

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Casuïstiek

Transient epileptic amnesia: een behandelbare oorzaak van geheugenverlies

Robert Jan Lamberts, Marian Majoie

| 5

Wetenschappelijk onderzoek

Massale depolarisatie in de hersenstam: een mechanisme voor levensbedreigende apneu

Nico Jansen

| 7

Verantwoorde epilepsiezorg

Ervaringen met cenobamaat, twee jaar na introductie in Nederland

Hinke van Thuijl

| 10

Proefschriftbesprekingen

Patiënt-specifieke neuronale netwerken als modelsysteem voor Dravet syndroom

Eline van Hugte

| 15

Het einde is maar het begin: ontrafelen van de postictale fase

Julia Pottkämper, Jeroen van Waarde

| 17

Historische wetenswaardigheden

Een kijk op de geschiedenis van déjà vu

Ingrid Daey Ouwens

| 21

Ingezonden berichten

Positieve Gezondheid in de epilepsiezorg

Stephanie Peters

| 24

Agenda

| 27



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.

Netwerk

Als Ligid kunt u 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



'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!

Klopt het dan toch, wordt er onder druk beter gepresteerd? Nu we alle zeilen bij moeten zetten om het blad in de lucht te houden overtreft de kopij die wordt aangeleverd alle verwachtingen.

In dit nummer een heel mooie casusbespreking over geheugenproblemen bij een goed te behandelen epilepsie. Een kort en krachtig verslag van onderzoek naar mechanismen die ten grondslag liggen aan plotse en onverwachte dood op de kindereleeftijd of SUDP (*sudden unexpected death in pediatrics*). Verder een zeer relevante bijdrage in de rubriek verantwoorde epilepsiezorg over toepassing van een nieuw anti-aanvalsmedicijn en natuurlijk de proefschriftbesprekingen. Hebt u wel eens 'last van' een déjà vu? In de rubriek historische wetenswaardigheden kunt u lezen wat de achtergrond hiervan is.

Dit is het laatste nummer dat wordt uitgegeven onder het oude regime. Na de teloorgang van het Nederlands Tijdschrift voor Epileptologie, nu 22 jaar geleden, was de vraag: 'hoe gaan we verder?' Als wetenschappelijk tijdschrift, of wordt het een verenigingsblad met nieuwtjes uit het epilepsieveld? Er werd gekozen voor iets daar tussenin, voor een vakblad ingedeeld naar rubrieken, waarmee we, zo was de gedachte, tegemoet zouden komen aan de multidisciplinariteit van de epilepsiezorg in Nederland.

We waren blij en trots dat dankzij het open access platform OpenJournals.nl 'Epilepsie' gelezen kon worden door een breed publiek. Nu dit, na drie jaar, vooral financieel niet meer haalbaar is, wordt 'Epilepsie' weliswaar minder breed verspreid, maar wat we winnen is dat het blad veel gerichtere terecht komt, bij alle professionals werkzaam in de epilepsiezorg, maar ook bij alle neurologen in Nederland en Vlaanderen, ook als epilepsie niet direct tot hun aandachtsgebied hoort.

Pauly Ossenblok (hoofdredacteur)
paulyossenblok@live.com

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

Eindredactie

Pauly Ossenblok (hoofdredacteur)

Redactie

Charlotte van Asch, Ingrid Daey Owens, Dederieke Festen, Eveline Hagebeuk, Govert Hoogland, Martin Klein, Maryse van 't Klooster, Richard Lazeron, Marian Majoie, Bea Martens, Renske Oegema, Vincent Roelfsema, Ilse van Straaten.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Eline van Hugte, Nico Jansen, Robert Jan Lamberts, Stephanie Peters, Julia Pottkämper, Hinke van Thuijl, Jeroen van Waarde

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.

De gedrukte uitgave van Epilepsie, vakblad voor professionals, werd mogelijk gemaakt door Ariez BV, Zaandam en alle adverteerders in deze uitgave.

ISSN 1571 - 0408



Door: Robert Jan Lamberts (lambertsro@kempenhaeghe.nl) en Marian Majoie (majoiem@kempenhaeghe.nl), Neurologie, Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze.

Transient epileptic amnesia: een behandelbare oorzaak van geheugenverlies

Transient epileptic amnesia is een zeldzame vorm van temporaalkwabepilepsie die gekenmerkt wordt door aanvallen van voorbijgaand geheugenverlies. Vermoedelijk wordt dit ziektebeeld ondergediagnosticeerd omdat de aanvallen vaak zonder motorische symptomen verlopen en de episodes met geheugenverlies niet altijd even goed afgrensbaar zijn. Tijdige diagnosestelling is belangrijk omdat patiënten met medicatie eenvoudig aanvalsvrij kunnen worden en ook de chronische geheugenklachten kunnen stabiliseren of zelfs verbeteren.

Casus

Een zeventigjarige man werd door een neuroloog op de geheugenpoli van een algemeen ziekenhuis naar de polikliniek epilepsie van het academisch centrum voor epileptologie (ACE, Kempenhaeghe/MUMC+) verwezen met een verdenking op focale epilepsie met bijkomende cognitieve klachten. Aanvankelijk was hij door de huisarts naar de geheugenpoli verwezen vanwege chronische progressieve geheugenklachten. Sinds acht maanden merkte hij dat hij bepaalde persoonlijke gebeurtenissen uit het verleden was vergeten (bijvoorbeeld een recente vakantie in Amerika). Ook als patiënt aan dergelijke gebeurtenissen herinnerd werd, kwamen de herinneringen vaak niet terug. Hij had moeite om nieuwe informatie vast te houden. Tijdens een gesprek was hij bijvoorbeeld niet vergeetachtig maar naderhand kon hij zich heftige persoonlijke verhalen van mensen of de recente onderzoeken die hij had gehad bij de neuroloog niet meer herinneren. Hij had moeite om in te schatten hoe lang geleden iets was gebeurd. Hij kon zowel bekende (bijvoorbeeld naar het huis van de kinderen) als onbekende routes niet meer rijden zonder hulp van de navigatie. Mensen die wat verder van hem afstonden (bijvoorbeeld iemand die hij enige tijd geleden had gesproken op een feestje), herkende hij soms niet. Overigens was zijn stemming goed en kon hij ondanks alles nog prima zelfstandig functioneren.

Ook had hij binnen één jaar vijfmaal in zes maanden een *blackout* gehad. Deze *blackouts* vonden altijd direct bij het ontwaken of minder dan één uur na het ontwaken plaats. Hij voelde dan eerst een raar licht-zwevend gevoel in het hoofd. Vervolgens gaf hij dan steevast bij zijn partner aan dat het niet goed ging. Hij wist niet meer waar hij was of hoe hij er gekomen was. Hij bleef vervolgens repeterende vragen stellen. Na 30 minuten tot maximaal twee uur waren deze *blackouts* weer voorbij. Oogknipperen, smak-

kende mondbewegingen, friemelen of andere repetitieve handelingen werden nooit gezien. Nadien gedroeg patiënt zich normaal en was er geen hoofdpijn of verward gedrag. Hij en zijn partner merkten dat het geheugen na elke *blackout* verder achteruitging. Hij was erg bang dat hij dement ging worden.

Patiënt had onder andere arthritis psoriatica in de voorgeschiedenis. Hij gebruikte geen medicatie. Hij was reeds jaren geleden met roken gestopt en gebruikte twee eenheden alcohol per dag. Hij gebruikte geen drugs. Een broer had op latere leeftijd epilepsie gekregen maar verder kwam epilepsie niet in de familie voor. Patiënt was gehuwd en had een dochter. Hij was strategisch adviseur en coach geweest, maar was inmiddels gepensioneerd.

Beloop

In het verwijzende ziekenhuis was er tweemaal een MRI-cerebrum verricht die geringe wittestofafwijkingen zonder verdere klinische betekenis toonde. Er was tweemaal een EEG verricht, eenmaal werd er links-frontotemporale bijmenging van tragere hersenactiviteit gezien (focale afwijking/lokale functiestoornis) maar geen scherp gevormde epileptiforme ontladingen. Een langdurig 24-uurs-EEG in Kempenhaeghe toonde een opvallende scherpe golf-langzame golfconfiguratie, maar dit was onvoldoende afwijkend om de diagnose epilepsie te kunnen stellen. Een later routine-EEG dat verricht werd kort na een mogelijke *blackout* vertoonde geen afwijkingen. Auto-immunantistoffen waren negatief. Twee neuropsychologische onderzoeken toonde gemiddelde tot zeer hoge prestaties en een ongestoord cognitief functioneringsprofiel.

Bespreking

Bij patiënt werd de diagnose *transient epileptic amnesia* (TEA) gesteld. Dit is een bijzonder vorm van temporaalkwabepi-

lepsie die voornamelijk voorkomt op oudere leeftijd (ouder dan 50 jaar) waarbij er herhaaldelijk aanvallen van voorbijgaand geheugenverlies kunnen optreden. Dit geheugenverlies kan anterograad zijn, waarbij patiënten geen nieuwe informatie kunnen opslaan en regelmatig steeds dezelfde vragen blijven herhalen of retrograad, waarbij zij reeds opgeslagen herinneringen niet meer kunnen terughalen. Ook een combinatie van voorbijgaand anterograad en retrograad geheugenverlies kan optreden. Opvallend is dat deze aanvallen van geheugenverlies vaak optreden in de ochtend (70%) net zoals bij de hier besproken casus (Thissen et al., 2017).

Anamnestic kan bij het optreden van aanvalsgewijs geheugenverlies TEA vaak goed onderscheiden worden van andere oorzaken, zoals bijvoorbeeld *transient global amnesia* (TGA) dan wel psychogene niet-epileptische aanvallen met een functionele amnesie. TGA komt ook voornamelijk voor bij patiënten van oudere leeftijd en wordt gekenmerkt door episode van zeer uitgesproken anterograad geheugenverlies en wisselend retrograad geheugenverlies. Een dergelijke episode duurt echter vaak langer dan bij TEA (typisch vier tot zes uur versus minder dan één uur bij TEA) en treedt veel minder vaak op (Thissen et al., 2017). Bij ongeveer 75% van de patiënten met TGA is er zelfs sprake van maar een enkele episode (Sander et al., 2023). Bij functioneel geheugenverlies in het kader van psychogene niet-epileptische aanvallen staat retrograde amnesie meestal op de voorgrond met bijvoorbeeld ook verlies van de persoonlijke identiteit.

Interessant is dat bij TEA naast de aanvalsgewijze verschijnselen ook chronische geheugenklachten kunnen optreden en dat deze zelfs op de voorgrond kunnen staan. Zo werd in een cohort van patiënten met TEA 50% eerst naar een geheugencentrum verwezen. De chronische geheugenklachten betreffen voornamelijk het episodisch geheugen voor persoonlijke gebeurtenissen (bijvoorbeeld een vakantie in Amerika) en niet zozeer opgeslagen feitenkennis. Vaak kunnen zij bij een neuropsychologisch onderzoek niet geobjectiveerd worden. Meestal is, net zoals in bovenstaande casus, het neuropsychologisch onderzoek slechts normaal tot licht gestoord. Mogelijkerwijs wordt tijdens het neuropsychologisch onderzoek het langetermijngeheugen na een te korte periode getest (30 minuten na opslaan van informatie), terwijl er aanwijzingen zijn dat bij patiënten met TEA nieuw aangemaakte informatie pas na een periode van drie uur tot zes weken weer uit het geheugen verdwijnt (Thissen et al., 2017). Neuropsychologisch onderzoek volgens een aangepast protocol waarbij het geheugen ook op langere termijn (bijvoorbeeld een week na de opslag van informatie) wordt getest, kan dan bijdragen aan het stellen van de diagnose (Baker et al., 2021).

Er kan aan *transient epileptic amnesia* worden gedacht bij terugkerende episodes van voorbijgaand geheugenverlies,

voornamelijk als die bij het ontwaken optreden, kortdurend zijn (minder dan één uur, maar er zijn uitzonderingen), en als er klinische aanwijzingen zijn voor een epileptische aanval zoals smakken van de lippen of een gevoel van déjà vu. Als er daarbij ook chronische autobiografische geheugenstoornissen aanwezig zijn, kan dit een ondersteunend gegeven zijn (Ramanan et al., 2019).

Daarnaast kan het interictale EEG bij TEA erg behulpzaam zijn. Hoewel een standaard routine-EEG in ongeveer 30-43% van de patiënten geen afwijkingen toont, is een EEG na slaapdeprivatie in 96% afwijkend. De epileptiforme afwijkingen worden dan voornamelijk gedurende de slaap geregistreerd en zijn temporaal gelokaliseerd (Thissen et al., 2017). In een retrospectieve *case series* werd bij 100% van de patiënten met TEA bij wie langdurige EEG-registratie (langer dan 24 uur) was toegepast epileptiforme afwijkingen gevonden (Ramanan et al., 2019). Indien er, zoals in deze casus, na herhaaldelijke registratie van het EEG geen epileptiforme activiteit wordt vastgesteld, maar er wel een sterke klinische verdenking op TEA is, kan worden besloten tot een pragmatische behandeling met anti-aanvalsmedicatie (Ramanan et al., 2019). TEA is een goed behandelbare vorm van epilepsie waarbij 73-96% van de patiënten aanvalsvrij worden onder monotherapie. Indien de epilepsie onder controle komt, stabiliseren de chronische geheugenklachten of verbeteren ze juist (Thissen et al., 2017).

Conclusie

TEA is een dankbare diagnose om te stellen, omdat het een goed behandelbare vorm van epilepsie betreft waarbij aanvalsvrijheid vaak relatief eenvoudig bereikt wordt. Na starten van de behandeling kunnen niet alleen de aanvalsgewijze maar ook de chronische geheugenklachten verbeteren. Bovendien zijn patiënten, zoals in deze casus, vaak erg opgelucht dat hun (chronische) geheugenklachten niet worden veroorzaakt door dementie.

Referenties

- Baker J, Savage S, Milton F et al. (2021). The syndrome of transient epileptic amnesia: a combined series of 115 cases and literature review. *Brain Commun.* 3(2).fcab038.
- Ramanan VK, Morris KA, Graff-Radford J et al. (2019) Transient epileptic amnesia: a treatable cause of spells associated with persistent cognitive symptoms. *Frontiers in Neurology.* doi: 10.3389/fneur.2019.00939
- Sander D, Bartsch T, Connolly F et al. (2023) Guideline “Transient Global Amnesia (TGA)” of the German Society of Neurology (Deutsche Gesellschaft für die Neurologie): S1-guideline. *Neurological Research and Practice.* 5(15):1-8
- Thissen S, Vlooswijk MCG, Hendriks MPH et al. (2017) ‘Transient epileptic amnesia’: een casus en literatuuroverzicht. *Tijdschr Neurol Neurochir.*118(3):94-100

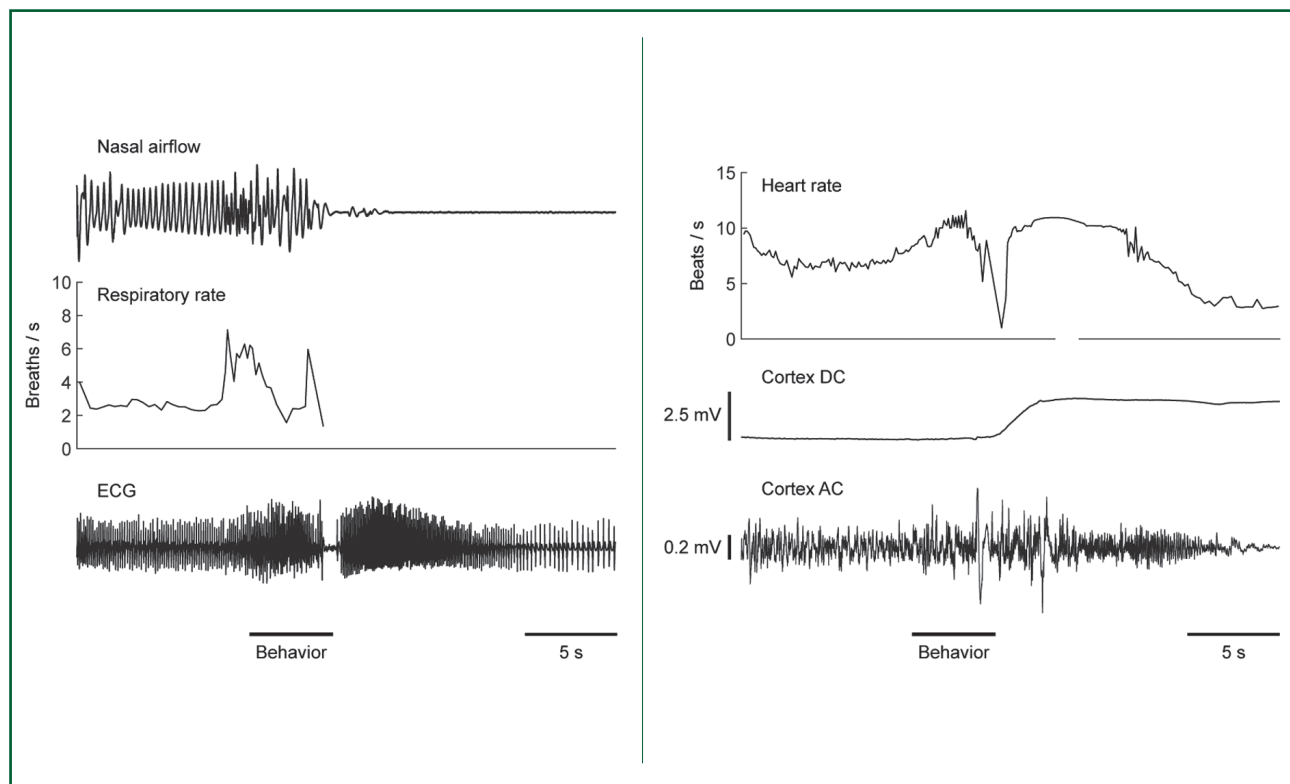
Massale depolarisatie in de hersenstam: een mechanisme voor levensbedreigende apneu

Apneus komen regelmatig voor bij jonge kinderen, maar zijn over het algemeen zelflimiterend en niet schadelijk. Respiratoire problematiek speelt mogelijk echter ook een rol in onverwachte dood op de kinderleeftijd. In deze bijdrage een verslag van recent translationeel onderzoek in relatie met een casus van een kind met levensbedreigende apneu, welke veroorzaakt bleken te worden door een genetische mutatie welke de hersenstam ontvankelijk maakt voor massale depolarisatie.

Plotse dood op de kinderleeftijd

Een aanzienlijk deel van de mortaliteit onder kinderen kan worden toegeschreven aan plotse onverwachte dood op de kinderleeftijd, of SUDP (sudden unexpected death

in pediatrics) – waartoe ook het bekendere “wiegendood” (SIDS; sudden infant death syndrome) behoort. Ondanks dat er onder het algemene publiek bekendheid is over het bestaan van SIDS, bijvoorbeeld dankzij de ‘Back to Sleep’



Figuur 1: Voorbeeld van ademhalings-, hart- en hersenactiviteit in een muis met de betreffende mutatie (*Scn1a*^{L263V}) tijdens de fatale apneu. De apneu trad tegelijkertijd op met een negatieve deflectie in het **direct current** (DC) potentiaal in de medulla oblongata, wat duidde op lokale neuronale depolarisatie. Hoewel dit initieel gepaard ging met een vertraagde hartslag (heart rate), herstelde deze zich tijdelijk, terwijl de apneu voortduurde. Dit komt overeen met het feit dat de medulla oblongata een ‘sine qua non’ is voor het ademhalingsritme, in tegenstelling tot het hartritme. Merk op dat er later tevens een negatieve DC deflectie optrad in de cortex, veroorzaakt door aanhoudende hypoxie. Figuur overgenomen van Figuur 3A in “Brainstem depolarization–induced lethal apnea associated with gain-of-function *SCN1A*L263V is prevented by sodium channel blockade”, door Jansen et al., 2024, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(14), e2309000121 (<https://doi.org/10.1073/pnas.2309000121>). Copyright 2024 door de National Academy of Sciences of the United States of America.

campagne in de Verenigde Staten in de jaren negentig van de vorige eeuw, zijn er sinds die tijd weinig nieuwe pathofysiologische inzichten verkregen. Vaak wordt SIDS beschouwt als een slaap-gerelateerde verstikking, terwijl dit in veel gevallen onvoldoende verklaring geeft (Goldstein et al., 2022). Wel is er toenemend bewijs voor epilepsie-gerelateerde afwijkingen in SUDP, waaronder neuropathologisch bewijs (bilaminatie van de hippocampale gyrus dentatus) (Kinney et al., 2015), maar ook genetisch bewijs. Zo rapporteren diverse studies varianten in het *SCN1A* gen, bekend van meerdere epilepsiesyndromen, in SIDS (e.g. Brownstein et al., 2018) en SUDP (e.g. Koh et al., 2022).

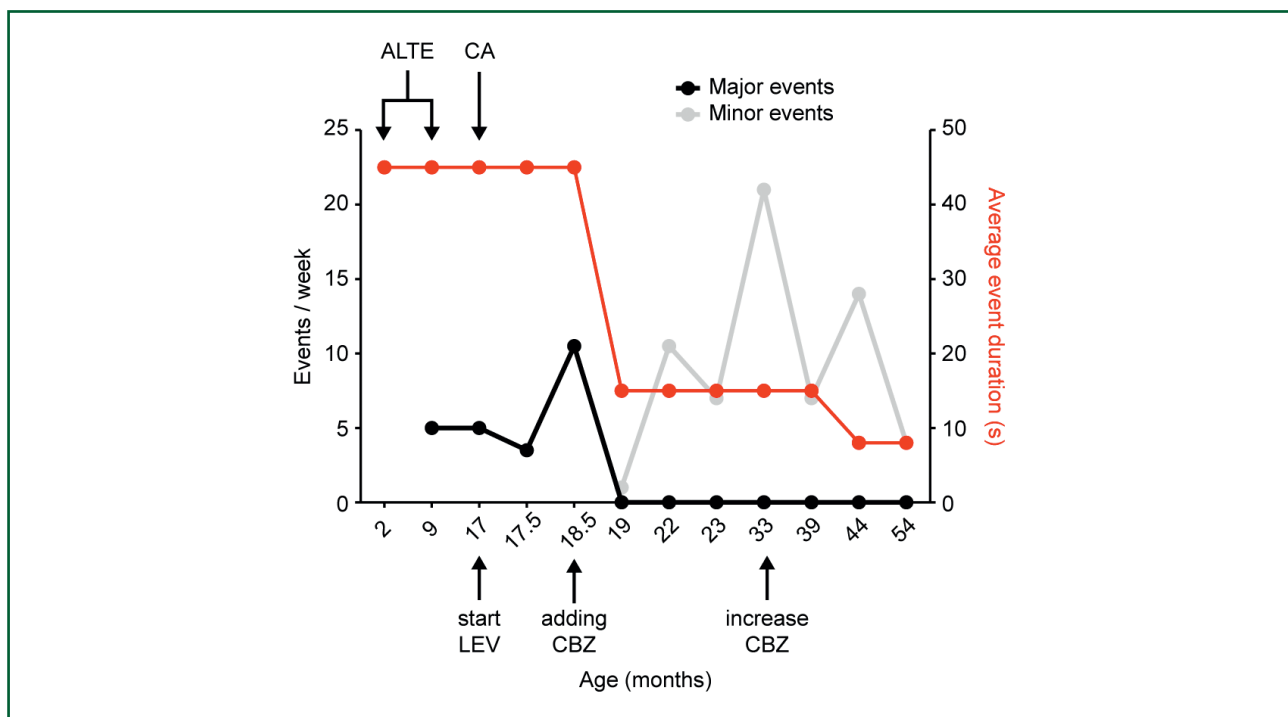
Een kind met levensgevaarlijke apneus

Recent hebben wij een studie gepubliceerd waarin we de casus beschrijven van een kind wat zich presenteerde met plotse apneus, welke in meerdere gevallen levensgevaarlijk bleken en leidden tot een reanimatietoestand en hypoxisch-ischemische schade (Jansen et al., 2024). Het kind bleek drager te zijn van een homozygote mutatie in het *SCN1A* gen, waarbij het betreffende allel (L263V) reeds beschreven was als oorzaak van familiale hemiplegische migraine, wat inderdaad gediagnostiseerd was in meerdere heterozygote dragers in de familie. Het kind maakte anderszins

een goede ontwikkeling door, en (video-)EEG, ECG en cardiale echografie toonden geen aanwijzingen voor epilepsie of cardiale afwijkingen.

Translatie naar een muismodel

In een recentelijk ontwikkeld muismodel werd in de onderzoeksgroep van Arn van den Maagdenberg (Leids Universitair Medisch Centrum) reeds dezelfde mutatie in het *Scn1a* gen geïntroduceerd. Deze dieren hadden een korte levensverwachting, wat eveneens bleek te worden veroorzaakt door een spontane plotse apneu. Ook in deze dieren werden geen aanwijzingen voor epilepsie of cardiale afwijkingen gevonden, en werd een fatale afloop voorkomen door tijdig na de start van de apneu mechanische beademing te starten. Uit *local field recordings* in de hersenstam van deze dieren bleek dat ten tijde van de apneu een omvangrijke neuronale depolarisatie optrad (figuur 1), waarbij ook de ventrolaterale medulla oblongata betrokken was. Dit gebied in de hersenstam was van bijzondere interesse, omdat hierin de *pacemaker* voor het ademhalingsritme gelegen is. Aangezien de neuronale depolarisatie direct gevolgd werd door een periode van neuronale inactiviteit, verklaarde de betrokkenheid van dit hersengebied het ontstaan van de apneu in het muismodel.



Figuur 2: Frequentie en duur van apneus in de klinische casus. Ernstige apneu episodien leidden initeel tot apparent **life-threatening events** (ALTE) en hartstilstand (cardiac arrest, CA). Levetiracetam (LEV) monotherapie had weinig tot geen effect op de duur van de apneu (in rood). Toevoeging van carbamazepine (CBZ) leidde tot een vermindering in de duur (en derhalve ernst) van de apneu. Manuele resuscitatie, verricht gedurende een meerderheid van de ernstige apneus (**major events**), was niet meer nodig sinds het starten van carbamazepine. Opgemerkt moet worden dat de toename in het aantal milde apneus (**minor events**) waarschijnlijk werd veroorzaakt door een betere rapportage van dergelijke episodien (in de afwezigheid van ernstige episodien). Figuur overgenomen van Figuur 1D in "Brainstem depolarization–induced lethal apnea associated with gain-of-function *SCN1A*L263V is prevented by sodium channel blockade", door Jansen et al., 2024, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 121(14), e2309000121 (<https://doi.org/10.1073/pnas.2309000121>). Copyright 2024 door de National Academy of Sciences of the United States of America.

Voorkom levensgevaarlijke apneus!

Vervolgexperimenten in getransfecteerde cellen toonde dat de effecten van de *SCN1A* mutatie konden worden verminderd door natriumkanal-blokkerende medicatie, waaronder carbamazepine. Het toedienen van deze medicatie in het diermodel leidde tot preventie van de massale depolarisatie in de hersenstam, met als gevolg preventie van de apneu en een sterke verbetering in de overleving van de dieren. Eenzelfde gunstig effect werd waargenomen in de klinische casus: toediening van carbamazepine leidde tot een forse vermindering in de duur van de apneu, waarna geen levensgevaarlijke apneus meer zijn opgetreden (figuur 2).

Conclusie

Gezien het toenemende bewijs voor genetische factoren in SIDS/SUDP, waaronder het *SCN1A* gen, denken wij middels deze translationele studie een belangrijke bijdrage te hebben geleverd aan dit onderzoeksveld.

Referenties

- Goldstein RD, Kinney HC, Guttmacher AE. (2022) Only Halfway There with Sudden Infant Death Syndrome *N Engl J Med.* 19;386:1873-1875.
- Kinney HC, Cryan JB, Haynes RL, et al. (2015) Dentate gyrus abnormalities in sudden unexplained death in infants: morphological marker of underlying brain vulnerability *Acta Neuropathol.*;129:65-80.
- Brownstein CA, Goldstein RD, Thompson CH, et al. (2018) *SCN1A* variants associated with sudden infant death syndrome *Epilepsia*;59:e56-e62.
- Koh HY, Haghighi A, Keywan C, et al. (2022) Genetic Determinants of Sudden Unexpected Death in Pediatrics *Genet Med.*;24:839-850.
- Jansen NA, Cestele S, Marco SS, et al. (2024) Brainstem depolarization-induced lethal apnea associated with gain-of-function *SCN1A(L263V)* is prevented by sodium channel blockade *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 2:121:e2309000121.

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.

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Registreren Inloggen

[HUIDIG NUMMER](#)
[ARCHIEVEN](#)
[NIEUWSBERICHTEN](#)
[OVER](#)

[Q ZOEK](#)

Over dit tijdschrift

'Epilepsie, periodiek voor professionals' is het kwartaalblad van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Nederlandse afdeling van de 'International League Against Epilepsy'.

[ARTIKEL INDIENEN](#)

Ervaringen met cenobamaat, twee jaar na introductie in Nederland

Cenobamaat is een anti-aanvalsmedicijn dat sinds april 2022 beschikbaar is voor patiënten in Nederland met een medicatieresistente focale epilepsie. Een medicijn met de ambitieuze merknaam Ontozry (met een beetje fantasie te vertalen naar ‘on to zero seizures’). Maakt het zijn imago waar? In deze bijdrage een uiteenzetting van de recente literatuur en ervaringen binnen de tertiaire setting van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland.

Achtergrond

Een medicijn heeft een duale werking, als gevolg van:

1. blokkade van spanningsafhankelijke natriumkanalen middels het versnellen van de kanaalactivatie en minder ‘lekkage’ van natrium na repolarisatie;
2. een positieve, allosterische modulatie van GABA-A-receptoren (allosterisch betekent dat het medicijn de affiniteit verhoogt door een aanpassing van de receptor buiten de actieve plaats om).

In deze bijdrage worden de maatregelen ten aanzien van het gebruik van co-medicatie besproken. Voor een volledig overzicht van voorzorgsmaatregelen, bijwerkingen en uitzonderingen wordt verwezen naar de informatie van de European Medicine Agency (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_en.pdf).

Voor meer informatie over de kenmerken en de internationaal uitgevoerde trials in aanloop naar de registratie verwijs ik naar het artikel wat in 2022 verscheen in dit tijdschrift ‘Cenobamaat: nieuwkomer binnen de anti-aanvalsmedicatie’ (Gefferie et al., 2022).

Methoden

Onder de neurologen van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) is een vragenlijst verspreid om de ervaringen binnen een tertiair centrum te verzamelen. Vanwege de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) is het niet mogelijk om een compleet en gedetailleerd cohort te verzamelen en te analyseren van patiënten wiens gegevens zijn opgenomen in het Elektronisch Patiënten Dossier (EPD). Additioneel is literatuur verkregen via Pubmed, met de zoekterm ‘cenobamate’.

Ervaringen tot nu toe

Na ervaring te hebben opgedaan in een selecte groep epilepsiepatiënten, neemt de populariteit van cenobamaat toe,

en daarmee de frequentie van voorschrijven. Momenteel wordt dit medicijn in intercollegiaal overleg van de neurologen van SEIN laagdrempelig benoemd als optie voor patiënten met een medicatieresistente focale epilepsie. Zoals bekend is er sprake van medicatieresistente epilepsie als twee adequaat gedoseerde medicijnen niet tot aanvalsccontrole hebben geleid.

De ervaring binnen SEIN is dat de verworven aanvalsccontrole dankzij cenobamaat vaak verbeterd (bij ca. 50% van de patiënten) en in sommige gevallen worden patiënten zelfs aanvalsvrij. Dit is indrukwekkend, want het gaat om een patiëntencategorie met een medicatiegeschiedenis van meer dan vijf middelen. Bij andere patiënten verdwijnen tonisch-clonische aanvallen en persisteren alleen de focale aanvallen. Ook zijn er meldingen van een afname van de intensiteit van de aanvallen. Er zijn meerdere gevallen in de eigen praktijk en literatuur waarbij een dosering van 100-150mg cenobamaat per dag volstaat (Novitskaya et al., 2024). Uiteraard is er ook een groep patiënten waarbij het medicijn niet aanslaat.

Real world data

Voor *real world* data verwijs ik naar enkele studies met patiënten die representatief zijn voor de patiëntenpopulatie bij epilepsie-expertisecentra. Dit zijn patiënten met een voorgeschiedenis van meer dan zes soorten anti-aanvalscmedicatie, huidige polyfarmacie en in sommige gevallen aangevuld met implantatie van een Nervus Vagus Stimulator en/of epilepsiechirurgie. In een cohort van 57 patiënten werd een aanvalscreductie van minimaal 50% bereikt bij 40 van de 57 patiënten, en raakten drie patiënten zelfs geheel aanvalsvrij (Peña-Ceballos et al., 2023). In een vergelijkbaar cohort werd 50% aanvalscreductie van focale aanvallen gezien bij iets meer dan de helft van de patiënten, en bij 66% een relevante afname van tonisch-clonische aanvallen (Beltrán-Corbellini et al., 2023). Data van rele-

vante *randomised controlled trials* zijn in 2022 reeds uitgebreid beschreven in dit tijdschrift (Gefferie et al, 2022). De *follow-up* na 24 maanden van patiënten die deelnemen aan de open-label extensie fase van één van deze trials toont aan dat de verworven aanvalscntrole aanhoudt bij 70-86% van de patiënten, zelfs na afbouw van co-medicatie (Aboumatar et al., 2024).

Adviezen voor co-medicatie

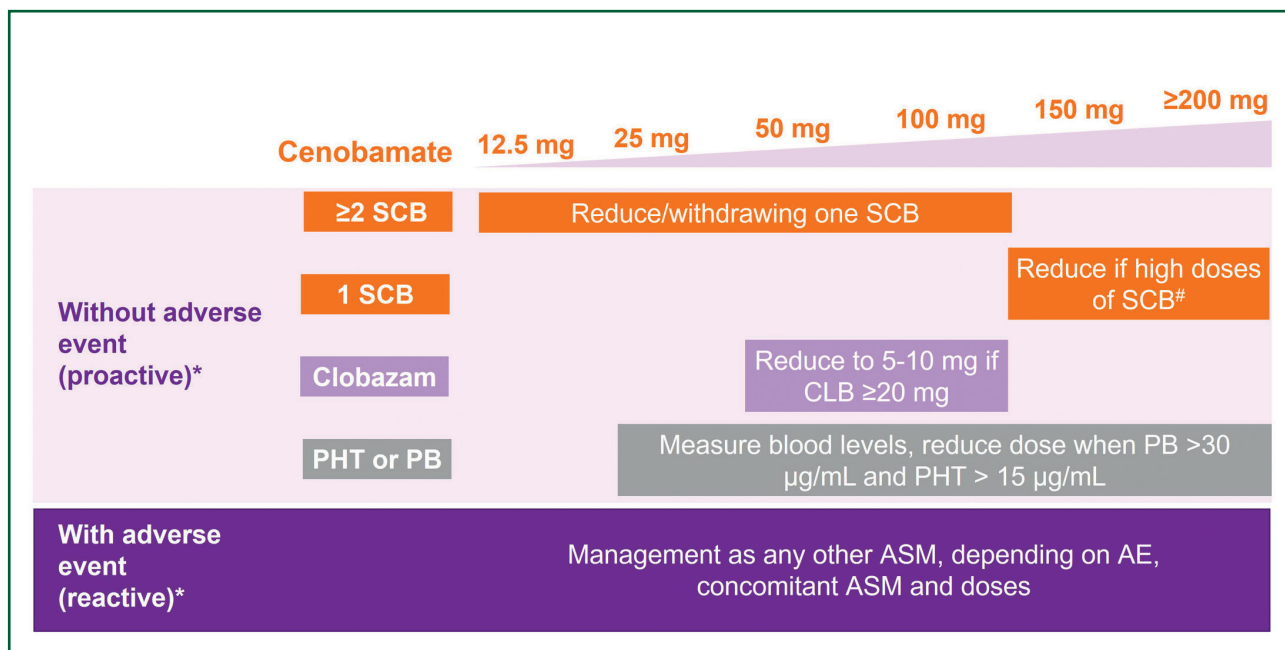
De spiegel van cenobamaat lijkt niet beïnvloed te worden door co-medicatie. Daarentegen beïnvloedt cenobamaat het metabolisme van andere medicatie door CYP3A4, CYP2B (verlaagde blootstelling), CYP2C19 (verhoogde blootstelling) en OAT3 transporters (verhoogde blootstelling). Dit kan leiden tot afwijkende spiegels van co-medicatie en/of klinische bijwerkingen. In de praktijk worden de meeste bijwerkingen ervaren door patiënten die reeds een (hoog gedoseerde) natriumkanaalblokker en/of benzodiazepinen gebruiken. Fenytoïne, fenobarbital en clobazam als co-medicatie verdienen extra aandacht, waarvoor spiegelbepalingen voor en tijdens titratie worden geadviseerd. Bijwerkingen treden vaak al op bij de eerste stappen van het titratieschema. Vanwege deze bijwerkingen zal rond opbouw van cenobamaat deze co-medicatie afgebouwd moeten worden. Uitsluitend langzamer titreren van cenobamaat lijkt onvoldoende effectief te zijn. Adviezen over hoe om te gaan met bijwerkingen en co-medicatie worden samengevat in een recent gepubliceerd consensus artikel van Carreno et al. (2024) (figuur 1). Variaties hierop zijn

in 2022 gepubliceerd (Smith et al., 2022, Villani et al., 2022).

Afbouw van een deel van de co-medicatie is goed mogelijk voor de meeste patiënten bij wie cenobamaat bijdraagt in de aanvalscntrole. Het doel is polyfarmacie zoveel mogelijk te beperken. Voor meerdere patiënten binnen Nederland wordt het zelfs *off-label* als monotherapie voorgeschreven, iets wat in de Verenigde Staten reeds in de richtlijn genoemd wordt. Als aanvallen toenemen na afbouw van co-medicatie kan cenobamaat verder opgehoogd worden in dosering, vandaar het advies niet direct naar de hoogste dosering van 400mg op te titreren.

Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn hoofdpijn (meestal passagère van aard), vermoeidheid (tot somnolentie aan toe) en verschijnselen als duizeligheid, dubbelzien en ataxie. Deze symptomen zijn meestal te verhelpen door co-medicatie af te bouwen, zoals bij cerebellaire verschijnselen natriumkanaalblokkers en bij vermoeidheid/somnolentie benzodiazepinen. Indien verlagen van de dosering van benzodiazepinen onvoldoende verlichting brengt bij vermoeidheidsklachten/somnolentie, of niet goed mogelijk lijkt, kan het ook helpen om de dosering van co-medicatie zoals levetiracetam/brivaracetam en anders topiramaat of valproïnezuur te verlagen. Darmklachten zoals obstipatie worden ook gemeld. Een subanalyse van de grotere clinical trials tot zeven jaar *follow-up*



Figuur 1: Samenvatting van aanbevelingen ten aanzien van co-medicatie voor en tijdens titratie van cenobamaat. # carbamazepine >800mg/dag, oxcarbazepine >900mg/dag, lacosamide >300mg/dag en lamotrigine >300mg/dag (figuur overgenomen uit Carreno et al. 2024).

*individueel te bepalen want afhankelijk van type co-medicatie, doseringen, spiegels, aanvalstype, frequentie en impact van de aanvallen. [AE: adverse events; ASM: anti-aanvalsmedicatie, CLB: clobazam, PB: fenobarbital, PHT: fenytoïne, SCB(s): natriumkanaalblokker(s)].

beschrijven lage percentages van cognitieve stoornissen en psychiatrische klachten, waarbij er geen verschil lijkt te zijn met placebo (Krauss et al., 2024). Door de neurologen bij SEIN worden stemmingsstoornissen wel met enige regelmaat benoemd, met name somberheid komt voor, psychotische ontregelingen zijn binnen SEIN nog niet waargenomen. Stoppen met cenobamaat lijkt dan de enige remedie, wat in sommige gevallen een lastige keuze is als patiënten wel aanvalsvrij zijn geworden. Wat meer zeldzame bijwerkingen die bij collega's gemeld zijn: een derdegraads nystagmus, huidafwijkingen, natte wonden, vieze smaak in de mond en een patiënt met een continue droge mond.

Cenobamaat staken

Eén op de tien patiënten stopt met het gebruik van cenobamaat, vanwege onacceptabele bijwerkingen (43%) en/of het uitblijven van enig positief effect bij een dosis van 200mg per dag (39%) (Makridis et al., 2023). Binnen SEIN lijkt het percentage patiënten dat stopt hoger te liggen: ongeveer drie op de tien patiënten. Afbouw van cenobamaat kan met 50mg per week.

Plaatsbepaling

In de richtlijn epilepsie (<https://www.neurologie.nl/richtlijn/epilepsie/>) wordt cenobamaat als adjuvante behandeling genoemd en zowel neurologen in de tweede als derde lijn zijn bevoegd om het voor te schrijven. Maar het middel wordt momenteel overwegend in de derdelijns centra voorgeschreven. In de praktijk wordt cenobamaat nu nog niet als het derde middel in rij gezien, tenzij de epilepsie als zeer hardnekkig ingeschaald wordt, bijvoorbeeld bij focale epilepsie door een structurele laesie. Redenen waarom cenobamaat nog niet zo hoog in de ranglijst staat zijn waarschijnlijk de relatieve onbekendheid vergeleken met medicijnen die al langer beschikbaar zijn en zorgen over interacties met co-medicatie. De interacties met co-medicatie leiden ertoe dat patiënten door de toegenomen totale hoeveelheid medicatie vaker wel dan niet bijwerkingen ervaren tijdens het instellen van de medicatie. Deze bijwerkingen variëren qua ernst en dragen er aan bij dat de begeleiding van de patiënt tijdens het instellen op cenobamaat veel tijd van de zorgverlener vraagt.

Gelet op de positieve ervaringen qua aanvalscntrole in patiëntgroepen met een uitgebreide medicatiehistorie, is het de verwachting dat het middel voor patiënten met een

minder lastig behandelbare vorm van focale epilepsie ook effectief kan zijn. Bij minder co-medicatie treden er waarschijnlijk ook minder bijwerkingen op. Uiteraard moet uit vergelijkend onderzoek nog blijken of cenobamaat beter is in aanvalscntrole dan andere anti-aanvalsmedicijnen, die in generieke vorm beschikbaar zijn en minder kostbaar zijn. Een studie vergeleek de kostenbesparingen binnen een levensduur en QALY (*quality-adjusted life-year*) bij gebruik van cenobamaat met brivaracetam, eslicarbazepine, lacosamide en perampanel bij patiënten geregistreerd bij de NHS (*UK National Health Service*). Cenobamaat gaf een afname van zorgkosten en toename van QALY vergeleken met de andere anti-aanvalsmedicijnen (Laskier et al., 2023).

Cenobamaat in specifieke populaties

Vanwege het relatief hoge percentage medicatieresistente epilepsie bij patiënten met een verstandelijke beperking en focale epilepsie zou cenobamaat ook voor deze patiënten overwogen moeten worden. Kleine retrospectieve studies beschrijven een toegevoegde waarde vergelijkbaar met patiënten zonder verstandelijke beperking (Connor et al., 2022; Friedo et al., 2023). Helaas is dit een extra kwetsbare groep qua bijwerkingen (inclusief gedragsontregelingen) en de interpretatie hiervan kan ingewikkeld zijn, waardoor de motivatie om het een kans te geven lager lijkt te zijn. Momenteel wordt gewerkt aan een studieopzet om dit nader te onderzoeken binnen de epilepsiecentra in Nederland.

Voor patiënten met aanhoudende epileptische aanvallen na een doorgemaakte auto-immunencefalitis is anti-aanvalsmedicatie met een natriumkanaalblokkerende werking de behandeling van voorkeur en cenobamaat valt binnen deze categorie. In een kleine studie met acht patiënten met een anti-GAD65 geassocieerde focale epilepsie leek cenobamaat zeer effectief, met een toegevoegd effect van clobazam (Serrano-Castro et al., 2023).

Randomized controlled trials gericht op cenobamaat voor de pediatrische populatie worden nu uitgevoerd in de Verenigde Staten, maar zijn niet afgerond. Er zijn enkele casus beschreven bij tieners waar de benodigde onderhoudsdosering lager is dan bij volwassenen (Makridis et al., 2023). Hetzelfde geldt voor patiënten met een genetisch gegeneraliseerde epilepsie of een ongeclassificeerde epilepsie; de studies hiernaar zijn nog gaande. Wel is er

enige praktijkervaring binnen en buiten SEIN: ook patiënten met deze vormen van epilepsie lijken er baat bij te hebben (Agashe et al., 2023).

Praktische aanbevelingen

Cenobamaat kan leiden tot een significante aanvalsreductie voor patiënten met een medicatieresistente focale epilepsie. Voorlichting over mogelijke bijwerkingen (passend bij de door de patiënt gebruikte co-medicatie) en regelmatig contact tijdens titratie zijn belangrijk om adherentie te bevorderen. In figuur zijn algemene adviezen voor het aanpassen van co-medicatie weergegeven.

Overige praktische aanbevelingen zijn:

- Inname van cenobamaat voor het slapen gaan beperkt somnolentie als bijwerking.
- Titreer in stappen van twee weken tot 200mg per dag (of lager als aanvalsvrijheid eerder bereikt wordt) en bouw vervolgens co-medicatie (deels) af. Een eventuele toename van aanvallen kan dan behandeld worden met het verder ophogen van cenobamaat.
- Bepalingen van spiegels voor en tijdens opbouw zijn met name nuttig voor fenytoïne, fenobarbital en desmethyl-clobazam om een stijging van de spiegel tijdig te kunnen herkennen.
- Start cenobamaat bij voorkeur niet bij patiënten die parallel in een traject voor epilepsiechirurgie geanalyseerd worden. De lange halfwaardetijd compliceert aanvalsprovocatie.
- Cenobamaat wordt niet in alle doseringen vergoed door de zorgverzekeraar. Wijs patiënten op de mogelijkheid gebruik te maken van de terugbetalingsregeling; <https://www.terugbetaalregeling.nl/>.

Referenties

- Aboumatar S, Ferrari L, Stern S et al. (2024) Reductions in concomitant antiseizure medication drug load during adjunctive cenobamate therapy: Post-hoc analysis of a subset of patients from a phase 3, multicenter, open-label study. *Epilepsy Res.* doi: 10.1016/j.epilepsy-res.2024.107306.
- Agashe S, Worrell G, Britton J et al. (2023), Cenobamate in Generalized Epilepsy and Combined Generalized and Focal Epilepsy. *Neurol Clin Pract.* doi: 10.1212/CPJ.0000000000200133.
- Beltrán-Corbellini Á, Romeral-Jiménez M, Mayo P et al (2023) Cenobamate in patients with highly refractory focal epilepsy: A retrospective real-world study. *Seizure.* doi: 10.1016/j.seizure.2023.07.026.
- Carreno N, Gil-Nagel A, Serratosa JM et al. (2024) Spanish consensus on the management of concomitant antiseizure medications when using cenobamate in adults with drug resistant focal seizures. *Epilepsia open.*
- Connor GS, Williamson A. (2022) Effectiveness and safety of adjunctive cenobamate for focal seizures in adults

- with developmental disability treated in clinical practice. *Epilepsy Behav Rep.* doi: 10.1016/j.ebr.2022. 100533
- Friedo AL, Greshake B, Makridis KL et al. (2023) Cenobamate significantly improves seizure control in intellectually disabled patients with drug-resistant epilepsy and allows drug load reduction. *Front Neurol.* doi: 10.3389/fneur.2023.1209487.
- Gefferie S, Thijs R, Visser G, van Thuijl H. (2022). Cenobamaat: nieuwkomer binnen de anti-aanvalsmedicatie. *Epilepsie, Periodiek Voor Professionals*, 21(1), 6–9. <https://doi.org/10.54160/epilepsie.11760>
- Krauss GL, Chung SS, Ferrari L et al. (2024) Cognitive and psychiatric adverse events during adjunctive cenobamate treatment in phase 2 and phase 3 clinical studies. *Epilepsy Behav.*:109605. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109605.
- Laskier V, Agyei-Kyeremateng KK, Eddy AE et al. (2023) Cost-effectiveness of cenobamate for focal seizures in people with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* doi: 10.1111/epi.17506.
- Makridis KL, Kaindl AM. (2023) Real-world experience with cenobamate: A systematic review and meta-analysis. *Seizure.* doi: 10.1016/j.seizure.2023.09.006.
- Novitskaya Y, Schütz E, Metternich B et al. (2024) Add-on treatment with cenobamate is already effective at low doses in refractory focal epilepsy: A prospective observational study. *Epilepsia.* doi: 10.1111/epi.17874.
- Peña-Ceballos J, Moloney PB, Munteanu T, et al. (2023) Adjunctive cenobamate in highly active and ultra-refractory focal epilepsy: A “real-world” retrospective study. *Epilepsia.* doi: 10.1111/epi.17549.
- Serrano-Castro PJ, Rodríguez-Uranga JJ, Cabezudo-García P et al. (2023), Cenobamate and Clobazam Combination as Personalized Medicine in Autoimmune-Associated Epilepsy With Anti-Gad65 Antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 22;10(6):e200151. doi: 10.1212/NXI.0000000000200151.
- Smith MC, Klein P, Krauss GL et al (2022). Dose adjustment of concomitant antiseizure medications during cenobamate treatment: expert opinion consensus recommendations. *Neurol Ther.* 11(4):1705-1720. doi: 10.1007/s40120-022-00400-5.
- Villani F, Cianci V, Bonaventura C et al. (2022) Use of cenobamate for the treatment of focal epilepsy: an Italian expert opinion paper. *Expert Rev Neurother*; 22(11-12):935-940. doi:

Disclaimer

De auteur heeft vergoedingen ontvangen voor deelname aan de adviesraad van, en het spreken bij een webinar gesponsord door Angelini Pharma. Deze bedragen zijn gestort op een rekening van de werkgever. Een deel van de referenties gebruikt voor dit artikel betreft door Angelini Pharma gesponsord onderzoek.



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!



Kijk voor meer informatie op 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: Eline van Hugte (eline.vanhugte@radboudumc.nl), Moleculaire Neurofysiologie, Humane Genetica, Radboudumc, Nijmegen.

Patiënt-specifieke neuronale netwerken als modelsysteem voor Dravet syndroom

Op vrijdag 5 juli 2024 zal Eline van Hugte aan de Radboud Universiteit haar proefschrift getiteld *Exploring the equilibrium between seizure and synchrony, neuronal network development in health and disease*¹ verdedigen. Zij onderzocht de netwerk ontwikkeling van neuronale ontwikkelingsstoornissen met als primaire focus het Dravet syndroom. Het doel van dit onderzoek was om specifiek te begrijpen hoe excitatoire en inhibitoire neuronen bijdragen aan dit syndroom. Verder werd getest of patiënt-specifieke *in vitro* neuronale netwerken kunnen bijdragen aan een op maat gemaakte therapie strategie, door medicijnen te testen buiten de patiënt om.

Dravet Syndroom (DS) is een ernstige ontwikkelings- en epileptische encefalopathie die vaak gediagnosticeerd wordt voor het eerste levensjaar. Patiënten met DS hebben moeilijk te behandelen epilepsie, soms uitgelokt door temperatuurverhogingen, in combinatie met andere neurologische en ontwikkelingsstoornissen. In 80% van de gevallen is de oorzaak van DS een *de novo* variant in het *SCN1A* gen (coderend voor het natriumkanal $\text{Na}_v1.1$). Er is sprake van een zeer hoge genetische variabiliteit, aangezien meer dan 1200 verschillende *SCN1A* varianten beschreven zijn die kunnen leiden tot een vorm van DS. Daarnaast is het syndroom ook klinisch heterogeen, sommige patiënten met een *SCN1A* variant hebben een mildere vorm, ook wel *genetic epilepsy with febrile seizures+* (GEFS+) genoemd. Hoewel er voor patiënten met epileptische encefalopathieën heldere richtlijnen zijn voor diagnose en behandeling (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng217>), is het voor de clinicus lastig om het aanvalsverloop in te schatten vanwege deze heterogeniteit. Er ontbreekt dus een patiënt-specifieke gouden standaard voor behandeling. Het beter begrijpen van de onderliggende neuropathologie van verschillende *SCN1A* mutaties kan inzicht geven in de verwachte klinische fenotypes en de beste medicatiekeuzes.

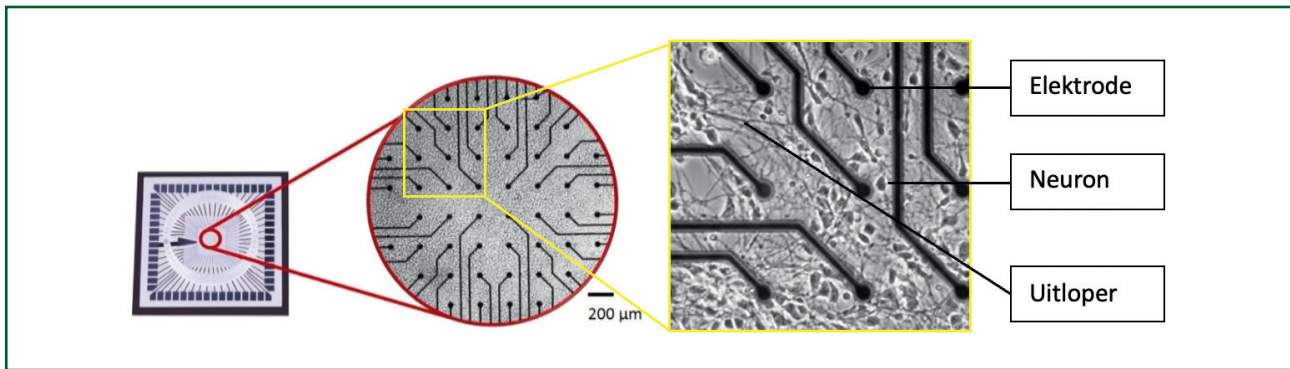
Aanvankelijk werd gedacht dat een vermindering van de Na^+ stroom in inhibitoire neuronen, resulterend in disinhibitie, ten grondslag lag aan de epilepsie bij DS. Steeds meer onderzoek toont echter aan dat excitatoire neuronen ook een rol kunnen spelen in het DS-fenotype, al staat de mate waarin ter discussie. De tegenstrijdige observaties zouden toegeschreven kunnen worden aan zowel de intrinsieke functionele verschillen van de onderzochte mutaties

in *SCN1A*, als de bestudeerde celtypen. Daarnaast ontbrak onderzoek naar de excitatoire fenotypes in patiënten met verschillende klinische fenotypes (DS versus GEFS+), of verschillende mutaties in *SCN1A*. Dit zou de tegenstrijdige observaties in sommige onderzoeken kunnen verklaren. Eline van Hugte onderzocht daarom of de verschillende excitatoire neuronale fenotypes toe te schrijven zijn aan de specifieke mutaties in *SCN1A*, of de verschillende klinische fenotypes (DS versus GEFS+), met behulp van patiënt-specifieke *in vitro* neuronale netwerken. Daarnaast onderzocht zij of deze patiënt-specifieke neuronale netwerken ingezet kunnen worden voor de ontwikkeling van op maat gemaakte therapieën voor individuele patiënten.

Patiënt-specifieke neuronale netwerken

De ontwikkeling van de humane geïnduceerde pluripotente stamcellen (hiPSCs)-techniek biedt een platform om in het laboratorium (lab) patiënt-specifieke neuronen te kweken. hiPSCs zijn stamcellen die kunnen worden verkregen door pluripotente genen tot expressie te brengen in somatische bloedcellen van patiënten (Takahashi & Yamanaka, 2006). hiPSCs kunnen vervolgens gedifferentieerd worden tot elk gewenst celtype, oneindig worden gekweekt en vormen hierdoor een onuitputtelijke bron van patiënt-specifieke cellen. Door hiPSCs verder te differentiëren naar excitatoire of inhibitoire neuronen, kan een patiënt-eigen neuronaal netwerk worden gekweekt. Omdat lichaamseigen cellen van patiënten worden gebruikt, hebben de uiteindelijke neuronen exact dezelfde mutatie(s) en genetische achtergrond als de patiënt. De patiënt-specifieke, functioneel actieve neuronale netwerken kunnen uitgroeien op *micro-electrode arrays* (MEAs), petrischalen met elektroden op de

¹ Promotoren: Nael Nadif Kasri, Radboudumc Nijmegen; Hans van Bokhoven, Radboudumc Nijmegen; Marian Majoie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe/MUMC+.



Figuur 1 Links een voorbeeld van een micro-electrode array (MEA) met een chip op de bodem waarop het netwerk van neuronen groeit. Rood omkaderd een vergroting van de elektrodes van de chip. Door middel van deze elektrodes worden de actiepotentialen van de neuronen gemeten. Geel omkaderd een nog sterkere vergroting waarop ook de neuronen zelf goed te zien zijn, die op en om de elektrodes heen groeien.

bodem, die vervolgens de elektrofysiologische activiteit van het neuronale netwerk meten (figuur 1). De combinatie van deze twee technieken vormt de basis van het proefschrift.

Genotype-fenotype correlaties

Er werd eerst onderzocht of MEA-metingen effectief genoeg waren om neuronale netwerken van gezonde proefpersonen te onderscheiden van patiënten met neuronale ontwikkelingsstoornissen. Hiervoor zijn de neuronale netwerk fenotypes van tien gezonde proefpersonen vergeleken met netwerk fenotypes van patiënten van twee verschillende neuronale ontwikkelingsstoornissen: het Kleefstra syndroom en het MELAS syndroom (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episodes*). De bevindingen toonden aan dat netwerk fenotypes van de gezonde individuen onderling vergelijkbaar en reproduceerbaar zijn en dat de netwerk fenotypes van patiënten een verschillend netwerk fenotype hadden. Daarnaast konden de netwerk fenotypes van patiënten met het Kleefstra syndroom onderscheiden worden van de fenotypes van patiënten met het MELAS syndroom (Mossink et al., 2021). Dit illustreerde dat neuronale netwerken op MEAs een krachtig instrument zijn om genotype-fenotype correlaties te onderzoeken.

Zijn excitatoire neuronen mutatie specifiek?

Om de rol van excitatoire neuronen in de pathofysiologie van DS en GEFS+ beter te begrijpen, heeft Eline van Hugte een panel van neuronale netwerken op MEAs onderzocht (van Hugte et al., 2023). Dit panel bestond uit neuronale netwerken verkregen uit DS en GEFS+ patiënten met verschillende mutaties in *SCN1A* en verschillende klinische fenotypes, inclusief een familie waarin dezelfde mutatie leidt tot zowel DS als GEFS+. De neuronale netwerken van patiënten correspondeerden met de hyperactiviteit van controlenetwerken die werden blootgesteld aan chemicaliën die epileptische aanvallen kunnen opwekken in gezonde proefpersonen. De excitatoire neuronale netwerken hadden een verschillend fenotype afhankelijk van het type mutatie, maar onafhankelijk van het klinische fenotype van de patiënt. Daarnaast werd de hyperactiviteit verergerd door

verhoogde temperaturen, een belangrijk kenmerk van de epileptische aanvallen in DS. Deze bevindingen illustreerden dat het fenotype van het netwerk van excitatoire neuronen mutatie-specifiek is, en dat dit fenotype gevoelig is voor DS specifieke klinisch relevante kenmerken, zoals temperatuurverhoging.

De weg naar een patiënt-specifieke behandeling

Daarnaast werd onderzocht of de patiënt-specifieke neuronale netwerken gebruikt konden worden om anti-epileptica te testen buiten de patiënt om (van Hugte et al., 2023). Als *proof-of-principle* is er met een retrospectieve analyse onderzocht of de anti-epileptica die voor aanvalsvermindering zorgde in patiënten, ook het neuronale netwerk fenotype *in vitro* kon beïnvloeden. De bevindingen toonden aan dat de neuronale netwerken van GEFS+ patiënten gunstig reageerden op anti-epileptica die ook resulteerden in aanvalsvermindering in de patiënt zelf. Voor DS, een ernstiger klinisch fenotype, was het nog niet mogelijk om deze correlatie te maken. Vervolgonderzoek zal zich daarom gaan richten op het bepalen van het meest optimale *in vitro* model, bestaande uit een mix van excitatoire en inhibitoire neuronen, om zo het beste te kunnen voorspellen welke medicatie werkt voor iedere individuele patiënt. Met dit onderzoek is de eerste stap gezet naar een toekomstige meer patiënt-specifieke behandeling voor patiënten met DS en GEFS+.

Referenties

- Van Hugte EJH, Lewerissa E, Wu K et al. (2023) *SCN1A*-deficient excitatory neuronal networks display mutation-specific phenotypes. *Brain* 146(12):5153-5167.
- Mossink, B, Verboven, AH, van Hugte, EJH et al. (2021) Human neuronal networks on micro-electrode arrays are a highly robust tool to study disease-specific genotype-phenotype correlations *in vitro*. *Stem cell reports* 16(9):2182-2196.
- Takahashi K, Yamanaka S (2006) Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell* 126(4):663-676.

Door: Julia Pottkämper (jpottkamper@rijnstate.nl) en Jeroen van Waarde (jvanwaarde@rijnstate.nl), psychiatrie, Rijnstate ziekenhuis, Arnhem.

Het einde is maar het begin: ontrafelen van de postictale fase

Op 16 februari 2024 verdedigde Julia Christine Marianne Pottkämper haar proefschrift aan de Universiteit Twente, getiteld *The end is just the beginning: unraveling the postictal state*¹. Bij depressieve patiënten die elektroconvulsietherapie ondergingen werden twee medicijnen ter behandeling van postictale klachten onderzocht. Hoewel de medicijnen geen effect hadden, heeft Pottkämper door deze unieke data nieuwe inzichten in de postictale fase verkregen. Zo bleek de duur van het insult het postictale herstel van het EEG, de perfusie en het klinische herstel te beïnvloeden.

Na een epileptische aanval, in de zogenaamde postictale fase, kunnen neurologische, cognitieve of psychiatrische klachten ontstaan zoals bijvoorbeeld hoofdpijn, geheugenklachten, verwardheid, of psychoses (Pottkämper *et al.*, 2020). Deze klachten kunnen minuten tot weken aanhouden en de kwaliteit van leven fors negatief beïnvloeden. De postictale fase is nog steeds nauwelijks onderzocht (Fisher & Schachter, 2000). Er bestaat tot op heden geen gerichte medicamenteuze behandeling voor postictale klachten. Dergelijk onderzoek wordt sterk belemmerd door de onvoorspelbaarheid van insulten, waardoor patiënten vaak niet in het ziekenhuis zijn tijdens een aanval.

Medicamenteuze behandeling?

Dit proefschrift had als doel de postictale fase te ontrafelen en een mogelijke medicamenteuze behandeling voor postictale klachten te ontdekken. Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat er tijdens een insult vaatspasmen in de hersenen ontstaan met postictale hypoperfusie als gevolg. Deze hypoperfusie komt tot uiting in de mate van postictale geheugenproblemen en spierzwakte (Farrell *et al.*, 2016). In dit dierexperimenteel onderzoek werden hypoperfusie-beschermende medicijnen onderzocht, waaronder acetaminophen (beter bekend als paracetamol) en de vaatverwijder nimodipine, die nog niet eerder bij de mens voor dit doel getest zijn. De rationale achter toepassing van deze medicijnen was dat beiden, weliswaar via verschillende mechanismen, de vasoconstrictie kunnen beïnvloeden. Acetaminophen en nimodipine leken daarom veelbelovend als mogelijke eerste medicamenteuze postictale behandeling bij mensen.

Elektroconvulsietherapie als model voor epilepsie

Om de uitdaging van onvoorspelbaarheid van epileptische aanvallen te ondervangen, werden patiënten met een ernstige depressie onderzocht die middels elektroconvulsietherapie (ECT) behandeld werden. Bij deze patiënten wordt onder gecontroleerde omstandigheden (algehele anesthesie en spierverslappers) een therapeutisch insult opgewekt. Postictaal worden klachten gerapporteerd zoals hoofdpijn, misselijkheid, geheugenklachten en verwardheid (Devenand *et al.*, 1995). Uit de case-control studie van de betreffende promovenda bleek dat de EEG-karakteristieken (visueel beloop van het insult en de postictale fase, ictale frequentiedaling, postictaal herstel van het EEG gemeten met alfa-delta ratio) tijdens en na het ECT-insult vergelijkbaar zijn met die van epilepsiepatiënten (Pottkämper *et al.*, 2021). Insultduur bleek een significante invloed te hebben op het postictale EEG-herstel (Pottkämper *et al.*, 2023). Langere insulten hingen samen met een langer postictaal herstel van het EEG.

De SYNAPSE-studie, uitgevoerd in het Rijnstate ziekenhuis Arnhem, is een gerandomiseerde *cross-over trial*. Met deze trial werd onderzocht of toediening van acetaminophen (1000 mg) en nimodipine (60 mg) voor het induceren van een insult opgewekt door ECT, vergeleken met een placebo conditie, de postictale klachten konden verbeteren of voorkomen. Iedere patiënt kreeg meerdere keren, in een random volgorde, alle behandelcondities. Tijdens en tot één uur na het insult werd continue het oppervlakte-EEG gemeten. Dit resulteerde in registraties van 328 insulten met postictale fasen van 33 patiënten. De primaire uitkomstmaat van deze studie was het postictale herstel van

¹ Pottkämper, J. C. M. (2024). *The end is just the beginning: Unraveling the postictal state*.

Promotoren: prof. dr. ir. M. J. A. M. van Putten en prof. dr. J. Hofmeijer; Co-promotor: dr. J. A. van Waarde

het EEG in minuten, gedefinieerd als tijdsconstante (τ) bij de post-ictale herstelcurve, gemeten met de *temporal brain symmetry index* (van Putten, 2007). Secundaire uitkomstmaten waren de cerebrale (postictale) perfusie middels *arterial spin labeling* en het postictale klinische herstel van de oriëntatie in tijd, plaats en persoon gemeten middels de Reoriëntatie tijd Vragenlijst (Sobin *et al.*, 1995).

Medicijnen verbeterden de postictale fase niet

Vergeleken met placebo bleken acetaminophen of nimodipine geen effect te hebben op het herstel van het post-ictale EEG, perfusie en het klinische herstel, zoals is weergegeven in figuur 1 (Pottkämper *et al.*, 2024a). Hoewel patiënten klinisch weer hersteld waren na het met ECT geïnduceerde insult, bleek het EEG en de perfusie (nog) niet hersteld tot de *pre-ECT* waarden. Opvallend was verder dat er veel variatie in perfusiewaarden was tussen de verschillende behandelcondities. Zo had bijvoorbeeld een patiënt een toename in perfusie bij acetaminophen en de placebo-conditie, maar niet met nimodipine. Voor een andere patiënt was er nauwelijks verschil in perfusie voor de verschillende condities. Over het algemeen bleek nimodipine de perfusie negatief te beïnvloeden, dus een daling van perfusie vergeleken met pre-ECT, zowel op regionaal als globaal niveau.

Een aantal redenen kan deze resultaten verklaren. De door Pottkämper e.a. gevolgde methodiek verschilde met het eerdere dierexperiment. Bij ratten werd 30 min voor het insult een voor mensen extreem hoge dosering acetaminophen (250 mg/kg) en nimodipine (15 mg/kg) intraperitoneaal toegediend. De patiënten in de SYNAPSE-studie kregen de medicijnen twee uur voor de ECT-sessie in een veel lagere dosering (bij een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg; acetaminophen 14 mg/kg, nimodipine 0.4 mg/kg) oraal toegediend. Ook waren er meerdere verschillen (bij-

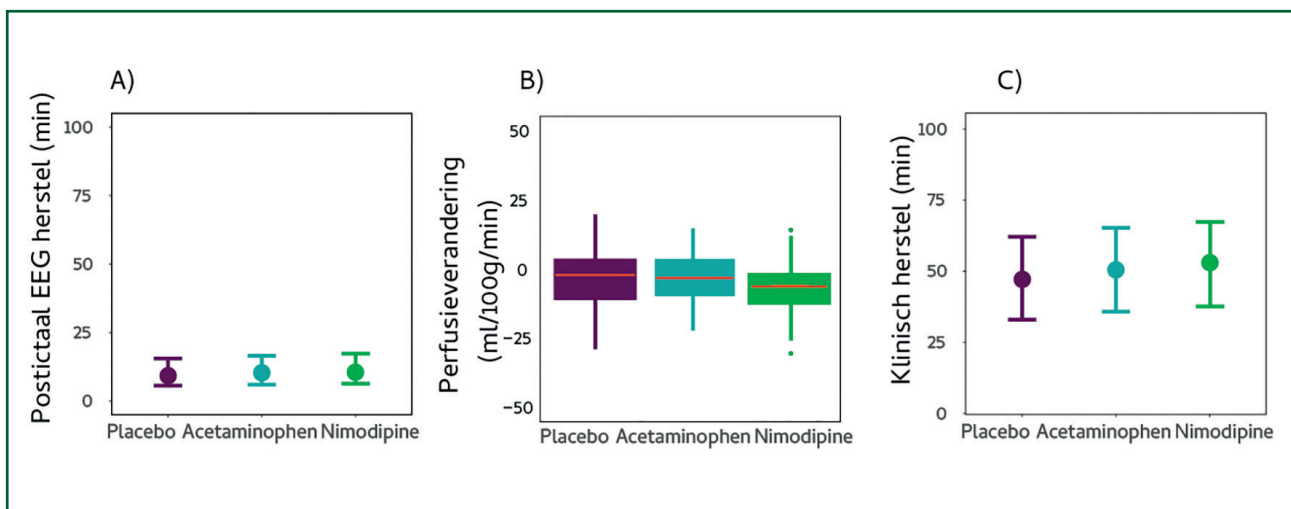
voorbeeld de duur tussen het insult en de MRI-scan) en verschillen voor de voor de onderzochte patiënten. In dit onderzoek was elke patiënt haar/zijn eigen controle. Desalniettemin zijn er naast genoemde factoren diverse bijkomende factoren die de uitkomst beïnvloed kunnen hebben.

Variatie in postictale hypoperfusie

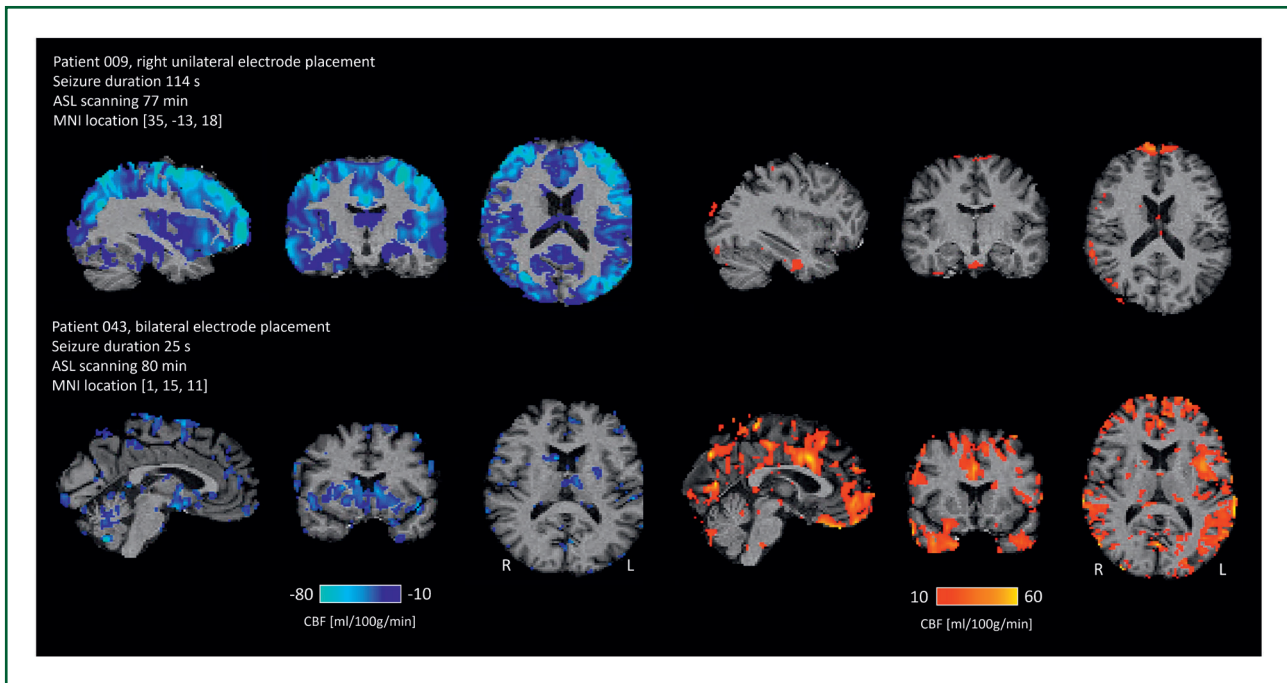
Op basis van eerder onderzoek werd verwacht dat de post-ictale perfusie lokaal af zou nemen (Farrell *et al.*, 2016). Echter, op basis van een eerdere studie werd ook een lokale postictale hyperperfusie in de amygdala en frontaalkwab (Takano *et al.*, 2007) gerapporteerd. Als resultaat van de SYNAPSE-studie werd voor de placebo-conditie zowel hyper- als hypoperfusie geconstateerd in de postictale scans. Dit effect was geassocieerd met de insultduur. Bijvoorbeeld, de patiënt met de langste insultduur (114 s) toonde voornamelijk postictale hypoperfusie en de patiënt met de kortste insultduur (25 s) postictale hyperperfusie, zoals weergegeven in figuur 2 (Pottkämper *et al.*, 2024b).

Praktische implicaties

Hoewel geen effect van acetaminophen of nimodipine op postictaal herstel gevonden werd, zijn dankzij deze studie vernieuwende inzichten over de postictale fase verworven. Door de SYNAPSE-studie is het duidelijk geworden dat toekomstig mechanistisch- en interventieonderzoek van de postictale fase mogelijk is met behulp van toepassing van ECT. Daarnaast maakte deze studie inzichtelijk hoe continue EEG-metingen het beste kunnen worden geregistreerd, hoe insulten verlopen tijdens een ECT-sessie en hoe de relatie is tussen klinische postictale verschijnselen en het postictale EEG. Interessant is dat veel patiënten weliswaar klinisch hersteld waren na het insult, maar dat zowel hun EEG als de perfusie scans (nog) niet hersteld waren naar het niveau voorafgaand aan ECT.



Figuur 1. Acetaminophen en nimodipine hadden geen invloed op A) postictaal herstel van het EEG, gemeten met de *temporal brain symmetry index*, op B) globale perfusieveranderingen gemeten met *arterial spin labeling* en op C) het klinisch herstel gemeten met de Reoriëntatie tijd Vragenlijst. Met toestemming gemodificeerd van Pottkämper *et al.* (2024a).



Figuur 2. Postictale hypo- (blauw) and hyper- (rood) perfusie bij lange en korte insulten. Boven: het insult van patiënt 009 duurde 114 s. Onder: het insult van patiënt 043 duurde 25 s. Met toestemming overgenomen van Pottkämper et al. (2024b).

De belangrijkste bevinding van de studie is dat de insulduur een belangrijke voorspeller is voor postictaal EEG-herstel en postictale perfusieveranderingen. Nader onderzoek naar de postictale fase kan verder ophelderen wat de consequenties zijn van de afwijking ten opzichte van baseline waarden van EEG en perfusie voor het functioneren van de patiënt. In haar proefschrift laat Pottkämper middels De SYNAPSE-studie toont aan dat het nuttig en noodzakelijk is om meer wetenschappelijk onderzoek te doen naar de postictale fase. Dit is belangrijk omdat de neurologische, cognitieve en psychische klachten na een epileptisch insult voor patiënten forse negatieve consequenties kunnen hebben voor hun kwaliteit van leven. Toekomstige profylaxe of verbeterde postictale behandeling is zeer welkom om het leed van patiënten met epilepsie én patiënten die ECT ondergaan (en hun naasten) te verminderen.

Referenties

- Devenand DP, Fitzsimons L, Prudic J, et al. (1995). Subjective side effects during electroconvulsive therapy. *The journal of ECT* 11:232-240.
- Farrell JS, Gaxiola-Valdez I, Wolff MD, et al. (2016) Postictal behavioural impairments are due to a severe prolonged hypoperfusion/hypoxia event that is COX-2 dependent. *eLife*. 5:e19352.
- Fisher RS, Schachter SC (2000) The postictal state: a neglected entity in the management of epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 1:52-59.
- Pottkämper JCM, Hofmeijer J, van Waarde JA, van Putten MJAM et al. (2020). The postictal state- What do we know? *Epilepsia* 61:1045-1061.
- Pottkämper JCM, Verdijk JPAJ, Hofmeijer J, van Waarde JA, & van Putten MJAM et al. (2021) Seizures induced in electroconvulsive therapy as a human epilepsy model: A comparative case study. *Epilepsia Open* 6:672-684.
- Pottkämper JCM, Verdijk JPAJ, Stuiver S, Aalbrecht E, Schmettow M, Hofmeijer J, ... & van Putten MJAM et al. (2023). Seizure duration predicts postictal electroencephalographic recovery after electroconvulsive therapy-induced seizures. *Clinical neurophysiology*, 148:1-8.
- Pottkämper JCM, Verdijk JPAJ, Stuiver S, Aalbrecht E, ten Dosschate F, Verwijk E, et al. (2024a) Acetaminophen or nimodipine to improve postictal recovery after ECT-induced seizures: A randomized cross-over trial. *The end is just the beginning: Unraveling the postictal state*, 131.
- Pottkämper JCM, Verdijk JPAJ, Aalbrecht, E., et al. (2024b) Changes in postictal cerebral perfusion are related to the duration of electroconvulsive therapy-induced seizures. *Epilepsia* 65:177-189.
- Sobin C, Sackeim HA, Prudic J, Devenand DP, et al. (1995). Predictors of retrograde amnesia following ECT. *The American Journal of Psychiatry* 152:995-1001.
- Van Putten MJAM (2007). The revised brain symmetry index. *Clinical neurophysiology* 118:2362-2367.
- Takano H, Motohashi N, Uema T, et al. (2007) Changes in regional cerebral blood flow during acute electroconvulsive therapy in patients with depression: positron emission tomographic study. *Br J Psychiatry* 190:63-68.

Door: Ingrid Daey Ouwens (idaeyouwens@sein.nl), Neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

Een kijk op de geschiedenis van déjà vu

Herkent u dat, dat u iets voor het eerst ziet of meemaakt terwijl u het gevoel heeft dat u het eerder heeft beleefd? Bijvoorbeeld dat u op uw vakantie-bestemming arriveert in een stad waar u nog nooit bent geweest en toch het gevoel krijgt alsof u dat plein met die kerk precies zo eerder heeft gezien? De kans is groot dat u zo'n déjà vu (letterlijk vertaald: 'eerder gezien') ervaring heeft doorgemaakt.

Meer dan de helft van de volwassenen in de Westerse wereld beleeft minstens één keer in het leven een déjà vu (Brown, 2003). Door het plotselinge optreden, de korte duur en de overweldigende sensatie van een déjà vu zoekt de mensheid al heel lang naar de verklaring en de betekenis van dit fenomeen. Er wordt dan ook veel over gepubliceerd in de populaire literatuur. De zoekterm 'déjà vu' in een Google-zoekopdracht levert bijna 100 miljoen hits op.

Déjà vu's komen bij gezonde mensen voor, maar kunnen ook een uiting zijn van epilepsie of van een psychiatrische aandoening. Daarom is in de epilepsiezorg het onderscheid tussen een déjà vu als een uiting van een epileptische aanval en een 'gewone' déjà vu zowel klinisch als wetenschappelijk van groot belang.

De eerste beschrijvingen van déjà vu

Eén van de eerste gepubliceerde beschrijvingen van een déjà vu is van de hand van Charles Dickens, één van de belangrijkste Engelse schrijvers uit het Victoriaanse tijdperk (Neppe, 2015).

"We have all some experience of a feeling that comes over us occasionally of what we are saying and doing having been said and done before, in a remote time - of our having been surrounded, dim ages ago, by the same faces, objects, and circumstances - of our knowing perfectly what will be said next, as if we suddenly remembered it."

Dickens gaf deze omschrijving in zijn deels autobiografische werk 'David Copperfield', dat oorspronkelijk in 1849–1850 als feuilleton en later als roman verscheen. Overigens gebruikte Dickens daarbij niet de term déjà vu.

In tegenstelling tot de grote hoeveelheid informatie over déjà vu in de populaire literatuur is de omvang van de

wetenschappelijke literatuur over dit fenomeen zeer beperkt.

Wetenschappelijke publicaties over déjà vu

Eén van de eerste auteurs die de term déjà vu gebruikte in een wetenschappelijke publicatie was Arnaud. Arnaud beschreef in 1896 het ziektebeeld van een 34 jarige officier genaamd Louis (Brown, 2003). Louis werd opgenomen in een psychiatrische inrichting in een buitenwijk van Parijs. Zodra Louis, voor het eerst in zijn leven, arriveerde bij deze instelling meende hij alles te herkennen als iets dat hij een jaar eerder ook had gezien: het gebouw, de salon met zijn stoelen en gordijnen en de mensen die hem ontvingen. Bovendien maakten deze mensen dezelfde gebaren, spraken dezelfde woorden en reageerden op dezelfde manier als een jaar eerder. Hijzelf zag, hoorde en deed niet alleen dezelfde dingen als het voorgaande jaar, maar hij beleefde ook dezelfde gevoelens en droomde dezelfde dromen. Hij vatte deze uitzonderlijke en langdurige beleving samen met de woorden: "Ik leef twee parallelle jaren." Louis geloofde zelfs dat hij voor de derde keer in de inrichting was opgenomen, doordat de herinnering aan zijn verblijf in het voorgaande jaar zich aan zijn geest ook voordeed als een herinnering aan een eerdere ervaring.

Louis had langdurig niet alleen het gevoel dat wat hij zag, maar ook wat hij hoorde, voelde en dacht al eerder te hebben beleefd. Bij Louis was er duidelijk sprake van een pathologische déjà vu gecombineerd met verminderde realiteitszin. Wellicht kan de ervaring van Louis met de hedendaagse medische terminologie het beste omschreven worden als een reduplicatieve paramnesie, een geheugenprobleem dat deel kan uitmaken van een psychose waarbij de betrokkenen het heden ervaart als een duplicaat van het verleden (Brown, 2003).

De meeste wetenschappelijke informatie over déjà vu komt voort uit wetenschappelijk onderzoek op het gebied van

epilepsie. Het onderzoek naar déjà vu-ervaringen bij epileptische aanvallen waarbij de temporaalkwab is betrokken, kent een lange geschiedenis. Reeds in 1876 publiceerde Hughlings-Jacksons zijn beschrijving van de 'droomtoestand' als uiting van een temporale aanval. Hij bedacht de term 'droomtoestand' om de verwarring te beschrijven die een patiënt ervaart als onderdeel van een temporale aanval. Hoewel Hughlings-Jackson de term déjà vu niet noemde in zijn beschrijving van zo'n droomtoestand, is het duidelijk dat déjà vu daar onderdeel van uitmaakt (Illman et al., 2012).

Uit recent onderzoek waarbij déjà vu-ervaringen bij epilepsiepatiënten werden vergeleken met die van gezonde proefpersonen bleek dat de epilepsiepatiënten vaker voorafgaand aan de déjà vu klachten hadden ervaren. Die klachten betroffen vermoeidheid en/of een periode van intense concentratie met daarmee samenhangende gevoelens van de-realisatie, reuk- en smaakhallucinaties, angst en lichamelijke symptomen zoals hoofdpijn of buikpijn (Warren-Gash & Zeman, 2014).

Déjà vu onderzoek met behulp van vragenlijsten

Een groot deel van de gepubliceerde onderzoek aan het einde van de negentiende eeuw en de eerste helft van de twintigste eeuw aangaande déjà vu is verricht vanuit psychodynamisch en parapsychologisch perspectief. Vooral in parapsychologische literatuur kreeg de term langzamerhand de betekenis van een onjuist gevoel van herkenning.

Op zoek naar epidemiologische en fenomenologische aspecten van déjà vu-ervaringen verrichtte men in de eerste helft van de twintigste eeuw vooral retrospectief onderzoek met behulp van vragenlijsten. De resultaten van deze studies suggereren dat deze ervaringen vooral optreden bij jonge, hoog opgeleide mensen, geprovoceerd worden door visuele informatie, slechts enkele seconden duren en niet gepaard gaan met belangrijke veranderingen in denken (zoals achteruitgang van cognitieve vaardigheden) of stemming (Brown, 2003). Weliswaar kan er ten tijde van een déjà vu een licht gevoel van stress of angst optreden, maar gevoelens van verrassing en van vertraging van de tijd staan op de voorgrond. Het gebruik van deze retrospectieve vragenlijsten bracht verschillende beperkingen mee. Want het is moeilijk voor de geïnterviewde om zich details te herinneren en deze te reproduceren met betrekking tot een kortdurende ervaring die maanden of jaren geleden heeft plaatsgevonden. En het is nog lastiger om zich de exacte lichamelijke en geestelijke omstandigheden van dat moment voor de geest te halen. Verder ontbreekt bij deze studies eventuele informatie van omstanders, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn aangaande de eventuele aanwezigheid van verminderde gewaarwording en motorische automatismen bij de betrokkene.

Deze beperkingen werden deels opgeheven door prospectief onderzoek met vragenlijsten. Uit deze onderzoeken kwam naar voren dat de meeste déjà vu-ervaringen plaatsvonden in de avonden terwijl mensen luisterden naar anderen, vermoeid waren en na een onaangename of verwarrende ervaring en/of overmatig alcoholgebruik (Brown, 2003). Desondanks is de rol van externe factoren, zoals visuele, auditieve en geurkenmerken van de omgeving waarin de déjà vu optreedt nog grotendeels onopgelost.



Fotografie: Ingrid Daey Onwens

Experimenteel uitgelokte déjà vu's

Halverwege de twintigste eeuw verrichtten Penfield en Perot baanbrekend onderzoek naar de aard van déjà vu-ervaringen bij mensen met epilepsie (Penfield & Perot, 1963). Penfield en Perot maakten gebruik van informatie verkregen door elektrische stimulatie van de hersenschors bij mensen met farmacotherapieresistente epilepsie. Zij noteerden de subjectieve ervaringen die patiënten beschreven op het moment dat een aanval optrad. Penfield en Perot hanteerden daarbij een duidelijk omschreven definitie van het onderzochte fenomeen, te weten een interpre-

tatieve illusie van vertrouwdheid die geprovoceerd kan worden door elektrische stimulatie van de laterale temporale hersenschors.

Hoewel Penfield en Perot een duidelijke omschrijving van het door hun onderzochte fenomeen hanteerden, werd het wetenschappelijk onderzoek naar déjà vu tot 1981 belemmerd door het ontbreken van een eenduidige definitie (Neppe, 2015). In 1981 formuleerde Neppe de later universeel erkende wetenschappelijke definitie van déjà vu: “Déjà vu is elke subjectief onjuiste indruk van bekendheid van een huidige ervaring met een ongedefinieerd verleden.” Het is opmerkelijk dat in deze beschrijving geen voorwaarden zijn opgenomen ten aanzien van de gezondheidstoestand van de persoon die een déjà vu heeft en aan de context waarin deze ervaring optreedt (spontaan of experimenteel geprovoceerd).

Behalve corticale stimulatie zijn ook andere onderzoeksmethoden toegepast om déjà vu's te provoceren waaronder hypnose, experimenteel neuropsychologisch onderzoek en functionele *Magnetic Resonance Imaging* (fMRI). Bij deze onderzoeken wordt materiaal aangeboden (vaak visuele informatie) dat voor een deel overeenkomt met eerder aangeboden informatie en voor een deel bestaat uit nieuwe informatie die al dan niet sterk lijkt op de eerder aangeboden informatie. De resultaten van een recent fMRI-onderzoek bij gezonde proefpersonen suggereerden dat tijdens een geprovoceerde déjà vu vooral activatie optrad in hersengebieden die geassocieerd zijn met het onderscheid maken tussen nieuwe en bekende informatie, waaronder de cingularis anterior-, de mediale prefrontale - en de pariëtale cortex (Urquhart et al., 2021). Of deze hersengebieden ook betrokken zijn bij spontaan optredende déjà vu's bij mensen met en mensen zonder epilepsie is nog de vraag. Het is immers nog niet bekend welke invloed de experimentele context heeft op de waarneming, de emotionele conditie en het functioneren van het geheugensysteem bij spontaan optredende déjà vu's. Bovendien is het mogelijk dat deze processen bij mensen met epilepsie anders verlopen, afhankelijk van de oorzaak van de epilepsie.

Samenvatting en conclusie

Het wetenschappelijk onderzoek naar déjà vu bestrijkt bijna 150 jaar en is uitgevoerd door een verscheidenheid aan disciplines, vanuit verschillende perspectieven en met behulp van diverse onderzoeksmethoden en aanvankelijk ook met gebruik van uiteenlopende definities. Hoewel déjà vu's frequent voorkomen zijn het juist de meest intrigerende aspecten van deze ervaring, zoals het onverwachte optreden en het kortdurende karakter ervan, die een belemmering vormen voor systematisch onderzoek. Vooralsnog lijkt het erop dat een déjà vu ervaring geïnterpreteerd kan worden als een mismatch in het geheugen-

systeem, waarbij epileptische déjà vu's zich onderscheiden doordat er tijdens een epileptische aanval ook andere verschijnselen door de patiënt worden opgemerkt.

Referenties

- Penfield W & Perot P (1963). The brain's record of auditory and visual experience: a final summary and discussion. *Brain* 86, 595–696.
- Illman NA, Butler CR, Souchay C et al. (2012) Déjà experiences in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* vol 2012, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/539567> Article ID 539567.
- Urquhart JA, Sivakurmaran MH, Macfarlane JA, & O'Connor A et al. (2018). fMRI evidence supporting the role of memory conflict in the déjà vu experience. *Memory*. 10.1080/09658211.2018.1524496.
- Brown AS. A review of the déjà vu experience. *Psychol Bull.* 2003;129(3):394–413.
- Warren-Gash C, Zeman A (2014). Is there anything distinctive about epileptic déjà vu? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 85, 143–147.
- Neppe VM: An Overview Perspective on what Déjà Vu is (Part 1). *J Psychol Clin Psychiatry* 2015; 2:00111

ONS ABCDE

Alarmering | Bediening | Communicatie | Dementie | Epilepsie

Met een breed assortiment aan hulpmiddelen voor epilepsiesignalering helpen we bij het creëren van een veiliger en geruststellender slaap-, woon-, werk- of recreatiesituatie:



- | | |
|-----------------------------------|------------------------------------|
| Alert-It bedsensor | bij afwijkende activiteit in bed |
| Emfit Abilia bedmat | bij clonieën in bed |
| Epi-Care bedsensor | bij clonieën in bed |
| Epi-Care mobile polssensor | bij clonieën, binnen-/buitenshuis |
| Wisbi bedmat | bij vochtverlies (braken/urineren) |

Ook hebben we diverse oplossingen voor doorgifte van de melding naar een mantelzorger / professional / oproepsysteem / ...

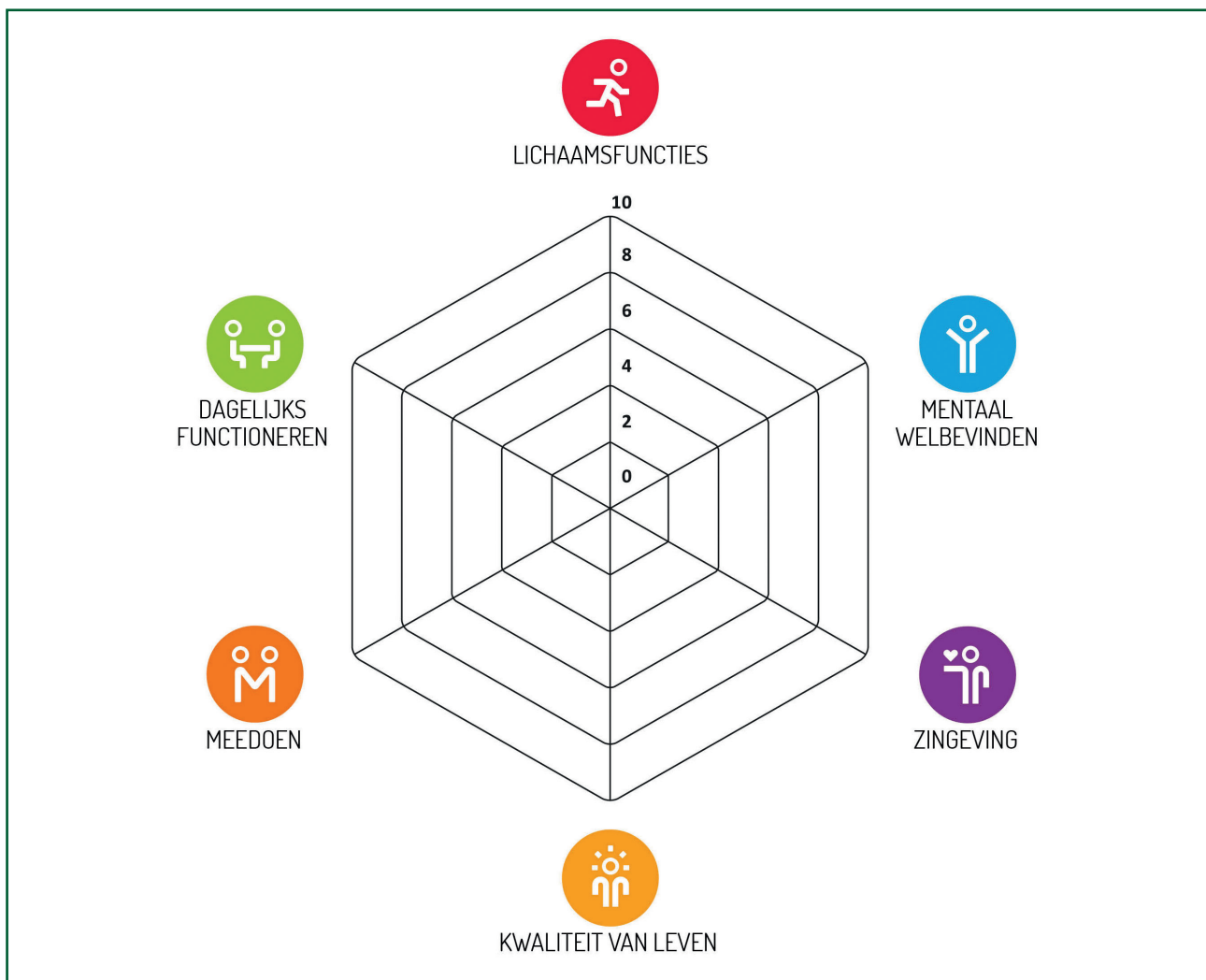
Wij denken mee om een totaaloplossing te maken!

QuoVadis Nederland (QVN) zorgt voor implementatie van hulpmiddelen voor het compenseren van lichamelijke, cognitieve en spraak handicaps, waarbij de MENS centraal staat

035 548 87 01 • Postbus 171 • 3740 AD Baarn • www.qvn.nl

Positieve Gezondheid in de epilepsiezorg

Mensen met epilepsie hebben niet alleen last van aanvallen. Epilepsie bepaalt voor veel mensen grotendeels hoe zij hun dagelijks leven inrichten. Door deze mensen te ondersteunen in het optimaliseren van hun lichamelijke en psychische gezondheid kan de kwaliteit van hun leven sterk verbeteren. 'Positieve Gezondheid' is een methode die voor deze ondersteuning gebruikt wordt door verpleegkundig specialisten van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland.



Figuur 1. 'Het spinnenweb': Gespreksinstrument Positieve Gezondheid.

Positieve gezondheid omvat een brede kijk op gezondheid waarbij de focus ligt op de patiënt zelf, diens veerkracht en wat zijn of haar leven betekenisvol maakt. Dit vergroot het vermogen van mensen om hun sterke eigenschappen in te zetten om met de fysieke, emotionele en sociale uitdagingen van het leven met epilepsie om te gaan. De verpleegkundig specialisten van Stichting Epilepsie

Instellingen Nederland (SEIN) gebruiken het zogeheten 'Spinnenweb' (figuur 1) om een gesprek over positieve gezondheid vorm te geven.

Het spinnenweb is een instrument om gegevens te verzamelen over de huidige ervaren gezondheid aan de hand van zes gezondheidspijlers: lichaamsfunctie,

mentaal welbevinden, zingeving, kwaliteit van leven, meedoen (maatschappelijke participatie) en dagelijks functioneren. Aan de hand van deze gegevens richt het gesprek zich vervolgens op het versterken van de eigen veerkracht van patiënten en het bevorderen van de ervaren gezondheid.

Praktijkgericht onderzoek

In het kader van mijn afstudeeronderzoek (Peters, 2023)¹ als verpleegkundig specialist hebben zeven verpleegkundig specialisten, allen werkzaam bij SEIN, het spinnenweb toegepast in de behandelcontacten met patiënten met een medicatieresistente epilepsie. Het onderzoek vond plaats in de periode van januari 2023 tot april 2023.

Patiënten vonden het verhelderend om vanuit een breed perspectief naar hun gezondheid te kijken. Opvallend was dat er ook patiënten waren die het aanvankelijk moeilijk vonden om tijdens het consult over meer dan aanvallen en medicatie te praten. Maar de meeste mensen ontdekten in het gesprek vaak dat zij iets wilden veranderen aan hun persoonlijke situatie. Dit kon bijvoorbeeld het hervatten van activiteiten zijn, die zij in verband met de epilepsie hadden gestopt, of het zich nadrukkelijker bewust zijn van positieve ervaringen in het dagelijks leven.

De verpleegkundig specialisten zijn van mening dat de inzet van positieve gezondheid kan bijdragen aan het bespreken en inzichtelijk maken van de breed ervaren gezondheid en kwaliteit van leven. Het gesprek met de patiënt is het belangrijkste. Het spinnenweb kan ter voorbereiding gebruikt worden om de patiënt alvast over een aantal onderwerpen te laten nadenken. De inzichten die de verpleegkundig specialisten middels het spinnenweb verkregen zijn soms verrassend anders dan de signalen die zij kregen vanuit de patiënt en diens naasten.

¹ Een volledig onderzoeksverslag is op verzoek verkrijgbaar bij de auteur.

Poliklinische toepasbaarheid

Gezien de ervaringen van de verpleegkundig specialisten hebben zij het gedachtengoed achter positieve gezondheid opgenomen in de toekomstvisie van hun vak. Momenteel onderzoeken zij hoe zij positieve gezondheid kunnen verankeren in hun poliklinische werkzaamheden. Hierbij besteden de verpleegkundig specialisten aandacht aan de meest effectieve inzet van het spinnenweb en de verslaglegging van de uitkomsten en behandeldoelen.

Conclusies

Sommige patiënten meldden dat zij hun epilepsie als minder belemmerend beleefden nu het focus in de consultatie meer lag op gezondheid in bredere zin. De verpleegkundig specialisten concludeerden dat zij middels het inzetten van positieve gezondheid beter aansluiten bij de behoeften van mensen met epilepsie ten aanzien van de begeleiding en behandeling.

Referenties

Peters S (2023). Ervaringen van verpleegkundig specialisten met het inzetten van motiverende gespreksvoering op basis van positieve gezondheid, om kwaliteit van leven bespreekbaar en inzichtelijk te maken van patiënten met een medicatieresistente epilepsie. Hogeschool InHolland Amsterdam, 13 juni 2023.

Lees het actuele overzicht
van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

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

29 juni – 2 juli 2024

10th Congress of the European Academy of Neurology

Locatie: Helsinki, Finland

Informatie: <https://www.ilae.org/regions-and-countries/>

20 – 27 juli 2024

6th ILAE School on Advanced EEG and Epilepsy

Locatie: Dianalund, Denemarken

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses>

30 augustus – 1 september 2024

Advanced Pediatric Epilepsy Surgery Course 2024

Locatie: Cochin, India

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses>

7 – 11 september 2024

15th European Epilepsy Congress

Locatie: Rome, Italië

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

15 – 20 september 2024

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

Locatie: Limassol, Cyprus

Informatie: <https://www.ilae.org/regions-and-countries/>

17 – 20 september 2024

16th International Epilepsy Course and Colloquium

Locatie: Frankfurt am Main, Duitsland.

Informatie: <https://www.ilae.org/regions-and-countries/>

19 – 22 september 2024

**14th International Summer School for Neuropathology
and Epilepsy Surgery**

Locatie: Erlangen, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses>

29 september – 3 oktober 2024

**6th Bologna EPIPED-EEG Course: EEG interpretation
in pediatric epilepsies**

Locatie: Bologna, Italië

Informatie: <https://www.ilae.org/regions-and-countries/>

14 – 16 november 2024

7th East Mediterranean Epilepsy Congress

Locatie: Manama, Bahrain

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses>

6 – 10 december 2024

American Epilepsy Society meeting

Locatie: Los Angeles, Californië, VS.

Informatie: <https://www.aesnet.org/AES-annual-meeting/general-information/future-meetings>

20 – 23 februari 2025

15th Asian & Oceanian Epilepsy Congress

Locatie: New Delhi, India

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses>

2 – 4 april 2025

**International Congress on Structural Epilepsy
& Symptomatic Seizures 2025**

Locatie: Gothenburg, Zweden

Informatie: <https://www.ilae.org/regions-and-countries/>

30 augustus – 3 september 2025

36th International Epilepsy Congress

Locatie: Lissabon, Portugal

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/36th-international-epilepsy-congress>

Deze uitgave werd mede mogelijk gemaakt door: