

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Wetenschappelijk onderzoek

Minimaal invasieve behandeling van epilepsie

Olaf Schijns, Louis Wagner, Kim Rijkers, Vivianne van Kranen, Albert Colon | 3

Ervaringen met Stereo-EEG RadioFrequente ThermoCoagulatie

Albert Colon, Louis Wagner, Simon Tousseyn, Lotte de Jong, Pieter Kubben, Kim Rijkers, Jim Dings, Olaf Schijns | 5

MRI-geleide Laser Interstitiële ThermoTherapie bij het hypothalamus hamartoom: eerste keus therapie?

Louis Wagner, Albert Colon, Gwendolyn de Bruyn, Jim Dings, Hilde Braakman, Olaf Schijns | 9

Rationele extra-eloquente *closed-loop* corticale stimulatie

Dorien van Blooij | 14

Verantwoorde epilepsiezorg

Huwelijk van geschuwden: Onchocerciasis-geassocieerde epilepsie

Marieke Dekker, Machiel Zwarts, Loretta van Iterson, Dick Lindhout | 16

Nature or nurture, of beide? Onchocerciasis-geassocieerde epilepsie

Dick Lindhout | 19

Proefschriftbesprekingen

Interventies bij kinderen met epilepsie: farmacotherapie en ketogeen dieet

Petra Callenbach | 22

Elektrische Status Epilepticus in Slaap

Floor Jansen | 25

Ingezonden berichten

Project SUDEP-actie - twee folders over SUDEP

Annette Hospes | 27

Agenda | 28

Nederlandse Liga tegen Epilepsie

De vereniging van professionals werkzaam in de epilepsiezorg en op aanverwante terreinen



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.

Redactie:

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

Redactieraad:

Lydia van den Berg, Eva Brilstra,
Dederieke Festen, Maryse van 't Klooster,
Richard Lazeron, Bea Martens,
Anne-Marthe Meppelink,
Vincent Roelfsema, Jurgen Schelhaas,
Chantal Scherders, Suzanne Vrij

Aan dit nummer werkten verder mee:

Dorien van Blooij, Hilde Braakman,
Gwendolyn de Bruyn, Petra Callenbach,
Albert Colon, Marieke Dekker, Jim Dings,
Annet Hospes, Floor Jansen, Lotte de Jong,
Dick Lindhout, Pieter Kubben, Kim Rijkers,
Olaf Schijns, Simon Tousseyn,
Vivianne van Kranen, Louis Wagner,
Machiel Zwarts

Lay-out:

studio dop, Utrecht

Lithografie en drukwerk:

Muller Print & Sign, Amsterdam

'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar en wordt toegezonden aan iedereen die lid is van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Jaarlijks komt er een speciaal nummer uit, dat tevens wordt toegezonden aan neurologen (i.o.) in Nederland. Het lidmaatschap van de Liga kost dit jaar € 25,-. Voor een student of AIOS is dit € 12,50.

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

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

Redactiesecretariaat:

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

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

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

ISSN 1571 - 0408



Van de redactie

Bestond epilepsiechirurgie in Nederland oorspronkelijk vooral uit temporaalkwab-resecties, door de introductie van invasieve diagnostiek kon de stap gemaakt worden naar operatie van meer complexe extratemporale epilepsieën. Dit begon met electrocorticografie, gevolgd door invasief onderzoek met behulp van diepte-elektroden. De tendens van de laatste jaren bij de behandeling van epilepsie is om invasieve diagnostiek te combineren met een minimaal invasieve behandeling. Dit kan bijvoorbeeld door thermocoagulatie van epileptogene weefsel dat niet in aanmerking komt voor resectie of door closed loop stimulatie om aanvallen te onderdrukken. Over dit alles kunt u lezen in de rubriek Wetenschappelijk onderzoek van dit nummer van 'Epilepsie'. De tegenstelling kon niet groter zijn: In ditzelfde nummer van 'Epilepsie' kunt u ook lezen dat het de epilepsiezorg in Tanzania aan alles ontbreekt, aan diagnostische middelen én aan mogelijkheden voor behandeling. Hebt u een mening over dit alles, laat ons dit dan weten.

Pauly Ossenblok (hoofdredacteur)
p.p.w.ossenblok@tue.nl

Door: Olaf Schijns¹ (o.schijns@mumc.nl), Louis Wagner², Simon Tousseyn², Kim Rijkers¹, Vivianne van Kranen², Albert Colon².

¹Neurochirurgie, ²Neurologie/Klinische neurofysiologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Locatie: Maastricht Universitair Medisch Centrum en Kempenhaeghe

Minimaal invasieve behandeling van epilepsie

Epilepsiechirurgie is een *evidence-based*, curatieve therapie voor een geselecteerde groep van patiënten met chronische, medicatie-resistente, focale epilepsie (Engel et al., 2012). Er bestaan meerdere pre- en postoperatieve predictoren voor een goede postoperatieve aanvals-uitkomst zoals een aantoonbare laesie op beeldvormend onderzoek (3Tesla MRI), strikt regionale/focale epileptiforme ontladingen in het EEG, en een focus op afstand van eloquente cortex (prechirurgische predictoren) evenals een complete lesionectomy, aard van de verwijderde laesie (Lamberink et al., 2020) en complete verwijdering van de *seizure onset zone* (SOZ) (postchirurgische predictoren) (Barba et al., 2020). Afhankelijk van de individuele indicatiestelling kan op lange termijn een percentage van 50-60%, en in bepaalde cases zelfs nog hoger, aanvalsvrijheid na operatie bereikt worden (Liu et al., 2015). De laatste jaren zijn er naast resectieve en disconnectieve epilepsiechirurgie bepaalde vormen van minimaal invasieve (chirurgische) behandeling bijgekomen die de voorkeur boven resectieve chirurgie kunnen hebben in een bepaalde subgroep van patiënten. De vier belangrijkste minimaal invasieve, in opzet curatieve, therapieën op dit moment zijn: 1. Stereo-EEG Radiofrequente ThermoCoagulatie (SEEG RFTC), 2. MRI-guided Laser Interstitial ThermoTherapy (MRI-g LITT), 3. MRI-guided High Intensity Focused Ultrasound (MRI-g FUS), en 4. Stereotactische Radiochirurgie. In de categorie palliatieve therapieën zijn er eveneens een drietal minimaal invasieve behandelingsopties, namelijk Nervus Vagus stimulatie (NVS), Diepe Hersenstimulatie (DBS) en Responsieve Neurostimulatie (RNS). In deze rubriek worden de eerste twee minimaal invasieve, in opzet curatieve behandelingen (SEEG RFTC en MRI-g-LITT) besproken evenals de RNS therapie.

Stereo-EEG Radiofrequente ThermoCoagulatie

De stereotactische techniek om multipole diepte-elektroden te implanteren (SEEG) als invasieve diagnostische methode in de *workup* voor resectieve epilepsiechirurgie werd ontwikkeld en als eerste toegepast door de Franse neuroloog/psychiater-en-later neurochirurg Jean Talairach

en neuroloog/neurofysioloog Jean Bancaud, beiden destijds werkzaam in het Hôpital Sainte Anne te Parijs. In 1957, acht jaar voor de *landmark paper* (Bancaud en Tailarach, 1965) vond de eerste implantatie in Parijs plaats (Cardinale et al., 2016). Gedurende decennia werd de SEEG-techniek uitsluitend in Frankrijk en Noord-Italië toegepast. De afgelopen jaren is deze techniek in de meeste internationale epilepsiechirurgie centra ingevoerd naast de traditionele subdurale grid- en strip-elektroden. In 2004 beschreef neurochirurg Marc Guenot en zijn team voor het eerst dat het SEEG niet alleen voor diagnostische doeleinden gebruikt kan worden, maar door middel van radiofrequente thermocoagulatie, ook als minimaal invasieve behandeling ingezet kan worden (Guenot et al., 2004). Recent verscheen een meta-analyse over deze ablatieve techniek met daarin duidelijke aanbevelingen (Bourdillon et al., 2018). In een bijdrage van Colon en collega's worden de resultaten gerapporteerd van een cohort patiënten die in het Academisch Centrum voor Epileptologie (ACE), MUMC+/Kempenhaeghe tussen 2016 en 2020 de SEEG RFTC behandeling ondergingen.

MRI-guided Laser Interstitial ThermoTherapy

MRI-guided Laser Interstitial ThermoTherapy (MRI-g LITT) maakt gebruik van locale verhitting door laser-technologie via een stereotactisch ingebrachte catheter. Met behulp van MRI-thermometrie kan *real-time* de temperatuur gecontroleerd worden tijdens het aanbrengen van intraparenchymateuze cerebrale laesies. De eerste humane toepassing van de MRI-g-LITT vond in 2008 plaats in de Verenigde Staten bij zes patiënten met hersenmetastasen (Carpentier et al., 2008). Enkele jaren daarna werd dezelfde techniek toegepast in vijf pediatrische patiënten met epilepsie en diverse cerebrale pathologische laesies (Curry et al., 2012). Sinds maart 2018 is de technologie voor MRI-g LITT goedgekeurd in Europa en werden er meerdere epilepsiepatiënten behandeld. Binnen Nederland zal er in de tweede helft van 2021 een pilot studie met de MRI-g-LITT voor een beperkt aantal patiënten gedaan worden in het Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Een goed voorbeeld van een categorie patiënten die voor MRI-g-LITT in aanmerking kan komen zijn patiënten met een hypothalamus hamartoom. Patiënten presenteren zich meestal met een vorm van gelastische epilepsie. Dit is een zeldzame congenitale aandoening (<1:100.000 kinderen) die onderverdeeld wordt qua lokalisatie in twee hoofdcategorieën. De eerste groep bestaat uit de intrahypothalamale laesies die een relatie hebben met de derde ventrikel en de corpora mammillaria en de typische gelastische aanvallen veroorzaken. De tweede groep zijn de parahypothalamale laesies die een relatie hebben met de anterieure hypothalamus, het tuber cinereum en de bodem van de derde ventrikel en aanleiding kunnen geven tot symptomen van pubertas praecox en multipale aanvalsetypen, cognitieve achteruitgang en psychiatrische problematiek (Carballo et al., 2020). In een bijdrage van Wagner en collega's wordt het resultaat van deze therapie beschreven voor een cohort patiënten die vanuit ACE verwezen werden naar collega Dr Daniel J. Curry in het Texas Children's hospital in Houston, Verenigde Staten.

Responsieve Neurostimulatie

Responsieve Neurostimulatie (RNS) werd door de FDA in 2013 goedgekeurd (Brandy, 2018) en inmiddels zijn wereldwijd rond de 2000 patiënten hiermee behandeld. Onder andere patiënten met een chronische, focale epilepsie en het focus in eloquente cortex, die niet zijn geïndiceerd voor resectie, zijn kandidaten voor closed-loop neurostimulatie. In de meeste publicaties wordt een reductie van de aanvalsefrequentie gerapporteerd waardoor RNS in de categorie palliatieve behandelingen valt. Sinds publicaties over veiligheid en efficacy van deze therapie (Morrell, 2011) is de toepassing mondiaal toegenomen. Het unieke voordeel, in tegenstelling tot de beide andere vormen van minimaal invasieve neurostimulatie, is dat er chronisch elektrocuticografisch wordt gemeten, hetgeen een bron van neurofysiologische data oplevert. Daartegenover staat dat deze behandeling minder minimaal invasief is dan NVS en DBS. De efficacy van de RNS-therapie ten opzichte van NVS en DBS is echter nog niet duidelijk vastgesteld (Brandy en Rao, 2018). In een bijdrage aan deze rubriek wordt door Dorien van Blooij gedetailleerd over de eerste Nederlandse ervaringen met deze techniek gerapporteerd.

Referenties

- Bancaud J, Talairach J. (1965) La Stéro-ÉlectroEncéphalographie dans l'Épilepsie. Bancaud J, Talairach J (Eds.), Masson & Cie, Editeurs, Paris
- Barba C, Cossu M, et al. (2020) Temporal lobe epilepsy surgery in children and adults: A multicenter study. *Epilepsia* Dec 1. doi: 10.1111/epi.16772. Epub ahead of print. PMID: 33258120.
- Bourdillon P, Cucherat M, et al. (2018) Stereo-electroence-

- phalography-guided radiofrequency thermocoagulation in patients with focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 59(12):2296-2304
- Brandy M, Rao V. (2018) Responsive neurostimulation: Candidates and considerations. *Epilepsy Behav* 88; 388-395
- Cardinale F, Gonzalez-Martinez J, et al. (2016) SEEG, Happy anniversary. *World Neurosurgery* 85: 1-2
- Guénot M, Isnard J, et al. (2004) SEEG-guided RF Thermocoagulation of epileptic foci: feasibility, safety and preliminary results. *Epilepsia* 45(11):1368-1374
- Carballo Cuello CM, De Jesus O. (2020) Hypothalamic hamartoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 32809498
- Carpentier A, Itzcovitz J, et al. (2008) Real-time magnetic resonance-guided-laser thermal therapy for focal metastatic brain tumours. *Neurosurgery* 63; ONS 21
- Curry DJ, Gowda A, et al. (2012) MR-guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children. *Epilepsy Behav* 24; 408-414
- Morrell MJ. (2011) RNS system in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 77; 1295-1304
- Lamberink HJ, Otte WM, et al. (2020) Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicenter cohort study. *Lancet Neurol.* 2020; 19(9): 748-757
- Liu XL, Yang XL, et al. (2015) Clinical outcomes and quality of life following surgical treatment of refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*; 94: e500

Door: Albert Colon¹ (colona@kempenhaeghe.nl), Louis Wagner¹, Simon Tousseyn¹, Lotte de Jong¹, Pieter Kubben², Kim Rijkers², Olaf Schijns²

¹Neurologie/Klinische neurofysiologie, ²Neurochirurgie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Locatie: Kempenhaeghe Heeze&Oosterhout en Maastricht Universitair Medisch Centrum.

Ervaringen met Stereo-EEG RadioFrequente ThermoCoagulatie

In deze bijdrage een weergave van de ervaringen met thermocoagulatie van epileptogene zones in het Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe/MUMC+. Besproken worden de uitkomst na behandeling (wel/niet aanvalsvrij) in relatie met verschillen in lokalisatie, type onderliggend lijden en uitgebreidheid van de epileptogene zone, evenals mogelijke complicaties na behandeling. De afgelopen jaren is het indicatiegebied iets uitgebreid maar het grootste deel bestaat uit patiënten met periventriculaire heterotopieën.

Om bij patiënten met refractaire epilepsie vast te stellen of een resectieve operatie mogelijk is, wordt op indicatie een Stereo-EEG (SEEG) onderzoek uitgevoerd. Indien tijdens dit onderzoek blijkt dat een of meer van de elektroden in de seizure onset zone (SOZ) geplaatst zijn dan is het ook mogelijk om, tijdens dezelfde opname, via deze al aanwezige elektroden middels radiofrequente thermocoagulatie (RFTC) ter plekke stukjes brein uit te schakelen door lokale verhitting. Aangezien voorafgaand aan de RFTC met behulp van elektrostimulatie over de aanwezige elektroden ook heel lokaal functioneel onderzoek gedaan wordt kan de kans op complicaties nadien geminimaliseerd worden. Middels bipolaire coagulatie worden laesies met een diameter van circa drie tot vier mm gecreëerd. In figuur 1 is een glas met rauw eiwit te zien, een substantie met een consistentie die die van het brein enigszins benadert, met daarin het type SEEG-elektrode (DIXI, Beçancon) en het resultaat van RFTC: Het witte bolletje onderaan de elektrode is het coagulaat.



Figuur 1 Een voorbeeld van RFTC in eiwit.

Als RFTC leidt tot aanvalsvrijheid, wordt een open hersenoperatie voorkomen. Het resultaat van deze behandeling heeft echter ook een diagnostische waarde. Als er een

forse aanvalsvermindering is na toepassing van RFTC, ook al is die tijdelijk, heeft dit een hoge positief voorspellende waarde voor een succesvolle navolgende resectie. De kans op aanvalsvrijheid na RFTC is geassocieerd met de aard van het onderliggend lijden.

Het wat en waar

In het Academisch Centrum voor Epileptologie (ACE), Kempenhaeghe/MUMC+ werd na overleg over de technische aspecten, met zowel verscheidene Franse centra als ook het Milanese centrum waar reeds RFTC werd toegepast, in 2016 begonnen met RFTC. De implantatie en de explantatie van de diepte-elektroden vindt plaats in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+), terwijl registratie en eventuele coagulatie plaatsvindt in Kempenhaeghe. Coagulatie wordt in de ochtend gedaan, zodat explantatie van de elektroden nog op dezelfde dag gedaan kan worden. Aanvankelijk werden uitsluitend patiënten met periventriculaire heterotopie (PVH) met RFTC behandeld, sinds 2018 gebeurt dit ook bij andere indicaties.

Tussen 2016 en februari 2020 werd bij 26 patiënten RFTC toegepast, waarvan zestien patiënten met PVH, zeven met andere laesies en drie zonder een zichtbare epileptogene laesie op een 3Tesla MRI. In tabel 1 is een overzicht gegeven van de aard van de afwijking die de oorzaak was van de epilepsie en het resultaat van de behandeling bij de laatste controle.

Periventriculaire heterotopie

De patiënten met een PVH hadden diep-gelegen laesies,

Aard afwijking	Effect RFTC			Resectie na SEEG		Totaal
	Aanvalsvrij	Verbetering	Geen verbetering	Ja	Nee	
PVH	8	6	2	0	16	16
FCD	1	0	0	1	0	1
HS	1	2	0	2	1	3
Encefalomalacie	0	1	0	0	1	1
Cavernoom	0	1	0	0	1*	1
Gliose	0	1	0	0	1	1
Geen	2	1	0	0	3	3
Totaal	12	12	2	3	23	26

Tabel 1 Aard afwijking MRI versus effect RFTC en beleid na SEEG-onderzoek [N.B. PVH: periventriculaire heterotopie, FCD: focale corticale dysplasie, HS: hippocampus sclerose]. * wacht op resectie.

deels in de dominante hemisfeer, waarbij resectie niet de eerste keuze was. Er werden aanvankelijk negentien patiënten met een PVH aangemeld en geïmplant. Bij drie hiervan heeft geen RFTC plaatsgevonden vanwege 1) een bloedingscomplicatie ten gevolge van de diepte-elektroden implantatie waardoor geen registratie meer mogelijk was (maar sindsdien bestaat er wel al meer dan vier jaar aanvalsvrijheid), 2) voortijdig afgebroken registratie op verzoek van patiënt ten gevolge van te lage psychische draagkracht, en 3) een epileptogene zone elders dan de PVH. Gezien de huidige kennis lijkt het succes van RFTC het grootst te zijn bij de patiënten met een PVH. In onze groep zijn acht van de zestien patiënten met een PVH aanvalsvrij geworden met een follow-up tijd van 12 tot 57 maanden, met een gemiddelde van 27 maanden. De aantallen van patiënten met andere aandoeningen zijn vooralsnog te klein om conclusies te kunnen trekken.

Bij de zestien patiënten met een PVH zijn er in totaal tweeëntwintig SEEG-onderzoeken met coagulatie gedaan, bij elf patiënten eenmalig, bij vier patiënten tweemaal en bij één patiënt driemaal. Reden voor de herhalingen waren het niet geheel aanvalsvrij worden na de voorgaande procedure terwijl er op post-coagulatie MRI nog resterend heterotopisch weefsel aanwezig was. De locatie van de PVH maakt dat deze patiënten niet in aanmerking komen voor resectieve chirurgie.

Voor acht SEEG-onderzoeken werd RFTC in een enkele sessie uitgevoerd (zoals internationaal gebruikelijk), bij zestien van die onderzoeken in twee sessies en bij twee onderzoeken verdeeld over drie sessies. De reden voor meer dan één coagulatiesessie was dat er één tot drie uur na de coagulatie nog epileptiforme ontladingen voorkwamen in het SEEG, zelfs op contactpunten die ook volgens

Effect_RFTC					
		Aanvalsvrij	Verbetering	Geen verbetering	Totaal
PVH_aantal noduli	1	1	2	2	5
	2	1	1	0	2
	3-5	1	1	0	2
	6-10	2	1	0	3
	>10	1	1	0	2
	geen noduli maar soort band of kralensnoer	1	1	0	2
Totaal		7	7	2	16

Tabel 2 PVH aantal noduli versus het effect van de RFTC-behandeling

de MRI in heterotopisch weefsel lagen. Het aantal laesies dat per SEEG-onderzoek gemaakt is, varieerde van 1 tot 65, met een gemiddelde van 19,45. Bij de SEEG-onderzoeken mét RFTC voor andere indicaties dan PVH was dit 4 tot 22, met een gemiddelde van 10,45 laesies.

Samenvattend blijkt in de populatie RFTC bij 43,25% van het totaal aantal patiënten te leiden tot aanvalsvrijheid en een overeenkomstig percentage tot een verbetering van “slechts” meer dan 50% aanvalsreductie. Bij de PVH-groep lijkt er geen relatie te bestaan tussen het effect op de aanvalsfrequentie en het aantal PVH noduli (tabel 2). Zowel uni-of bilaterale aanwezigheid (lateralisatie) van PVH als ook de lokalisatie van de noduli tonen geen evidente relatie met het resultaat van de RFTC-behandeling (tabel 3).

Het is gebruikelijk dat tijdens een SEEG-onderzoek neurologische functies ter plaatse van de diepte-elektroden worden gelokaliseerd. Een enkele keer is na uitgebreid overleg met de patiënt en de rest van het team, ondanks aangetoonde functie bij elektrostimulatie van de elektrode, toch overgegaan tot een RFTC-behandeling omdat de mogelijke winst van een ingreep voor de patiënt zwaarder woog dan de mogelijke complicatie. Bij twee van deze elf

patiënten heeft dit geresulteerd in blijvende visuele klachten (tabel 4). Aangezien er aangenomen wordt dat in de PVH geen actieve neurologische functies terug te vinden zijn, nemen wij aan dat deze uitval het gevolg is van beschadiging (*collateral damage*) van aangrenzende witte stof. Daarnaast traden er enkele dagen na de coagulatie bij twee patiënten passagère klachten van meningeale prikkeling en milde temperatuursverhoging op. Er werden geen aanwijzingen voor infectie of subarachnoïdale bloeding gevonden. De klachten verdwenen spontaan na vijf tot acht dagen.

Beschouwing

De ervaringen met SEEG-RFTC in ACE Kempenhaeghe/ MUMC+ betreffen voornamelijk patiënten met PVH. Opvallend is dat er in deze groep geen relatie bestaat tussen de plaats of het aantal noduli en het succes van de behandeling. Bij SEEG bestaan er beperkingen in het aantal en de trajecten van de diepte-elektroden die geplaatst kunnen worden. Mede hierdoor lukt het meestal niet om al het heterotopisch weefsel te coaguleren. Indien er na RFTC nog aanvallen optreden terwijl er nog heterotopisch weefsel zichtbaar is op de post-RFTC MRI dan gelden dezelfde overwegingen als voor de eerste coagulatie,

		Effect_RFTC			
PVH	Laatste_RFTC	Aanvalsvrij	Verbetering	Geen verbetering	Totaal
ja	ja				
	Plaats_MRI_afw				
	rechts_periventriculair_	1	2	1	4
	temporo-occipitaal				
	rechts_periventriculair_	1	0	0	1
	frontoparietaal				
nee	ja				
	Plaats_MRI_afw				
	links_periventriculair_	0	1	1	2
	temporo-occipitaal				
	links_periventriculair_	1	0	0	1
	frontoparietaal				
Totaal		8	6	2	16
	Plaats_MRI_afw				
Totaal	rechts_periventriculair_		3	1	4
	temporo-occipitaal				
Totaal	links_periventriculair_		0	2	2
	temporo-occipitaal				
Totaal			3	3	6

Tabel 3 lokalisatie MRI afwijkingen versus het effect van de RFTC-behandeling.

Ekstrostimulatie Na RFTC	Geen	Visueel bovenkwadrant	Visueel anders	Pariëtaal (duizeligheid)	Talig (lezen)
Geen	II	3	3	2	I
Visueel	0	0	2	0	0
Anders*	0	0	0	0	0

Tabel 4 Relatie tussen klinische verschijnselen tijdens elektrostimulatie van contactpunten die later zijn gecoaguleerd en klinische verschijnselen na RFTC (bij PVH)

zodat er nog een tweede of zelfs derde implantatie met RFTC kan volgen. Ook daar gelden dezelfde restricties voor als bij de eerste poging. Toch wordt er vaak aanvalsvrijheid bereikt. De reden hiervoor kan zijn dat PVH niet obligatoir intrinsiek epileptogeen is. Dit wordt ondersteund door de bevinding dat ook tijdens de registratie van het SEEG PVH-regio's gezien worden die betrokken zijn bij (het begin van) de aanvallen en PVH-regio's die dat niet zijn. Een andere hypothese is dat er sprake is van een epileptogeen netwerk waarin de PVH kritische knooppunten (hubs) vormt. Bij uitschakeling van de juiste hubs wordt het netwerk uitgeschakeld. Volledige coagulatie van PVH-weefsel blijkt niet steeds noodzakelijk. Nader wetenschappelijk onderzoek naar pre-implantatie differentiatie tussen epileptogene en niet-epileptogene regio's is daarom wenselijk. Daarbij zou bijvoorbeeld gedacht kunnen worden aan verschillende signaturen bij (rs-) fMRI, MRS, PET, SPECT en/of andere spike transients of evoked potentials in het SEEG signaal.

Bij de twee patiënten met meningeale klachten na RFTC was sprake van meer dan 40 bipolair uitgevoerde coagulaties binnen één SEEG-onderzoek. Onze hypothese is dat deze self-limiting symptomen het gevolg zijn van een ase-

tische ontstekingsreactie op eiwit-afbraakproducten na coagulatie.

Conclusies

RFTC blijkt in het algemeen een relatief veilige behandel-methode te zijn, waarbij vooraf middels elektrostimulatie de mogelijke risico's goed in kaart gebracht kunnen worden. De persisterende visuele klachten traden alleen op bij patiënten met PVH. Aangezien PVH geen intrinsieke functies lijkt te hebben, duiden we symptomen optredend na elektrostimulatie in de PVH's als het gevolg van spreiding via banen in de witte stof of van stimulatie hiervan. Aangezien er vooralsnog geen goede methode bestaat om hier onderscheid tussen te maken, wordt het risico van een neurologisch deficit als gevolg van de behandeling altijd uitgebreid met de patiënten besproken.

Al met al levert RFTC een extra minimaal invasieve, in op-zet curatieve, behandelmethod voor medicatie-resistente focale epilepsie met een prognostische potentie. Er bestaat een reële kans dat na RFTC verdere open epilepsiechirurgie niet meer geïndiceerd is. De bijkomende risico's op complicaties naast de al aanwezige risico's van een diepte-elektroden implantatie zijn beperkt maar niet afwezig.

Lees het actuele overzicht
van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

Door: Louis Wagner¹ (wagnerl@kempenhaeghe.nl), Albert Colon¹, Gwendolyn de Bruyn², Jim Dings³, Hilde Braakman⁴, Olaf Schijns³

¹Neurologie/Klinische neurofysiologie, ²Kinderneurologie, ³Neurochirurgie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Locatie: Kempenhaeghe en Maastricht Universitair Medisch Centrum, ⁴Kinderneurologie, Amalia Kinderziekenhuis, Radboudumc Nijmegen.

MRI-geleide Laser Interstitiële ThermoTherapie bij het hypothalamus hamartoom: eerste keus therapie?

Behandeling van epilepsie bij een patiënt met een hypothalamus hamartoom met traditionele chirurgische technieken is complex en geassocieerd met hoge morbiditeit en mortaliteit. De minimaal invasieve behandeling met MRI-geleide laser interstitiële thermotherapie lijkt daarentegen een veelbelovende techniek met hoge succes- en lage complicatiepercentages. In deze bijdrage worden de resultaten beschreven voor acht kinderen, die werden verwezen naar het Texas Childrens Hospital in Houston.

Het klinisch spectrum van een hypothalamus hamartoom (HH) blijkt sterk afhankelijk van de grootte en de locatie van de laesie te zijn (Mullati et al., 2003). De intrahypothalamische hamartomen leiden vaak tot een beeld van epilepsie, ontwikkelings- en gedragsproblemen, waarbij de ernst afhankelijk is van de locatie en grootte van het hamartoom. Gesteelde HH geven minder vaak epileptische en cognitieve problemen, maar vaker hormonale problemen leidend tot een pubertas precoc en obesitas (Wagner et al., 2018).

Invasieve en minder invasieve behandelingen

De behandeling van een medicamenteus refractaire epilepsie als gevolg van een HH is complex. Vooral op de gelastische aanvallen lijkt anti-epileptische medicatie onvoldoende effect te hebben (Striano et al., 2012). De traditionele chirurgische benaderingen via een craniotomie, waarbij het hamartoom wordt verwijderd, geven weliswaar een goed effect bij veel patiënten (aanvalsvrijheid bij ongeveer 50%), maar kennen ook een hoge mortaliteit en ernstige morbiditeit zoals hemiparese, gezichtsveldstoornissen, geheugenproblemen en endocrinologische problematiek (Drees et al., 2012). Een endoscopische disconnectie van het HH is weliswaar een iets minder invasieve techniek met ongeveer dezelfde resultaten, maar vergt veel ervaring, en heeft nog steeds een aanzienlijk risico op complicaties (Delalande en Fohlen, 2003). Gamma-knife

radiochirurgie was tot enkele jaren geleden de behandeling van eerste keus bij HH patiënten. Aanvalsvrijheid wordt hiermee in ongeveer 40% bereikt en het aantal complicaties is lager dan bij de resectieve behandeling (Regis et al., 2007). Echter, voorbijgaande symptomen als angst en depressie worden geregeld gemeld. Daarnaast wordt, hetzij weliswaar minder frequent, blijvende klachten als gewichtstoename en geheugenproblemen gerapporteerd na gamma-knife radiochirurgie (Abla et al., 2010). Het grote nadeel van deze techniek is dat de aanvalsfrequentie vaak pas na enkele maanden afneemt of zelfs toeneemt na de behandeling.

Minder invasieve methoden als stereotactische radiofrequente thermocoagulatie (RFTC) en MRI-geleide laser interstitiële thermotherapie (MRIg-LITT) zijn later geïntroduceerd (2004 respectievelijk 2007) met als doel het reduceren van het aantal complicaties. Recente publicaties bij grote patiënten-series laten veelbelovende resultaten zien voor zowel RFTC (Curry et al., 2018) als MRIg-LITT (Shirozu et al., 2020). Een nadeel van de RFTC is dat er laesies gemaakt kunnen worden met een maximale diameter van vijf millimeter, waardoor deze behandeling bij grote hamartomen minder goed mogelijk is.

Ervaringen met laserablatie bij kinderen

Sinds 2016 worden kinderen in Nederland met een hypothalamus hamartoom via het Academisch Centrum voor

Pt	1 ♀	2 ♂	3 ♀	4 ♂
LEEFTIJD				
1 ^e aanval	2 jaar	4 maanden	1 maand	2 maanden
Diagnose HH	13 jaar	7 jaar	1 maand	1,5 jaar
1 ^e MRIGLITT	14 jaar	17 jaar	9 maanden	2,4 jaar
2 ^e MRIGLITT	19 jaar	-	-	-
TYPE AANVAL(LEN)				
Begin	Gelastisch	Gelastisch	Gelastisch	Gelastisch / Dacrystisch
Huidige	Gelastisch / tonisch-clonisch	Gelastisch / focale met verminderde gewaarwording	Gelastisch / tonisch-clonisch / tonisch	Gelastisch / Dacrystisch / focale met verminderde gewaarwording
Voorgeschiedenis / co-morbiditeit / lichamenlijk onderzoek	Geen bijzonderheden	Geen bijzonderheden	Geen bijzonderheden	Geen bijzonderheden
Psychomotore ontwikkeling	Normaal	Normaal	Licht vertraagd	Licht vertraagd
Gedragsproblemen	Licht (prikkelbaar)	Geen	Geen	Soms woedebuien
Hormonaal	Intact	Intact	Intact	Intact
MRI				
Grootte HH (mm)	15 x 14 x 11	11 x 11 x 7	5 x 5 x 3	17 x 15 x 12
Andere afwijkingen				
EEG				
Begin	Niet verricht	Normaal	Normaal	Normaal
Preoperatief	Normaal grondpatroon	Normaal grondpatroon	Normaal grondpatroon	Normaal grondpatroon
	Interictaal geen afwijkingen	Interictaal epileptiform bdz temporaal	Interictaal geen afwijkingen	Interictaal epileptiform extratemporaal
	Ictaal bitemporale ritmiek	Ictaal unilaterale ritmiek temporaal	Ictaal ritmiek extratemporaal	Ictaal ritmiek extratemporaal
Effect MRGLITT				
1 ^e	>3 jaar aanvalsvrij, daarna recidief aanvallen	Aanvalsvrij	Aanvalsvrij	>90% aanvalsreductie
2 ^e	>50% aanvalsreductie			
Complicaties	Geen	Geen	Geen	Prolactine ↑, gewicht ↑ (verbeterd)
Follow-up na laatste MRLITT (maanden)	1	49	49	39

Tabel 1 Gegevens van acht patienten met hypothalamus hamartoom verwezen naar Texas Childrens Hospital in Houston voor MRI-geleide laser interstitiele thermotherapie (MRIGLITT) [^a Wachlijst tweede MRIGLITT; ^b Rx: medicamenteuze therapie (corticosteroiden en vigabatrine); ^c PVNH bdz: periventriculaire nodulaire heterotopieën beiderzijds.]

5 ♂	6 ♂	7 ♂	8 ♂
1 maand 2 maanden 9 maanden -	2 maanden 8 maanden 1,2 jaar 2,5 jaar	1 maand 2 maanden 1,1 jaar -	1 maand 2 jaar 13 jaar -a
Gelastisch	Gelastisch / Salaamkrampen	Dacrystisch / Gelastisch	Gelastisch
Gelastisch / focale met verminderde gewaarwording	Gelastisch / focale met verminderde gewaarwording	Dacrystisch / Gelastisch / tonisch	Gelastisch / focale met verminderde gewaarwording / tonisch
Bitemporale gezichtsveld afwijkingen	West syndroom (verbeterd na Rx ^b)	Pallister-Hall syndroom (mutatie GLL3)	Endoscopische poging tot disconnectie (2010, Parijs); geen effect; sindsdien hemiparese rechts
Matig vertraagd	Matig vertraagd	Matig vertraagd	Ernstig vertraagd
Geen	Geen	Geen	Licht
Intact	Intact	Intact	Pubertas praecox Hypothyreoidie
27 x 20 x 17	26 x 21 x 15	20 x 20 x 15	23 x 17 x 15
		PVNH bdz ^c	
Normaal	Hypsaritmie	Normaal	Onduidelijk
Normaal grondpatroon	Iets te traag grondpatroon	Normaal grondpatroon	Te traag grondpatroon
Interictaal geen afwijkingen	Interictaal multifocaal epileptiform	Interictaal epileptiform extratemporaal	Interictaal multifocaal epileptiform
Ictaal onduidelijk extratemporaal	Ictaal onduidelijk	Ictaal ritmiek	Ictaal ritmiek extratemporaal
Aanvalsvrij	2,5 maand aanvalsvrij, daarna recidief aanvallen	Aanvalsvrij	1,5 maand aanvalsvrij, daarna recidief aanvallen
	Aanvalsvrij		
Hyponatriemie (hersteld)	1 ^e geen, 2 ^e hyponatriemie (hersteld)	Hyponatriemie (hersteld)	Geen
40	2	12	15

Epileptologie (ACE) verwezen naar het Texas Childrens Hospital in Houston (naar dr. D.J. Curry) voor behandeling met MRIGLITT (synoniem MRI-geleide stereotactische laserablatie). In het Texas Childrens Hospital wordt gebruik gemaakt van de Visualase (Medtronic, 2007). De Visualase bestaat uit een computer werkstation, een 1.6 mm MR-compatibele laserkatheter, een koelpomp en een laser applicatie set. De laserkatheter wordt stereotactisch geïmplanteerd waarna een MRI van de hersenen gemaakt wordt. Het werkstation is verbonden met de MRI-scanner en verkrijgt zogenaamde thermometrie-beelden. Het grote voordeel van deze techniek ten opzichte van eerdere laserablatie technieken is het *real-time* tonen van de warmte ontwikkeling binnen de laesie. Zogenaamde temperatuur limieten, bijvoorbeeld in de nabijheid van eloquente hersenstructuren, kunnen ingesteld worden; wanneer een bepaalde temperatuur wordt overschreden, schakelt het systeem automatisch uit.

Tabel 1 toont de resultaten voor de acht kinderen, die in Houston met MRIGLITT zijn behandeld. Bij alle kinderen waren gelastische aanvallen de eerste uiting van de epilepsie (bij twee kinderen eveneens dacrystische aanvallen); de meeste kinderen hadden hun eerste aanval in het eerste levensjaar. Later in het verloop werden bij de meeste kinderen ook andere aanvallen gezien (focale aanvallen met verminderde gewaarwording bij vijf kinderen, tonische aanvallen bij drie en tonisch-clonische aanvallen bij twee kinderen). De gelastische aanvallen bleven bij alle kinderen aanwezig met een dagelijkse frequentie van één tot meer dan 100.

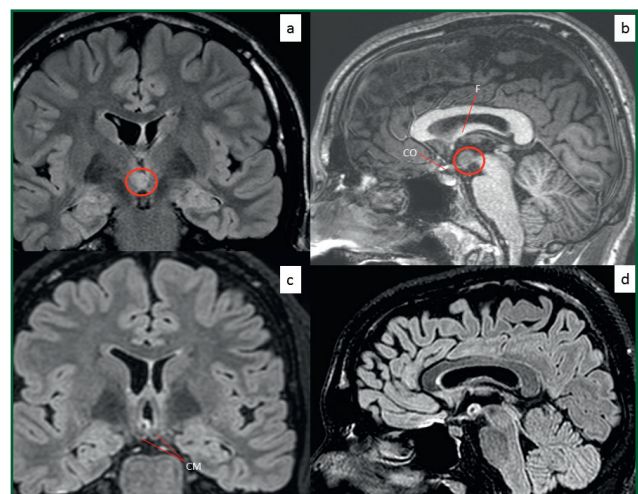
De leeftijd waarop de diagnose hypothalamus hamartoom vastgesteld werd, varieerde fors van binnen een maand tot elf jaar na de eerste aanval. In de voorgeschiedenis had één kind het typische beeld van een West-syndroom, welke goed reageerde op medicamenteuze therapie. Een ander kind had de diagnose Pallister-Hall syndroom, een genetische aandoening waarbij vaak sprake is van een hypothalamus hamartoom en polydactylie. Bij één kind werd bij lichamelijk onderzoek voor de ingreep een bitemporaal gezichtsvelddefect gevonden, het gevolg van compressie van het HH op het chiasma opticum. Eén kind was op de leeftijd van vier jaar operatief behandeld, waarbij endoscopisch getracht werd het hypothalamus hamartoom te onderbreken. Deze ingreep had helaas geen effect op de aanvallen en een MRI voorafgaand aan de MRIGLITT behandeling toonde geen duidelijke disconnectie.

De cognitieve ontwikkeling was normaal bij twee kinderen, psychomotorisch licht vertraagd bij de twee anderen en er was een matige tot ernstige achterstand in ontwikkeling bij de overige vier kinderen. De MRI van deze vier kinderen toonde over het algemeen een groter HH dan bij de kinderen met een normale of licht vertraagde ontwik-

keling. Tevens liet het interictale EEG meer afwijkingen (in grondpatroon en mate van epileptiforme activiteit) zien. Het ictale EEG (bij de gelastische aanvallen) liet een minder eenduidig en waarschijnlijk leeftijdsafhankelijk beeld zien (bij de adolescenten vaker temporale ritmiek, bij de jonge kinderen vaker extratemporale ritmiek of een onduidelijk ictaal patroon).

Vijf kinderen werden op een zeer jonge leeftijd (jonger dan drie jaar, waarvan twee kinderen zelfs in het eerste levensjaar) met MRIGLITT behandeld. Bij deze jonge kinderen zagen we direct na de behandeling wat vaker een hyponatriemie, met bij twee kinderen noodzaak tot medicamenteuze behandeling en een verlenging van de klinische opname. Eén kind ontwikkelde een diabetes insipidus, welke geleidelijk en volledig hersteld is. Bij één kind werd na behandeling een verhoogd prolactine waarde vastgesteld met een toename van het lichaamsgewicht. Ook hier werd een geleidelijke verbetering gezien. Ernstige en blijvende complicaties werden niet gezien.

Het behandelresultaat van MRIGLITT was bij de meeste kinderen goed; na een eerste behandeling werd bij iedereen een direct effect gezien op de aanvallen; na twaalf maanden waren vijf kinderen (63%) aanvalsvrij en was bij één kind (12%) sprake van een 90% aanvalsreductie. Twee kinderen (25%) hadden na een korte periode (anderhalf tot tweeëneuhalf maand) aanvalsvrijheid recidiverende gelastische aanvallen met ten opzichte van vóór de behandeling een aanvalsreductie van minder dan 50%. Opvallend was het verloop van één adolescent: na een periode van 40 maanden aanvalsvrijheid kreeg ze opnieuw



Figuur 1 MRI vóór (a en b) en na MRIGLITT behandeling (c en d) bij een patiënt met een optimaal effect van de behandeling. Rood omcirkeld is het hypothalamus hamartoom. Na de behandeling zien we centraal een gebied van necrose omgeven door gebied van gliose. De omvang van de laesie is iets afgenomen. [CO: chiasma opticum, F: fornix, CM: corpora mammillaria.]

gelastische aanvallen. Een tweede MRIgLITT behandeling werd bij twee kinderen verricht; een derde kind is in afwachting van een tweede behandeling. Figuur 1 toont de MRI vóór en na behandeling van een patiënt met een optimaal resultaat van de behandeling.

De kinderen, waarbij het interictale EEG een vertraagd grondpatroon met multifocale afwijkingen liet zien (en waarbij de psychomotore ontwikkeling was vertraagd), deden het minder goed na MRIgLITT behandeling. Het ictale EEG was ten tijde van de gelastische aanvallen erg gevarieerd; er was geen relatie tussen het ictale EEG en het effect van de behandeling.

Beschouwing

De kinderen werden behandeld in een centrum met een grote expertise op het gebied van MRIgLITT bij HH. Het resultaat bij deze acht kinderen, is een representatieve weergave van het klinisch beeld en toont dat het effect van MRIgLITT vergelijkbaar is met de resultaten in een grotere serie (Curry et al., 2018). Ook op zeer jonge leeftijd (<1 jaar) is deze behandeling mogelijk, waarbij er in ons cohort vaker elektrolytstoornissen gezien wordt, maar zonder ernstige en persisterende restverschijnselen.

Op basis van deze kleine serie, lijkt een associatie te bestaan tussen het interictale EEG en het effect op de aanvallen: kinderen waarbij het EEG een trager grondpatroon met multifocale epileptiforme activiteit liet zien lijken het minder goed te doen. In de literatuur wordt eveneens een duidelijke relatie tussen ernst van het ziektebeeld en het interictale EEG beschreven (Harvey en Freeman, 2007). Echter, ook bij ernstige klinische- en EEG-beelden worden goede resultaten beschreven van behandeling van het HH (Striano et al., 2009).

De grootte van het HH is niet gerelateerd aan aanvalsfrequentie, maar wel aan een ernstiger gestoord EEG en achterstand in ontwikkeling van de kinderen. Vroege behandeling heeft een positief effect op de ontwikkeling van het kind, waarmee een ernstige achterstand en/of ernstig gestoord EEG kan worden voorkomen.

Conclusies

MRIgLITT bij HH is een veilige en effectieve behandeling, die in handen van een ervaren team een laag complicatierisico heeft en ook bij zeer jonge kinderen goed mogelijk is en zelfs aan te bevelen ter voorkoming van een evolutie naar een ernstiger klinisch beeld (secundaire epileptogenese) (Scholly et al., 2017).

Een groot voordeel van MRIgLITT is het directe effect en het snelle herstel. Hierdoor is er slechts een korte opnameduur nodig.

Referenties

- Abla AA, Shetter AG, Chang SW, et al. (2010) Gamma knife surgery for hypothalamic hamartomas and epilepsy: patient selection and outcomes. *J Neurosurg* 113(Suppl):207-14.
- Curry DJ, Raskin J, Ali I, Wilfong AA. (2018) MR-guided laser ablation for the treatment of hypothalamic hamartomas. *Epilepsy Res.* 142:131-134.
- Delalande O, Fohlen M. (2003) Disconnecting surgical treatment of hypothalamic hamartoma in children and adults with refractory epilepsy and proposal of a new classification. *Neurol Med-Chir* 43:61-8.
- Drees C, Chapman K, et al. (2012) Seizure outcome and complications following hypothalamic hamartoma treatment in adults: endoscopic, open and gamma knife procedures. *J Neurosurg* 117(2):255-261.
- Harvey AS, Freeman JL. (2007) Epilepsy in hypothalamic hamartoma: clinical and EEG features. *Semin Pediatr Neurol* 14(2):60-4.
- Mullati N, Selway R, Nashef L, et al. (2003) The clinical spectrum of epilepsy in children and adults with hypothalamic hamartoma. *Epilepsia* 44:1310-9.
- Regis J, Scavarda D, Tamura M, et al. (2006) Epilepsy related to hypothalamic hamartomas: surgical management with special reference to gamma knife surgery. *Child Nerv Syst* 22:881-95.
- Scholly J, Staack AM, Kahane P, et al. (2017) Hypothalamic hamartoma: Epileptogenesis beyond the lesion? *Epilepsia* 58 Suppl 2:32-40.
- Shirozu H, Masuda H, Kameyama S. (2020) Repeat stereotactic radiofrequency thermocoagulation in patients with hypothalamic hamartoma and seizure recurrence. *Epilepsia Open.* 5(1):107-120.
- Striano S, Santulli L, Ianniciello M, et al. (2012) The gelastic seizures-hypothalamic hamartoma syndrome: facts, hypothesis, and perspectives. *Epilepsy Behav* 24:7-13.
- Striano S, Striano P, Coppola A, et al. (2009) The syndrome gelastic seizures-hypothalamic hamartoma: Severe, potentially reversible encephalopathy. *Epilepsia* 50(Suppl.9):62-5.
- Wagner GL, Colon AJ, de Jong LESS, et al. (2018) MRI-geleide stereotactische laser ablatie bij hypothalamus hamartoom en epilepsie: een nieuwe behandelingsmogelijkheid. *Tijdschr Neurol Neuroch* 119(2):56-60.

Rationele extra-eloquente *closed-loop* corticale stimulatie

Epilepsiechirurgie in de sensomotorische cortex is vaak beperkt mogelijk. Slechts 30-72% van deze patiënten wordt aanvalsvrij en 50% van deze patiënten krijgt functieverlies na operatie (van Offen *et al.*, 2017). In deze studie wordt de mogelijkheid onderzocht om de aanvalsfrequentie te verminderen door corticale *closed-loop* elektrostimulatie. Het doel hiervan is om de aanval in een vroeg stadium te stoppen.

REC2Stim-studie

In de 'Rationele Extra-eloquente Closed-loop Corticale Stimulatie' (REC2Stim) studie wordt bij patiënten met focale epilepsie eerst een intracranieel elektrodengrid geïmplanteerd in de primaire sensomotorische cortex waarmee wordt beoordeeld of het epileptische focus geresecteerd kan worden. Als dit niet mogelijk is, omdat het focus zich in het eloquente sensomotorische gebied bevindt, wordt er een neurostimulator (Activa PC+S, Medtronic) geïmplanteerd. Dit apparaat wordt klinisch

de REC2Stim-fase van negen maanden. Tijdens deze fase wordt in het betreffende corticale gebied elektrisch gestimuleerd zodra er een aanval wordt gedetecteerd en worden de stimulatie parameters verder aangepast om de aanvalsfrequentie te verlagen.

Geïnccludeerde patiënten

In de studie werden tussen november 2019 en oktober 2020 aanvankelijk zeven patiënten geïnccludeerd (tabel 1). Deze patiënten hadden refractaire focale epilepsie in de

	Neurostimulator	Leeftijd (jaar)	Geslacht	Betrokken extremiteit
REC2Stim01	Ja	38	V	Hand R
REC2Stim02	Nee	21	V	Hand R
REC2Stim03	Ja	23	M	Been R
REC2Stim04	Nee	50	V	Mond L
REC2Stim05	Ja	24	M	Been L
REC2Stim06	Ja	51	V	Been R
REC2Stim07	Ja	33	M	Hand L

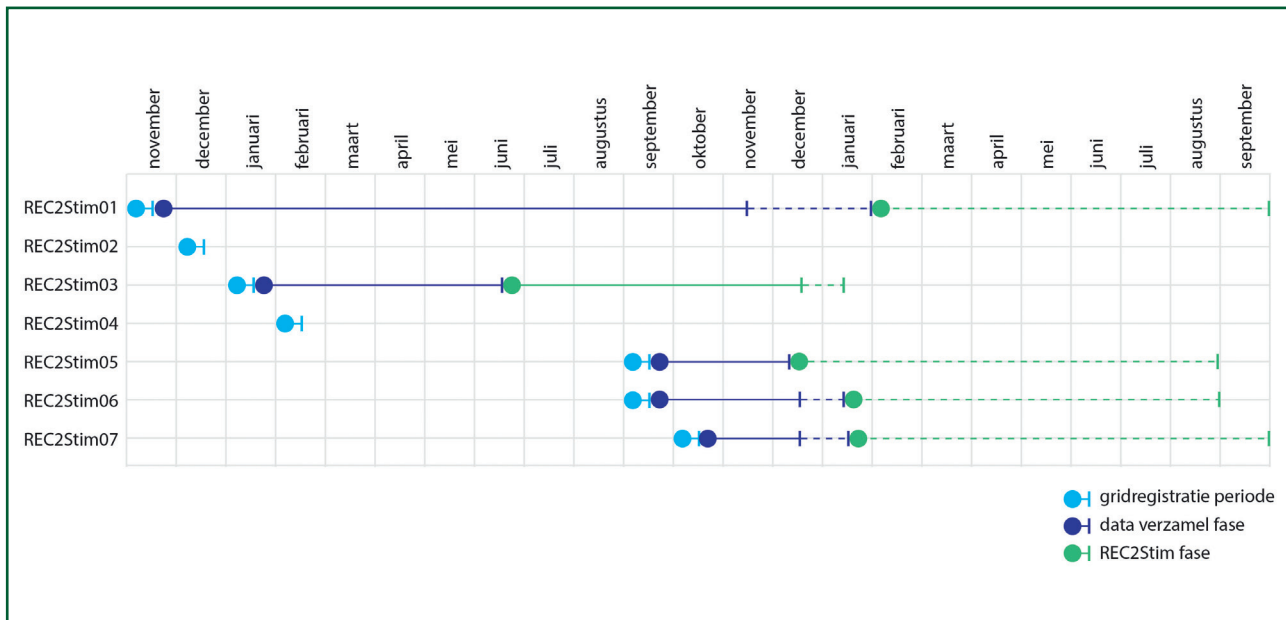
Tabel 1 Karakteristieken van de patiënten die geïnccludeerd zijn in de REC2Stim-studie [N.B. V = vrouw, M = man, R = rechts, L = links]

gebruikt voor diepe hersenstimulatie en heeft enerzijds registratie- en analysesoftware, waardoor het aanvalspatronen kan herkennen, en anderzijds een generator voor het toedienen van specifieke stimuli. Van beide delen zijn de parameters afzonderlijk in te stellen. Eén elektrodestrip wordt geplaatst op het epileptische focus en één elektrodestrip wordt geplaatst op een extra-eloquent gebied met een subcorticale netwerkverbinding naar het epileptische focus. Daarna wordt de patiënt een jaar gevolgd. Tijdens de 'data-verzamel-fase' van twaalf weken wordt het intracraniale EEG gemeten tijdens aanvallen, en wordt het aanvalsdetectie-algoritme geoptimaliseerd. Hierna volgt

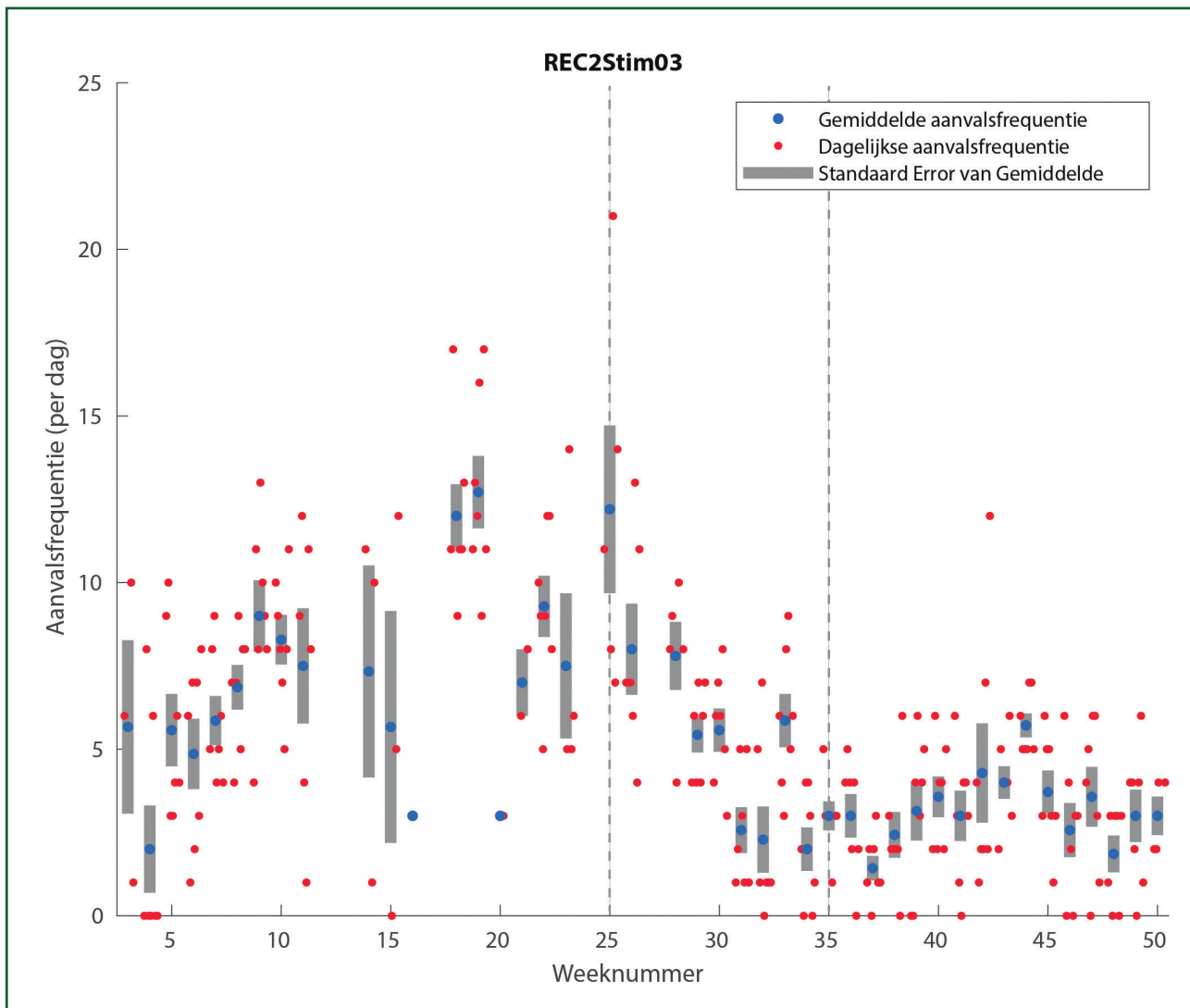
de sensomotorische cortex en minimaal twee aanvallen per dag. Twee patiënten (patiënt REC2Stim02 en patiënt REC2Stim04) werden geëxcludeerd, omdat voor deze patiënten tijdens de gridregistratie een resectie toch mogelijk bleek te zijn.

Huidige stand van zaken

Op het moment van schrijven (december 2020) is er een neurostimulator geïmplanteerd bij vijf patiënten (figuur 1). De patiënt REC2Stim01 heeft gedurende negen maanden na implantatie zes aanvallen gehad. Dit bleek onvoldoende om een patiënt-specifiek detectie algoritme in te stellen.



Figuur 1 Tijdslijn waarin de perioden van de gridregistratie, de data-verzamel-fase en de REC2Stim-fase per patiënt zijn weergegeven. De eerste patiënt is in november 2019 geïmplanteerd, de laatste in oktober 2020.



Figuur 2 Aanvalsfrequentie bij patiënt REC2Stim03 na implantatie van de neurostimulator. De rode punten zijn het aantal aanvallen per dag. De blauwe punten zijn het gemiddelde aantal aanvallen per dag gedurende één week. De grijze balken zijn de standaard errors van het gemiddelde van het aantal aanvallen per dag gedurende één week.

Sinds oktober 2020 is er een toegenomen aanvalsfrequentie en kan het detectie algoritme worden geoptimaliseerd. Ook patiënt REC2Stimo6 en REC2Stimo7 bevinden zich nog in de 'data-verzamel-fase'. We verwachten in het voorjaar van 2021 te starten met de REC2Stim-fase bij de hier genoemde drie patiënten.

Stimulatie

Bij patiënten REC2Stimo3 en REC2Stimo5 werd een detectie algoritme ingesteld met een goede sensitiviteit (voor beiden 94%) en een laag aantal fout-positieven per uur (respectievelijk 3.8/uur en 0.5/uur), gebaseerd op de gerapporteerde aanvallen en de geregistreerde detecties. Bij deze patiënten werd respectievelijk in juni 2020 en in december 2020 gestart met de REC2Stim-fase. In figuur 2 is de aanvalsfrequentie van patiënt REC2Stimo3 weergegeven gedurende het verloop van de studie. In week 25 werd gestart met stimulatie (zie linker verticale stippellijn). In de eerste periode werd voornamelijk continue gestimuleerd vanwege een effect van stimulatie op detec-

tie. Vanaf week 35 (zie rechter verticale stippellijn) werd er alleen gestimuleerd als er een aanval gedetecteerd werd. De patiënt heeft zelf het idee dat stimulatie geen effect heeft op de aanvalsfrequentie. Er is echter vanaf vijf weken na het begin van stimulatie een duidelijke reductie in aanvalsfrequentie. De komende periode worden voor beide patiënten de stimulatie parameters aangepast waarmee naar verwachting de aanvalsfrequentie afneemt.

Perspectief

De resultaten van deze nieuwe vorm van behandeling zullen in de loop van 2021 duidelijk worden. Als ze positief zijn, kunnen meerdere patiënten hiervoor worden geïncludeerd.

Referenties

van Offen M, van Rijen PC, Leijten FS. (2017) Central lobe epilepsy surgery - (functional) results and how to evaluate them. *Epilepsy Res.* 130:37-46

Door: Marieke Dekker (marieke@swets.com), neurologie, Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi, Tanzania; Machiel Zwarts, neurologie, Kempenhaeghe, Heeze; Loretta van Iterson, psychologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede; Dick Lindhout, genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

Huwelijk van geschuwden: Onchocerciasis-geassocieerde epilepsie

Is de ernstige epilepsie van kinderen in de dorpen van Tanzania, die vaak diep in de binnenlanden liggen, het gevolg van een parasiet of toch een autoimmuun aandoening? In deze bijdrage een verslag van de mogelijke oorzaken en gevolgen van deze vorm van epilepsie voor de kinderen die hierdoor worden getroffen.

Tanzania, een reisverhaal?

Diep in de binnenlanden van Tanzania ligt het dorp Sali, op drie dagen rijden vanuit Moshi. Een tocht in een grote, oude terreinwagen door een landschap van rode aarde, onder regenaankondigende wolken, langs groepjes Masai en langs ontbottende baobabs. In de jeep zitten drie plaatselijke artsen, onder wie de Nederlandse neurologe Marieke Dekker die al vele jaren in het Kilimanjaro Christian Medical Centre (KCMC) werkt, en drie gasten uit Nederland: een neuroloog, een geneticus en een neuropsycholoog. In

Mahenge, de stad van de geroemde epilepsiekliniek van Louise Jilek-Aall, stapt ook de arts die iedere week in de verspreid liggende dorpen een epilepsieprekeur houdt in de wagen. De wegen zijn niet verhard, de modder spat hoog op en zakt dan langzaam langs de ramen omlaag. Na drie dagen van dertien uur rijden komt het dorp in zicht: Sali, een idyllisch klein dorp aan een beekje, huizen omgeven door bananenpalmen, zuurzakbomen en ananasvelden.



Figuur 1 De epilepsiekliniek in Mahenge, opgericht in 1959 door Louise Jilek-Aall, biedt nog steeds zorg aan mensen met epilepsie.

Idyllisch, ja! Maar Sali is ook een van de dorpen waar het percentage mensen met epilepsie schrikbarend veel hoger ligt dan elders: ruim 4% (in plaats van wereldwijd minder dan 1%). Kinderen die in het water ravotten worden aldoor gestoken door de *black fly* (*Simulium* spp), een vlieg die een parasiet, de worm *Onchocerca volvulus*, mee kan dragen. Deze veroorzaakt jeukende bulten onder de huid en rivierblindheid. Wat blijkt, kinderen die in de beek speelden hebben een ernstige vorm van epilepsie, met deterioratie van cognitieve en motorische functies. Is er een verband tussen de vlieg, de huidziekte, de epilepsie en de deterioratie en, zo ja, welke? Dit complexe vraagstuk houdt de wetenschap al een halve eeuw bezig, en heeft het team wetenschappers naar deze afgelegen plaats gebracht.

Infectieziekten

Sommige infectieziekten verspreiden zich wereldwijd en kunnen veel mensen treffen. Er zijn echter ook kleinere ‘vergeten’ infectieziekten die voortbestaan in kleinere gebieden en zich ook minder snel verspreiden, bijvoorbeeld omdat ze op afgelegen plekken met weinig migratie voorkomen. Hierdoor is hun globale verspreiding beperkt, maar kunnen de getroffen gebieden ernstig lijden onder de lokaal grote ziektelast.

Deze groep van aandoeningen is door de Wereldgezondheidsorganisatie *Neglected Tropical Diseases* genoemd, waarbij het bijvoeglijk naamwoord *tropical* al aangeeft welke regio hierdoor getroffen wordt (https://www.who.int/neglected_diseases/en/). Sub-Sahara Afrika (SSA) is onevenredig sterk vertegenwoordigd als het gaat om aandoeningen als leishmaniasis, lepra en onchocerciasis. Deze ziekten hebben met elkaar gemeen dat ze zich primair in de huid manifesteren, maar ook chronische multisysteem-aandoeningen kunnen worden.

De huidziekte onchocerciasis

Epilepsie en de huidinfectie onchocerciasis hebben met elkaar gemeen dat het complexe, chronische aandoeningen zijn. Ook hebben ze met elkaar gemeen dat ze beide omgeven worden door stigma, angst om de ziekte door te geven, en onwetendheid. Wanneer beide aandoeningen bij eenzelfde persoon samenkomen, wordt het probleem nog groter. Dit geldt zeker ook in SSA, waar mensen nauwelijks voor gezondheidszorg verzekerd zijn en waar er zeer weinig neurologen zijn (Mateen et al, 2016). In het Nederland van de vorige eeuw werden patiënten met ‘valende ziekte’ en chronische huidinfecties door de samenleving slecht geaccepteerd, in SSA is dit nog steeds het

geval. Verlies van inkomen voor een familie, ziekenhuisopnames en medicatie en het stigma van een zichtbare handicap leiden vaak tot een verslechterde sociale status van patiënt en familie.

Epilepsie

Van oudsher wordt epilepsie omgeven door stigma en bijgeloof, zeker in Tanzania. Een huwelijk met iemand met epilepsie wordt steevast ontraden: Deze persoon zou alleen maar in het vuur vallen tijdens het koken en verdrinken tijdens het water halen. Zonder dat er formele kennis van genetica aan te pas komt, is er in de Afrikaanse maatschappij het diep ingesleten idee dat dit onheil zal worden doorgegeven aan het nageslacht. Stigmatisering, bijgeloof, gebrek aan medische voorzieningen, en onzekerheid over de oorzaken van epilepsie leiden tot een brede 'behandelkloof': (H)Erkenning, diagnose en behandeling ontbreken voor ongeveer 75% van alle epilepsiepatiënten in SSA (Koutroumanidis et al., 2018; Meyer et al., 2010)

Onchocerciasis-geassocieerde epilepsie

Onchocerciasis-geassocieerde Epilepsie (OAE) is een enigmatisch neurologisch syndroom dat voornamelijk voorkomt in Centraal Afrika: Zuid-Soedan, Noord-Oeganda en Mahenge in Centraal-Tanzania. De aandoening is in Tanzania begin jaren zestig van de vorige eeuw voor het eerst beschreven door een jonge arts uit Noorwegen, dr. Louise Jilek-Aall (1970). De epileptische aanvallen die worden geassocieerd met onchocerciasis komen voor bij voorheen gezonde kinderen tussen de drie en acht jaar. Het kenmerkende symptoom is in series optredende knik-aanvallen van het hoofd, die waarschijnlijk bestaan uit atone aanvallen. Deze treden in series op en vaak tijdens het (zien van) eten. Ook andere triggers zijn wel beschreven. Tijdens de aanvallen kunnen er bewustzijnsdalingen plaatsvinden, maar dat is niet altijd het geval. EEG-EMG onderzoek heeft laten zien dat er sprake is van atonie tijdens de aanvallen met een gegeneraliseerde decrement respons in het EEG (Sejvar et al., 2013; Couderé et al., 2015). Deze aanvallen worden *nodding disease* genoemd. Daarna ontstaan vaak verschillende andere aanvalsoorten zoals tonisch-clonische aanvallen, focale aanvallen, myoclonieën en atypische absences. Tevens treedt er een knik in de ontwikkeling op, met vaak psychiatrische problematiek, groeiachterstand en thoracale en faciale deformiteiten. Dit alles kan leiden tot ernstige handicaps en soms de dood. Behandeling met verschillende anti-epileptica zoals fenobarbital, natriumvalproaat en carbamazepine leidt tot een duidelijke verbetering van de epilepsie en er zijn aanwijzingen dat goede behandeling met anti-epileptica ook de cognitieve achteruitgang kan voorkomen.

De etiologie van OAE is nog steeds onbekend. Wel is ge-

bleken dat vrijwel alle patiënten met OAE ook een infectie met *Onchocerca volvulus* hebben, maar het oorzakelijk verband met de epilepsie is nog steeds onduidelijk (Sejvar et al., 2013). Na tientallen jaren is het echter nog steeds onduidelijk of en hoe de infectie epilepsie veroorzaakt. MRI laat atrofie van het brein zien in ongeveer eenderde van de gevallen naast gliotische laesies en andere specifieke bevindingen (Winkler et al., 2013). In liquor van de hersenen is de worm nooit aangetroffen en ook PCR-onderzoek van liquor toonde geen tekenen van infestatie. Verder is de rondworm endemisch in veel andere gebieden in Afrika, en ook in Zuid-Amerika en Azië, maar daar komt OAE niet voor. Wel is gebleken dat in gebieden waar de rivieren systematisch met een insecticide wordt bestreden om de *Onchocerca* uit te roeien, de OAE ook verdwijnt. Een en ander doet de verdenking op een neuro-inflammatoire aandoening versterken (Johnson et al., 2017). Voorlopig onderzoek heeft aangetoond dat er in een vrij groot percentage van de OAE patiënten antilichamen tegen leiomodin-1 zijn aangetroffen (in serum en liquor). Dit leiomodin-1 komt in de hersenen ook tot expressie in de gebieden die bij OAE zijn aangedaan en zou dus een aangrijpingspunt van het antilichaam kunnen zijn en daarmee de bron van een autoimmuun aandoening.

Referenties

- Mateen FJ, Clark SJ, Borzello M, et al. (2016) Neurology Training in Sub-Saharan Africa: A Survey of People in Training from 19 Countries. *Ann Neurol*. 79:871-881.
- Koutroumanidis M, Dekker MCJ, Adadevoh C, et al. (2018) Misunderstanding seizures. Challenges and steps to improving the diagnosis and management of people with epilepsy in sub-Saharan Africa. *Africa Health* 20-22.
- Meyer A, Dua T, Ma J, et al. (2010) Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review *Bulletin of the World Health Organization* 88:260-266.
- Couderé K, Van der Moeren N, Van Oijen M, et al. (2015) Knikkebolziekte – een overzichtartikel *Nodding Disease – a review article*. *Tijdschr Neurol Neurochir* 116(2):64-69.
- Jilek WG, Jilek-Aall LM. (1970) The problem of epilepsy in a rural Tanzanian tribe *Afr J Med Sci* 1(3):305-7.
- Sejvar JJ, Kakooza AM, Foltz JL, et al. (2013) Clinical, neurological, and electrophysiological features of nodding syndrome in Kitgum, Uganda: an observational case series. *Lancet Neurol*. 12(2):166-74.
- Johnson TP, Tyagi R, Lee PR, et al. (2017) A Nodding syndrome may be an autoimmune reaction to the parasitic worm *Onchocerca volvulus*. *Nath. Sci Transl Med* 15;9(377).
- Winkler AS, Friedrich K, Velicheti S, et al. (2013) MRI findings in people with epilepsy and nodding syndrome in an area endemic for onchocerciasis: an observational study. *Afr Health Sci*. 529-40.

Dick Lindhout (dl@knmg.org), genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

Nature or nurture, of beide? Onchocerciasis-geassocieerde epilepsie

Wat zijn de mogelijke oorzaken van het ziektebeeld van onchocerciasis-geassocieerde epilepsie? Moeten zowel *nature* als *nurture* meegenomen worden bij het zoeken naar oorzaken van aandoeningen, mede vanwege de implicaties voor counseling, preventie en behandeling? In deze bijdrage wordt een overzicht gegeven van mogelijke complex-genetische factoren die nog niet of slechts summier zijn onderzocht.

Onchocerciasis: oorzaak of trigger?

De term onchocerciasis-geassocieerde epilepsie geeft al aan dat de etiologie en de pathogenetische mechanismen van epilepsie in de beschreven populaties nog steeds niet opgehelderd zijn. In hoeverre is de *onchocerca volvulus* infestatie de oorzaak van, of slechts een trigger voor de epileptogenese? Zijn er andere factoren in het spel zoals andere parasitaire infestaties, infecties, voedingselementen, voedingstekorten, verontreinigingen, onbekende medicaties of behandelingen? Hoe te verklaren dat pas nu in een deel van de gebieden waarin *onchocerca volvulus* prevalent is een link met epilepsie wordt vermoed, waar eerder alleen rivierblindheid met zekerheid werd toegeschreven aan deze infestatie? In welke mate zijn andere oorzaken inclusief genetische oorzaken met huidige middelen uitgesloten?

In het wetenschappelijk veld worden deze onzekerheden en onbeantwoorde vragen deels onderkend (Colebunders et al., 2021). De onderzoekers onderscheiden zichzelf regelmatig als *believers* (in een causaal verband tussen onchocerciasis en epilepsie) en *non-believers*, waarbij men niet aan de indruk ontkomt dat de *believers* vooral onderzoek doen om causaliteit te bevestigen en minder of geen aandacht geven aan onderzoek ter mogelijke falsificatie van vermeende causaliteit, toch een erkend onderdeel van het wetenschappelijke proces. Daarbij valt op dat het vóór-komen van tekenen van *onchocerca* vaak veel uitgebreider is onderzocht onder personen met epilepsie en niet of nauwelijks in personen uit dezelfde populatie maar zonder epilepsie. Bij pathologisch onderzoek van hersenen van patiënten zijn nog nooit tekenen van *onchocerca volvulus* gevonden en evenmin bij analyse van *lege artis* lumbaal verkregen liquor cerebrospinalis. Antistoffen tegen leiomodin-1 zijn als mogelijk betrokken bij de pathogenese

genoemd, maar komen ook voor bij personen zonder epilepsie. Kortom, is het *nature*, *nurture* of toch beide?

Genetisch perspectief

Vanuit genetisch perspectief zijn er een aantal opgeloste enigmatische voorbeelden van *nature versus nurture*. Kuru, een spongiforme encefalopathie onder bewoners van Nieuw-Guinea, werd aanvankelijk op grond van voorkomen in families met overwegend matrilineaire doorgave gezien als een mogelijk erfelijke *late-onset* aandoening (Weiner et al., 1971), totdat transmissie van onder andere mens naar mensaap werd aangetoond (Brown, 1990). Vervolgens werd een prion eiwit als infectieus agens geïdentificeerd dat met het eten van hersenen (door vooral vrouwen en kinderen) van geïnfecteerde mensen werd overgedragen en gekenmerkt wordt door een lange incubatietijd van gemiddeld tien tot dertien jaar met uiterste tot 50 jaar (Liberski et al., 2019). Inmiddels heeft zich in de bevolkingsgroep van overlevenden vermoedelijk door het klassieke Darwiniaanse mechanisme van mutatie en selectie een nieuwe variant (G127V) van het PRNP gen gemanifesteerd die in relatief korte tijd van circa tien generaties weerstand in de populatie tegen deze infectie heeft gevormd (Mead et al., 2009). Het was dus niet erfelijk maar infectieus, terwijl erfelijkheid wel weer een rol ging spelen bij de ontwikkeling van weerstand in de populatie.

Kinkhoest encefalopathie is een diagnose die tot rond het jaar 2000 nog regelmatig werd gesteld wanneer een kind na een van de vroege DKTP-vaccinatie(s) een epileptische encefalopathie ontwikkelde, en waarvoor in sommige landen *de jure* besloten werd tot hoge bedragen aan schadevergoeding wegens vermeend oorzakelijk verband. Thans weten we dat het klinisch beeld veroorzaakt wordt door

mutaties in vooral het SCN1A waarbij de koorts die optreedt na een vaccinatie of een infectieziekte de eerste epileptische aanval kan uitlokken, maar niet de oorzaak van het klinisch verloop is (Verbeek, 2015). Hier was het dus niet exogeen maar endogeen/genetisch als oorzaak, met een bijrol voor exogeen als trigger voor het eerste symptoom, zoals lichtflitsen een trigger kunnen zijn bij lichtflitsgevoelige epilepsie.

Perceptief slechthorendheid werd in onder andere China en Mongolië gezien als complicatie van behandeling met aminoglycosiden als streptomycine, maar binnen families bleek het patroon van overerving van de slechthorendheid sterk te wijzen op mitochondriële overerving (Hu et al., 1991; Pandya et al., 1997). Nader onderzoek toonde een mutatie in een van de mitochondriële genen die alleen voorkwam bij de familieleden die met streptomycine waren behandeld en slechthorend waren geworden, terwijl de mutatie niet werd gevonden bij familieleden die ondanks de behandeling hun normale gehoor hadden behouden (Gardner et al., 1997). Hier gaat het dus om een combinatie van genetisch bepaalde gevoeligheid die pas door een exogeen agens tot uitdrukking kwam in een ernstige bijwerking, een klassiek voorbeeld van farmacogenetica van bijwerkingen.

Periventriculaire calcificaties in het brein werden in het verleden soms toegeschreven aan een congenitale infestatie met de parasiet *Toxoplasma Gondii*, terwijl later uit klinisch en moleculair genetisch onderzoek bleek dat het om tubereuze sclerose ging.

Terug naar Tanzania

In Mahenge, Tanzania, hebben we enkele volwassen patiënten met epilepsie gezien die tevens huidverschijnselen van onchocerca hadden. De als meest kenmerkend gepresenteerde patiënt had een ernstige intellectuele handicap, epilepsie, mogelijk nodding syndroom en huidkenmerken van onchocerca. Maar de associatie vormt geen bewijs voor causaliteit. Had ik dezelfde patiënt met de combinatie van epilepsie en ernstige psychomotore, intellectuele beperking in Nederland gezien, dan zou allereerst trio WES en SNP-array onderzoek zijn ingezet met een kans van meer dan 50% om een genetische oorzaak te vinden. Het zoveel mogelijk uitsluiten van genetische oorzaken vergroot ook de kans om met analytisch epidemiologisch onderzoek andere mogelijke oorzaken in de overige patiënten met epilepsie te identificeren, inclusief de rol van *onchocerca volvulus* infestatie.

Met genetisch onderzoek kan ook de hele infestatie-keten van de vector black fly (*Simulium spp.*) – *Onchocerca volvulus* – *Wolbachia* – *Homo sapiens* in kaart worden gebracht om te zoeken naar mogelijk additionele causale factoren en,

indien bevestigd, aangrijpingspunten voor behandeling. Denk daarbij met name aan genetische variaties in elk van de vier organismen die regionale of tijdsgebonden verschillen zouden kunnen verklaren, zowel wat optreden van epilepsie als reactie op behandeling betreft. Bijzondere aandacht verdient daarbij genetische analyse van tot nu toe verwaarloosde *Wolbachia*, een bacteriële endosymbiont van *Onchocerca volvulus* zonder welke deze worm ten dode is opgeschreven. Elk onchocerca cytoplasma bevat vele exemplaren van deze endosymbiont en de vergelijking met de mitochondriën bij de mens, evolutionair gezien eveneens een bacteriële endosymbiont van eencellige oerorganismen, dringt zich op. De behandeling van onchocerca is er deels op geënt, namelijk door middel van doxycycline dat via uitschakeling van *Wolbachia* leidt tot remming van onchocerca in verschillende stadia van ontwikkeling en fertiliteit. Wellicht dat genetische variatie en selectiemechanismen van *Wolbachia* eveneens een belangrijke pathogenetische rol spelen (Choi et al., 2016), en zouden kunnen bijdragen aan regionale en tijdsgebonden verschillen in onchocerca infestatie, reactie op behandeling, en optreden van epilepsie.

Ook is de mogelijkheid van een auto-immuun mechanisme van onchocerca-geassocieerde epilepsie geopperd. Een onchocerca infestatie zou door kruisreactiviteit kunnen leiden tot auto-immuun antistoffen tegen leiomodin-1 dat gecodeerd wordt door het gen *LMOD1* en een functie heeft bij actine- en tropomyosine binding. Echter, niet alle patiënten met bijvoorbeeld nodding syndroom hebben deze antistoffen, terwijl deze antistoffen wel in de algemene populatie worden gevonden en mogelijk ook betrokken zijn bij auto-immuun schildklierandoeningen. Recent werd gevonden dat leiomodin-1 weliswaar overal in het brein tot expressie komt, maar dat het slechts gedurende korte tijd ook op de celmembranen van nieuw-gevormde neuronen verschijnt en dan een tijdelijk aangrijpingspunt vormt voor een toxische werking van leiomodin-1 antilichamen (Nauen et al., 2020). Dit wordt geopperd als een mogelijke verklaring waarom het ontstaan van epilepsie beperkt is tot de kinderleeftijd en zich niet uitstrekt tot volwassenen, terwijl het niet optreden van epilepsie op de kleuterleeftijd dan weer hypothetisch wordt toegeschreven aan verminderde blootstelling aan de vector en daarmee aan *onchocerca volvulus*. Wederom blijft hiermee onzeker of leiomodin-1 auto-immuun antilichamen wel of geen rol spelen als oorzaak of mechanisme in de pathogenese van bepaalde vormen van epilepsie in *Onchocerca volvulus* prevalentie gebieden.

Conclusie

Op grond van deze korte kennismaking met onchocerciasis-geassocieerde-epilepsie kom ik tot de volgende conclu-

sie: Prospectief cohortonderzoek met langdurige follow-up van alle patiënten met epilepsie in *onchocerca volvulus* prevalentie gebieden is een dringende noodzaak om al de hiervoor genoemde aspecten integraal te onderzoeken. Dat vergt veel expertise en uitrusting, flinke investeringen in de lokale gezondheidszorg, internationale samenwerking, alsmede nadere klinische, radiologische, immunologische, epidemiologische, en moleculaire scholing van onze collegae in de betreffende gebieden.

Referenties

- Brown (1990) Transmissible Spongiform Encephalopathies in Humans: Kuru, Creutzfeldt-Jakob Disease and Gerstmann-Straussler-Scheinker Disease. *Can J Vet Res* 1990;54:38-41.
- Choi YJ, Tyagi R, McNulty SN, et al (2016) Genomic diversity in *Onchocerca volvulus* and its *Wolbachia* endosymbiont. *Nat Microbiol* 2016;2:16207.
- Colebunders R, Njamnshi AK, Menon S et al (2021) *Onchocerca volvulus* and epilepsy: A comprehensive review using the Bradford Hill criteria for causation. *PLoS Negl Trop Dis* 2021;15(1):e0008965.
- Gardner JC, Goliath R, Viljoen D, et al (1997) Familial streptomycin ototoxicity in a South African family: a mitochondrial disorder. *J Med Genet* 1997;34:904-906.
- Hu DN, Qiu WQ, WU BT, et al (1991) Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. *J Med Genet* 1991;28:79-83.
- Liberski PP, Gajos A, Sikorska B et al (2019) Kuru, the First Human Prion Disease. *Viruses* 2019;11(3):232.
- Mead S, Whitfield J, Poulter M, et al (2009) A Novel Protective Prion Protein Variant that Colocalizes with Kuru Exposure. *N Engl J Med* 2009;361:2056-2065.
- Nauen DW, Haffnewr MC, Kim J, et al (2020) Putative Autoantigen Leiomodin-1 Is Expressed in the Human Brain and in the Membrane Fraction of Newly Formed Neurons. *Pathogens* 2020;9:1036.
- Pandya A, Xia X, Radnaabazar J, et al (1997) Mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in two families from Mongolia with matrilineal aminoglycoside ototoxicity. *J Med Genet* 1997;34:169-172.
- Verbeek, NE (2015) SCN1A-related Dravet syndrome. Vaccinations and seizure precipitants in disease course and diagnosis. Academic PhD Thesis, University Medical Center Utrecht/Utrecht University. <https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/322811>.
- Weiner LP, Johnson RT (1971) Slow viral infections of the nervous system and genetic disease. *Birth Def Orig Art Series* 1971;7(1):72-77.

Epilepsie en risico's

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

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



Door: Petra Callenbach (p.tijink@treant.nl), neurologie, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Interventies bij kinderen met epilepsie: farmacotherapie en ketogeen dieet

Op woensdag 23 september 2020 promoveerde Amerins Weijenberg aan de Rijksuniversiteit Groningen op het proefschrift *Interventions in childhood epilepsy: pharmacotherapy and ketogenic diet*¹. Het eerste deel van haar proefschrift richt zich op farmacotherapie bij kinderen met epilepsie, met focus op de overschakeling van eerste naar tweede en derde generatie anti-epileptica, en het tweede deel op de toepassing van het ketogeen dieet.

Het doel van behandeling van kinderen met epilepsie is zo goed mogelijke aanvalsccontrole met zo min mogelijk bijwerkingen. De afgelopen 30 jaar zijn veel nieuwe anti-epileptica (AEDs) op de markt gebracht, maar veel zijn niet apart geregistreerd voor gebruik bij kinderen, met name niet als monotherapie. Dit leidt tot *off-label* gebruik. Aangezien kinderen een andere farmacokinetiek en -dynamiek hebben dan volwassenen en er andere epilepsiesyndromen voorkomen bij kinderen, dient men zich af te vragen of de resultaten van studies bij volwassenen geëxtrapoleerd kunnen worden naar kinderen.

Monotherapie studies bij kinderen

Weijenberg beschrijft in haar proefschrift een review van negen *randomized controlled trials* (RCTs) van tweede generatie AEDs als monotherapie bij kinderen (Weijenberg et al., 2010). Tweede generatie AEDs leken even effectief en veilig als eerste generatie AEDs. De opzet van de studies bleek echter vaak niet adequaat, waardoor interpretatie van de resultaten lastig is. Op basis van het review doet Weijenberg aanbevelingen voor het uitvoeren van een RCT bij kinderen. Hierbij dient met name gelet te worden op voldoende *power*, minimaal één jaar *follow-up*, goede aanvals- en epilepsieclassificatie, vergelijking met een eerste keus AED en gebruik van een optimale dosering. Ook adviseert ze als primair eindpunt tijd tot falen van de behandeling of retentie (het percentage kinderen dat aan het eind van de studie het onderzochte AED nog steeds neemt) te gebruiken, aangezien deze effectiviteit en veiligheid van het AED combineren.

Daarnaast onderzocht Weijenberg de prevalentie en incidentie van AED-gebruik bij kinderen met epilepsie in Nederland tussen 2006 en 2014 op basis van prescriptie gegevens (Weijenberg et al., 2018a). Meer dan 85% van de kinderen met monotherapie bleef het eerst voorgeschreven AED gebruiken, slechts voor 5,5% van de kinderen werd een combinatietherapie toegepast. Gedurende de studieperiode nam het voorschrijven van tweede en derde generatie AEDs toe en nam het voorschrijven van eerste generatie AEDs af. In 2006 werd valproïnezuur het meest voorgeschreven, vanaf 2012 levetiracetam (figuur 1). Dit is opmerkelijk, aangezien levetiracetam niet geregistreerd is als monotherapie bij kinderen jonger dan 16 jaar (*off-label* gebruik).

Levetiracetam

In een systematisch review heeft Weijenberg het beschikbare bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van levetiracetam monotherapie bij kinderen onderzocht (Weijenberg et al., 2015). Ze includeerde 32 studies, waaronder vier RCTs. Alleen bij kinderen met focale epilepsie met centroporale pieken bestond voldoende bewijs dat levetiracetam effectief is als eerstelijns monotherapie, ook al leken effectiviteit en tolerantie in al de studies goed en vergelijkbaar met andere eerstelijns AEDs. Weijenberg benadrukt de noodzaak voor goed opgezette studies naar levetiracetam monotherapie bij kinderen om het grootschalige gebruik van dit AED in deze populatie te rechtvaardigen. Met dit doel werd in Nederland met subsidie van ZonMW in samenwerking met negen kinderneurologen in meerdere universitaire en algemene ziekenhuizen een RCT gestart. Daarbij werden levetiracetam en valproïnezuur met

¹ Promotor: Prof.dr. O.F. Brouwer, copromotor: Dr. P.M.C. Callenbach

elkaar vergeleken als eerstelijns monotherapie bij kinderen met epilepsie. Bij de opzet zijn alle eerdergenoemde aanbevelingen meegenomen (Weijnenberg et al., 2010). Helaas moest de studie voortijdig gestaakt worden door onvoldoende inclusie. In haar proefschrift beschrijft Weijnenberg de redenen voor het falen van de studie en doet verdere aanbevelingen voor toekomstig onderzoek (Weijnenberg et al. 2017a). Het bleek dat er bij de deelnemende centra minder kinderen met nog niet behandelde epilepsie werden aangemeld dan verwacht. Er wordt daarom aanbevolen om nauwer samen te werken met verwijzende kinderartsen, zodat meer kinderen geïncludeerd kunnen worden. Verder hadden de artsen soms een sterke voorkeur voor een bepaald AED, waardoor geschikte patiënten niet geïncludeerd werden. Daarnaast werd de administratieve last als zwaar ervaren, wat door het aanstellen van een researchverpleegkundige kon worden ondervangen. Dit vereist voldoende financiële middelen, hetgeen bij onafhankelijke, niet-gesponsorde studies niet eenvoudig is.

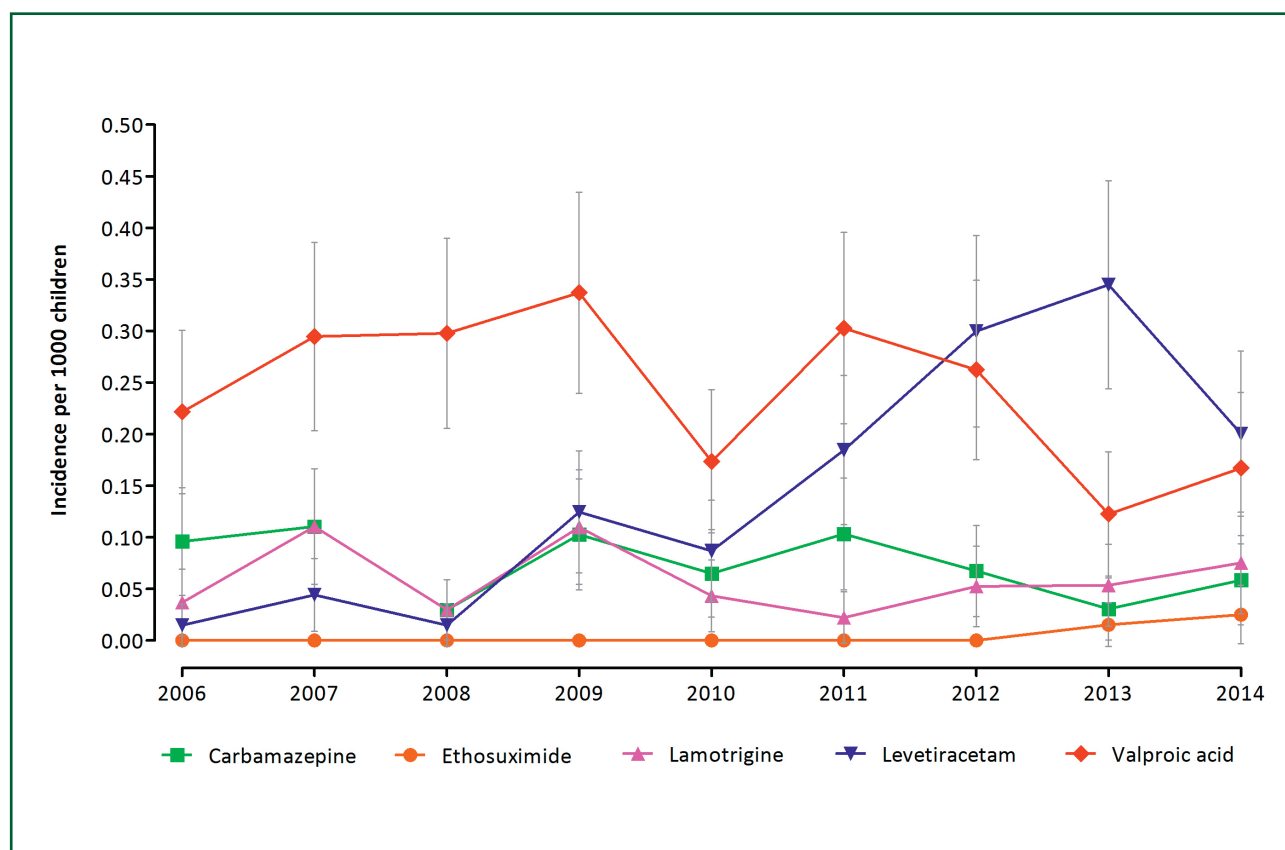
Ketogeen dieet

In het tweede deel van haar proefschrift richt Weijnenberg zich op het ketogeen dieet. Ze beschrijft aan de hand van een casus de urgentie van een noodprotocol. Hierin staan de stappen die gevolgd dienen te worden bij kinderen die het ketogeen dieet volgen in het geval van metabole ontregeling of ziekenhuisopname (Weijnenberg et al, 2017b). Zo dienen ketonen en glucose in bloed gemonitord te worden en dient de patiënt een adequate ketose te behouden, aangezien verstoring hiervan kan leiden tot aanvallen. In een observationele studie bij zestien kinderen met refractaire epilepsie toonde Weijnenberg aan dat introductie met een vloeibare variant van ketogeen dieet buiten het ziekenhuis mogelijk is, met na zes weken omzetting naar vaste voeding (Weijnenberg et al., 2018b). De gemiddelde tijd tot stabiele ketose was zeven dagen, een positief effect werd, na gemiddeld twee weken, bemerkt bij 25% van de kinderen. Na 26 weken was de retentie 50%. De korte tijd tot stabiele ketose en het bemerken van effect maakt het mogelijk al binnen zes weken te bepalen of het ketogeen dieet effectief is in plaats van pas na drie maanden. Gezien het (gunstige) effect dat bij andere vormen van refractaire epilepsie met onder meer myoclonie aanvallen was gezien, heeft Weijnenberg de effectiviteit van het gemodificeerd Atkins dieet onderzocht bij vier adolescenten met North Sea Progressive Myoclonus Epilepsy (NSPME) (Weijnenberg et al., 2017c). Bij drie patiënten werd geen effect gezien. Bij de vierde patiënt verbeterde de kwaliteit van leven aanzienlijk, maar het aantal aanvallen bleef stabiel. Deze variant van het Atkins dieet kan dus mogelijk bij een deel van de patiënten met NSPME een positieve invloed hebben op de kwaliteit van leven.

geling of ziekenhuisopname (Weijnenberg et al, 2017b). Zo dienen ketonen en glucose in bloed gemonitord te worden en dient de patiënt een adequate ketose te behouden, aangezien verstoring hiervan kan leiden tot aanvallen.

In een observationele studie bij zestien kinderen met refractaire epilepsie toonde Weijnenberg aan dat introductie met een vloeibare variant van ketogeen dieet buiten het ziekenhuis mogelijk is, met na zes weken omzetting naar vaste voeding (Weijnenberg et al., 2018b). De gemiddelde tijd tot stabiele ketose was zeven dagen, een positief effect werd, na gemiddeld twee weken, bemerkt bij 25% van de kinderen. Na 26 weken was de retentie 50%. De korte tijd tot stabiele ketose en het bemerken van effect maakt het mogelijk al binnen zes weken te bepalen of het ketogeen dieet effectief is in plaats van pas na drie maanden.

Gezien het (gunstige) effect dat bij andere vormen van refractaire epilepsie met onder meer myoclonie aanvallen was gezien, heeft Weijnenberg de effectiviteit van het gemodificeerd Atkins dieet onderzocht bij vier adolescenten met North Sea Progressive Myoclonus Epilepsy (NSPME) (Weijnenberg et al., 2017c). Bij drie patiënten werd geen effect gezien. Bij de vierde patiënt verbeterde de kwaliteit van leven aanzienlijk, maar het aantal aanvallen bleef stabiel. Deze variant van het Atkins dieet kan dus mogelijk bij een deel van de patiënten met NSPME een positieve invloed hebben op de kwaliteit van leven.



Figuur 1 Cumulatieve incidentie (met 95% betrouwbaarheidsinterval) van individueel AED gebruik per 1000 kinderen (0-19 jaar) per jaar voor de vier meest gebruikte AEDs en ethosuximide.

Tot slot

Weijnenberg heeft aangetoond dat de laatste decennia het gebruik van tweede en derde generatie AEDs aanzienlijk is toegenomen, waarbij levetiracetam het meest gebruikt wordt. Levetiracetam is tot op heden niet geregistreerd als monotherapie bij kinderen. Aangezien het uitvoeren van een goed opgezet RCT in deze groep zeer lastig is gebleken, zal de wetenschappelijke onderbouwing die dit gebruik rechtvaardigt waarschijnlijk uitblijven. Recentelijk is de wet rond registratie van nieuwe AEDs echter veranderd, waarbij effectiviteitsgegevens van AEDs bij focale aanvallen bij volwassenen geëxtrapoleerd mogen worden naar kinderen vanaf twee jaar.

Referenties

- Weijnenberg A, Offringa M, Brouwer OF, Callenbach PMC (2010) RCTs with new antiepileptic drugs in children: a systematic review of monotherapy studies and their methodology. *Epilepsy Res.* 91:1-9.
- Weijnenberg A, Brouwer OF, Callenbach PMC (2015) Levetiracetam Monotherapy in Children with Epilepsy: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 29:371-82.

- Weijnenberg A, Doornebal N, Jansen FE, Peeters EAJ, ten Houten R, Nicolai J, Hagebeuk EEO, Stroink H, de Wit MCY, Callenbach PMC, Brouwer OF (2017a) Investigator-initiated randomized controlled trials in children with epilepsy: Mission impossible? *Epilepsia Open.* 2:32-38.
- Weijnenberg A, VAN Rijn M, Brouwer OF, de Koning TJ (2017b) Het ketogeen dieet: hoe te handelen in acute situaties. *Praktische Pediatrie.* 3.
- van Egmond ME, Weijnenberg A, van Rijn ME, Elting JW, Gelauff JM, Zutt R, Sival DA, Lambrechts RA, Tijssen MA, Brouwer OF, de Koning TJ (2017c) The efficacy of the modified Atkins diet in North Sea Progressive Myoclonus Epilepsy: an observational prospective open-label study. *Orphanet J Rare Dis.* 12:45.
- Weijnenberg A, Bos JHJ, Schuiling-Veninga CCM, Brouwer OF, Callenbach PMC (2018a) Antiepileptic drug prescription in Dutch children from 2006-2014 using pharmacy-dispensing data. *Epilepsy Res.* 146:21-27.
- Weijnenberg A, van Rijn M, Callenbach PMC, de Koning TJ, Brouwer OF (2018b) Ketogenic diet in refractory childhood epilepsy: starting with a liquid formulation in an outpatient setting. *Child Neurol Open.* 5:1-7.

Algemene Ledenvergadering op 10 juni 2021

Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie heeft het genoegen u uit te nodigen voor de Algemene Ledenvergadering op 10 juni 2021 ten kantore van het Epilepsiefonds, De Molen 35 te Houten, aanvang 18.30 uur.

Als de omstandigheden daarom vragen zal deze vergadering evenals de voorgaande vergadering via ZOOM plaatsvinden. U zult hierover tijdig worden geïnformeerd. Voor aanmelding en verdere inlichtingen kunt u mailen naar: info@epilepsieliga.nl.

Marian Majoie, voorzitter Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Door: Floor Jansen (f.e.jansen@umcutrecht.nl), kinderneurologie, hersencentrum, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Elektrische Status Epilepticus in Slaap

Op 15 oktober 2020 promoveerde Bart van den Munckhof aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift getiteld *Electrical Status Epilepticus in Sleep*¹. Van den Munckhof toont aan dat inflammatie en vroeg ontstane schade aan de thalamus een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van elektrische status epilepticus in slaap (ESES). Overige bevindingen zijn dat verstoring van de herstelfunctie van slaap een relatie heeft met gedragsproblemen en dat behandeling met corticosteroïden vermoedelijk het meest effectief is.

Epilepsie met elektrische status epilepticus in slaap (ESES) is een epilepsiesyndroom bij kinderen dat wordt gekenmerkt door vrijwel continue epileptische activiteit in slaap en door leer- en gedragsproblemen. Elektrische status epilepticus in slaap werd voor het eerst beschreven in 1971 bij zes kinderen bij wie in non-REM slaap voortdurende multifocale of gegeneraliseerde epileptische activiteit, met een zogenoemde piekgolfindex van 85% (percentage van de slaap waarin epileptische activiteit wordt geregistreerd) werd gevonden (Patry et al., 1971). In meer recente literatuur wordt als definitie voor het ESES syndroom een piekgolfindex van 50-85% met stagnatie of regressie van ontwikkeling gehanteerd (Scheltens-De Boer, 2009). Een groot deel van de kinderen met het ESES syndroom heeft ook af en toe een klinische epileptische aanval, maar de epileptische activiteit in slaap is meestal subklinisch. Hoewel het typische EEG patroon verdwijnt in de puberteit zijn de ontwikkelingsproblemen vaak blijvend.

Het doel van het promotieonderzoek van Van den Munckhof was om 1) handvatten te bieden voor de vroegtijdige herkenning van kinderen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van ESES, 2) meer inzicht te krijgen in de oorzaken van ESES en hoe ESES leidt tot leer- en gedragsproblemen, en 3) te onderzoeken wat de beste behandeling is voor kinderen met het ESES syndroom.

Wat zijn de risicofactoren?

Van den Munckhof bestudeerde een cohort van 30 kinderen die rond de geboorte een beschadiging opliepen van de thalamus. Deze kinderen werden vanaf de leeftijd van twee jaar gevolgd met slaap-EEG's en neuropsychologische onderzoek. Ook werden de MRI-scans, die

gemaakt waren op de leeftijd van drie maanden, bestudeerd. Het thalamus- en het hersenvolume werd gemeten en diffusiekaracteristieken van de thalamus werden in kaart gebracht. Van den Munckhof vond dat bijna alle kinderen met zowel uni- als bilaterale thalamusschade op de kinderleeftijd ESES kregen. Lateralisatie van thalamusletsel was niet gerelateerd aan lateralisatie van epileptiforme activiteit. Het resterende thalamusvolume, gemeten op de MRI op de leeftijd van drie maanden, bleek de belangrijkste voorspeller van de ontwikkeling op lange termijn (van den Munckhof et al., 2019).

Bij een derde tot de helft van de kinderen met het ESES syndroom wordt een structurele afwijking van de hersenen gevonden, bijvoorbeeld een aanlegstoornis van de hersenschors of een beschadiging die rond de geboorte is ontstaan. Soms wordt een genetische oorzaak gevonden, zoals een GRIN2A mutatie. Bij ongeveer de helft van de kinderen met het ESES syndroom wordt geen oorzaak gevonden. Er zijn aanwijzingen dat inflammatie een belangrijke rol speelt bij epilepsie met ESES. De activatie van het immuunsysteem kan in kaart gebracht worden door het meten van ontstekingsseiwitten, zogenoemde cytokines en chemokines, en auto-antistoffen. Van den Munckhof verrichtte een systematische literatuurstudie en meta-analyse van studies naar ontstekingsseiwitten bij mensen met epilepsie en vond dat verschillende ontstekingsseiwitten met een brede functie (zoals interleukine 6, IL-6) verhoogd zijn bij mensen met epilepsie en dat bij verschillende vormen van epilepsie bepaalde patronen in de activatie van deze eiwitten te onderscheiden zijn (de Vries et al., 2016). Bovendien verschilden de waarden van ontstekingsseiwitten, gemeten in bloed, bij kinderen met het ESES syndroom, van gezonde controles. De hoeveel-

¹ Promotor: Professor K.P.J. Braun, kinderneuroloog UMC Utrecht, Co-promotor: Dr. F.E. Jansen, kinderneuroloog UMC Utrecht

heid ontstekings eiwit IL-6 daalde significant na behandeling met ontstekingsremmers. Dit ging samen met een afname van de piekgolfindex gemeten in het EEG tijdens slaap en met een verbetering van de neuropsychologische testresultaten (van den Munckhof et al., 2016). Deze bevinding suggereert een belangrijke plaats voor ontstekingsremmers bij de behandeling van het ESES syndroom.

Relatie tussen slaap- en ontwikkelingsproblemen

Een mogelijke verklaring voor de ontwikkelingsproblemen bij kinderen met het ESES syndroom wordt gezocht in de “synaptische homeostase hypothese”. Deze hypothese beschrijft dat er bij het wakker zijn nieuwe synapsen worden gevormd en dat synapsen worden versterkt (“synaptische vermeerdering”). In slaap wordt een deel van de synapsen opgeheven en neemt de sterkte van andere synapsen af (“synaptische vermindering”). Door deze synaptische vermindering blijft het hersennetwerk compact en efficiënt en is er na een nacht slaap weer ruimte om nieuwe ervaringen en informatie te onthouden. De synaptische homeostase is in het EEG te herkennen aan de deltagolven (trage hersengolven), een kenmerk van diepe slaap. Van den Munckhof vond dat kinderen met het ESES syndroom met gedragsproblemen een ernstigere verstoring van de synaptische vermindering in slaap hadden dan kinderen met ESES syndroom zonder gedragsproblemen (van den Munckhof et al., 2020)

Effectieve behandeling?

In een meta-analyse van de literatuur en een studie in Wilhelmina Kinderziekenhuis vond van den Munckhof dat routine anti-epileptica vaak niet effectief zijn bij de behandeling van ESES, terwijl benzodiazepines (zoals clobazam) en behandeling met corticosteroiden effectiever zijn (van den Munckhof et al., 2015; 2018). Bij kinderen met unilaterale structurele hersenafwijkingen was chirurgische behandeling het meest effectief. Vanwege de veelal retrospectieve en kleine studies die in de meta-analyse werden meegenomen, biedt de analyse geen definitief bewijs welke behandeling de beste is, maar slechts aanwijzingen. Een multicentrum gerandomiseerde klinische medicatie trial, waarin behandeling met clobazam en behandeling met corticosteroiden wordt vergeleken (acroniem: RESCUE ESES) startte in 2014. Tijdens zijn promotietraject heeft Van den Munckhof deze trial zeer kundig gecoördineerd en het studie protocol gepubliceerd (van den Munckhof et al., 2020).

Conclusie en implicatie

Van den Munckhof heeft in zijn proefschrift diverse aspecten van het ESES syndroom onderzocht en nieuwe inzichten verworven in de onderliggende pathofysiologie, etiologie en behandeling van dit epilepsiesyndroom. De

resultaten van dit proefschrift dragen in belangrijk mate bij aan vroege herkenning en een betere behandeling met uiteindelijk een betere toekomst voor kinderen die gediagnosticeerd worden met dit ernstige epilepsie syndroom.

Referenties

- de Vries EE, van den Munckhof B, Braun KP, et al. (2016) Inflammatory mediators in human epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci & Biobehav Rev* 63:177-90.
- Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. (1971) Subclinical “electrical status epilepticus” induced by sleep in children. *Arch Neurol* 24(3):242-252. D
- Scheltens-De Boer M. (2009) Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia* 50:13-17.
- van den Munckhof B, Zwart AF, Weeke LC, et al. (2020) Perinatal thalamic injury: MRI predictors of electrical status epilepticus in sleep and long-term neurodevelopment. *NeuroImage: Clinical* 26:102227.
- van den Munckhof B, de Vries EE, Braun KP, et al. (2016) Serum inflammatory mediators correlate with disease activity in electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome. *Epilepsia* 57(2):e45-50.
- van den Munckhof B, Gefferie SR, van Noort SAM, et al. (2020) Sleep slow wave homeostasis and cognitive functioning in children with electrical status epilepticus in sleep. *Sleep* 43(11)
- van den Munckhof B, van Dee V, Sagi L, et al. (2015) Treatment of electrical status epilepticus in sleep: A pooled analysis of 575 cases. *Epilepsia* 56(11):1738-46.
- van den Munckhof B, Alderweireld C, Davelaar S, et al. (2018) Treatment of electrical status epilepticus in sleep: Clinical and EEG characteristics and response to 147 treatments in 47 patients. *Eur J of Paediatr Neurol* 22(1):64-71
- van den Munckhof B, Arzimanoglou A, Perucca E, et al. (2020) Corticosteroids versus clobazam in epileptic encephalopathy with ESES: a European multicenter randomized controlled clinical trial (RESCUE ESES). *Trials* 21(1):957.

Door: Annette Hospes (voorzitter.epilepsie.neuroreva@venvn.nl), Amsterdam Universitair Medisch Centrum en Netwerk Epilepsiezorg.

Project SUDEP-actie - twee folders over SUDEP

Het Netwerk Epilepsiezorg heeft in het project SUDEP-actie twee folders ontwikkeld over SUDEP, één voor patiënten en één voor professionals. Het doel van het project is meer bewustwording creëren over SUDEP en tegelijkertijd informatie beschikbaar stellen.

SUDEP

In Nederland overlijden per jaar meer dan 100 mensen als gevolg van SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, plots overlijden bij mensen met epilepsie). De precieze getallen zijn niet bekend maar uitgaande van een bevolking van 17 miljoen in Nederland, waarvan 1 op de 150 mensen epilepsie heeft, zou een groep van 115.200 mensen epilepsie hebben. Als van deze groep 1 op de 1000 per jaar overlijdt, zouden op basis van deze getallen 115 personen in 2019 overleden zijn aan SUDEP. Vaak treft het jonge mensen.

Onderwerp van gesprek?

Het onderwerp is beladen. Professionals wensen achtergrondinformatie, maar vooral ook handvatten om het onderwerp bespreekbaar te maken. Is er een snelle check mogelijk om risicogroepen te identificeren? Wanneer, bij wie en hoe bespreek je het onderwerp SUDEP? Ook patiënten vragen om informatie, zij willen er graag meer over weten. Het is gebleken dat 71% van de patiënten graag voorlichting zou willen krijgen over SUDEP ongeacht het risico, 27% alleen wanneer er sprake is van een verhoogd SUDEP-risico en 2% in het geheel niet (Kroner et al., 2014).

Project SUDEP-actie: informatiefolders

Bovenstaande is de reden dat het Netwerk Epilepsiezorg het initiatief heeft genomen tot het project SUDEP-actie,

dat in samenwerking met het Nederlands Epilepsie Netwerk, het Epilepsiefonds en de Liga tegen Epilepsie wordt uitgerold. Het doel van het project SUDEP-actie is de bekendheid en de bewustwording over SUDEP te vergroten en zodoende minder beladen te maken, en hopelijk sterfgevallen te voorkomen. Er zijn twee folders ontwikkeld, te downloaden via de website van de Liga (<https://epilepsieliga.nl/Commissies/3/20/0/0/Epilepsieverpleegkunde--Netwerk-Epilepsie-Zorg--NEZ>).

Toekomst

Voor de toekomst is het wenselijk om laagdrempelig informatie beschikbaar te stellen door het ontwikkelen van een website over SUDEP. De website is bedoeld om informatie te verspreiden, maar biedt ook de mogelijkheid van lotgenotencontact. Hiervoor zijn de eerste stappen gezet, in samenwerking met een betrokken ouder. In de loop van 2021 zal deze website operationeel worden, onder de domeinnaam www.sudep.nl.

Referentie

Kroner BL, Wright C, Friedman D, Macher K, Preiss L, Misajon J, Devinsky O (2014) Characteristics of epilepsy patients and caregivers who either have or have not heard of SUDEP. *Epilepsia* 55(10):1486-94. doi: 10.1111/epi.12799.

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

Opmerking: veel congressen en cursussen worden momenteel afgezegd, verplaatst, of online georganiseerd. Voor zover geactualiseerde data voorhanden zijn, zijn deze hieronder weergegeven. U doet er goed aan om - zoals altijd - de informatie te verifiëren.

27 februari – 1 maart 2021

11th Latin American Epilepsy Congress (LAEC/LACE)

Locatie: online

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/11th-latin-american-epilepsy-congress-laec>

8 – 10 april 2021

1^{er} Curso Latinoamericano Teórico práctico de Electroencefalografía Clínica

Locatie: Santiago de Chile, Chili

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/1er-curso-latinoamericano-teorico-practico-de-electroencefalografia-clinica>

21 – 24 april 2021

Treatment Strategies in Pediatric Epilepsies EPIPED Course

Locatie: Girona, Spanje

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/treatment-strategies-in-pediatric-epilepsies-epiped-course/>

28 – 30 april 2021

Epilepsie Online-Fortbildungsakademie

Locatie: online

Informatie: <https://www.epilepsie-tagung.de/>

7 – 8 mei 2021

Epilepsy 2020: A vision of the future in epilepsy research

Locatie: Montreal, Canada

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/epilepsy-2020-a-vision-of-the-future-in-epilepsy-research>

13 – 16 mei 2021

International Training Course on Neuroimaging of Epilepsy

Locatie: Montreal, Canada

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/international-training-course-on-neuroimaging-of-epilepsy>

20 – 22 mei 2021

13th International Epilepsy Colloquium (IEC)

Locatie: online

Informatie: <http://www.epilepsy-colloquium2021.com/>

10 – 13 juni 2021

13th Asian and Oceanian Epilepsy Congress (AOEC)

Locatie: online

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/13th-asian-and-oceanian-epilepsy-congress-aoec>

18 – 24 juli 2021

5th Dianalund Summer School on EEG and Epilepsy:

Locatie: Dianalund Denemarken

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/5th-dianalund-summer-school-on-eeeg-and-epilepsy>

20 – 31 juli 2021 (oorspronkelijk juli 2020)

2020 Advanced San Servolo Epilepsy Course

Locatie: San Servolo, Venetië Italië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/2020-advanced-san-servolo-epilepsy-course-postponed-to-2021>

28 augustus – 1 september 2021

34th International Congress on Epilepsy

Locatie: Parijs, Frankrijk

Informatie: www.epilepsycongress.org/iecl

9 – 12 september 2021

11th International Summer School for Neuropathology and Epilepsy Surgery (INES 2021)

Locatie: Erlangen, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/11th-international-summer-school-for-neuropathology-and-epilepsy-surgery-ines-2021>

13 -15 september 2020

Annual Meeting on Imaging in Epilepsy, Epilepsy Surgery, Epilepsy Research and Cognitive Neurosciences (AMIE 2021)

Locatie: Bochum, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/annual-meeting-on-imaging-in-epilepsy-epilepsy-surgery-epilepsy-research-and-cognitive-neurosciences-amie-2021>

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

Epilepsiefonds

UCB Pharma B.V.

Liva Nova Nederland N.V.

Eisai B.V.

