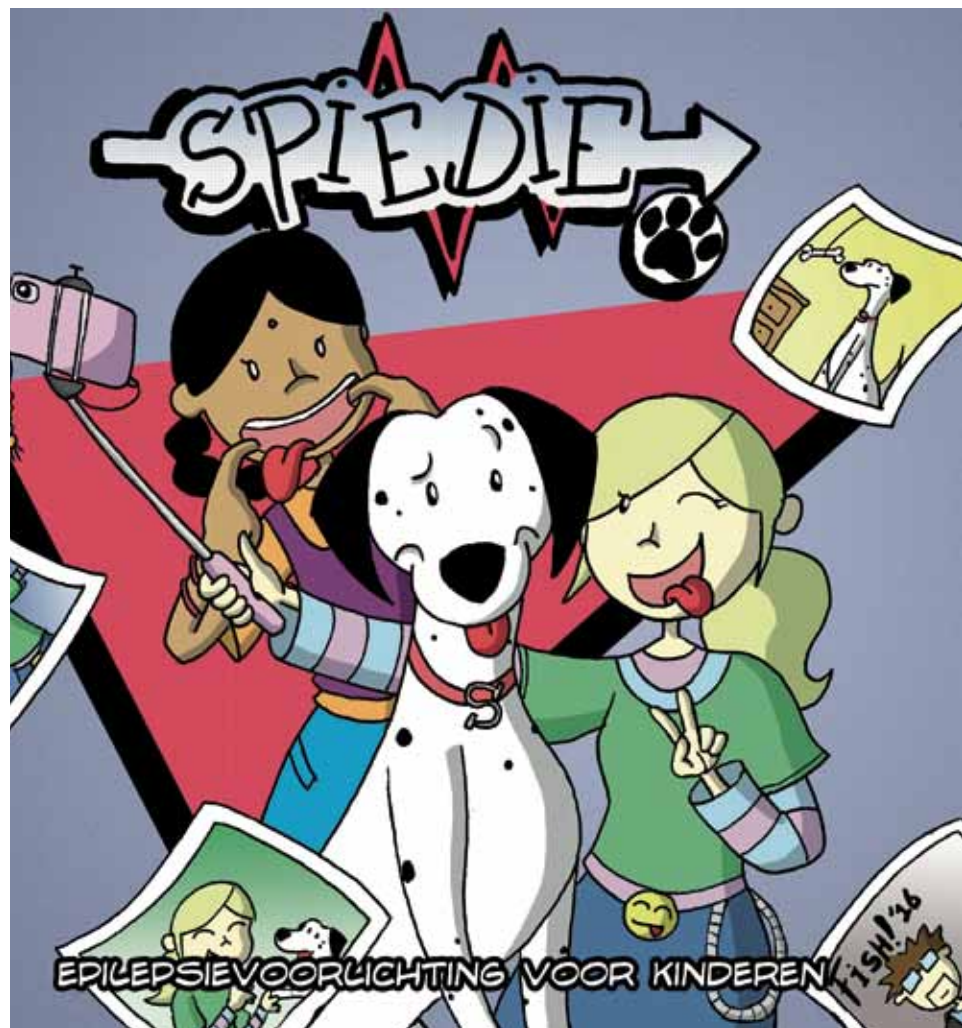
Hebt u de website van het Epilepsiefonds al bekeken?
www.epilepsie.nl

Door: John van de Corput (j.vdcorput@lwoe.nl), onderwijskundige begeleiding, Landelijk Werkverband Onderwijs en Epilepsie (LWOE), Cruquius en Kempenhaeghe, Heeze

Recensie 'Spiedie, epilepsie-voorlichting voor kinderen'

Voor leerkrachten is het belangrijk om te weten welke gevolgen epilepsie bij kinderen kan hebben op het leren en de sociaal-emotionele ontwikkeling. In mijn contacten met leerlingen met epilepsie en hun leerkrachten blijkt dat epileptische aanvallen in de klas niet altijd worden opgemerkt. Dit kan komen doordat een aanval zeer subtiel en moeilijk waarneembaar kan zijn of doordat de aanvalsuiting in de klas niet wordt herkend als epilepsie. Goede voorlichting is daarom van belang, zowel aan de leerkracht als aan de klasgenoten.

Als een kind epilepsie heeft, zijn er veel vragen. Bijvoorbeeld: Wat is epilepsie? Wat zijn aanvallen en hoe kunnen die worden gestopt? Wat moet je doen als iemand een aanval heeft? Hoe vertel je het aan klasgenootjes? Wat mag je allemaal wel en wat kun je beter niet doen? In het voorlichtingsboek 'Spiedie', geschreven door Theo Heisen, komen al deze vragen en nog veel meer thema's aan de orde. Het verhaal gaat over de hond Spiedie en haar baasje Maaïke. Op een dag krijgt Maaïke voor het eerst een epileptische aanval. Wat er dan allemaal verandert in het leven van Maaïke wordt prachtig verteld door haar hond Spiedie. Dit voorlichtingsboek biedt veel aanknopingspunten om met kinderen in gesprek te gaan over wat het betekent om epilepsie te hebben. Het verhaal is zeer herkenbaar en beeldend geschreven. Daardoor leent het verhaal zich om te worden voorgelezen, maar ook om door kinderen zelf gelezen te worden. 'Spiedie' is geschikt voor kinderen op de basisschool. Het boek is in april 2016 opnieuw uitgegeven in



een totaal vernieuwde versie, zowel de tekeningen als de inhoud van het verhaal zijn aangepast aan de huidige tijd. 'Spiedie' is een aanrader voor ouders, leerkrachten en andere professionals die kinderen voorlichting willen geven over epilepsie. Zie verder: www.spiedie.nl.

Door: Gerard Hageman (g.hageman@mst.nl), (kinder)neurologie, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Congresverslag Nationaal Epilepsie Symposium 2016

Op 10 juni 2016 vond in Domus Medica in Utrecht het tweejaarlijks Nationaal Epilepsie Symposium plaats. Het symposium was druk bezocht door 150 (kinder)neurologen, AVG-artsen en epilepsieverpleegkundigen/-consulenten. In de ochtend was er een gemeenschappelijk programma, dat na de lunch werd gevolgd door twee afzonderlijke programma's: één voor artsen en één voor verpleegkundigen. Tijdens het symposium, georganiseerd door het Epilepsiefonds in samenwerking met de Nederlandse Liga tegen Epilepsie en het Platform Epilepsieverpleegkundigen, werd aandacht besteed aan het 15-jarig jubileum van dit platform en was samenwerking in de epilepsie en netwerken in de epilepsiezorg het centrale thema.



Het Platform Epilepsieverpleegkundigen, een werkgroep van Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN), bestaat in 2016 vijftien jaar. In dit platform zijn poliklinisch werkzame verpleegkundigen of verpleegkundig specialisten uit heel Nederland, die epilepsie als hun deskundigheidsgebied hebben, vertegenwoordigd. Carly Jansen, voorzitter van het platform, kondigde tijdens het symposium aan dat het platform samen zal gaan met de epilepsieconsulenten in Nederland onder de nieuwe naam 'Netwerk Epilepsie Zorg'.

Francesca Snoeijen, AVG-arts bij Kempenhaeghe, hield een fraaie voordracht over epilepsie en mentale retardatie, zoals bij patiënten met het syndroom van Angelman, Rett, fragile-X en Dravet. De mate van verstandelijke beperking, neuropsychologische comorbiditeit en epilepsie zijn van belang in de beoordeling van een patiënt met probleemgedrag. Er zijn wel 70 verschillende oorzaken c.q. somatische verklaringen voor probleemgedrag en epilepsie is daar maar één van. Vaak spelen afsluiting van de buitenwereld vanwege overvraging, een negatieve stemming of slaapproblemen een rol. De diagnostiek is multidisciplinair. Ook bij andere voordrachten stond samenwerking centraal, bijvoorbeeld bij de presentatie over epilepsie bij hersentumoren van Johan Koekkoek, neuroloog in het LUMC en het Medisch Centrum Haaglanden. Het gunstige effect van radiotherapie op de aanvalsfrequentie en de betere overle-

ving bij goed ingestelde epilepsie kwam aan de orde. Helaas is gebleken dat anti-epileptica geen effect blijken te hebben op de tumorgroei/-overleving, zoals in het verleden werd gedacht. De samenwerking met de huisarts in de behandeling van epilepsie in de einde-levensfase werd besproken, met een Midazolam aanvalsbehandeling en buccale Clonazepam onderhoudsbehandeling als medicatieadvies.

Anton de Louw, neuroloog en Marian van Ool, verpleegkundig specialist, beiden werkzaam bij Kempenhaeghe, lieten de resultaten zien van hun multidisciplinaire polikliniek voor transitie van adolescenten met epilepsie en de ontwikkeling van de Epilepsie Groei-wijzer. Het gaat daarbij om *patient empowerment*. Risicofactoren voor het mislukken van transitie zijn bijvoorbeeld een ernstige cognitieve beperking en refractaire epilepsie. De transitie kan ook negatief beïnvloed worden door een zeer beschermende houding van de ouders.

Een ultiem voorbeeld van een epilepsienetwerk is tenslotte het Tele-epilepsie consortium, een samenwerkingsverband tussen onder meer SEIN, Kempenhaeghe, UMCU, Epilepsiefonds, ZonMw, EVN en TU Eindhoven. Frans Leijten, neuroloog bij het UMC Utrecht en Ben Vledder, epilepsieverpleegkundige bij SEIN Heemstede, lieten de vorderingen zien in de ontwikkeling van betere aanvalsdetectieapparatuur. Veel ouders van kinderen met epilepsie gebruiken de huidige nachtelijke alarmsystemen, die circa 60 % van de aanvallen signaleren. De nu ontwikkelde detectiesystemen maken gebruik van hartslagmeting, bewegingssensoren, video- en audioapparatuur, waarmee een veel betere registratie van de aanvallen wordt bereikt (80 %), vooral tonisch-clonische en hypermotore aanvallen, met veel minder foutmeldingen.

Het Nationaal Epilepsie Symposium 2016 was door het veelzijdige programma en de boeiende voordrachten een zeer geslaagd evenement.

11 - 15 september 2016

12th European Congress on Epileptology

Locatie: Praag, Tsjechië

Informatie: www.epilepsyprague2016.org

15 - 16 september 2016

14th European Congress on Epilepsy and Society

Locatie: Praag, Tsjechië

Informatie: www.epilepsyandsociety.org

16 september 2016

STSN Symposium 2016: Van begrijpen tot ingrijpen

Locatie: Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Informatie: <http://stsn.nl/lustrum-symposium-2016>

16 september 2016

Epilepsy Surgical Techniques

Locatie: Praag, Tsjechië

Informatie: www.fnmotol.cz/microsite-estm

20 - 24 september 2016

5th Global Symposium on Ketogenic Therapies

Locatie: Banff, Alberta, Canada

Informatie: www.ketconnect.org

29 september 2016

BNA-ABN Joint Symposium: Meeting of Minds

Locatie: Cardiff, Verenigd Koninkrijk

Informatie: <https://www.bna.org.uk>

5 - 7 oktober 2016

Joint British and Irish Chapters Annual Scientific Meeting

Locatie: Dublin, Ierland

Informatie: <http://ilaebritish.org.uk>

6 - 9 oktober 2016

5th International Summer School for Neuropathology and Epilepsy (INES 2016)

Locatie: Erlangen, Duitsland

Informatie: www.neuropathologie.uk-erlangen.de

13 - 15 oktober 2016

2nd Meeting on Immunity and Inflammation in Epilepsy

(IIE2016)

Locatie: Milaan, Italië

Informatie: Stephan.Rueegg@usb.ch

14 - 16 oktober 2016

Canadian League Against Epilepsy Biennial Scientific Meeting

Locatie: Quebec, Canada

Informatie: <http://claegroup.org>

24 - 26 november 2016

Video-EEG in paediatric epilepsies: from seizures to syndromes

Locatie: Madrid, Spanje

Informatie: <http://www.ilae-epilepsy.org>

2 - 6 december 2016

American Epilepsy Society Annual Meeting

Locatie: Houston, Texas, Verenigde Staten

Informatie: <https://www.aesnet.org>

16 - 18 februari 2017

4th East Mediterranean Epilepsy Congress

Locatie: Luxor, Egypte

Informatie: www.epilepsyluxor2017.org

23 - 26 maart 2017

11th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

Locatie: Athene, Griekenland

Informatie: www.comtecmed.com/cony/2017

2 - 6 september 2017

32nd International Epilepsy Congress

Locatie: Barcelona, Spanje

Informatie: www.epilepsybarcelona2017.org

30 november – 4 december 2018

American Epilepsy Society Annual Meeting

Locatie: New Orleans, Verenigde Staten

Informatie: <https://www.aesnet.org>

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



Epilepsiefonds
De Macht van het Kleine



UCB Pharma B.V.