

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel

Leg het uit | 3
Maryse van 't Klooster

Casuïstiek

Insulaire epilepsie: pre-chirurgische diagnostiek en chirurgische behandeling | 5
Louis Wagner, Simon Tousseyn, Danny Hilkmann, Olaf Schijns, Albert Colon

Wetenschappelijk onderzoek

Inleiding | 12
Erwin van Vliet

Experimenteel onderzoek naar een nieuwe variant van het ketogeen dieet | 12
Hester Meeusen, Rozemarijn Kalf, Jose Silva, Ardy van Helvoort, Jan Gorter, Erwin van Vliet, Eleonora Aronica

Poliklinisch instellen van een ketogeen dieettherapie, de voors en tegens | 16
Elles van der Louw

Verantwoorde Epilepsiezorg

Evaluatie van slaap- en ademhaling bij kinderen met CDKL5-deficiëntiestoornis: lange termijn beloop | 19
Eveline Hagebeuk, Annelies Smits, Al de Weerd

Ingezonden berichten

De IBIS studie: motorische ontwikkeling als voorspeller van Dravetsyndroom | 24
Kirsten Heineman, Eva Brilstra, Lydia van de Berg

Leerhuis Epilepsie: epilepsiescholing voor zorgprofessionals | 26
Céline van Aalst

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

Netwerk

zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. Het Netwerk Epilepsie Zorg (NEZ) is een netwerk bestaande uit consultants, verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten die in diverse ziekenhuizen en gespecialiseerde centra werkzaam zijn.

Maar het Liga-lidmaatschap biedt meer:

- het vakblad 'Epilepsie'
- korting op toegang Nationaal Epilepsie Symposium
- korting op diverse internationale vakbladen

Alle informatie over de Liga, het lidmaatschap en aanmelden als lid vindt u op www.epilepsieliga.nl.

Kennis

Colofon

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

Eindredactie

Pauly Ossenblok (hoofdreducteur);
Larina Mac Donald (bladmanager)

Redactie

Charlotte van Asch, Eva Brilstra,
Ingrid Daey Owens, Dederieke Festen,
Eveline Hagebeuk, Gerrit-Jan de Haan,
Govert Hoogland, Maryse van 't Klooster,
Richard Lazeron, Marian Majoie,
Bea Martens, Vincent Roelfsema,
Ilse van Straaten.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Céline van Aalst, Eleonora Aronica,
Lydia van de Berg, Albert Colon,
Jan Gorter, Kirsten Heineman,
Ardy van Helvoort, Danny Hilkman,
Rozemarijn Kalf, Elles van der Louw,
Hester Meeusen, Olaf Schijns, Jose Silva,
Annelies Smits, Simon Tousseyn,
Erwin van Vliet, Louis Wagner,
Al de Weerd

Lay-out:

studio dop, Utrecht

'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar via open access op website:

www.epilepsiejournal.nl. Op de website

of via [deze link](#) kunt u zich aanmelden voor de nieuwsbrief om op de hoogte te blijven van de nieuwste publicaties.

Wilt u reageren op de inhoud van dit blad? Laat dit dan binnen één maand na verschijning weten via e-mail (info@epilepsieliga.nl) aan het redactiesecretariaat. Ingezonden kopij wordt door derden beoordeeld en door de redactie, 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
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

Wat te doen als epilepsie therapieresistent is? Ook dan zijn er nog vele behandelingsmethoden om de progressie hiervan te vertragen. In dit nummer van 'Epilepsie' een optimistisch verslag van onderzoek naar een verbeterde ketogeen dieettherapie om aanvallen te onderdrukken. Dit is overigens niet het enige effect, het doel van de therapie is ook om de heftigheid van de aandoening draaglijker te maken. Op de eerste plaats kan dat door reductie van de aanvallen, in aantal en ernst, maar ook door bestrijding van co-morbiditeiten, zoals ernstige slaap- en ademhalingsstoornissen bij kinderen met een genetische epileptische encefalopathie. Beter nog is het om de progressie in een beginstadium van de aandoening aan te pakken. Dit vereist een vroegtijdige diagnose, bijvoorbeeld op basis van de motorische ontwikkeling van kinderen met een dergelijke ernstige onbehandelbare epilepsie. Wilt u aan dit alles uw ervaringen toevoegen? Laat dit dan weten aan de redactie.

Pauly Ossenblok (hoofdreducteur)
possenblok@sein.nl

Door¹: Maryse van 't Klooster (m.a.vantklooster-2@umcutrecht.nl), Functionele Neurochirurgie & Epilepsie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

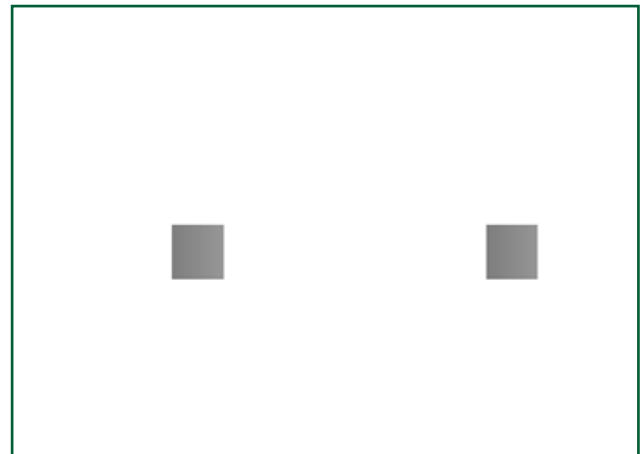
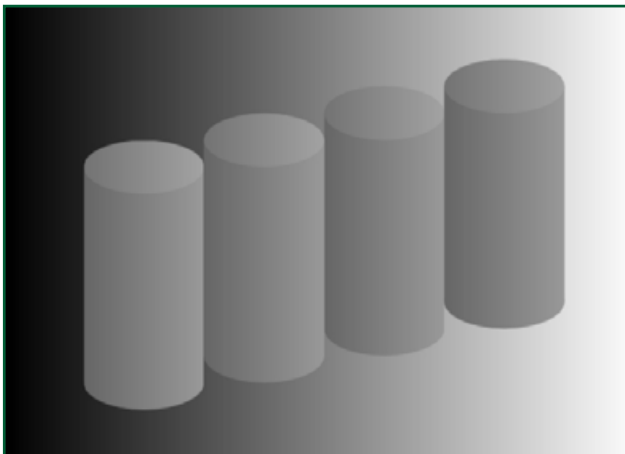
Leg het uit

Martine van Zandvoort is op 1 juli 2021 benoemd als hoogleraar Translationele Neuropsychologie aan de Universiteit Utrecht, bij zowel de faculteit Sociale Wetenschappen als bij de faculteit Geneeskunde. Op 23 juni 2023 sprak zij haar oratie uit getiteld 'Leg het Uit'. In deze bijdrage een verkorte weergave van haar oratietekst, met als belangrijkste boodschap: verbindt onderzoek en onderwijs met zorg voor de patiënt vanuit het neuropsychologische perspectief.

Beslissingsmoed

Ze begint haar rede met de woorden: Als het me lukt om u straks naar buiten te laten gaan met het besef dat er een neuropsychologisch perspectief is en dat dat ons kan helpen om onszelf, de wereld om ons heen en in het bijzonder de patiënt met een hersenaandoening beter te begrijpen dan is mijn missie voor vandaag geslaagd. En als ik u er dan ook nog van kan overtuigen dat het cruciaal is dat dit perspectief in de opleiding van psychologen en artsen, het onderzoek en de patiëntenzorg aanwezig moet zijn dan zijn we er. Het neuropsychologisch perspectief kan ons helpen bij het nemen van een beslissing. In de toekomst zullen we vaker moeten beslissen of we iets willen en niet alleen of het kan. Het dilemma rondom behandeling geldt zowel voor de behandelaar als voor de patiënt. Daarvoor gun ik ons allemaal wat meer beslissingsmoed.

één groot informatie verwerkend systeem. Het is niet zo dat wij simpelweg met onze zintuigen de buitenwereld tot ons laten komen. Nee, wij nemen actief waar, rafelen de wereld volledig uit elkaar en bouwen hem naar ons eigen inzicht weer op. Onze werkelijkheid. Soms zien, horen, voelen, ruiken we veel meer dan er is, maar soms ook veel minder. We leggen lijntjes naar onze eerdere ervaringen met de wereld en met de plannen die we hebben. In figuur 1 (links) ziet u vier cilinders die qua grijs tint van elkaar verschillen van licht naar donker. Wanneer U hier als het ware een A4-tje overheen schuift met twee gaten erin (figuur 1, rechts), dan ziet u dat het om twee keer exact dezelfde grijs tint gaat. Dit komt doordat we de cilinders waarnemen ten opzichte van hun achtergrond. We zien dus iets anders dan de realiteit. We bouwen op basis van informatie uit de buitenwereld onze eigen



Figuur 1 Links: Vier cilinders die verschillen in grijs tint. Rechts: Gefilterde afbeelding van de figuur links, waarbij duidelijk wordt dat het twee keer om exact dezelfde grijs tint van de cilinders gaat.

Neuropsychologisch perspectief

De wijze waarop ons gedrag onder invloed staat van onze hersenen is uitermate geraffineerd. Onze hersenen zijn

werkelijkheid. Het verschil tussen de 'echte buitenwereld' en onze eigen representatie kan ons van alles leren over hoe onze hersenen werken.

1 Dit is een verkorte weergave van de oratietekst van Martine Van Zandvoort, die zij op 23 juni 2023 uitsprak bij haar benoeming als hoogleraar Translationele Neuropsychologie aan de Universiteit Utrecht, bij zowel de faculteit Sociale Wetenschappen als bij de faculteit Geneeskunde.

Je eigen handleiding

Als je stoornissen in je cognitief functioneren krijgt door een verandering, of beschadiging, van je hersenen dan ben je hier nooit klaar voor. Je eigen handleiding die je in de loop van je leven zo zorgvuldig hebt opgebouwd en misschien zelfs wel gedeeld hebt met je aller dierbaarste, kan de prullenbak in. En ging het dan nog maar om een verbetering of om een tijdelijke verandering, maar nee, als het stabiel blijft mag je soms al in je handjes klappen. Vaak wordt aan de klinische neuropsychologie gevraagd: wat kunnen jullie aan behandeling? Als je het aan Van Zandvoort vraagt is helpen met ‘puin ruimen’, helpen om te kijken wat er overeind is blijven staan, en kijken waar je weer een stip op de horizon kunt plaatsen, al heel wat. Helpen om samen met elkaar, multidisciplinair en met de patiënt de handleiding te herschrijven.

Onderwijs

Je begrijpt pas echt wat je aan het doen bent als je het aan een ander uit kunt leggen. Er is zoveel dat we automatisch, gebaseerd op onze eerdere leerervaringen, doen. Op het moment dat je iets uit moet uitleggen aan een ander, verplicht je jezelf om te onderbouwen en te verantwoorden wat je doet. Opleiden is daarom een mes dat aan meerdere kanten snijdt: het leidt tot een nieuwe generatie vakgenoten, je houdt je zelf scherp, én je werkt aan de zorg van de toekomst.

Diagnostiek

Diagnostiek, afkomstig van de Griekse woorden: *dia-* (door) en *-gnosis* (kennis), kan vertaald worden als ‘het nauwkeurig leren kennen’. Het staat niet synoniem voor classificeren, of voor een ‘etiket plakken’, en het betekent ook niet dat de oplossing al moet worden aangedragen. Goede diagnostiek kan weggeleiden van onzekerheid, geeft beslissingsmoed en maakt de gevolgen daarvan dragelijker. Goede diagnostiek is het juiste begin van goede zorg. Steeds beter begrijpen wie er voor je zit en wat je kunt toevoegen aan het pad van deze patiënt. Patiënten verwachten helemaal niet altijd dat we alles voor ze oplossen. Ze weten vaak alleen niet hoe en wat hun te wachten staat. Of ze hun eigen denken en handelen nog wel kunnen vertrouwen, de eigen regie kunnen behouden, en nog wel van waarde kunnen zijn voor hun omgeving. Zij zijn niet de enige die het hier moeilijk mee hebben, hun partner, ouders, kinderen, en met hen de gehele maatschappij vindt het ook moeilijk. Onvoorspelbaarheid vinden wij als mens lastig te hanteren.

Onderzoek

De kern van translationeel onderzoek voor Van Zandvoort is om vanuit het neuropsychologisch perspectief verschillende disciplines met elkaar te verbinden om een verschil

te kunnen maken voor mensen met een hersenaandoening. Dit heeft ertoe geleid dat haar onderzoek uiteenlopend is. Ze is bezig om een koppeling te maken tussen de kennis vanuit de experimentele functieleer (zoals bijvoorbeeld de grijze cilinders in figuur 1) en de klinische praktijk bij verschillende ziektebeelden. In haar visie op onderzoek pleit ze ervoor om over de grenzen van je eigen discipline heen te kijken. Zo heeft onderzoek bij patiënten met epilepsie de klinische neuropsychologie van oudsher vele inzichten gegeven. Functionele neurochirurgie waarbij de bron van de epilepsie met behulp van een hersenoperatie wordt verwijderd, vraagt om heel nauwkeurige diagnostiek en multidisciplinair samenwerken. Hierbij is ook het klinisch neuropsychologisch perspectief belangrijk. In het bijzonder tijdens Wada-testen, langdurige invasieve EEG-registraties en cognitieve monitoring tijdens de hersenoperaties, heeft de klinische neuropsychologie cruciale inbreng om patiënten met epilepsie te ondersteunen. Het vraagt om een creatieve koppeling tussen de experimentele functieleer en de klinische psychologie om de meest bizarre ervaringen rondom een epileptische aanval te kunnen begrijpen en de risico's van behandeling adequaat te kunnen inschatten. Ook hier is het vergroten van beslissingsmoed Van Zandvoorts primaire doel. Op deze manier kan Van Zandvoort gezamenlijk unieke zorg bieden voor onder andere epilepsie patiënten. Alle beslissingen zijn de juiste als ze in vertrouwen genomen worden.

Toekomst

Onze hersenen zijn waanzinnig adaptief in die zin dat er meerdere manieren zijn om tot succesvol gedrag te komen. Zolang we nog niet in staat zijn om onze hersenen te repareren, moeten we het leven daarna het hoofd bieden inclusief gedragsveranderingen. Begrijpen waar gedrag vandaan komt en met psycho-educatie dit ook aan de patiënten en hun omgeving uitleggen. Inzicht verkrijgen in de veerkracht van onze hersenen. Het niet alleen kunnen vaststellen wat er niet goed gaat, maar dit vaststellen te midden van de functies die wel goed gaan, en zoeken naar mogelijkheden tot compensatie en het bevorderen van de veerkracht. Dit pad van aanpassingen, samen te doorlopen met de patiënt, door te helpen met het herschrijven van de eigen handleiding, dat is de motor achter het werk van Van Zandvoort.

Tot slot

Het is Van Zandvoort een eer om ambassadeur van ons cognitief functioneren te mogen zijn, en ze kan zich dan ook geen leukere baan voorstellen.

Door*: Louis Wagner^{1,2} (wagnerl@kempenhaeghe.nl), Simon Tousseyn^{1,2,4}, Danny Hillkman³, Olaf Schijns^{2,4}, Albert Colon^{1,2,4,5}

¹ Neurologie/Klinische neurofysiologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe, Heeze

² Neurochirurgie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

³ Klinische neurofysiologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

⁴ School for Mental Health and Neuroscience (MHeNS), Universiteit Maastricht, Maastricht

⁵ Epileptologie, Centre Hospitalier Universitaire Martinique, Fort-de-France.

Insulaire epilepsie: pre-chirurgische diagnostiek en chirurgische behandeling

In een eerdere bijdrage die verscheen in het maartnummer van 'Epilepsie' werd uitgaande van een tweetal casussen, de klinische semiologie passend bij insulaire epilepsie beschreven, in relatie met de anatomische gebieden van de insula. In deze bijdrage wordt ingegaan op de meest aangewezen diagnostiek en de invasieve behandeling van deze patiënten.

Casus 1

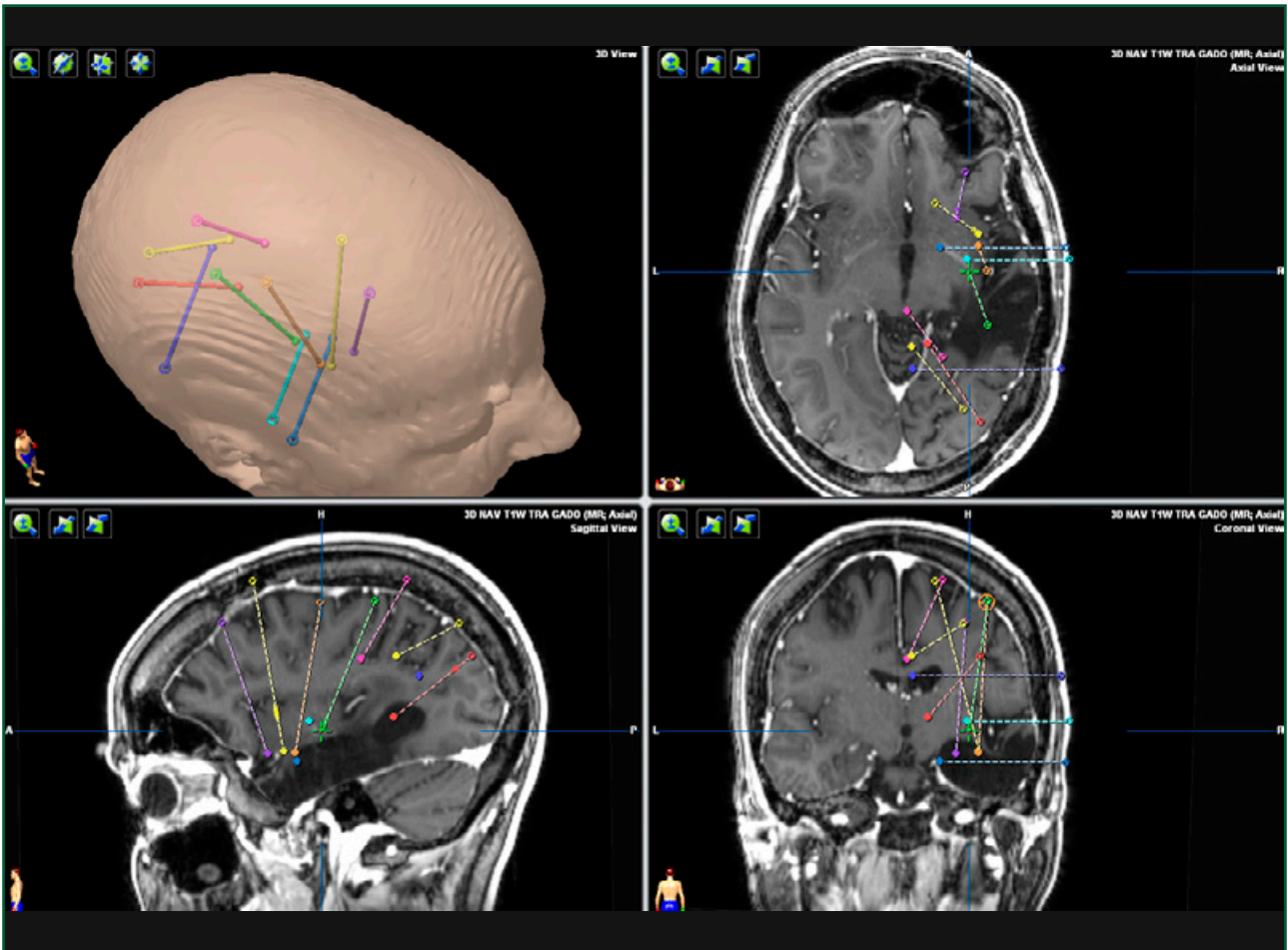
Een 38-jarige vrouw met een lichte verstandelijke beperking (TIQ 63) is bij het Academisch Centrum voor Epileptologie (ACE, Kempenhaeghe/MUMC+) onder behandeling vanwege een medicatieresistente epilepsie, zich uitend in focale aanvallen met verminderde gewaarwording. In een eerder stadium heeft ze een rechtszijdige anterieure temporaalkwabresectie ondergaan. Postoperatief heeft ze twee typen aanvallen. Type 1 gaat gepaard met een rokerig/benauwd gevoel, alsof de keel wordt dichtgeknepen ('stik-aanvallen'). Deze aanvallen gaan gepaard met veel angst, waarbij patiënte in het begin nog adequaat reageert. Type 2 begint met een heet gevoel van de linkerzijde van het lichaam, vooral

het been. Vanuit de klinische semiologie is een dorsale mid (DM)-, tot posterieure (DP) rechtszijdige insulaire lokalisatie de primaire hypothese (Wagner & Colon, 2023).

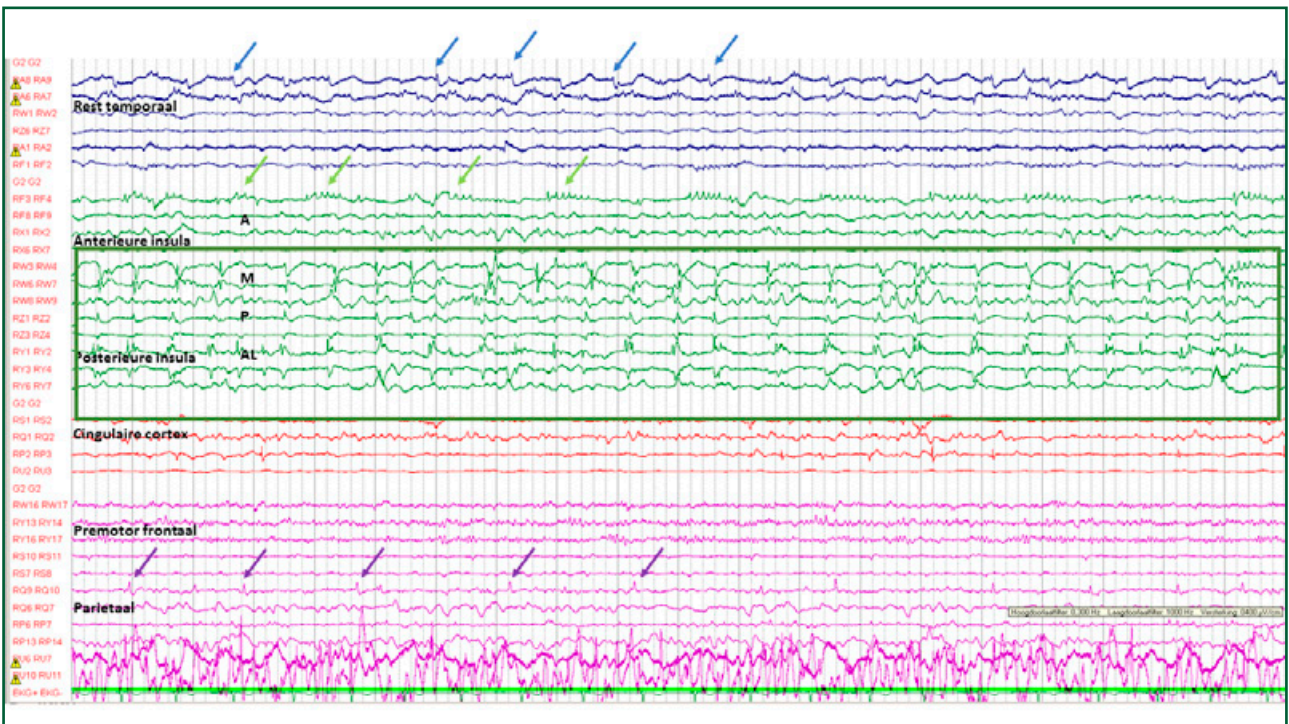
De MRI uit 2010 toonde een status na een anterieure temporaalkwabresectie rechts, met resectie van de mesiale structuren, gepaard gaand met corticale veranderingen rechts pariëtaal, mogelijk ischemisch van aard. Het neuropsychologisch onderzoek toonde een vrijwel onveranderd cognitief profiel ten opzichte van de periode na de eerdere operatie. EEG-videomonitoring toonde aanvallen met een insulair karakter met EEG-veranderingen in de regio rechts temporaal.

Lees het actuele overzicht
van congressen over epilepsie.

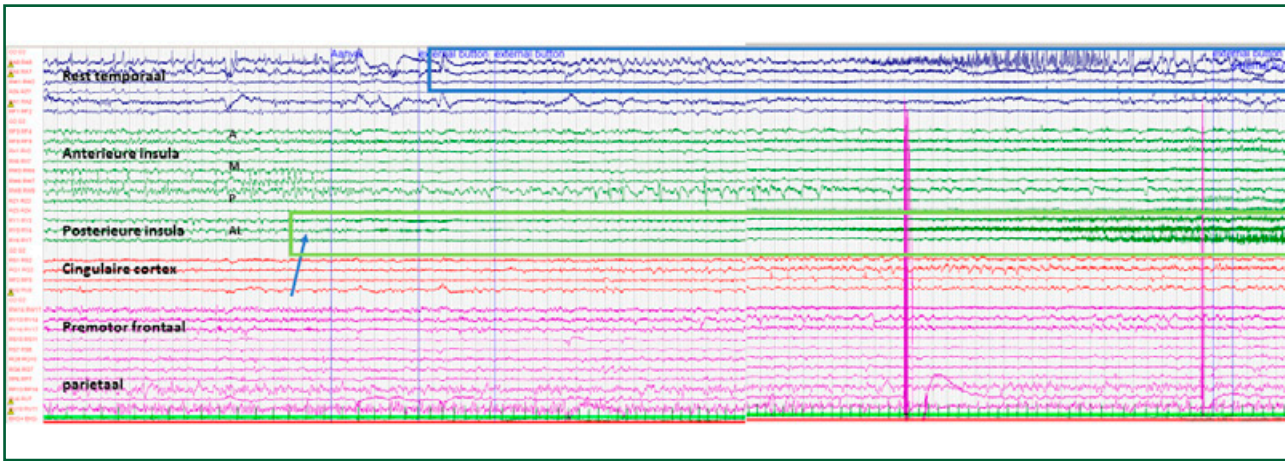
Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.



Figuur 1. Planning stereo-EEG van patiënte beschreven als casus 1. De rechter insulaire cortex is benaderd middels vier oblique elektroden (in de lengterichting van de insulaire gyri) en twee orthogonale elektroden (de insula vanuit lateraal benaderd).



Figuur 2. Interictaal SEEG gemeten bij patiënte die is beschreven als casus 1. Er is continu piekactiviteit in posterieure insula en middelste gyrus (M) van anterieure insula (groene vak) met onafhankelijk hiervan piekactiviteit temporaal (blauwe pijlen), pariëtaal (paarse pijlen) en reeksen pieken anterieure gyrus van anterieure insula (groene pijlen).



Figuur 3. Ictaal SIEEG gemeten bij patiënte die is beschreven als casus 1. De aanvalsactiviteit (aangegeven met groene pijl en groen kader), begint in de posterieure insula en spreidt naar de temporaalkwab (blauwe kader).

De primaire hypothese was een rechtszijdig insulair focus; alternatieve hypothesen waren rechts temporaal (posterieur van de eerdere resectie) of rechts pariëtaal (gebied van corticale afwijkingen op MRI). Omdat het MRI- en EEG-onderzoek een incongruent resultaat opleverden werd door de werkgroep epilepsiechirurgie* besloten tot aanvullend onderzoek.

Het MEG- en PET-onderzoek wezen, respectievelijk, op betrokkenheid bij de epilepsie van de patiënt van het rechts orbitofrontale danwel pariëtaale hersengebied. Er werd besloten om een diepte elektroden EEG-onderzoek te doen, het zogenaamde stereo-EEG of SIEEG-onderzoek. De diepte-elektroden werden geplaatst: rechts temporaal (cortex rondom de eerdere resectie-holte), rechts orbitofrontaal, rechts pariëtaal, en rechts insulair. In totaal werden er tien elektroden geïmplanteerd (figuur 1).

Het SIEEG toonde levendige interictale epileptiforme activiteit met een continu piekpatroon in de posterieure insula en vrijwel simultaan betrokkenheid van de middelste en achterste gyrus van de anterieure insula, met spreiding naar temporaal (figuur 2). De aanvallen met stikgevoel en tintelingen in de linkerarm en gepaard gaande met angst zijn in het SIEEG gerelateerd aan een begin van de aanvalsactiviteit in de rechter posterieure insula (figuur 3).

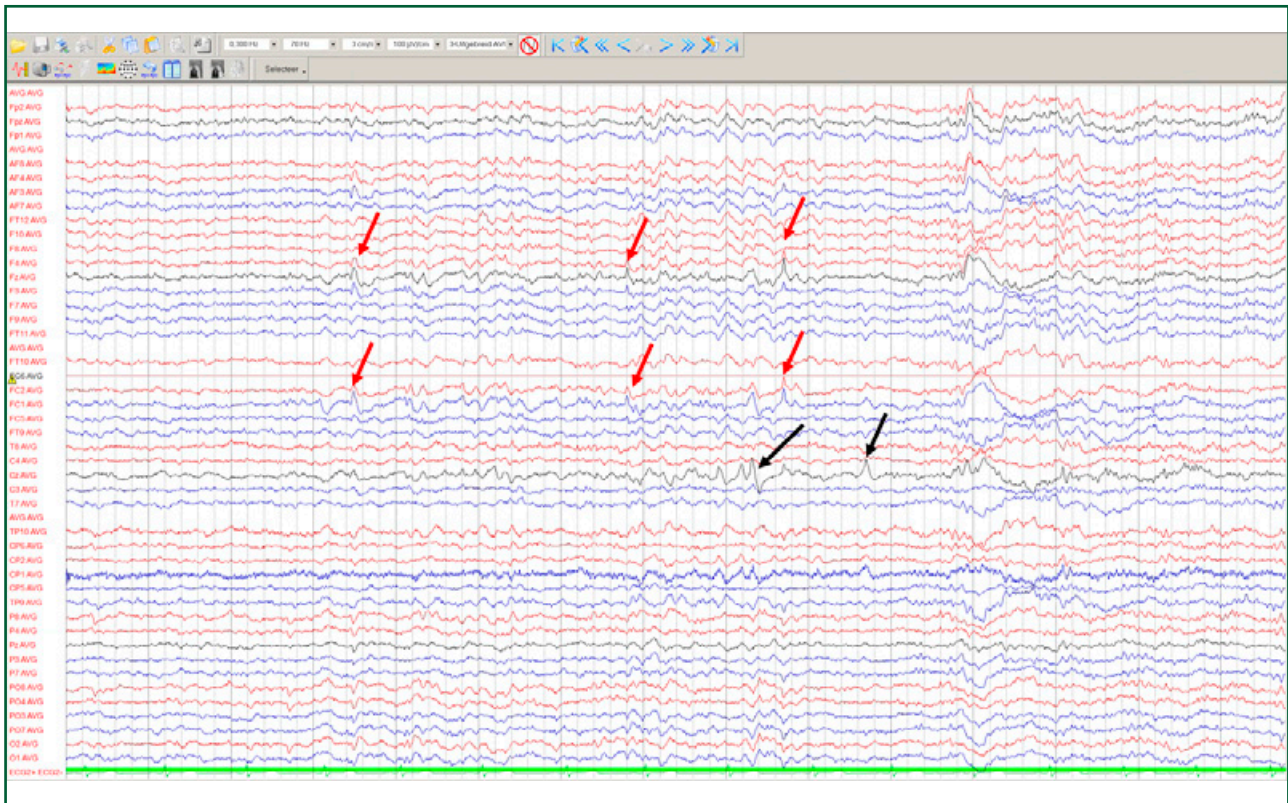
Casus 2

Een achttienjarige vrouw werd verwezen naar ACE, Kempenhaeghe/ MUMC+ voor nadere diagnostiek in het kader van epilepsiechirurgie. Zij is sinds de leeftijd van negen jaar bekend met vooral hyperkinetische aanvallen vanuit de slaap. In het begin waren het aanvallen met body-rocking. Later kwamen er aanvallen bij met draai-bewegingen van de romp om de horizontale as. Naast de

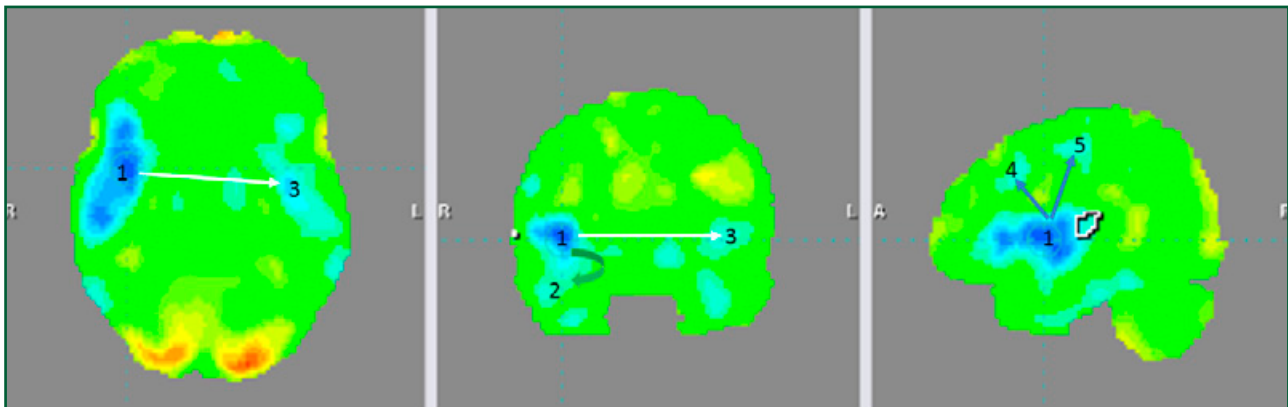
mogelijkheid dat we met een slaapgerelateerde epilepsie met hyperkinetiek (SHE) vanuit een frontaal focus te maken hebben, is een insulaire epilepsie eveneens mogelijk, zeker als we de variatie in acht nemen (body-rocking meer passend bij type 1 en bewegingen rondom de axiale as meer passend bij type 2 hyperkinetische aanvallen), en dan vooral de dorsale anterieure (DA) insula (Wagner & Colon, 2023).

Vanuit klinisch semiologisch oogpunt was er nog geen zekere hypothese. Het resultaat van het EEG-video monitoring onderzoek was niet eenduidig, met af en toe pieken/ scherpe golven beiderzijds frontaal (figuur 4). De nachtelijke aanvallen met hyperkinetiek toonden geen consistent ictaal patroon in het EEG, wel soms wat veranderingen frontocentraal zonder overtuigende lateraliseratie. De 3T-MRI was negatief en het resultaat van de voxel-based morphometry analyse liet zowel links anterieur (ventraal) en rechts anterieur insulair (dorsaal) een verdachte regio zien. MEG toonde scherpe activiteit links centraal, een bevinding die ook fysiologisch van aard kon zijn. FDG-PET liet rechts peri-insulair/rechts fronto-operculair een zone met hypometabolisme zien (figuur 5). Ictale SPECT toonde verschillende hyperperfusieclusters (Toussey, 2022), met het duidelijkste cluster rechts peri-insulair/ rechts fronto-operculair (figuur 6).

De primaire hypothese was dat de bron van de epilepsie was gelokaliseerd in de insula, meest waarschijnlijk rechts anterieur. Echter, met onvoldoende concordante bevindingen werd besloten tot een uitgebreide symmetrische implantatie, waarbij naast de insulaire cortex, ook de cortex van het cingulum, de SMA en overige frontale gebieden werden geïmplanteerd (figuur 7). Zowel het interictale als het ictale SIEEG toonden een zeer uitgebreid actief netwerk, waarbij enkele gebieden betrok-



Figuur 4. Interictaal EEG gemeten bij patiënte beschreven als casus 2. Naast de scherpe vertexgolven (zwarte pijlen) gedurende de slaap zien we ook bilateraal-frontaal pieken (rode pijlen).



Figuur 5. FDG-PET (Amsterdam UMC Imaging Center) van patiënte beschreven als casus 2. Zone van hypometabolisme regio rechter insula (1), spreidend naar temporaal (2), contralateraal (3), en ook cingulum (4) en SMA (5).

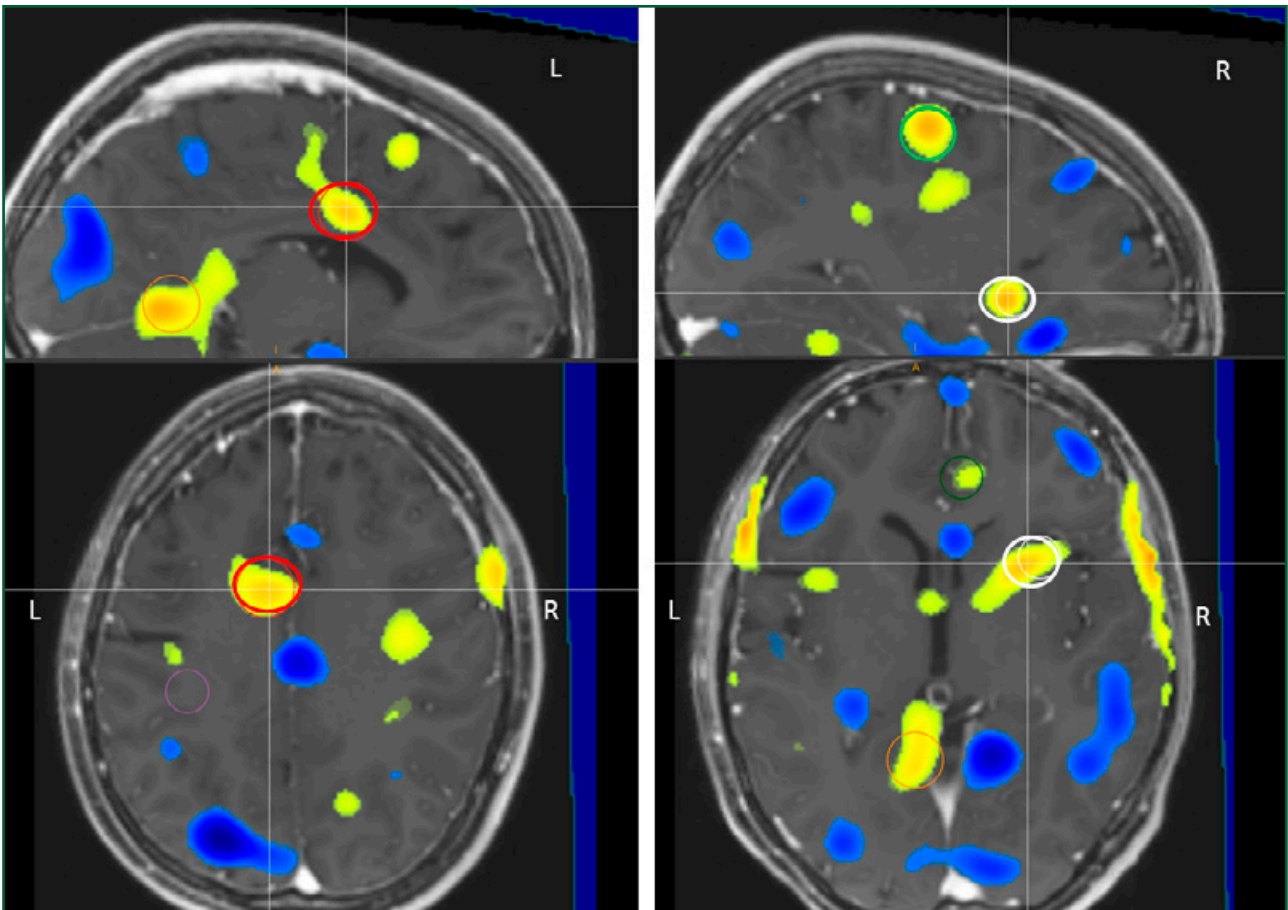
ken waren tijdens het aanvalsbegint; beiderzijds anterieure insula en beiderzijds midcingulaire cortex, met rechts dominant bij het begin van de ontladingen.

Invasieve behandeling

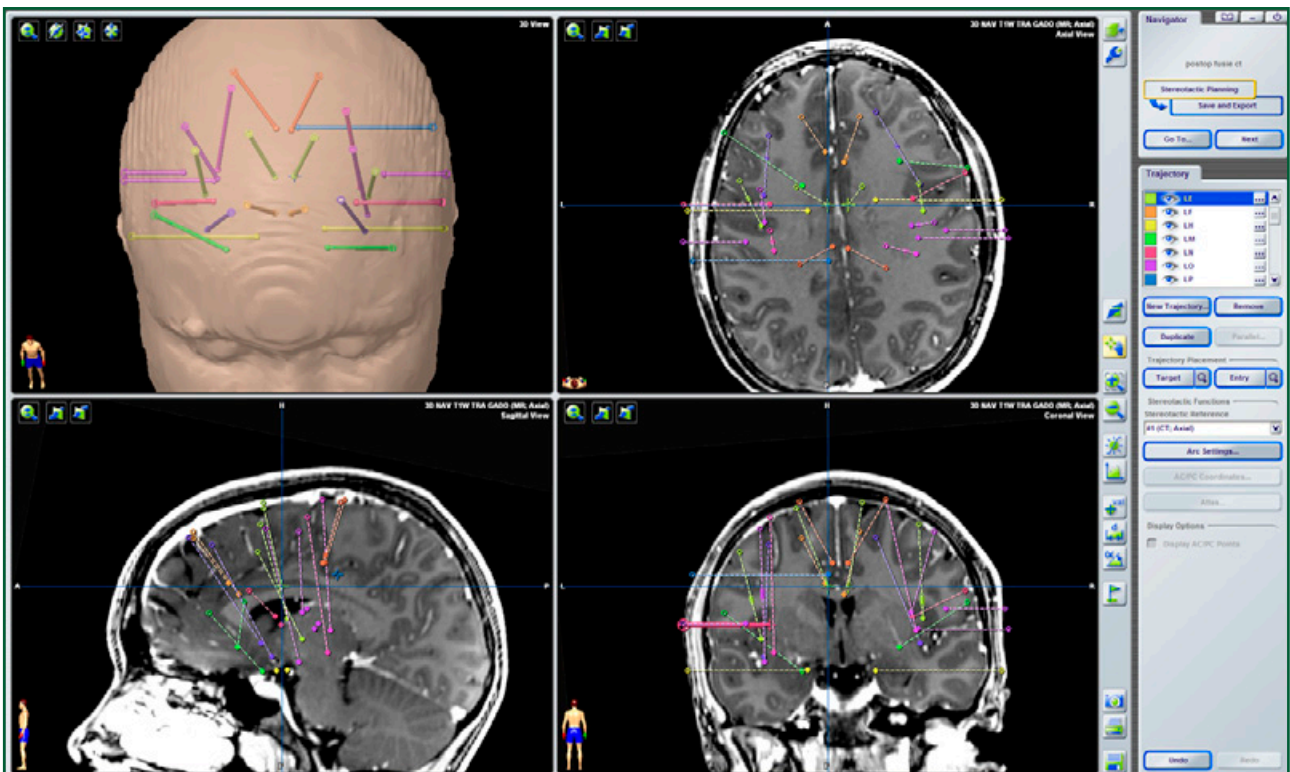
Bij patiënte die werd besproken als casus 1 was er sprake van een aanvalsbegint in de posterieure insula rechts. Na informed consent van patiënte, werd besloten om over te gaan tot Radio-Frequente ThermoCoagulatie (RFTC) van dit gebied (Colon et al., 2021). De behandeling verliep ongecompliceerd: de patiënte kon meteen na behandeling en verwijdering van de diepte-elektroden ontslagen worden. In de daaropvolgende acht maanden was patiënte vrij van

de invaliderende 'stik-aanvallen'. Deze traden echter geleidelijk op. In februari 2021 volgde een partiële resectie van de posterieure insula. Sindsdien is ze vrij van de invaliderende aanvallen.

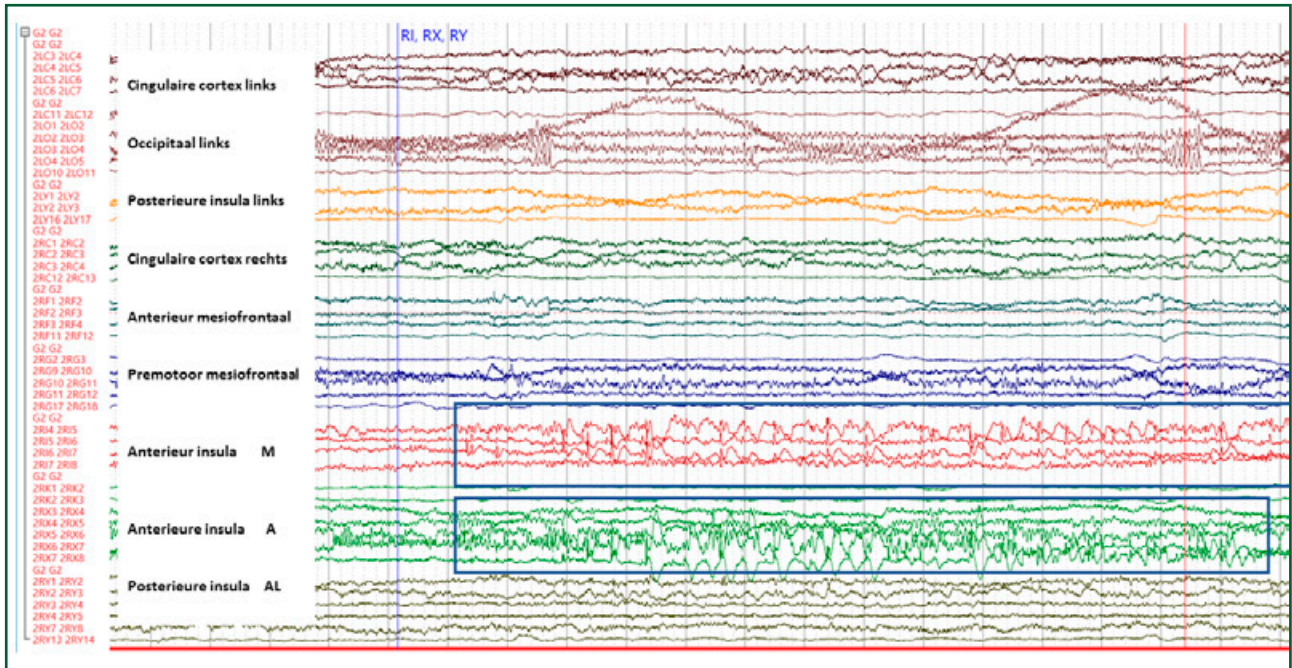
Het SEEG van de patiënte die besproken werd als casus 2 liet een levendig bilateraal epileptisch netwerk zien, waarbij de indruk bestond dat de activiteit die rechts (anterieure insula en midcingulaire cortex) werd gemeten dominant was ten opzichte van de gebieden links. Besloten werd om deze 'knooppunten' van het netwerk, na informed consent van patiënte, te behandelen met RFTC. In februari 2019 werden twaalf contactpuntparen, drie in cingulum



Figuur 6. SISCOM (Beeldvorming, Maastricht UMC+) van patiënte beschreven als casus 2. Verschillende gebieden van hyperperfusie (geel-rood), waaronder de linker gyrus cinguli (rode cirkel), rechter insula (witte cirkel) en rechter supplementary motor area (SMA) (groene cirkel). Verder, ictale hyperperfusie links occipitaal (oranje cirkel) en ictale hypoperfusie in blauw.



Figuur 7. Planning SEEG bij patiënte beschreven als casus 2: bilaterale sampling van insula, perisylvisch (opercula) en mesiofrontaal. Totaal 24 elektroden.



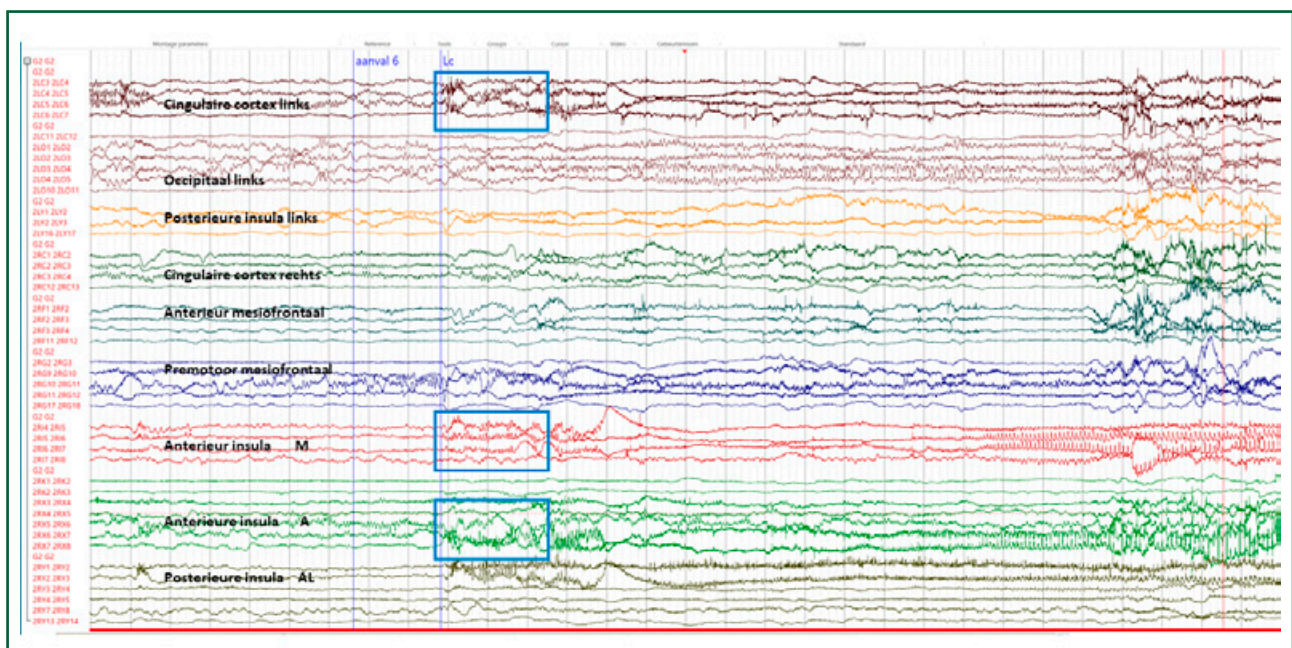
Figuur 8. Interictaal SEEG gemeten bij patiënte besproken als casus 2. In beide kaders toont SEEG levendige piekactiviteit in de rechter anterieure insula.

en negen in anterieure insula, gecoaguleerd. De procedure verliep ongecompliceerd. Na deze behandeling was patiënte dertien maanden aanvalsvrij.

Na deze periode kreeg patiënte opnieuw aanvallen, onveranderd van aspect en in frequentie geleidelijk toenemend tot het beeld vergelijkbaar met die van voor de behandeling. Op basis van de diagnostische onderzoeken, zoals in het voorgaande besproken (EEG-video monitoring, PET,

SPECT), werd besloten om een tweede maal een SEEG-onderzoek te doen bij patiënte. Er werden in totaal tien elektroden geïmplanteerd, drie links en zeven rechts. Het interictale SEEG toonde een levendig focus rechts in de dorsale anterieure insula; geïsoleerde pieken in de linker cingulaire regio kwamen minder vaak voor (figuur 8).

Tijdens de voor deze casus bekende hyperkinetische aan-



Figuur 9. Ictal SEEG van patiënte die besproken werd als casus 2. Simultane aanvalsbegins op contactpunten LC 4-6 (linker cingulaire cortex) en RX 5-8 (rechter dorsale anterieure insula, anterieure gyrus) (zie kaders), met snelle spreiding naar middelste gyrus anterieure insula en voorste gyrus posterieure insula, beiden rechts.

vallen werd in wisselende mate, maar wel consistent bij alle aanvallen, een begin van de aanvalsactiviteit met betrokkenheid van de linker cingulaire cortex en van de dorsale anterieure insula waargenomen (figuur 9). Besloten werd om één van de twee betrokken gebieden met RFTC te behandelen, namelijk de linker cingulaire cortex. Ook deze behandeling verliep ongecompliceerd. Het effect was echter nihil. Er werd vervolgens besloten tot een resectie van de rechter (niet-dominante) dorsale anterieure insula. Sindsdien is patiënte nu ongeveer zes maanden aanvalsvrij.

Conclusie

Bij een klinische verdenking op een insulaire epilepsie is vaak een uitgebreide prechirurgische diagnostiek vereist, vooral bij een MRI-negatieve patiënt. Stereo-EEG speelt hierbij een belangrijke rol. Bij de hier besproken casussen werd de diagnostiek met behulp van SEEG gevolgd door een invasieve behandeling door middel van RFTC. In beide gevallen was echter alsnog een resectie noodzakelijk, waarna beide patiënten aanvalsvrij werden.

*Werkgroep Epilepiechirurgie (AWEC), Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe / MUMC+, Heeze/Maastricht: Gwendolyn de Bruyn, Albert Colon, Mieke Daamen, Jim Dings, Marc Hendriks, Lynn Hendriks, Danny Hillkman, Christianne Hoeberigs, Paul Hofman, Carly Jansen, Lotte de Jong, Sylvia Klinkenberg, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Pieter Kubben, Jeske Nelissen, Walter M. Palm, Jochem van der Pol, Rob Rouhl, Kim Rijkers, Olaf Schijns, Ruby Soekhoe, Simon Tousseyn, Mariëlle Vlooswijk, Ieteke Vos, Louis Wagner, Dorien Weckhuysen en Guido Widman.

Referenties

- Colon A, Wagner L, Tousseyn S, et al. (2021). Ervaringen met Stereo-EEG RadioFrequente ThermoCoagulatie. *Epilepsie, Periodiek voor professionals*, 19(1): 5–8.
- Tousseyn S. (2022) Ictale SPECT: neurovasculaire netwerken voor klinici. *Epilepsie, periodiek voor professionals*. 21(4):29-34.
- Wagner L, Colon A (2023) Insulaire epilepsie: casuïstiek en klinische semiologie. *Epilepsie, periodiek voor professionals*. 22(1):3-7.

Nieuwsbrief

m **Epilepsie**
periodiek voor professionals



'Epilepsie, periodiek voor professionals' is het vakblad van De Nederlandse Liga tegen Epilepsie. 'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar via open access op website:

www.epilepsiejournal.nl



Meld u aan voor de nieuwsbrief!

Door: Erwin van Vliet, neurobiologie, Amsterdam UMC en Swammerdam Instituut voor Levenswetenschappen, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam.

Inleiding

Op 30 maart 2023 heeft de jaarlijkse bijeenkomst van de Sectie Wetenschappelijk Onderzoek (SWO) van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie plaatsgevonden in het Amsterdam UMC (AMC), met als thema: *Metabolism in epilepsy: diets and microbiome*.

Voor een breed publiek van onder andere neurologen, andere behandelaars, zorgmedewerkers, (jonge) onderzoekers en industriële partners, hebben diverse (inter)nationale sprekers een overzicht gegeven van de stand van zaken betreffende diëten en het microbioom. De laatste jaren staat dit (weer) sterk in de belangstelling. Zo heeft prof. dr. Jong Rho (UC San Diego School of Medicine) laten zien dat er steeds meer aanwijzingen zijn dat metabole ontregeling zowel een oorzaak als een gevolg kan zijn van epileptische aanvallen. Ook heeft hij laten zien dat op metabolisme gebaseerde behandelingen veel moleculaire en cellulaire effecten kunnen hebben, waaronder op het

microbiom dat vervolgens ook weer invloed kan hebben op de hersenen. Veel van de vermeende werkingsmechanismen van dieettherapieën (zoals het ketogeen dieet) zijn daarom relevant voor het onderdrukken van aanvallen en mogelijk ook voor ziektemodificatie.

De wetenschap die ten grondslag ligt aan voedingstherapieën voor epilepsie heeft de afgelopen jaren een aanzienlijke vooruitgang geboekt. Door de toegenomen belangstelling en investeringen in onderzoek zijn er meer klinische studies en experimenten uitgevoerd om de werkingsmechanismen van voedingstherapieën voor epilepsie beter te begrijpen. In dit nummer van 'Epilepsie, periodiek voor professionals' twee bijdragen van deelnemers aan de SWO-bijeenkomst, over de experimentele ontwikkeling van een vernieuwend ketogeen dieet en over het poliklinisch in plaats van klinisch instellen van de ketogeen dieettherapie.

Door: Hester Meeusen* (h.meeusen@amsterdamumc.nl) en Rozemarijn Kalf* (r.s.kalf@amsterdamumc.nl), Neuro-pathologie, Amsterdam UMC, Amsterdam; Jose Silva (jose-pablo.silva@danone.com), Danone Nutricia Research, Utrecht; Ardy van Helvoort (ardy.vanhelvoort@danone.com), Danone Nutricia Research, Utrecht en NUTRIM, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht; Jan Gorter (j.a.gorter@uva.nl), Swammerdam Instituut voor Levenswetenschappen, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam; Erwin van Vliet (e.a.vanvliet@uva.nl), Swammerdam Instituut voor Levenswetenschappen, Universiteit van Amsterdam, Amsterdam en Neuropathologie, Amsterdam UMC, Amsterdam; Eleonora Aronica (e.aronica@amsterdamumc.nl), Neuropathologie, Amsterdam UMC, Amsterdam

*Gedeeld eerste auteurschap

Experimenteel onderzoek naar een nieuwe variant van het ketogeen dieet

Het ketogeen dieet is een strikt dieet dat bestaat uit een hoog vetgehalte wat kan leiden tot milde en ernstige bijwerkingen. In samenwerking met Danone Nutricia Research is op basis van *in vitro* experimenten een nieuwe variant van het ketogeen dieet ontwikkeld en dit dieet is getest in een experimenteel model van temporaalkwabepilepsie. De resultaten van deze studie¹ zijn veelbelovend en daarmee zou deze variant van het ketogeen dieet een effectievere behandelingsmethode kunnen zijn voor patiënten met epilepsie.

Vasten, het ketogeen dieet en epilepsie

De observatie dat vasten effectief kan zijn als behandelingsmethode voor verschillende medische aandoeningen gaat ver terug in de geschiedenis (Sinha & Kossoff, 2005). Zo is er bewijs dat in de tijd van Hippocrates (570BC-495BC), de Griekse arts en grondlegger van de moderne geneeskunde, vasten werd gebruikt als een effectieve behandeling voor epileptische aanvallen (Wheless, 2008).

Helaas is vasten niet toepasbaar op de lange termijn en daarom wordt onderzoek gedaan naar alternatieven. De biochemische veranderingen als gevolg van vasten kunnen worden nagebootst met een ketogeen dieet (KD). Daarbij worden door vetverbranding in de lever zogenaamde ketonen geproduceerd, die een belangrijke rol lijken te spelen in het voorkomen van aanvallen. De eerste wetenschappelijke artikelen over de effectiviteit van een KD komen uit de jaren twintig van de vorige eeuw. In die tijd werd het eerste KD ontwikkeld als behandeling voor epilepsie bij kinderen (Wilder, 1921). Toen de eerste medicijnen tegen epilepsie op de markt kwamen, is de populariteit van het KD echter afgenomen (Sinha & Kossoff, 2005). Pas in de jaren negentig na de succesvolle behandeling van de tweejarige Charlie, een jongetje met ernstige epilepsie, kwam het KD weer terug in de belangstelling. Na een maand behandelen met het KD was hij zonder aanvullende medicatie aanvalsvrij en toen na een aantal jaar het KD werd stopgezet, kwamen de aanvallen niet terug (Wheless, 2008).

De klassieke variant van het KD wordt gekenmerkt door een verhouding van vet en koolhydraten plus eiwitten met een ratio van 3:1 of 4:1 (Neal et al., 2008). Met deze samenstelling van het dieet is het de bedoeling om het lichaam in een staat van ketose te brengen, waarbij vet wordt gebruikt als energiebron, in plaats van koolhydraten. In deze metabole staat worden in de lever ketonen geproduceerd (beta-hydroxybutyraat, acetoacetaat en aceton), die vervolgens via de bloedbaan naar de hersenen getransporteerd worden (Rho, 2017). Enerzijds fungeren deze ketonen als energiebron, anderzijds is in preklinische modellen aangetoond dat ze een anti-epileptogeen en neuro-protectief effect hebben.

Het ketogeen dieet in de praktijk

De effectiviteit van het KD is aangetoond in verschillende preklinische modellen en in klinisch onderzoek. Na de succesvolle behandeling van Charlie werd door zijn ouders de Charlie Foundation opgericht. Mede door dit succes kwam het KD-onderzoek in een stroomversnelling terecht: er kwamen meer dan 200 wetenschappelijke artikelen uit

die onder andere het effect van het KD beschreven. In de eerste gerandomiseerde gecontroleerde studie bij kinderen met refractaire epilepsie werd aangetoond dat na drie maanden behandeling met het KD de aanvalsfrequentie daalde met 50% bij 38% van de patiënten (Neal et al., 2008). Daarnaast werd bij 7% van de patiënten een aanvalsreductie van 90% gerapporteerd. Veel van de huidige studies zijn op dit moment gericht op de behandeling met het KD van kinderen met refractaire epilepsie. Daarnaast wordt het KD steeds frequenter toegepast als behandelingsmethode bij adolescenten en volwassenen met refractaire epilepsie. (Schoeler & Cross, 2016).

Ruimte voor verbetering

Het hoge vetpercentage dat nodig is voor de metabole switch naar ketose brengt ook nadelige gevolgen met zich mee. Zo zijn er uiteenlopende bijwerkingen gerapporteerd zoals onder andere constipatie, misselijkheid, groei problemen, hypoglycemie, hypercholesterolemie, nierstenen en leververvetting (Henderson et al., 2006). Daarnaast is het dieet zeer restrictief, wat leidt tot verminderde therapietrouw. Tot op heden zijn er diverse alternatieven voor het klassieke KD ontwikkeld, waaronder het *modified Atkins dieet* (MAD) (Miranda et al., 2012). De voedingsvoorschriften van het MAD zijn minder strikt, waardoor er voornamelijk meer ruimte is voor eiwitname en iets meer ruimte voor koolhydraatname ten opzichte van het klassieke KD. Dit kan bijwerkingen verminderen en ten goede komen aan de groei bij jonge patiënten. Het doel blijft om het lichaam in een staat van ketose te brengen.

De alternatieven voor het klassieke KD zijn, ondanks het feit dat veel patiënten een significante afname in aanvalsfrequentie laten zien, in veel gevallen minder effectief dan het klassieke KD (Sondhi et al., 2020). Hier is dus nog winst te behalen. Bij de ontwikkeling van een nieuwe variant op het KD ligt de focus daarom op een gebruiksvriendelijker dieet met hogere kans op goede therapietrouw door een samenstelling die minder vetname vereist en minder bijwerkingen geeft, met behoud van de effectiviteit van het klassieke KD. Het is mogelijk de hoeveelheid vet te verlagen door de toevoeging van diverse nutriënten aan het bestaande KD. Wij hebbende geoptimaliseerde samenstelling van een nieuwe variant van het KD onderzocht.

Onderzoek in levercellen en hersencellen

Voor het samenstellen van de nieuwe KD-variant, zijn wij begonnen met onderzoek in cellen, ofwel *in vitro* onderzoek. Het voordeel van dit type onderzoek is dat in een

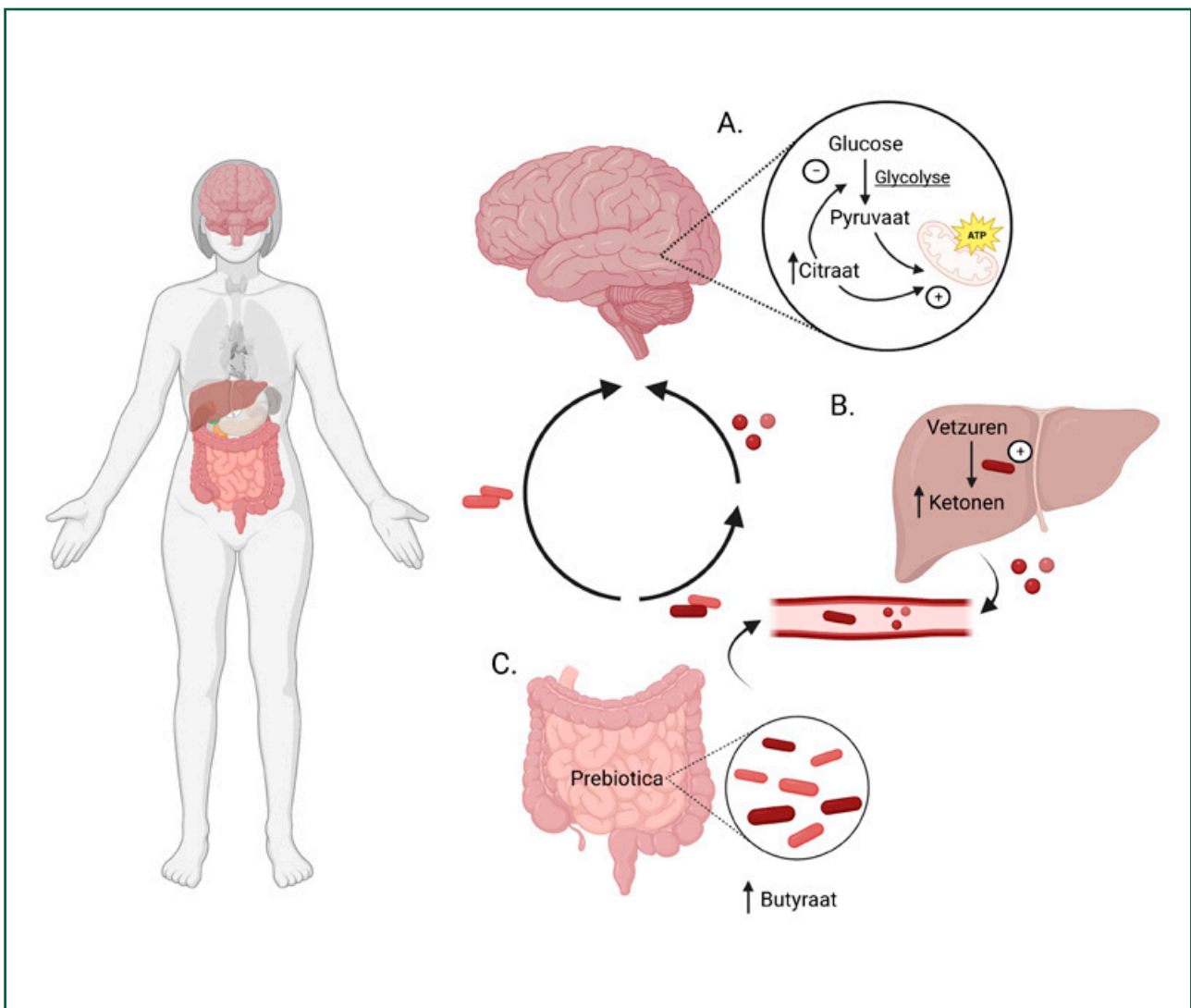
1 Het project dat tot deze resultaten heeft geleid, is gefinancierd door het NWO-Industrial Doctorates project NWA.ID.17.161, een samenwerking tussen Amsterdam UMC, Universiteit van Amsterdam en Nutricia Research.

gecontroleerde omgeving verschillende celtypes gekweekt kunnen worden die delen van de functie van een orgaan nabootsen.

In het *in vitro* gedeelte worden twee belangrijke aspecten van de nieuwe KD-variant onderzocht: enerzijds de productie van ketonen in de lever en anderzijds het verlagen van het glucosemetabolisme in de hersenen (figuur 1A,B). Ketonproductie vindt plaats in de lever, die wordt nagebootst in een levercellijn. Wanneer de levercellen blootgesteld worden aan verschillende soorten vetzuren produceren ze ketonen (figuur 1B). De effectiviteit van verschillende vetzuren en vetzuurcombinaties zijn in deze *in vitro* methode getest, om de optimale vetzuursamenstelling voor ketonproductie in de lever te identificeren. Hieruit kwam onder andere naar voren dat het korteketenvetzuur butyraat zeer efficiënt omgezet kan worden in ketonen.

Daarnaast hebben we aangetoond dat butyraat in een lage dosering de ketonproductie kan verhogen bij de verbranding van andere vetzuren (ongepubliceerde data, figuur 1C). Omdat butyraat geproduceerd wordt door microbiota in de darmen via gisting van prebiotische vezels, kan de hoeveelheid vet in het dieet verlaagd worden als vezels aan het dieet toegevoegd worden.

Het is moeilijk om hersenen te modelleren op celniveau omdat er veel verschillende celtypes aanwezig zijn die functioneel met elkaar in verbinding staan. Zo zijn neuronen afhankelijk van astrocyten om energiebronnen zoals glucose uit de bloedbaan op te nemen en in een andere vorm, bijvoorbeeld lactaat, aan te leveren aan de neuronen (Pellerin et al., 1998). Mede door deze afhankelijkheid is het belangrijk om deze celtypes samen te bestuderen.



Figuur 1. De mogelijke werkingsmechanismen van het nieuwe ketogene dieet (KD). A) Hersencellen: Door de toevoeging van specifieke nutriënten, zoals citraat, aan het nieuwe KD wordt het glucosemetabolisme geremd, maar blijft de energieproductie behouden via een alternatieve route. B) Levercellen: Vetzuren worden in de levercellen omgezet in ketonen. Deze ketonen worden vervolgens naar het brein getransporteerd en hebben een neuroprotectieve en anti-epileptische werking. C) Daarnaast zijn aan het nieuwe KD prebiotische vezels toegevoegd die in de darmen worden omgezet in butyraat. In de lever kan butyraat de ketose van andere vetzuren bevorderen. [N.B. Figuur gemaakt in Biorender.com.].

Hiervoor wordt primair hersenschors (cortex) materiaal van de rat gebruikt, waarbij neuronen en astrocyten samen in kweek kunnen worden gebracht (Pacico & Mingorance-Le Meur, 2014). Hiervoor wordt restmateriaal gebruikt van dieren uit andere onderzoeken. Met dit model onderzoeken wij de effecten van verschillende nutriënten, onder andere citraat, op de energiehuishouding van astrocyten en neuronen samen (figuur 1A). Uit dit onderzoek is gebleken dat citraat kan zorgen voor een aandrijving in de energiehuishouding die niet afhankelijk is van het glucosemetabolisme of ketonen. In de nieuwe variant van het KD blijft de ketonproductie nog steeds belangrijk, maar met de toevoeging van deze nutriënten wordt de werking van het dieet minder afhankelijk van de ketonen, waardoor het totale vetgehalte verder omlaag gebracht kan worden.

Een nieuwe variant getest in een epilepsie model

Alle verkregen inzichten uit het *in vitro* onderzoek zijn uiteindelijk vertaald naar een nieuwe variant van het KD met toevoeging van specifieke nutriënten, waardoor het vetgehalte lager is dan het klassieke KD. In het huidige onderzoek is deze nieuwe KD-variant getest in een experimenteel epilepsie model dat het verloop van epileptische aanvallen, epileptogenese, nabootst: het *rapid kindling* model (Lothman & Williamson, 1993). In dit model is de nieuwe variant van het KD vergeleken met zowel een standaard dieet, als het klassieke KD. Tot onze verrassing zagen we dat de nieuwe variant een veel sterker remmend effect had op de epileptogenese dan het klassieke KD (ongepubliceerde data). De nieuwe variant van het KD had nog meer bijkomende voordelen: de vetgehaltenes in het bloed waren lager en er was veel minder vetophoping in de lever in vergelijking met het klassieke KD (ongepubliceerde data). Dit zou de risico's op leverziekte kunnen verlagen. Dit geeft de hoop dat bij patiënten met epilepsie de nieuwe variant van het KD enerzijds effectiever zou kunnen zijn bij het remmen van de epileptogenese en anderzijds dat er een lagere kans op bijwerkingen is, zoals in de lever.

Vervolgonderzoek

Op dit moment doen we verder onderzoek naar de nieuwe variant van het KD en de factoren die kunnen bijdragen aan de hiervoor beschreven effecten. We hopen met deze studies beter te begrijpen waarom de nieuwe variant van het KD zo effectief is bij de onderdrukking van de progressie van epileptische aanvallen en waarom de lever beter beschermd is. Na het aantonen van de veiligheid en effectiviteit van de nieuwe KD variant, zal deze getest kunnen worden in mensen.

Conclusie

Het KD is een behandelingsmethode met gunstige effecten bij een deel van de mensen met (refractaire) epilepsie.

Met name het nieuwe KD heeft in een experimenteel model veelbelovende resultaten laten zien in het vertragen van de progressie van epileptische aanvallen. Na verder onderzoek en klinische validatie kan het nieuwe KD een effectieve behandelingsmethode worden voor patiënten met epilepsie, met minder bijwerkingen en betere therapietrouw.

Referenties

- Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. (2006) Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol*, 21: 193-198.
- Lothman EW, Williamson JM (1993) Rapid kindling with recurrent hippocampal seizures. *Epilepsy Res*, 14: 209-220.
- Miranda MJ, Turner Z, Magrath G (2012) Alternative diets to the classical ketogenic diet – can we be more liberal? *Epilepsy Res*, 100: 278-285.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. (2008) The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 7: 500-506.
- Pacico N, Mingorance-Le Meur A (2014) New *in vitro* phenotypic assay for epilepsy: fluorescent measurement of synchronized neuronal calcium oscillations. *PLoS One*, 9: e84755.
- Pellerin L, Pellegrini G, Bittar PG, et al. (1998) Evidence supporting the existence of an activity-dependent astrocyte-neuron lactate shuttle. *Dev Neurosci*, 20: 291-299.
- Rho JM (2017) How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neuroscience Letters*, 637: 4-10.
- Schoeler NE, Cross JH (2016) Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol*, 16: 208-214.
- Sinha SR, Kossoff EH (2005) The ketogenic diet. *Neurologist*, 11: 161-170.
- Sondhi V, Agarwala A, Pandey RM, et al. (2020) Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*, 174: 944-951.
- Wheless JW (2008) History of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 49 Suppl 8: 3-5.
- Wilder RM (1921) The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc*, 2: 307-308.

Poliklinisch instellen van een ketogeen dieettherapie, de voors en tegens

Ketogeen dieettherapie, een zeer vetrijk, streng koolhydraat beperkt dieet met voldoende eiwit en energie, is een bewezen effectieve behandeling voor therapieresistente epilepsie. Vanwege het risico op bijwerkingen wordt een dergelijke therapie veelal tijdens een ziekenhuisopname gestart. Het 'ketoteam' van het Sophia Kinderziekenhuis biedt sinds 2008 poliklinisch een ketogeen dieettherapie aan, die effectief is en veilig maar ook zorgkosten kan besparen.

Ketogeen dieettherapie

De wetenschap dat vasten (situatie van niet eten, wel drinken) gunstige effecten heeft op de gezondheid en in het bijzonder op epileptische aanvallen heeft een lange historie. Langdurig vasten is echter niet haalbaar en wenselijk voor patiënten. Dr. Wilder van de Mayo Clinic in Amerika was in 1921 degene die ontdekte dat een bijzondere verhouding tussen de voedingsstoffen het effect van langdurig vasten op het lichaam kan nabootsen en ketose kan worden bereikt (Wilder, 1921). Het klassiek ketogeen dieet was hiermee een feit. Inmiddels zijn er minder strenge versies van de ketogeen dieettherapie (KDT) ontwikkeld waarmee een geringere mate van ketose kan worden bereikt. Alle versies wijken echter heel erg af van het dagelijks gangbare eetpatroon en vragen om aanzienlijke aanpassing van het gangbare eetpatroon. Deze voedingsaanpassingen kunnen tijdens het opstarten van de KDT leiden tot een laag bloedsuikergehalte, een afwijkend lipiden gehalte in het bloed, misselijkheid, braken, vol zitten, voedselweigeren, diarree of juist obstipatie. Deze neveneffecten zijn vaak mild en van voorbijgaande aard bij een goede begeleiding door een multidisciplinair team. Na het instellen wordt er na drie maanden KDT beoordeeld wat het effect is op de frequentie van de epileptische aanvallen. Wanneer de frequentie van aanvallen met meer dan 50% is afgenomen, wordt de KDT gemiddeld twee jaar voortgezet. Verbetering van concentratie, alertheid en gedrag worden eveneens gezien als een gunstig effect van de KDT (Bergqvist, 2012; Kossoff et al., 2018). Jaarlijks worden er 90 tot 100 kinderen en (jong) volwassenen in de zeven expertisecentra in Nederland aangemeld voor de KDT.

Klinisch of poliklinisch? Dat is de vraag.

Het voorkomen van een ziekenhuisopname voor instellen

van een KDT kan stress en ongemak bij patiënten en familie verminderen. De aanbevelingen rondom instellen op de KDT staan beschreven in de internationale consensus richtlijn (Kossoff et al., 2018) en zijn voor de Nederlandse situatie vertaald in een nationaal zorgpad (https://www.dietistenvoorspierziekten.nl/upload/docs/zorgpad-ketogeen-dieet-behandeling-bij-kinderen-versie-mei-2015_0.pdf). Vanuit het gebruik om een (korte) periode te vasten voorafgaand aan het instellen op een KDT werd jarenlang voornamelijk vanuit veiligheids oogpunt aangeraden dit onder medisch toezicht te doen. Het uitgangspunt van vooraf vasten is inmiddels losgelaten om hiermee de neveneffecten en het ongemak te beperken. In de internationale consensus geeft 92% van de 25 expertisecentra aan dat poliklinisch instellen in specifieke situaties mogelijk is, maar 86% van deze centra past dit niet in de klinische praktijk toe (Kossoff et al., 2018). Gebrek aan wetenschappelijke data over de veiligheid van de werkwijze, de beschikbaarheid van personeel en financiële vergoedingen zijn hiervoor mogelijke verklaringen. Gegevens uit voornamelijk retrospectieve, kleine studies geven geen eenduidig antwoord (Wirell et al., 2002; Vaisleib et al., 2004). Uit de prospectieve studie van Rizzutti et al. (2007) met 46 patiënten blijkt er geen significant verschil in veiligheid en effectiviteit van KDT te zijn tussen patiënten die klinisch of poliklinisch werden ingesteld. In Canada worden sinds 2005 de patiënten met het low en slow protocol (Fabe et al., 2018) succesvol ingesteld, waarbij KDT in stappen van één tot twee weken in vier tot zes weken wordt opgebouwd. De meest recente publicatie van Armeno et al. (2022) laat zien dat zelfs instellen van de KDT met behulp van tele-consulten veilig en effectief kan zijn.

Het Erasmus MC Sophia protocol

Sinds 2008 wordt in het Erasmus MC Sophia Kinderziekenhuis een protocol gehanteerd waarin patiënten voornamelijk poliklinisch worden ingesteld, tenzij de patiënt jonger is dan één jaar en er sprake is van een complexe medische situatie. Tijdens twee poliklinische bezoeken worden alle voorbereidende onderzoeken, zoals bloedonderzoek, een hartfilmpje en een botfoto, verricht en worden ouders uitvoerig geïnformeerd en geïnstrueerd hoe zij de KDT in de thuissituatie kunnen toepassen. Het stappenplan waarmee patiënten worden ingesteld omvat een periode van één maand waarin wekelijks één stap wordt gemaakt in dieetaanpassing en waarbij de grootte van de stappen individueel worden bepaald. Uit analyse van de gegevens

uit onze praktijk blijkt dat de poliklinische werkwijze niet alleen veilig is, maar ook significante afname van kosten ($P=0,001$, 2901 € poliklinisch versus 8195 € klinisch instellen per patiënt) met zich meebrengt, waarbij er geen verschil in effectiviteit is aangetoond ten opzichte van de klinische wijze van instellen (van der Louw et al., 2019).

In het navolgende een weergave van de ervaringen met een klinisch ingestelde KDT en met een poliklinisch ingestelde KDT.

Conclusie

Gebaseerd op gegevens uit literatuur en praktijk kan worden aangenomen dat het poliklinisch instellen op de

Voorbeeld van *patient journey* bij klinisch instellen

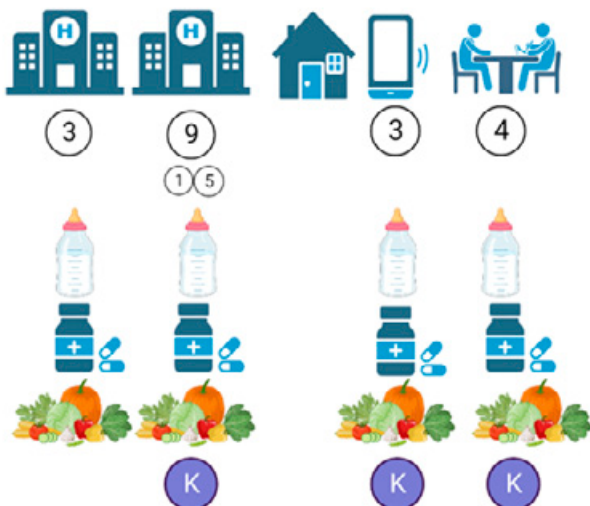
Situatie schets: een baby met het West Syndroom is reeds drie weken in het ziekenhuis opgenomen, krijgt flesvoeding met kleine beetjes groente en fruit en wordt behandeld met anti-aanvalsmedicatie.

Instellen: de baby wordt in negen dagen, waarin vijftien consulten worden verricht door het 'ketoteam', ingesteld op de KDT. Daarna volgt ontslag. In de thuissituatie zijn er drie telefonische contacten en twee polibezoeken bij zowel arts als diëtist (vier in totaal).

Aantal consulten tijdens instellen in drie maanden: tweeëntwintig.

Resultaat: de baby wordt en blijft aanvalsvrij.

Ketogeen dieet (K) stopt na twee jaar, anti-aanvalsmedicatie wordt afgebouwd.



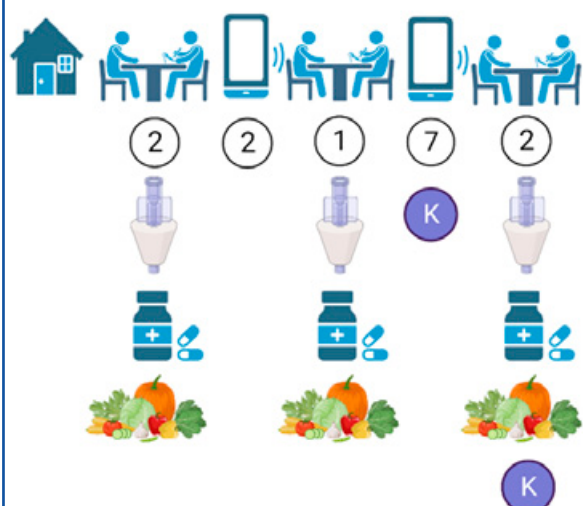
Voorbeeld van een *patient journey* bij poliklinisch instellen

Situatie schets: een kind van vijf jaar met epilepsie bij een metabole ziekte, krijgt sondevoeding vanwege veel voedingsproblemen (spugen). Het kind wordt behandeld met anti-aanvalsmedicatie. Het eet zelf nog kleine beetjes van groente en fruit.

Instellen: er is één poliklinische bezoek bij zowel arts als diëtist (dus twee in totaal), gevolgd door twee telefonische contacten waarna één langdurig polibezzoek bij diëtist ter voorbereiding van de ketogeen dieet (K) therapie. Tijdens het opstarten zijn er zeven telefonische contacten en één poliklinische consult ter evaluatie (dus twee in totaal).

Aantal consulten tijdens instellen in drie maanden: veertien.

Resultaat: het kind heeft 50-90% minder aanvallen, spuugt niet meer, is meer actief en de anti-aanvalsmedicatie wordt momenteel afgebouwd.



KDT mogelijk is wanneer de patiënt ouder is dan één jaar en er geen sprake is van een complexe medische situatie. Met behulp van een individueel opgesteld stappenplan kan in een periode van vier tot vijf weken toegewerkt worden naar een dieetsamenstelling die past bij de patiënt en zijn situatie. Uitgebreide instructie van ouders dan wel verzorgers en frequente monitoring door een ervaren multidisciplinair team zijn hierbij essentieel om neven-effecten tijdig op te kunnen opsporen en te behandelen. Het bijkomende economische voordeel zou er toe kunnen leiden dat expertisecentra vanuit logistiek en management oogpunt kunnen overwegen het aantal behandelplaatsen voor een KDT uit te breiden.

Referenties

- Armeno M, Caballero E, Verini A, et al. (2022) Telemedicine-versus outpatient-based initiation and management of ketogenic diet therapy in children with drug-resistant epilepsy during the COVID-19 pandemic. *Seizure*, 98:37-43.
- Bergqvist AG (2012) Long-term monitoring of ketogenic diet the do's and don'ts. *Epilepsy Res*, 100(3):261-266.
- Fabe J, Meany B, Ronen G (2018) Ketogenic Diet Therapy; low ratio slow initiation in a Canadian outpatient setting –safety and tolerability. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 43(4,S1):10-11.
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S et al. (2018) Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, 3(2):175-192.
- Van der Louw E, Olieman JF, Poley MJ, et al. (2019) Outpatient initiation of the ketogenic diet in children with pharmaco resistant epilepsy: an efficacy, safety and economic perspective. *Eur J Paediatric Neurol*, 23:740-748.
- Rizzutti S, Figueiredo Ramos AM, Muszkat M, et al (2007). Is hospitalization really necessary during the introduction of the ketogenic diet? *J Child Neurol*, 22(1):33-37.
- Vaisleib II, Buchhalter JR, Zupanc ML (2004). Ketogenic diet; outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions. *Pediatr Neurol*, (31):198-202.
- Wilder RM (1921) The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull*, 2:307.
- Wirell EC, Darwish HZ, Williams-Dyjur C, et al. (2002). Is fast necessary when initiating the ketogenic diet? *J Child Neurol*, 17(3):179-182.

Epilepsie

Bezoek de website www.epilepsiejournal.nl voor directe toegang tot de digitale uitgave van 'Epilepsie'.

Vergeet vooral niet om de volgende opties aan te vinken:

- Ja, ik stem ermee in dat mijn gegevens worden verzameld en verwerkt volgens de [privacy verklaring](#).
- Ja, ik wil op de hoogte worden gehouden van publicaties en nieuwsberichten.
- Ja, ik zou graag worden gecontacteerd om inzendingen voor dit tijdschrift te reviewen.

The screenshot shows the website header for 'Epilepsie', a journal for professionals. It includes navigation links for 'HUIDIG NUMMER', 'ARCHIEVEN', 'NIEUWSBERICHTEN', and 'OVER'. A search bar is labeled 'Q ZOEK'. Below the header, there is a section 'Over dit tijdschrift' with a description: 'Epilepsie, periodiek voor professionals' is het kwartaalblad van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Nederlandse afdeling van de 'International League Against Epilepsy'. A green button labeled 'ARTIKEL INDIENEN' is visible on the right side.

Door: Eveline Hagebeuk (ehagebeuk@sein.nl), Kinderneurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede; Annelies Smits en Al de Weerd, Slaapcentrum Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

Evaluatie van slaap- en ademhaling bij kinderen met CDKL5-deficiëntiestoornis: lange termijn beloop

CDKL5-deficiëntiestoornis is een genetische epileptische encefalopathie. Het is aangetoond dat kinderen met deze stoornis veelal forse slaapproblemen en ademhalingsstoornissen (in waak) hebben. Vooral slaapproblemen kunnen een aanzienlijke invloed hebben op het emotionele welzijn en de levenskwaliteit van verzorgers van kinderen met een CDKL5-deficiëntiestoornis. Hopelijk draagt de lange termijn studie¹ die hier wordt besproken bij tot het vinden van een optimale behandeling van de epilepsie en slaap bij deze kinderen.

Een CDKL5-deficiëntiestoornis (CDD) is een zeldzame ontwikkelings- en genetische epileptische encefalopathie die in de eerste levensmaanden tot uiting komt en wordt veroorzaakt door een mutatie in het cycline-afhankelijke kinase-achtige 5 (CDKL5) gen (Bahi-Buisson et al., 2008). De epilepsie begint in 90% van de patiënten de eerste drie maanden. Aanvallen bestaan uit gegeneraliseerde infantiele spasmen, tonische aanvallen met rood worden in het gezicht, tonische-clonische aanvallen en atypische absences. Deze kunnen in de loop van de tijd afnemen, maar blijven meestal bestaan en zijn therapieresistent (Bahi-Buisson et al., 2008). Voor de behandeling wordt een combinatie van anti-epileptica (Anti Seizure Medication, ASM) toegediend, regelmatig samen met een keto-gen dieet of een nervus vagus stimulator (NVS).

Klinisch gezien hebben de meeste kinderen een ernstige neurologische ontwikkelingsstoornis, gekenmerkt door ernstige hypotonie, gestoorde doelgerichte handfunctie en grove motoriek, weinig expressieve taal en autistiforme kenmerken (Bahi-Buisson et al., 2008). Daarnaast is er sprake van co-morbiditeiten zoals luchtweginfecties, gastro-intestinale problemen en scoliose (Mangatta et al., 2016). Eerder werden bij kinderen met CDD slaapproblemen en ademhalingsstoornissen (in waak) aangetoond (Hagebeuk et al., 2012). Het is niet bekend hoe deze zich ontwikkelen met het ouder worden.

In de lange termijn follow up studie, werden retrospectief veranderingen in slaap en ademhaling in een klein cohort Nederlandse meisjes met CDD onderzocht, die het Slaapcentrum van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) bezochten. EEG en/of polysomnografie (PSG) onderzoeken werden verricht, naast de gevalideerde oudervragenlijst *Sleep Disturbance Scale for Children* (SDSC) (Bruni et al., 1996). Het studieprotocol was gelijk aan een eerder gebruikt protocol (Hagebeuk et al., 2012) en opgesteld volgens de richtlijnen van de *American Association of Sleep Medicine* bij kinderen (Iber et al., 2007).

Kenmerken deelnemers

Bij de lange termijn follow up studie van de vijf deelnemers (tabel 1), was de gemiddelde leeftijd 14 jaar en 2 maanden (range 8-24 jaar). De follow-up van dit hele cohort, van 2011 tot 2021, was vijftien tot tien jaar. Neurologisch onderzoek toonde bij allen een persisterende ernstige mentale en psychomotorische ontwikkelingsachterstand. De 24-jarige deelneemster toonde een milder fenotype.

De beginleeftijd van de epilepsie was bij allen in de eerste twee levensmaanden, gemiddeld bij zes weken. Alle hadden focale motorische (tonische of myoclonische) aanvallen (FMS) met verminderd bewustzijn. Bij twee CDD-individueen (tabel 1, ID nr. 3 en 5) evolueerden deze focale aanvallen naar bilaterale tonisch-clonische aanvallen

1 Deze bijdrage is een bewerking van het originele artikel, Eveline E.O. Hagebeuk, Annelies Smits, Al de Weerd (2023) Long time polysomnographic sleep and breathing evaluations in children with CDKL5 deficiency disorder, *Sleep Med.* 103:173-179. doi: 10.1016/j.sleep.2023.02.003.

Tabel 1: Slaap kenmerken van vijf patiënten met CDD

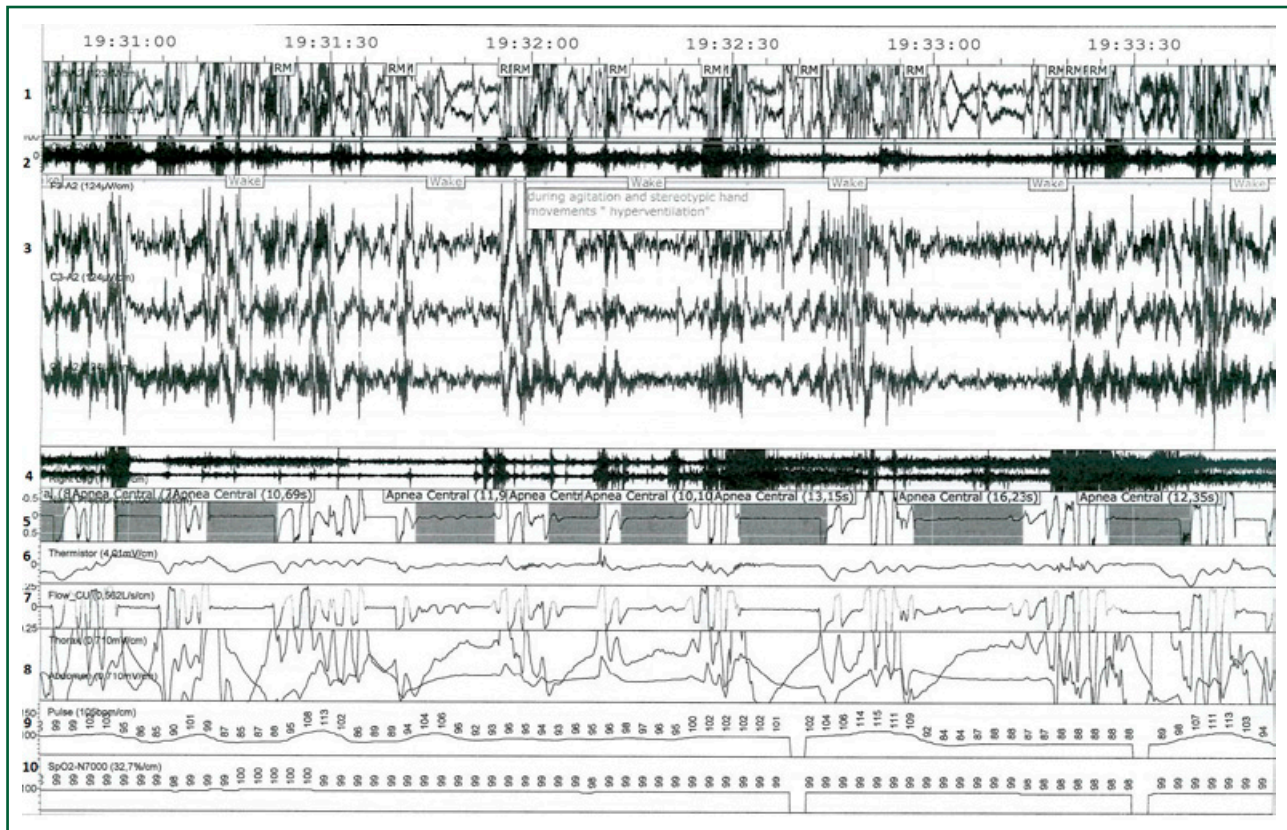
ID nr	Leeftijd, jaren	In slaap latentie min	Slaap-stadium 2,min (%TST)	SWS, min (%TST)	REM latentie, min	REM slaap duur, min (%TST)
1	2	5.8	180.5(40.4)	214.5 (48)	39.5	43.5 (9.7)
1	6	0	145.5 (47.9)	158.5 (52)	No REM	No REM
1	11	87	81.0 (34.9)	83.0 (35.8)	379	29 (12.7%)
2	4	1.3	479.5 (86.7)	68.0 (12.3)	No REM	No REM
2	8	0.03	64.3 (10.1)	395 (84.4)	171.3	0.04 (1)
2	11	32	104 (20)	400 (75.4)	No REM	No REM
3	5	133.3	209.0 (44.4)	167 (35.5)	150.5	81.0 (17.2)
3	10	0.06	209.0 (51.2)	49.0 (12.1)	189	78 (19.2)
3	15	174.5	294 (67.4)	47.0 (10.9)	145	55 (12.7)
4	15	14.8	315.5 (52.9)	117 (19.7)	136.5	109 (18.3)
4	19	48	290 (61.4)	65.0 (14)	111.5	82 (17.4)
5	3	149	404 (89.7)	3 (0.7)	No REM	No REM
5	8.5	143.8	361 (63.4)	132 (21.9)	200.5	29 (4.8)

ID nr	Aantal keer wakker? (wake index)	Slaap efficiëntie %	Totale slaaptijd (u,min)	TIB, u,min	SDSC
1	7	59.3	447 (7u30)	12u28	56 (DIMS 23, SWTD 12, DOES 8)
1	10	47	304 (5u04)	10u51	-----
1	19	41	232 (3u52)	9u38	56 (DIMS 26, SWTD 13, DOES 9)
2	26	78.3	553 (9u13)	11u46	71 (DIMS 17,SWTD 22,DOES 17)
2	3	73.4	468 (7u48)	10u38	-----
2	14	80	530 (8u50)	11u00	59 (DIMS 20,SWTD 10,DOES 19)
3	10	62.5	471 (7u51)	10u21	60 (DIMS 18, SWTD 15, SBD 10)
3	40	51.2	410 (6u50)	13u21	-----
3	33	55.2	437 (7u17)	13u11	60 (DIMS 24, SWTD 13, SBD 5)
4	52	83	596 (9u56)	11u58	38 (DIMS 14, SWTD 6, DOES 10)
4	50	67.8	472 (7h52)	11u36	-----
5	29	67	509 (8h30)	11u09	-----
5	24	75	600 (10h01)	13u21	44 (DIMS 13, SWTD 11, SBD 8)

TST= Total Slaap Time, SWS= Slow Wave Slaap, TIB= Tijd in Bed, min = aantal minute, u = uur SDSC = Sleep Disturbance Scale for Children, totale score ≥ 70 significant (vet type), SWTD = sleep wake transition disorders (max score > 21, significant > 14), DOES = disorders of excessive somnolence (max score 20, significant > 13), SBD = Sleep Breathing disorders (max score 15, significant > 7).

(FBTCS). Daarnaast kwamen focale aanvallen met verminderd bewustzijn (FIAS) voor (nr. 2 en 3). Vier deelnemers hadden dagelijks aanvallen. EEG's vertoonden multifocale (vaak met een frontaal maximum) en/of gegeneraliseerde epileptiforme activiteit, en in sommige gevallen pseudo-periodieke epileptiforme ontladingen (nr. 2, 3 en 5). Het achtergrondpatroon laat focale of gegeneraliseerde vertraging zien, passend bij diffuse encefalopathie.

Alle deelnemers gebruikten meerdere ASM tegelijkertijd. De meest gebruikte ASM waren clobazam (bij vier CDD-individueen), valproïnezuur en levetiracetam (bij drie), carbamazepine en lacosamide (bij twee), naast incidenteel gebruik van oxcarbazepine, lamotrigine, rufinamide en zonisamide. De oudste (nr. 4) had geen epileptische aanvallen meer en had alleen een NVS. Twee patiënten volgen tijdelijk een ketogeen dieet (zie tabel 1). Daarnaast



Figuur 1: Drie minuten PSG. 1, EOG (oog bewegingen); 2, EMG op de kin; 3, EEG (6 kanalen); t.g.v. spier artefacten, voor een betere visuele beoordeelbaarheid zijn drie linker kanalen weergegeven; 4, EMG voor detectie been bewegingen; 5, nasale druk (nasal lucht flow [druk metingen tussen inspiratie en expiratie]); 6, thermistor (lucht flow [temperatuur metingen tussen inspiratie en expiratie]); 7, Flow_Cu (computer berekening van signalen 5, 6, 8 om afvalken te detecteren (Niet weergegeven) luchtfLOW); 8 (top), thorax bewegingen; 8 (onderaan), buik bewegingen; 9, puls (hart frequentie/min); 10, SpO₂ (zuurstof saturatie). [Uit: Hagebeuk et al., 2012]

werden altijd orale laxeermiddelen, calcium- en vitamine D-supplementen gebruikt. Eenmalig melatonine (nr. 1), cannabidiol (nr. 5) en pipamperon (nr. 4).

Slaapevaluatie

De slaapkenmerken van de vijf deelnemers met CDD zijn weergegeven in tabel 1. Bij de eerste evaluatie (Hagebeuk et al., 2012) rapporteerden alle ouders slaapstoornissen, voornamelijk inslaapproblemen en frequent wakker worden. De SDSC-vragenlijst toonde stoornissen van het inslapen en in stand houden van de slaap (DIMS), slaap-waak overgangstoornissen (SWTD), overmatige slaperigheid overdag (DOES) en (alleen nr. 3) slaapademhalingsstoornissen (SBD). De PSG's toonde afwezigheid (nr. 2 en 5) of een laag percentage (9,7-18,3%) REM-slaap. Daarnaast lage slaapefficiëntie (SE; range 59,3-83%), korte totale slaaptijd (TST; range 7,30-9,56 uur) voor de leeftijd, frequente arousals en ontwaken (range 7-52/nacht) (zie tabel 1). Frequente interictale epileptiforme activiteit was gedurende de nacht aanwezig, maar correleerde niet in de tijd met deze arousals.

Deze slaapstoornissen persisteerden tijdens de lange termijn follow up studie. In deze studie waren de tweede en de derde meting vergelijkbaar (tabel 1). Bij alle vijf bleven

lange inslaaplatentie (range 32-174,5 min), frequente arousals en ontwaken (range 14-50/nacht) en lage slaapefficiëntie (41-80%) aanwezig. Dit was in overeenstemming met de SDSC, die abnormale DIMS-scores liet zien, en in sommige gevallen ook SWTD.

Bij de meeste deelnemers was de totale slaaptijd (TST) (3u52min-7u52min) kort voor hun leeftijd (afgezien van nr. 5 en nr. 2 bij de laatste evaluatie) en dit bleef zo. Tijd in bed (TIB) was normaal voor de leeftijdsgroep twee tot acht jaar, maar TIB werd niet aangepast aan het ouder worden bij de oudere kinderen (acht en een half tot negentien jaar) (zie tabel 1). Het lage percentage REM slaap (4,8-17,4%), of de afwezigheid hiervan (nr. 2) bleef. Nachtelijk emotioneel gedrag, zoals schreeuwen, huilen en lachen persisteerde bij één patiënt (nr. 1).

In de follow up studie werd bij alle deelnemers (behalve nr. 2) gedurende zeven tot zeventien dagen actigrafie uitgevoerd in dezelfde periode als het PSG. Deze toonde bij allen vaak wakker worden, lage slaapefficiëntie en lang in bed liggen, overeenkomend met de PSG resultaten.

Alle patiënten (behalve nr. 4) ervoeren kortdurende epileptische aanvallen, voornamelijk tonische, tijdens de PSG-

opnamen. Ook was er frequent voorkomende interictale epileptiforme activiteit.

Ademhaling

In de studie van Hagebeuk et al., (2012) werden er bij twee van de vier meisjes in waak perioden van centrale apneu's gedetecteerd, met een centrale apneu-hypopneu index (c-AHI) tussen 28 en 41/uur na episodische hyperventilatie. In figuur 1 is een voorbeeld van een PSG weergegeven, waarbij uit de metingen van de oogbewegingen (1), van de spieractiviteit op de kin (2) en het EEG (3) blijkt dat patiënte wakker is. Tegelijk met stereotype handbewegingen en agitatie, komen er centrale apnoeas (duur 7–16.23s) voor, duidelijk zichtbaar in kanaal 5 van figuur 1. De lange termijn evaluatie toont aan dat na verloop van tijd deze ademhalingsstoornissen klinisch aanwezig blijven bij twee op de vijf deelnemers. Bij geen van hen ontwikkelden zich in de loop van de tijd nieuwe ademhalingsstoornissen.

Discussie

De lange termijn *follow up studie* toont aan dat slaapproblemen gedurende de gehele periode van de studie (van 2011-2021) aanhouden bij de CDD-patiënten. Bij alle personen was er sprake van een persisterende lange inslaaplatentie, frequente arousals en ontwaken, lage slaapefficiëntie en zeer korte totale slaaptijd. Er zijn geen eerdere longitudinale PSG-evaluaties ter vergelijking. De International CDD Database (ICDD) bevat informatie van de ouderslaapvragenlijst (SDSC) (Mangatta et al., 2016). Hieruit bleek dat de meeste mensen met CDD slaapproblemen hebben, bestaande uit nachtelijk ontwaken, DIMS, SWTD en hypersomnie, en DOES (Mangatta et al., 2016). Deze slaapproblemen waren het meest prominent in de leeftijd van vijf tot tien jaar (Mangatta et al., 2016). De PSG evaluaties toonden daarentegen aan dat deze slaapproblemen na de leeftijd van tien jaar gedurende een lange periode aanhielden.

Slaap en epilepsie

De vroege en ernstige (genetische) focale epilepsie en vaak epileptische encefalopathie bij CDD-patiënten speelt waarschijnlijk een rol bij deze slaapproblemen. Kinderen met nieuw gediagnosticeerde focale epilepsie (zonder ASM) vertonen al een toename van de inslaaplatentie, wakker worden, wakker worden na het inslapen en een significante afname van de tijd in bed, in vergelijking met controles (Arhan et al., 2021). Deze verstoorde slaaparchitectuur is nog duidelijker aanwezig bij kinderen met therapieresistente epilepsie die ASM krijgen (Arhan et al., 2021; Winsor et al., 2021). En nog meer bij kinderen met ernstige mentale retardatie en therapieresistente epilepsie. Bij deze patiënten laten slaaponderzoeken vaak een lage slaapefficiëntie zien, een hoog percentage wakker

zijn na het inslapen, kortere totale slaaptijd en verminderde REM slaap (Chan, 2020; Pereira et al., 2012), zoals ook in de lange termijn *follow up studie* werd aangetoond.

In de lange termijn *follow up studie* waren de vele momenten van ontwaken niet duidelijk gecorreleerd met aanvallen. Video-EEG toonde frequent voorkomende interictale epileptiforme activiteit en soms tonische aanvallen gedurende de nacht. In deze studie gingen deze bevindingen niet samen met momenten van ontwaken. Het is bekend dat alleen bij patiënten met weinig interictale epileptiforme activiteit de homeostase van de slaap grotendeels intact blijft (Chan, 2020).

Slaap en anti-aanvalsmedicatie

Op één na gebruikten alle CDD-patiënten clobazam. Bij volwassenen met epilepsie die clobazam gebruiken, toont actigrafie minder vaak wakker worden, na het inslapen wakker worden en een lagere aanvalsfrequentie (Pavlova et al., 2020). Het percentage *Slow Wave Sleep* (SWS) is echter verlaagd (Chan, 2020). In onze populatie verminderde clobazam ook de nachtelijke aanvallen. Andere ASM hebben slechts af en toe enige invloed op de slaap (Liguori et al., 2021). Carbamazepine verhoogt de SWS, maar kan het percentage REM-slaap verminderen en de slaapproblemen vergroten. Lamotrigine verhoogt de hoeveelheid REM-slaap, terwijl levetiracetam, fenytoïne en fenobarbital deze verlagen (Chan, 2020). Het aanpassen van de dosering en timing van ASM moet altijd worden overwogen in een poging om de nachtelijke slaap te verbeteren (Nobili et al., 2021).

REM-slaap en ademhaling

De enige consistente bevinding in het PSG bij kinderen met epilepsie, in vergelijking met controles van dezelfde leeftijd, is het lagere percentage REM-slaap (Chan, 2020; Gutter & de Weerd, 2012) net als bij onze CDD-patiënten. De prevalentie van ademhalingsstoornissen is iets lager dan we eerder hebben aangetoond (Hagebeuk et al., 2012), maar overeenkomend met informatie uit de ICDD-database vragenlijsten (32%) (Mangatta et al., 2016). Mogelijk speelt disfunctie van de hersenstam ook een rol bij slaapproblemen en ademhalingsstoornissen bij mensen met CDD.

Slaapbehandeling

Hoogstwaarschijnlijk hebben therapieresistente epilepsie en ernstige mentale retardatie, evenals frequent optredende interictale epileptiforme activiteit en gebruik van ASM, tot op zekere hoogte een negatieve invloed op de slaap bij CDD-patiënten. Voor een optimale behandeling van mensen met CDD is het belangrijk om zowel aanvallen als slaap te evalueren. Voor de behandeling van lange slaaplatentie en slaapproblemen is slaaphygiëne advies en psycho-educatie van zorgverleners aan te raden

(Nobili et al., 2021). Speciale aandacht is nodig voor de tijd in bed, die op oudere leeftijd verlengd is en slaapfragmentatie kan veroorzaken. In dat geval wordt bedtijdverkorting geadviseerd.

Bij mensen met een verstandelijke beperking en autisme is er vaak sprake van prikkelovergevoeligheid die de slaap kan beïnvloeden. Daarnaast ervaren veel kinderen met een verstandelijke beperking, zoals CDD-patiënten, comorbiditeiten zoals reflux, constipatie en hoesten, allen geassocieerd met slapeloosheid (Gilbertson et al., 2021).

Impact en kwaliteit van leven

Helaas zijn slaapstoornissen vaak ernstig en hebben ze een grote invloed op de slaap en kwaliteit van leven van de verzorgers (Mori et al., 2017), de CDD-patiënten (Mangatta et al., 2016; Leonard et al., 2021; Downs et al., 2022) en hun algehele gezondheid (Downs et al., 2022). Verder onderzoek is nodig om de behandeling van de ernstige slaapstoornissen bij CDD-patiënten te optimaliseren.

Conclusie

CDD is een genetische epileptische encefalopathie. Hagebeuk et al. (2012) toonden eerder bij kinderen met CDD forse slaapproblemen en ademhalingsstoornissen (in waak) aan. De lange termijn follow up studie laat zien dat de ademhalingsstoornissen bij een deel van de kinderen aanwezig blijven. Het gehele cohort van deelnemers had slaapproblemen, en ook deze bleven bestaan. Slaapproblemen kunnen een aanzienlijke invloed hebben op het emotionele welzijn en de levenskwaliteit van verzorgers van kinderen met CDD. Hopelijk draagt onze studie bij tot het vinden van een optimale behandeling van de epilepsie en slaap bij CDD-patiënten.

Referenties

- Arhan, HK Uçar, K Aydın et al. (2021). How do children with drug-resistant epilepsy sleep? A clinical and video-PSG study. *Epilepsy & Behavior*. 114(Pt A):107320.
- Bahi-Buisson N, Nectoux J, Rosas-Vargas H et al. (2008) Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain*;131:2647–61.
- Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V et al. (1996) The Sleep Disturbance Scale for Children (SDCS). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res*. 5:251–61.
- Chan SY (2020). Sleep architecture and homeostasis in children with epilepsy: a neurodevelopmental perspective. *Dev Med Child Neurol*. 62(4):426-433.
- Downs J, Jacoby P, Saldaris J et al. (2022) Negative impact of insomnia and daytime sleepiness on quality of life in individuals with the cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder. *J Sleep Res*. 31(5):13600.
- Gilbertson M, Richardson C, Eastwood P et al. (2021) Determinants of sleep problems in children with intellectual disability. *J Sleep Res*.30(5): 1-17.13361.
- Gutter T, de Weerd AW (2012). Effects of daytime secondarily generalized epileptic seizures on sleep during the following night. *Epilepsy Behav*. 25: 289–94.
- Hagebeuk E, van den Bossche RA, de Weerd AW (2012) Respiratory and sleep disorders in female children with atypical Rett syndrome caused by mutations in the CDKL5 gene. *Dev Med Child Neurol*. 55:480-4.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr et al. (2007) The American Academy of Sleep Medicine (AASM) Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events (1st edition). Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine. 48–9.
- Leonard H, Junaid M, Wong K et al. (2021) Exploring quality of life in individuals with a severe developmental and epileptic encephalopathy, CDKL5 Deficiency Disorder. *Epilepsy Res*. 169:106521.6
- Liguori C, Toledo M, Kothare S (2021) Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: A literature review. *Sleep Med Rev*.60:101559.
- Mangatta M, Kingsley Wong K, Barbara Anderson B et al. (2016) Prevalence and onset of comorbidities in the CDKL5 disorder differ from Rett syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*;14. oi: 10.1186/s13023-016-0418-y.
- Mori Y, Downs J, Wong K et al. (2017) Impacts of caring for a child with the CDKL5 disorder on parental well-being and family quality of life. *Orphanet Journal of Rare Diseases*.12:16. doi: 10.1186/s13023-016-0563-3.
- Nobili L, Beniczky S, Eriksson SH et al. (2021) Expert Opinion: Managing sleep disturbances in people with epilepsy. *Epilepsy*.4;124:108341. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108341
- Pavlova MK, Wang W, Pham J et al. (2020) Objectively measured sleep-wake patterns in patients with drug-resistant epilepsy – Interaction with quality of life and antiepileptic treatment. *Epilepsy Behav*. 112:107316.
- Pereira AM, Bruni O, Ferri R et al. (2012) Sleep instability and cognitive status in drug-resistant epilepsies. *Sleep Med*. 13:536-411.
- Winsor AA, Richards C, Bissell S et al. (2021) Sleep disruption in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*. 57:101416.

Door: Kirsten Heineman (kheineman@sein.nl / k.r.heineman@umcg.nl), Kinderneurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen; Eva Brilstra, Klinisch genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht; Lydia van de Berg, Klinische neuropsychologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

De IBIS studie: motorische ontwikkeling als voorspeller van Dravetsyndroom

Het Dravetsyndroom is een moeilijk behandelbare epileptische encefalopathie, dat in het grootste deel van de gevallen wordt veroorzaakt door een mutatie in het *SCN1A*-gen. Het is lastig om al op jonge leeftijd te voorspellen of een kind Dravetsyndroom krijgt of een mildere vorm van *SCN1A*-gerelateerde epilepsie. Het IBIS-onderzoek (*Infant motor development as an early Biomarker In children with SCN1A gene mutation*) richt zich op de vraag of de vroege motorische ontwikkeling gebruikt kan worden als voorspeller van het Dravetsyndroom¹.

In meer dan 80% van de gevallen wordt het Dravetsyndroom (DS) veroorzaakt door een mutatie in het *SCN1A*-gen (Scheffer et al., 2017). *SCN1A* mutaties staan hiermee op de tweede plek van meest voorkomende monogenetische oorzaken van epilepsie op de kindereleeftijd (Symonds et al., 2019). Een behoorlijk deel van de kinderen met een *SCN1A* mutatie ontwikkelt echter niet DS maar een minder ernstige epilepsie, zoals *genetic epilepsy with febrile seizures plus* (GEFS+) of alleen koortsconvulsies (De Lange et al., 2019). Aangezien de diagnose DS onder andere gebaseerd is op de aanwezigheid van ontwikkelingsproblemen en deze bij DS pas na het tweede levensjaar ontstaan (Scheffer et al., 2017) duurt het vaak lang voor duidelijk is of een kind inderdaad DS heeft of een minder ernstige epilepsievorm. Dit geeft veel onzekerheid en ongerustheid bij ouders. Het is daarom van belang om vroege voorspellers van DS te identificeren, om zo de diagnose al op jongere leeftijd te kunnen stellen. Tot nu toe is er vooral onderzoek verricht naar cognitieve ontwikkeling bij DS (onder meer cognitieve ontwikkelingsachterstand) en er is weinig bekend over de vroege motorische ontwikkeling. Het lijkt er echter op dat de motorische mijlpalen bij deze groep kinderen ook voor hun tweede levensjaar al vertraagd zijn (Verheyen et al., 2019).

Vroege beoordeling van motoriek

We weten dat kwalitatieve beoordeling van de motoriek een afspiegeling is van het zich ontwikkelende zenuwstelsel



en dat dit een meer gevoelige voorspeller is voor de latere ontwikkeling dan de motorische mijlpalen (Hadders-Algra, 2018). Daarom werd de *Infant Motor Profile* (IMP) ontwikkeld, een methode om de kwaliteit van de motorische ontwikkeling van zuigelingen te meten

(Hadders-Algra & Heineman, 2021). IMP-scores op de babyleeftijd zijn gerelateerd aan de latere neurologische uitkomst, maar ook aan de cognitieve ontwikkeling en gedragskenmerken op de schoolleeftijd (Wu et al. 2020).

De IBIS-studie

Het doel van de IBIS-studie is om het beloop van de motorische ontwikkeling bij jonge kinderen met DS te onderzoeken en te kijken of er een verband is tussen de motorische ontwikkeling en het specifieke type *SCN1A* mutatie. Ook zal er onderzocht worden of de vroege motorische ontwikkeling verschilt tussen kinderen met DS en kinderen met GEFS+.

De IBIS-studie is een prospectieve longitudinale studie waarin we 24 kinderen met een *SCN1A* mutatie willen

¹ De IBIS-studie is een samenwerking tussen Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Universitair Medisch Centrum Utrecht en de afdeling ontwikkelingsneurologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen.

includeren vóór de leeftijd van twee jaar. Ze worden geworven in heel Nederland via de kinderneurologen, klinische genetici, patiëntenverenigingen en social media. De inschatting is dat er jaarlijks ongeveer veertien kinderen in Nederland geboren worden met een SCN1A mutatie.

De kinderen worden thuis onderzocht door een kinderfysiotherapeut die de IMP zal afnemen. Hierbij worden vijf motorische domeinen beoordeeld: variatie (de omvang van het bewegingsrepertoire), adaptabiliteit (het vermogen om uit het bewegingsrepertoire te selecteren), symmetrie, vloeiendheid en motorische prestaties (performance) (Hadders-Algra & Heineman, 2021). Dit gebeurt spelenderwijs. Deelname aan de IBIS-studie duurt ongeveer één jaar en de IMP-afname zal elke drie maanden in de thuisomgeving plaatsvinden. Aan het eind van de studieperiode wordt ook een Bayley-onderzoek afgenomen (Bayley-III-NL; Bayley, 2006), dit kan of bij SEIN in Zwolle plaatsvinden of in overleg met de eigen behandelaar in een ander centrum. Tevens wordt een aanvalsdagboek bijgehouden door ouders en worden medicatiegegevens en gegevens over eventuele ziekenhuisopnames verzameld. De genetische informatie over het specifieke SCN1A mutatietype wordt opgevraagd en geclassificeerd (Cetica et al., 2017).

De bedoeling is dat de IBIS-studie informatie gaat opleveren waardoor we in de toekomst al op jongere leeftijd kunnen voorspellen of een kind DS heeft. Ook kan de kennis over de aard van de motorische problemen bij DS aanknopingspunten bieden voor kinderfysiotherapeutische behandeling.

Oproep: inclusie IBIS-studie

Het blijkt best lastig te zijn om kinderen te includeren voor de IBIS-studie. Daarom vragen we hierbij uw hulp. Als u een patiënt jonger dan twee jaar met een SCN1A-genmutatie behandelt, zou u dan aan de ouders willen vragen

of het akkoord is dat er contact met ze wordt opgenomen om informatie over het IBIS-onderzoek te geven en hun contactgegevens te delen (k.r.heineman@umcg.nl)? Meer informatie voor ouders is te vinden op: <https://www.sein.nl/nieuws/2022/onderzoek-naar-vroeger-voorspellen-van-dravetsyndroom-ibis/>.

Referenties

- Bayley N (2006) Bayley Scales of Infant and Toddler Development. 3rd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Cetica V, Chiari S, Mei D et al. (2017) Clinical and genetic factors predicting Dravet syndrome in infants with SCN1A mutations. *Neurology*. 88:1037-1044.
- De Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM et al. (2019) Outcomes and comorbidities of SCN1A-related seizure disorders. *Epilepsy Behav*. 90:252-259.
- Hadders-Algra M, Heineman KR (2021) The Infant Motor Profile, 1st ed. Taylor & Francis Group.
- Hadders-Algra M. (2018) Early human motor development: From variation to the ability to vary and adapt. *Neurosci Biobehav Rev*. 90:411-427.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 58:512-521.
- Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K et al. (2019) Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 142:2303-2318.
- Verheyen K, Verbecque E, Ceulemans B et al. (2019) Motor development in children with Dravet syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 61:950-956.
- Wu YC, Heineman KR, La Bastide-Van Gemert S et al. (2020) Motor behaviour in infancy is associated with neurological, cognitive, and behavioural function of children born to parents with reduced fertility. *Dev Med Child Neurol*. 62:1089-1095.



De Nederlandse Liga tegen Epilepsie biedt zorgprofessionals relevante kennis en informatie over epilepsiezorg. Wilt u op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen?

Word dan lid van de Liga

En profiteer van de vele voordelen die het lidmaatschap heeft te bieden!

www.epilepsieliga.nl

Publicaties

Helder overzicht van de recentste wetenschappelijke onderzoeken die nu lopen.



Actueel

De laatste informatie omtrent medicatie, seminars, opleidingen en trainingen.



Door: Céline van Aalst (cvaalst@leerhuisepilepsie.nl), Leerhuis Epilepsie, Kempenhaeghe, Heeze, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

Leerhuis Epilepsie: epilepsiescholing voor zorgprofessionals

Leerhuis Epilepsie is een initiatief van Kempenhaeghe en Stichting Epilepsie Instellingen Nederland en heeft als doel om kennis en wetenschap over epilepsie te delen met Mbo- en Hbo-opgeleiden zorgprofessionals. Hiermee wil Leerhuis Epilepsie waardevolle bijdragen leveren in het verbeteren van de epilepsiezorg en de kwaliteit van leven van mensen met epilepsie.

Het ontstaan

Leerhuis Epilepsie is ontstaan in 2018. Zowel Kempenhaeghe als Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) boden al externe scholing over epilepsie aan, maar vaak gaven medewerkers deze scholing zonder duidelijke of vaste afspraken over vorm en inhoud. De twee expertisecentra besloten hun krachten te bundelen voor betere en efficiëntere scholing van verpleegkundigen en woon- en activiteitenbegeleiders in instellingen voor verstandelijk gehandicapten (VG-instellingen) in Nederland. De kennis en wetenschap vanuit Kempenhaeghe en SEIN zit verwerkt in het scholingsaanbod en wordt op een toegankelijke en aansprekende manier aangeboden. Jaarlijks krijgen honderden professionals in de zorg voor verstandelijk gehandicapten klassikaal, via *blended learning* en via *e-learning*s scholing over epilepsie van trainers uit de praktijk. Leerhuis Epilepsie heeft nu twintig trainers aan zich verbonden.

Audit van CRKBO behaald

Inmiddels bestaat Leerhuis Epilepsie vijf jaar en is recent de audit voor de CRKBO-registratie (Centraal Register Kort Beroepsonderwijs) behaald. In het CRKBO-register staan instellingen ingeschreven die voldoen aan de Kwaliteitscode voor Opleidingsinstellingen voor Kort Beroepsonderwijs. De CRKBO normen en voorwaarden worden opgesteld door het CPION (Centrum Post Initieel Onderwijs Nederland). Het CPION is een onafhankelijke organisatie met veel ervaring op het gebied van de inhoudelijke toetsing van opleidingen in Nederland. Als opleider heeft Leerhuis Epilepsie, naast willekeurige controles, nu elke vier jaar een audit waarin wordt getoetst of er nog aan de voorwaarden van de kwaliteitscode wordt voldaan.

Voortdurend werken aan kwaliteit

Naast de audits vanuit het CRKBO heeft het Leerhuis Epilepsie ook een eigen kwaliteitscyclus. Elke scholing wordt met regelmaat herzien en aangepast aan de nieuwste inzichten en ontwikkelingen. Vanuit Kempenhaeghe en SEIN heeft Leerhuis Epilepsie direct toegang tot de meest recente wetenschappelijke inzichten, die worden verwerkt in de scholingen. Daarnaast wordt elke scholing continu geëvalueerd door de stuurgroep¹, de zorginstellingen en de specifieke deelnemers aan de scholingen. Hierdoor kan Leerhuis Epilepsie de hoge kwaliteit van de scholingen waarborgen en garanderen.

Ook voor alle trainers is er een kwaliteitscyclus. Met elke trainer vindt binnen deze cyclus evaluatie plaats van hun didactische en inhoudelijke kwaliteiten. Zo zijn er diverse Train de Trainersbijeenkomsten en vindt evaluatie en reflectie plaats tijdens en na afloop van de scholingen. Hiermee wordt de kwaliteit van de trainers gewaarborgd. Dat de trainers naast hun werkzaamheden als trainer zelf werkzaam zijn binnen Kempenhaeghe of SEIN, wordt als zeer waardevol ervaren. Zij nemen eigen praktijkvoorbeelden mee in de scholingen en dat maakt deze uniek. In de toekomst wil Leerhuis Epilepsie de doelgroep verder uitbreiden met zorgprofessionals die werkzaam zijn in de ouderenzorg en ziekenhuizen. Leerhuis Epilepsie staat altijd open voor nieuwe ideeën en initiatieven, met als doel de kwaliteit van leven van mensen met epilepsie te verbeteren.

De scholingen van Leerhuis Epilepsie

De scholingen van Leerhuis Epilepsie starten met de Basisscholing Epilepsie en daarna de Vervolgscholing

¹ De stuurgroep bestaat uit Marian Majoie, neuroloog Kempenhaeghe en MUMC+ en hoogleraar epilepsie Maastricht University, Bertine Warmerdam, secretaris Raad van Bestuur SEIN, Marika Trieling, manager opleiding, onderzoek en innovatie Kempenhaeghe en Celine van Aalst, coördinator Leerhuis Epilepsie. Wilt u meer weten over Leerhuis Epilepsie, kijk dan op www.leerhuisepilepsie.nl.

Epilepsie. Naast klassikale scholingen, zijn er ook *blended* leervarianten en drie *e-learning*s ontwikkeld: 'Basis epilepsie', 'Risico-afweging' en 'Epilepsie, Autisme en een Verstandelijke beperking'. Deze *e-learning*s zijn toegankelijk en laagdrempelig en bedoeld voor zorgprofessionals met een Mbo- en Hbo-opleiding werkzaam in VG-instellingen. We bieden de mogelijkheid om de *e-learning*s in het Learning Management Systeem van de zorginstellingen te plaatsen. Ook is het mogelijk om via de website van Leerhuis Epilepsie de *e-learning*s direct te volgen.



De *e-learning* 'Basis Epilepsie' besteedt aandacht aan vormen, oorzaken en gevolgen van epilepsie en de manier om daarmee om te gaan. In de *e-learning* 'Epilepsie, Autisme en een Verstandelijke beperking' leren zorgprofessionals in de verstandelijk gehandicaptenzorg wat het betekent als je een combinatie hebt van een verstandelijke beperking, autisme en epilepsie.

In de *e-learning* 'Risico-afweging' leren zorgprofessionals de risico's bij epilepsie goed in te schatten en de richtlijn te gebruiken die ondersteuning biedt bij weloverwogen risico-afweging. Daarnaast worden er tips gegeven om een gedegen risico-afweging stapsgewijs in de praktijk tot uitvoering te brengen, waarbij de kwaliteit van leven van de cliënt voorop staat.

Verdiepende scholingen

Naast de basis- en vervolgscholingen zijn er diverse verdiepende epilepsiescholingen. Zo is er de scholing 'Aanvalsobservatie en Noodmedicatie bij Epilepsie', waarin deelnemers leren observeren en vervolgens de vertaalslag maken naar ervaringen uit de eigen beroepspraktijk. In de scholing worden de verschillende fases van een epileptische aanval en de handelingen behandeld. Vervolgens wordt de koppeling gemaakt naar het toedienen van noodmedicatie en worden de risico's van noodmedicatie en de bijbehorende nazorg besproken.

In de scholing 'Omgaan met Psychogene niet-epileptische aanvallen' (PNEA) wordt aan deelnemers geleerd hoe PNEA te herkennen is en wat belangrijk is in de omgang met PNEA. Zorgprofessionals krijgen vertrouwen in hun handelen bij cliënten met epilepsie en/of PNEA.

In de scholing 'Epilepsie en Autisme' leren zorgprofessionals in de verstandelijke gehandicaptenzorg wat het betekent als je een combinatie hebt van een verstandelijke beperking, autisme en epilepsie. De deelnemers ervaren



aan den lijve hoe het voelt als je overvraagd wordt, niet weet hoe je iets moet doen en hoe het als cliënt is om opgeschrikt te worden door een epileptische aanval bij jezelf of een ander. Ook wordt er inzicht gegeven in de impact van epilepsie op het dagelijks leven van een cliënt met autisme en wordt er ingegaan op hoe je nu het beste een cliënt met autisme kunt benaderen voor, tijdens en na een epileptische aanval.

Nieuwe teamscholingen

Sinds dit jaar is er een nieuwe scholing bijgekomen, de Teamscholing Epilepsie. Dit is een professionele vervolgstap na de Vervolgscholing epilepsie. Casuïstiek en intervisie vormen belangrijke onderdelen in deze scholing. Teams van zorgprofessional leren om epileptische aanvallen chronologisch en feitelijk te observeren en te beschrijven volgens de meest recente classificatie van aanvalstypen. In de scholing wordt dieper ingegaan op: het rapporteren van aanvallen conform de richtlijnen, op het handelen voor, tijdens en na een aanval en op het protocol noodmedicatie. Ook worden de teams zich bewust gemaakt van het eigen handelen tijdens polibezoek met de cliënt en vindt zelfreflectie en gedragsverandering plaats om de kwaliteit van zorg en leven van de cliënten met epilepsie te verbeteren.

De weergegeven data van de congressen en cursussen kunnen wijzigen. U doet er goed aan om deze te verifiëren.

17 – 21 september 2023

8th Global Symposium on Ketogenic Therapies

Locatie: San Diego, Californië, V.S.

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/8th-global-symposium-on-ketogenic-therapies>

18 – 22 september 2023

15th International Epilepsy Colloquium: Ictal Semiology and its Value in Epilepsy Surgery

Locatie: Cleveland, Ohio, V.S.

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/15th-international-epilepsy-colloquium-ictal-semiology-and-its-value-in-epilepsy-surgery>

8 – 13 oktober 2023

10th Eilat International Educational Course: Pharmacological Treatment of Epilepsy Surgery

Locatie: Jeruzalem, Israël

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/10th-eilat-international-educational-course-pharmacological-treatment-of-epilepsy>

18 – 20 oktober 2023

Shiraz Annual Epilepsy School (Semiology-EEG)

Locatie: Shiraz, Iran

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/shiraz-annual-epilepsy-school-semiology-eeeg>

11 november 2023

2023 ILAE British Branch Clinical Epilepsy 1-Day Course for Doctors in Training

Locatie: Birmingham, Verenigd Koninkrijk

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/2023-ilae-british-branch-clinical-epilepsy-1-day-course-for-doctors-in-training>

1 – 5 december 2023

AES Annual Meeting 2023

Locatie: Orlando, Florida, V.S.

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/aes-annual-meeting-2023>

22 – 26 januari 2024

13th ILAE School on Pre-Surgical Evaluation for Epilepsy and Epilepsy Surgery (EPODES Advanced II)

Locatie: Brno, Tsjechië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/13th-ilae-school-on-pre-surgical-evaluation-for-epilepsy-and-epilepsy-surgery-epodes-advanced-ii>

3 – 8 maart 2024

4th ILAE School on Neuropsychology in Epilepsy

Locatie: Lyon, Frankrijk

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/4th-ilae-school-on-neuropsychology-in-epilepsy>

5 – 8 mei 2024

Seventeenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XVII)

Locatie: Madrid, Spanje

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/seventeenth-eilat-conference-on-new-antiepileptic-drugs-and-devices-eilat-xvli>

7 – 11 september 2024

15th European Epilepsy Congress

Locatie: Rome, Italië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/15th-european-epilepsy-congress>

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

LivaNova
Health innovation that matters

 **Inspired by patients.
Driven by science.**

 **Jazz Pharmaceuticals.**

 **Angelini
Pharma**

 **Eisai**

Epilepsi  **NL**