

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Casuïstiek

- CACNA1D-mutatie veroorzaakt epilepsie, autisme en een verstandelijke beperking | 3
Bas Stunnenberg, Saskia Ebus, Johan Arends, Gerard van Erp

Wetenschappelijk onderzoek

- Multimodale beeldvorming voor effectieve epilepsiechirurgie | 7
Albert Colon, Pauly Ossenblok, Nicole van Klink, Frans Leijten
- Multimodale beeldvorming als ondersteuning voor diagnostiek en behandeling van epilepsie | 8
Pauly Ossenblok, Stephan Meesters, Albert Colon
- 3D-multimodale beeldintegratie bij invasieve diagnostiek en behandeling van focale epilepsie | 11
Nicole van Klink en Frans Leijten

Verantwoorde epilepsiezorg

- Post-stroke epilepsie bij een oudere patiënt | 14
Rob Rouhl, Mariëlle Vlooswijk, Daan van Twist, Esther Gerrits, Esther Bouwmans, Trang Dinh

Proefschriftbesprekingen

- Op weg naar klinisch gebruik van hoog-frequente oscillaties | 16
Maeike Zijlmans en Arjan Hillebrand

Ingezonden berichten

- Onderzoek naar de (kosten)effectiviteit van epilepsiehonden | 18
Valérie Wester, Louis Wagner, Jacqueline Ardesch
- Recensie: prentenboek 'Spiedie', epilepsievoorlichting voor jonge kinderen | 19
John van de Corput

Agenda | 20

Inspiratie

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

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

Netwerk

Multidisciplinaire Psychosociale Hulpverlening inventariseert en evalueert het psychosociale hulpverleningsaanbod. De commissie Epilepsieverpleegkundigen is een platform dat zich richt op de professionalisering van een relatief nieuwe beroepsgroep.

Maar het Liga-lidmaatschap biedt meer:

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

Bent u beroepsmatig werkzaam in de epilepsiezorg? Dan zult u de Liga als een inspiratiebron ervaren. Als student of arts in opleiding bent u ook welkom. Bel 030 634 40 63 of mail naar info@epilepsieliga.nl.

Kennis

Colofon

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

Redactie:

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

Redactieraad:

Hilde Braakman, Eva Brilstra,
Daphne Konz, Dederieke Festen,
Luk de Graaf, Richard Lazeron,
Bea Martens, Vincent Roelfsema,
Selma van der Salm, Jurgen Schelhaas,
Mariëlle Vlooswijk

Aan dit nummer werkten verder mee:

Jacqueline Ardesch, Johan Arends,
Esther Bouwmans, Albert Colon,
John van de Corput, Trang Dinh,
Saskia Ebus, Gerard van Erp,
Esther Gerrits, Arjan Hillebrand,
Nicole van Klink, Frans Leijten,
Stephan Meesters, Rob Rouhl,
Bas Stunnenberg, Daan van Twist,
Louis Wagner, Valérie Wester,
Maeike Zijlmans

Bladmanagement:

Epilepsiefonds, Houten

Lay-out:

studio dop, Utrecht

Lithografie en drukwerk:

MullerVisual Communication, Amsterdam

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

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

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

Redactiesecretariaat:

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

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

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

ISSN 1571 - 0408



Van de redactie

Epilepsiechirurgie is succesvol als de patiënt aanvalsvrij is en functieverlies als gevolg van de resectie beperkt is. Preoperatieve beeldvorming draagt hier zeker aan bij, zoals u kunt lezen in de rubriek Wetenschappelijk Onderzoek van dit nummer van 'Epilepsie'. Dankzij de introductie hiervan is de operatiestrategie veel gericht vast te stellen, waardoor bijvoorbeeld maximale temporaal- of frontaalkwab resecties voorkomen kunnen worden. Een volgende stap in de ontwikkeling is driedimensionale multimodale beeldvorming ter ondersteuning van een minimaal invasieve behandeling van epilepsie. Dit kan een resectie op maat zijn, maar ook een meer recent geïntroduceerde invasieve behandeling, zoals thermocoagulatie of diepe hersenstimulatie, waarover u eerder hebt kunnen lezen in diverse nummers van 'Epilepsie'. Voor een succesvolle toepassing hiervan in het preoperatieve traject werken computer scientists en medisch-technisch personeel nauw samen en zijn klinici intensief betrokken bij de ontwikkeling. Lees hierover meer in dit nummer van 'Epilepsie'.

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

Door: Bas Stunnenberg^{1,2}, Saskia Ebus¹, Johan Arends^{1,3}, Gerard van Erp¹

¹neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe, Heeze; ²neurologie, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen; ³Technische Universiteit Eindhoven.

CACNA1D-mutatie veroorzaakt epilepsie, autisme en een verstandelijke beperking

Met de komst van nieuwe DNA-technieken zoals *whole-exome sequencing* neemt kennis over de genetische basis van ziekten zoals epilepsie snel toe. De interpretatie van genetische data is in de praktijk echter vaak complex. De hier beschreven casus toont hoe een nieuwe genmutatie na jaren een nieuw licht kan werpen op de diagnostiek en behandeling van een patiënt met een calciumkanalopathie.

Ionkanalopathieën worden veroorzaakt door genmutaties in spanningsafhankelijke ionkanalen en leiden tot symptomen door verstoring van de normale prikkelgeleiding in elektrisch-actieve weefsels. In de hersenen zijn voornamelijk natriumkanalopathieën verantwoordelijk voor epilepsie, met als bekendste voorbeeld het syndroom van Dravet (Spillane et al., 2016). In deze bijdrage wordt de eerste Nederlandse epilepsiepatiënt met een calciumkanalopathie op basis van een mutatie in het CACNA1D-gen beschreven. Naast epilepsie kunnen autisme, een verstandelijke beperking, cardiale ritmestoornissen, congenitale doofheid en primair hyperaldosteronisme onderdeel zijn van het CACNA1D-fenotype (Pinggera et al., 2017). We bespreken onze bevindingen aan de hand van het veronderstelde pathofysiologisch mechanisme en de eerder beschreven casuïstiek.

Casus

Een 31-jarige man werd voor het eerst op 26-jarige leeftijd verwezen naar de polikliniek van Kempenhaeghe voor een tweede mening met als doel meer duidelijkheid te krijgen omtrent zijn epilepsiesyndroomdiagnose.

Uit de voorgeschiedenis bleek een ongestoorde perinatale periode bij een à terme geboorte zonder koortsstuipen, meningo-encefalitis of traumatisch hersenletsel in de vroegkinderlijke periode. Er was sprake van een ontwikkelingsstoornis in het autistiforme spectrum, gecombineerd met een stoornis in de motorische ontwikkeling, waarvoor hij op vierjarige leeftijd werd geanalyseerd. Op latere kinderleeftijd werden een autistiforme spectrum stoornis en een verstandelijke beperking vastgesteld zonder syndroomdiagnose.

In zijn puberteit ontwikkelde hij een tremor van de handen, hetgeen hem hindert bij eten en drinken. Propanolol gaf

geen verbetering. Voorts kwamen ook andere intermitterende uitingen voor zoals motore onrust in de benen, rare gevoelens in het hoofd en stereotype slikbewegingen. De familie-anamnese is positief voor PDD-NOS en Gilles de la Tourette aan de kant van moeder, en essentiële tremor aan de kant van vader.

De epilepsie begon op 25-jarige leeftijd waarbij hij op één dag meerdere aanvallen kreeg: hij werd in de ochtend aangetroffen op zijn bed met stik-achtige geluiden en een blauw gelaat, waarna enkele minuten schokken optraden van de ledematen. Tevens werd een laterale tongbeet geconstateerd. Eenmaal in het ziekenhuis ontstond een serie focale aanvallen waarbij hij plotseling speeksel opgaf, kwijlde en moest braken, afwezig en motorisch onrustig werd, gevolgd door diepe slaap. Aan het eind van deze dag kreeg hij vanuit alerte toestand (niet voorafgegaan door braken of smakken) plotseling weer een gegeneraliseerde aanval met schokken waarop werd gestart met anti-epileptica. Achtereenvolgens werd over een tijdsbestek van een aantal jaar gestart met valproïnezuur (effectief maar gestaakt wegens leverfunctiestoornissen), levetiracetam (niet effectief), carbamazepine (gestaakt wegens dystone bewegingen van de ogen en diplopie) en tenslotte een combinatie van oxcarbazepine en clobazam. Hierop verdwenen de gegeneraliseerde aanvallen. De vaak in clusters voorkomende focale aanvallen met staren en forse autonome activatie (kwijlen, braken) bleven frequent aanwezig zowel vanuit waak als slaap. Vooral in september trad vaak een cluster gedurende bijna de gehele maand op. Een opvallend prodroom van de clusters focale aanvallen is een periode met polyurie. Een MRI van de hersenen toonde geen afwijkingen. Een 24-uurs video-EEG en meerdere routine-EEG's toonden (inter)ictaal nooit epileptiforme afwijkingen.

Wel werd de aanvalsemiologie meermaals geobjectiveerd tijdens klinische opnames, waarbij tevens korte myoclonie aanvallen van de mondhoek en linkerarm (met een duur van 10 seconden) werden gezien in de vroege ochtend. DNA-diagnostiek in de vorm van een *whole-exome sequencing* toonde een nog niet eerder beschreven en zeer waarschijnlijk pathogene Ile770Val missense verandering van het deels hersenspecifieke voltage-afhankelijke calciumkanaal-gen (*CACNA1D*). Om te bepalen of de prodromen met polyurie worden veroorzaakt door een primair hyperaldosteronisme passend bij de *CACNA1D*-mutatie werd extra aanvullend onderzoek gedaan: de bloeddruk was niet verhoogd op verschillende momenten van de dag en de elektrolyt-samenstelling van het bloed en de nierfunctie waren onge-

stoord. De uitslag van de renine en aldosteron serum bepalingen is nog onbekend.

Beschouwing

Het 'porie-vormende' deel van ionkanalen, waardoor de ionenstroom zich verplaatst onder invloed van spanningsverschillen, wordt de *alpha-subunit* genoemd. Deze *alpha-subunit* komt grotendeels weefsel specifiek tot expressie doordat kleine variaties van het kanaal (isotypen genaamd) vaak exclusief, per weefsel, worden afgelezen vanuit een of meerdere genen. Hierdoor zijn symptomen van de meeste ionkanalopathieën ook veelal binnen één type weefsel te lokaliseren (bijvoorbeeld in het centraal zenuwstelsel of skeletspieren en hartspier) (Spillane et al., 2016). Het

<i>CACNA1D</i> -genotype	Fenotype	Referentie
Val401Leu (<i>de-novo</i> , missense, gain-off-function)	Neonatale neuromusculaire hypotonie, vertraagde motore mijlpalen, autisme en agressie, opvallende manieren en motore onrust van handen, romp en benen. Ernstige mentale retardatie. Op 2-jarige leeftijd debuteert epilepsie: focale aanvallen met bilateraal tonisch-clonisch secundaire generalisatie. EEG: multifocale interictale, epileptiforme afwijkingen.	Pinggera et al. 2017
Gly403Asp (<i>de-novo</i> , missense, gain-off-function mutatie)	Neonatale hypertensie, biventriculaire hypertrofie, ventrikel-septum-defect, pulmonale hypertensie, 2e graads AV-blok, primaire hyperaldosteronisme, epilepsie (niet verder gedefinieerd), corticale blindheid, complexe neuromusculaire abnormaliteiten (niet verder gedefinieerd). Lab: verhoogd serum aldosteron bij verlaagde plasma renine activiteit.	Scholl et al. 2013
Gly403Asp (<i>de-novo</i> , missense, gain-off-function mutatie)	Neonatale hyperinsulinair hypoglycaemie, bradycardie en milde aorta-insufficiëntie, hypermetropie, ernstige axiale hypotonie en epilepsie (niet verder gedefinieerd)	Flanagan et al. 2017
Ile770Met (<i>de-novo</i> , missense, gain-off-function mutatie)	Neonataal spastisch bipiramidaal syndroom, milde athetose, ernstige intellectuele beperking, epilepsie (focale en primair gegeneraliseerde insulten). Vanaf 5 jaar hypertensie met al langer polydipsie. Hypokaliëmie en metabole alkalose. Verhoogd serum aldosteron bij verlaagde plasma renine activiteit. Familie-anamnese negatief.	Scholl et al. 2013
Ile770Val (missense mutatie)	In dit artikel beschreven patiënt	Stunnenberg et al. 2018
p.403_404insGly/ p.403_404insGly (homozygote, loss-of-function insertie)	Sinoatriale knoop dysfunctie en congenitale doofheid in twee onafhankelijke families (in totaal 7 familieleden).	Baig et al. 2011

Tabel 1 Overzicht van in de literatuur gerapporteerde patiënten met een *CACNA1D*-genmutatie met beschrijving van genotype en fenotype.

CACNA1D-gen dat codeert voor isotype alpha-subunit Cav1.3 van het voltage-afhankelijke calciumkanaal vormt hierop de grootste uitzondering. Dierstudies tonen aan dat de expressie van Cav1.3 plaatsvindt in de hersenen en neuro-endocriene klieren (zoals pancreas en bijnieren) en in mindere mate in de hartspier, skeletspieren, en cochlea (Williams et al., 1992).

Opvallend is dat CACNA1D-mutaties zijn gevonden in operatief verwijderde bijnierschors-adenomen bij patiënten met therapieresistente hypertensie (Scholl et al. 2013). Deze mutaties blijken te berusten op een *gain-of-function* verandering leidend tot een toename in de geopende toestand van het kanaal en een meer gedepolariseerd membraan. Doordat het hormoon aldosteron vrijkomt onder invloed van calcium-geïnduceerde depolarisatie in de bijnierschors, wordt hiermee ook de therapieresistente hypertensie verklaard. Als nevenbevinding is er in twee patiënten, zonder bijnieradenoom maar met primaire hyperaldosteronisme, een kiembaanmutatie in het CACNA1D-gen aangetoond.

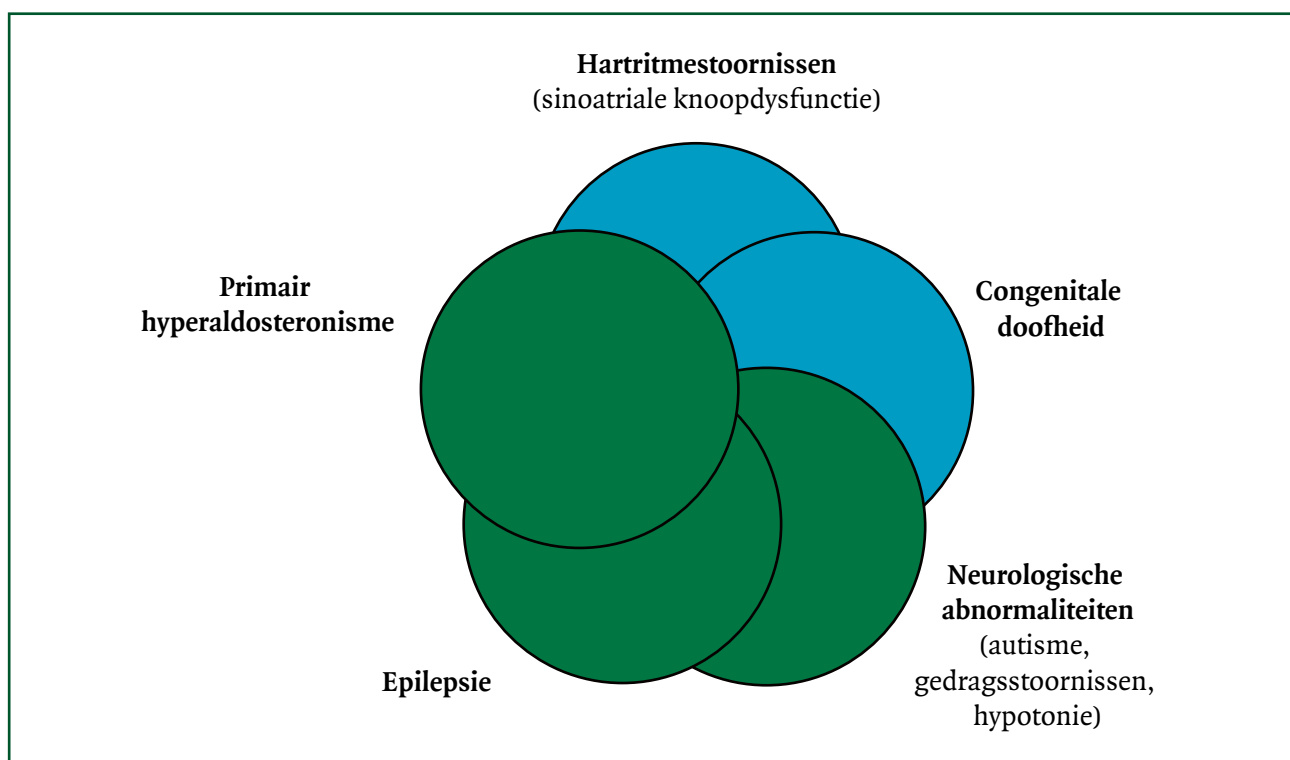
Het fenotype van deze twee eerste patiënten werd samengevat in het acronym PASNA (primaire hyperaldosteronisme, epilepsie (*seizures*) en neurologische abnormaliteiten in de vorm van autisme en gedragsstoornissen) en komt sterk overeen met het beschreven fenotype in de hier besproken patiënt. In tabel 1 is een overzicht gegeven van fenotype en genotype van alle in de literatuur beschreven CACNA1D-patiënten. CACNA1D-mutaties zijn ook gevonden

in twee onafhankelijke families met sinoatriale knoop (*node*) dysfunctie en congenitale doofheid (SANDD) (Baig et al., 2011) en in een patiënt met neonatale hyperinsulaire hypoglycaemie, een bradycardie en epilepsie (Flanagan et al., 2017). In figuur 1 is schematisch een overzicht gegeven van de in de literatuur beschreven CACNA1D fenotypische kenmerken.

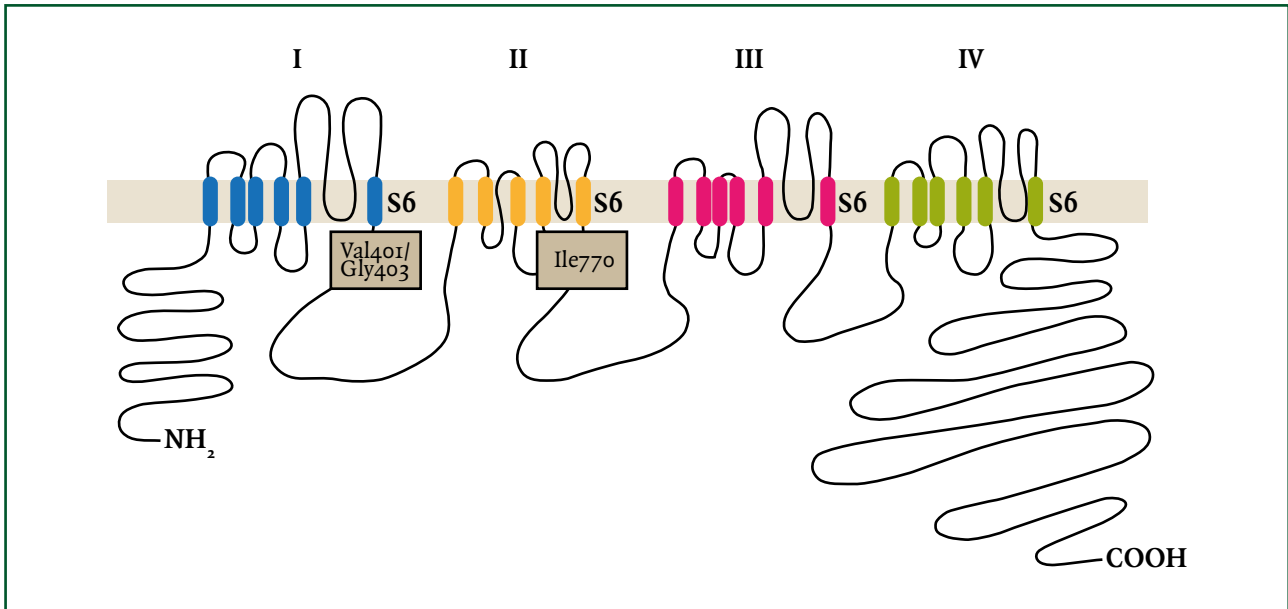
We vermoeden dat de hier beschreven CACNA1D-verandering een pathogene mutatie is, omdat de tot op heden beschreven CACNA1D-mutaties, zoals weergegeven in figuur 2, op gelijke locaties worden gevonden als bij onze patiënt. Het resultaat van de segregatie-analyse bij de ouders is nog niet bekend. Deze is bedoeld om nog in om na te gaan of het hier een *de-novo* mutatie betreft. We overwegen een reeds eerder beschreven behandeling met calciumkanaalblockers om gericht het specifieke defect aan te pakken, zoals eerder werd beschreven (Scholl et al. 2013).

Conclusie

Het gaat hier om de eerste Nederlandse epilepsiepatiënt met een calciumkanalopathie door een (zeer waarschijnlijk) nieuwe pathogene mutatie in het CACNA1D-gen met als fenotype epilepsie, autisme, gedragsstoornissen en mogelijk paroxysmale overprikkeling van de endocriene klieren (bijnierschors en speekselklieren). Voor zowel (kinder)neurologen, kinderartsen en artsen voor verstandelijke gehandicapten is het (her)kennen van dit zeldzame ziektebeeld met geassocieerde fenotypes van belang.



Figuur 1 Het brede klinisch spectrum aan klachten (fenotype) bij gerapporteerde patiënten met een CACNA1D-genmutatie, waarbij meerdere orgaansystemen betrokken zijn (hersenen, bijnier, skelet- en hartspier en cochlea). In groen wordt het fenotype aangegeven dat wordt aangeduid met het acronym PASNA, terwijl in blauw het fenotype is weergegeven dat wordt aangeduid met het acronym SANDD).



Figuur 2 Schematische ('uitgeklapte') weergave van de ion-porie-vormende alpha-subunit van het voornamelijk hersenspecifieke voltage-afhankelijke calciumkanaal. Getoond worden de vier membraangebonden domeinen (I t/m IV), elk bestaande uit zes transmembraanverbindingen (S1 t/m S6). De twee rode stippen tonen de locatie van de gemuteerde aminozuren in CACNA1D in het S6 segment van D1 (Val401 en Gly403) en DII (Ile770) die tot op heden in patiënten zijn beschreven. Deze S6 segmenten spelen een belangrijke rol in de langzame inactivatie van het kanaal.

Referenties

- Baig SM, Koschak A, Lieb M et al. (2011) Loss of Ca(v)1.3 (CACNA1D) function in a human channelopathy with bradycardia and congenital deafness. *Nat Neurosci* 14(1): 77-84.
- Flanagan SE, Vairo F, Johnson MB et al. (2017) A CACNA1D mutation in a patient with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia, heart defects, and severe hypotonia. *Pediatr Diabetes* 18(4): 320-323.
- Pinggera A, Mackenroth L, Rump A et al. (2017) New gain-of-function mutation shows CACNA1D as recurrently mutated gene in autism spectrum disorders and epilepsy. *Hum Mol Genet* 26(15): 2923-2932.
- Scholl UI, Goh G, Stolting G et al. (2013) Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet* 45(9): 1050-1054.
- Spillane J, Kullmann DM, Hanna MG (2016) Genetic neurological channelopathies: molecular genetics and clinical phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87(1): 37-48.
- Williams ME, Feldman DH, McCue AF et al. (1992) Structure and functional expression of alpha 1, alpha 2, and beta subunits of a novel human neuronal calcium channel subtype. *Neuron* 8(1): 71-84.

Nationaal Epilepsie Symposium

16 november 2018

Jaarbeurs, Utrecht

Informatie: communicatie@epilepsiefonds.nl

Door: Albert Colon (colona@kempenhaeghe.nl), neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe, Heeze, Pauly Ossenblok, biomedische technologie, Technische Universiteit Eindhoven, Nicole van Klink^{1,2} en Frans Leijten¹
¹neurologie en neurochirurgie, Hersencentrum Rudolf Magnus, Universitair Medisch Centrum Utrecht
²Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede/Zwolle.

Multimodale beeldvorming voor effectieve epilepsiechirurgie

Wanneer een medicatieresistente patiënt wordt gezien als mogelijke kandidaat voor een operatie, wordt een reeks diagnostische onderzoeken ingezet. Over het algemeen is er al een MRI beschikbaar, evenals een routine-EEG. De eerste vervolgonderzoeken zullen een video-EEG aanvalsregistratie en een neuropsychologisch onderzoek zijn, soms gevolgd door een MEG-onderzoek, een PET, mogelijk een ictale SPECT en een simultaan EEG- en fMRI-onderzoek. Ook invasief onderzoek is voor een deel van de patiënten geïndiceerd. Op basis van deze onderzoeken kan er een operatiestrategie bepaald worden. Hiervoor is het niet alleen van belang dat er een duidelijke indicatie is van de locatie van het epileptogene hersengebied, maar ook van de relatie van dit gebied met omliggend hersenweefsel dat essentieel is voor functie. Dit gebied, bijvoorbeeld het motor- of taalgebied, kan onder andere in beeld gebracht worden met functioneel MRI (fMRI)-onderzoek.

Van elk van de bovengenoemde onderzoeken komt het verslag in eerste instantie bij de behandelaar terecht. Die wordt zo geconfronteerd met een diversiteit aan gegevens. Het resultaat wordt op papier aangeleverd, met een selectie van de afbeeldingen met daarin een indicatie van het gebied dat door het betreffende diagnostisch onderzoek wordt aangeduid als hét gebied dat mogelijk verantwoordelijk is voor de epilepsie van de patiënt. De behandelaar is voor het bepalen van de convergentie van de diverse afbeeldingen afhankelijk van zijn of haar visuele oordeel. Bovendien moet op basis van de verschillende verslagen en afbeeldingen een consistente casus worden voorbereid, die inzichtelijk gepresenteerd kan worden op een bespreking van de werkgroep epilepsiechirurgie. Tijdens een dergelijke bespreking wordt de operatiestrategie vastgesteld. Om dit proces te ondersteunen is in Kempenhaeghe software ontwikkeld die het mogelijk maakt om het resultaat van de boven genoemde onderzoeken samen te brengen in één afbeelding ten opzichte van de anatomie van de individuele patiënt. Dit is het softwarepakket 'Multi-modal Imaging for Neurological Diagnostics' (MIND)¹. Als de niet-invasieve preoperatieve onderzoeken onvoldoende uitsluitend geven over de locatie van het epileptogene gebied wordt

invasief onderzoek overwogen. Als het vermoeden bestaat dat de epilepsie wordt gegenereerd in diepgelegen anatomische structuren wordt gekozen voor een onderzoek met diepte-elektroden, het zogenaamde stereotactische EEG (stereo-EEG)-onderzoek. Er is in Kempenhaeghe een softwarepakket ontwikkeld, de *Depth Electrode Navigator Software* (DENS), dat ondersteuning biedt bij het herkennen van de diepte-elektroden op een post-implantatie-CT en het visualiseren hiervan ten opzichte van de anatomie van de individuele patiënt. In de eerste bijdrage van deze rubriek wordt de mogelijke toepassing besproken van deze software voor de diagnostiek en behandeling van patiënten die in aanmerking komen voor een operatie.

In het *National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square* in Londen is gekozen voor een primair meer neurochirurgische benadering en gebruikt men computergesteunde planningssoftware om stereo-EEG te plannen, waarbij ook een driedimensionale (3D) representatie van het bloedvatstelsel wordt toegevoegd aan het model. Deze software is onderdeel van het veel meer omvattende softwarepakket *Epinav*, dat is gericht op het creëren van multimodale patiënt-specifieke beelden om precieze intracraniale navigatie en chirurgie voor individuele patiënten te sturen. In de tweede bijdrage van deze rubriek worden twee cases besproken voor wie de resultaten van de verschillende onderzoeken, MEG, PET en subdurale elektrodegrids, werden geïntegreerd in een multimodaal model met behulp van *Epinav*. De multimodale beelden kunnen direct ingelezen worden in de neuronavigatie-systemen, die gebruikt worden door de neurochirurg om zich te oriënteren tijdens de operatie. Dit zal in de toekomst zijn invloed doen gelden op de praktijk van de functionele neurochirurgie en kan ook een rol gaan spelen bij bijvoorbeeld glioomoperaties waarbij epilepsie een probleem is.

¹ De MIND-software is ontwikkeld in het kader van een ECSEL Joint Undertaking project (projectnummer 692470), genaamd *Advancing Smart Optical Imaging and Sensing for Health (ASTONISH)*.

² DENS is ontwikkeld in het kader van een ENIAC Joint Undertaking project (projectnummer 324257), genaamd *Devices for Neuro-Control and NeuroRehabilitation (DeNeCor)*.

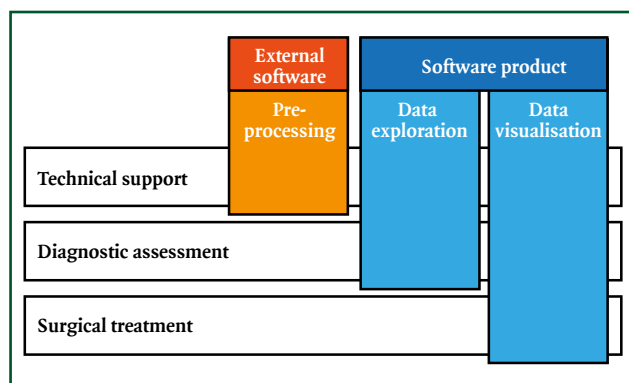
Door: Pauly Ossenblok (p.p.w.ossenblok@tue.nl), biomedische technologie, Technische Universiteit Eindhoven, Stephan Meesters, wiskunde en informatietechnologie, Technische Universiteit Eindhoven en Albert Colon, neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe, Heeze.

Multimodale beeldvorming als ondersteuning voor diagnostiek en behandeling van epilepsie

De preoperatieve diagnostiek van patiënten met epilepsie is een langdurig proces waarin een groot aantal beelden van de hersenen wordt gemaakt, die een indicatie vormen voor het gebied dat verwijderd moet worden om aanvalsvrijheid te bereiken. Deze geavanceerde diagnostische onderzoeken komen beter tot hun recht als de resultaten in een multimodaal model van de hersenen gevisualiseerd kunnen worden. Dit bespaart tijd van specialisten en verbetert de kwaliteit van de chirurgische planning.

Diagnostisch onderzoek

Het softwarepakket dat werd ontwikkeld voor de multimodale visualisatie van de verschillende preoperatieve onderzoeken van een patiënt 'Multi-modal Imaging for Neurological Diagnostics' oftewel MIND bestaat uit drie gebruikersdomeinen (figuur 1), de voorbereiding (*pre-processing*), de beoordeling (*data exploration*) en de visualisatie van het eindresultaat van de beoordeling (*data visualization*). In de voorbereidingsfase wordt het resultaat van de verschillende onderzoeken op een gestructureerde wijze bij elkaar gezet in een database. Voorafgaand hieraan zijn de verschillende afbeeldingen geconverteerd naar een en hetzelfde anatomisch coördinatensysteem van de individuele patiënt (co-registratie van de beelden) en in NIfTI-1 formaat opgeslagen. Bovendien wordt in deze fase gecontroleerd of de beelden van de verschillende onderzoeken correct zijn uitgelijnd en of voor elk beeldvormend onderzoek de linker- en rechterhemisfeer correct wordt weergegeven ten opzichte van de anatomische MRI. De software is



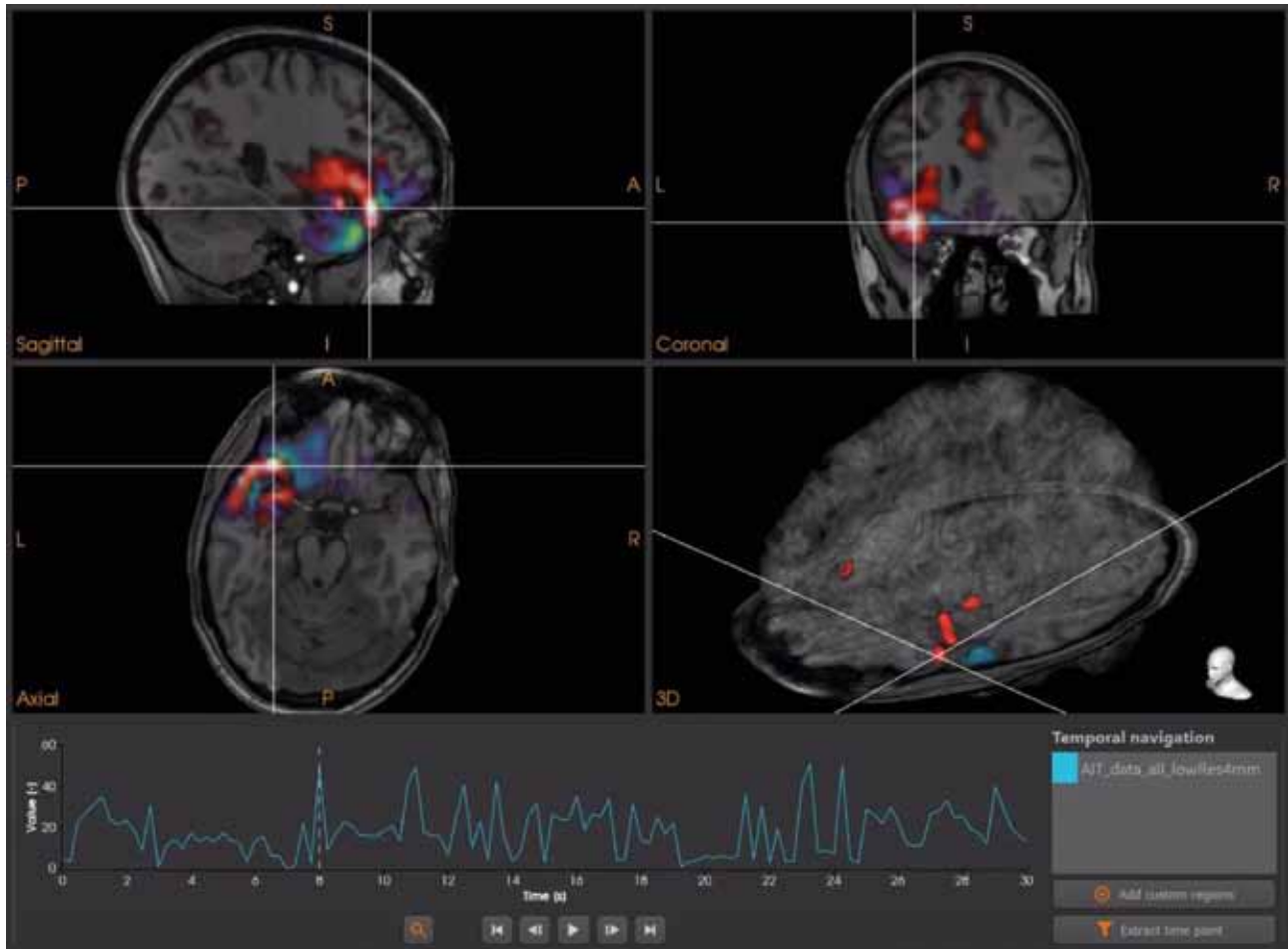
Figuur 1 Overzicht van de drie verschillende fases die doorlopen worden om van een verzameling van verschillende preoperatieve onderzoeken te komen tot een operatiestrategie.

zodanig ontworpen dat de voorbereidende fase kan worden gedaan door ondersteunend personeel.

Vervolgens kan de klinisch neurofysioloog in het data-exploratiedomein door het invoeren van de gegevens van de patiënt het resultaat van de verschillende onderzoeken selecteren en beoordelen. Alle beelden worden weergegeven in een MRI *viewport* waarin de sagittale, axiale en coronale MRI-scans zichtbaar zijn en rechtsonder de 3D-reconstructie van de afbeeldingen, bijvoorbeeld de reconstructie van de hersenen. Om een voorbeeld te geven is in figuur 2 het resultaat weergegeven van een fMRI (in rood) die tegelijkertijd met een EEG (EEG-fMRI-onderzoek) werd gemaakt samen met het resultaat van de lokalisatie van aanvalsactiviteit (paars/groen) die werd gemeten tijdens het standaard video-EEG-onderzoek van dezelfde patiënt. Het kruispunt van de haarlijnen valt samen met het maximum van het fMRI activatiepatroon, in de linker temporaalkwab, en met het begin van de aanvalsactiviteit die door de arts in het tijdsignaal is geselecteerd. Als eindresultaat van deze beide onderzoeken, van het EEG-fMRI-onderzoek en de lokalisatie van de aanval gemeten met video-EEG, kan de klinisch neurofysioloog de beelden behorend bij het begin van de aanval opslaan in dat deel van de database dat te benaderen is vanuit het volgende domein: visualisatie van het eindresultaat op basis waarvan de operatiestrategie wordt bepaald.

Invasieve diagnostiek

Als de niet-invasieve onderzoeken niet convergeren naar een eenduidig beeld van het epileptogene gebied wordt invasief onderzoek overwogen. Als wordt aangenomen dat dit gebied is gelokaliseerd in dieper gelegen anatomi-



Figuur 2 Weergave van het resultaat van het simultaan EEG- en fMRI-onderzoek en de lokalisatie van de aanvalsactiviteit gemeten met video-EEG van dezelfde patiënt. Het resultaat wordt in vier dimensies weergegeven: het resultaat van de functionele onderzoeken in een driedimensionaal beeld van de anatomie van de hersenen (in een sagittale, coronale en axiale en in een transparante 3D-afbeelding van de hersenen) en de verandering van de intensiteit ter plaatse van de kruiscoördinaten van de aanvalsactiviteit als functie van de tijd.

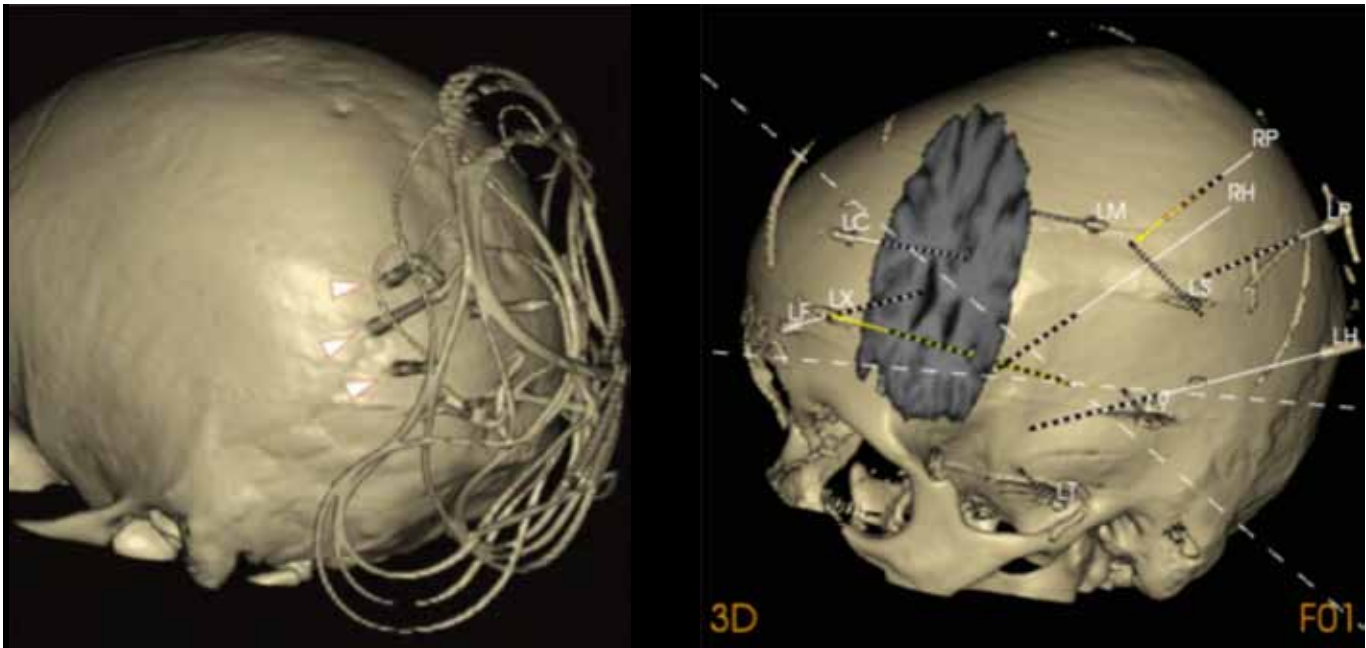
sche structuren is de registratie van het EEG met diepte-elektroden de meest voor de hand liggende keus. De *Depth Electrode Navigator Software* (DENS) is ontworpen voor de automatische detectie van diepte-elektroden (figuur 3, links). De gedetecteerde elektroden worden samen met de preoperatieve anatomische MRI gevisualiseerd. Dit betekent voor de arts dat deze de elektrodenimplantaties niet hoeft te beoordelen op basis van een door artefacten verstoorte CT-scan. Het is voor de arts nu mogelijk om de positie van de elektroden in relatie tot de geplande anatomische locatie te bepalen (figuur 3, rechts). DENS zelf voert geen berekeningen uit voor het bepalen van de bron van de epileptische ontladingen, maar wordt gebruikt voor de visualisatie hiervan (Meesters et al., 2018).

Vorbereiding op operatie

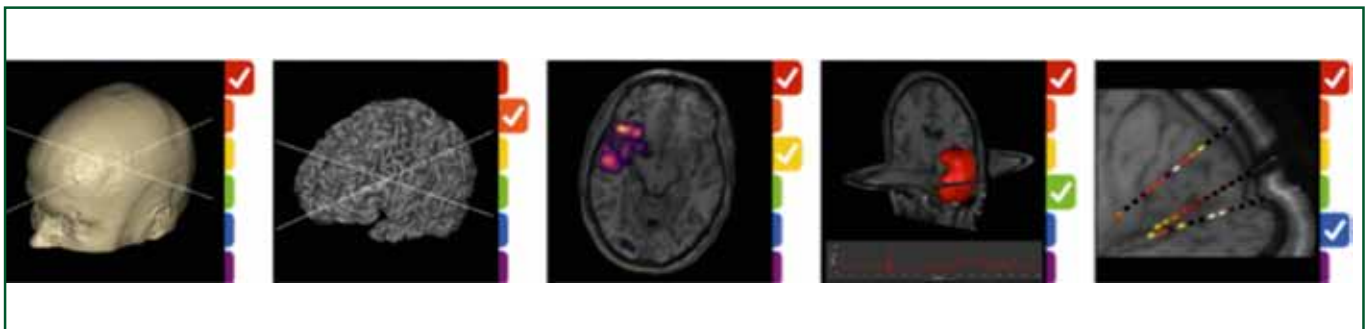
MIND is ontworpen om visualisaties te maken van de verschillende modaliteiten. Wanneer deze modaliteiten worden opgeslagen in een patiënt-specifiek coördinatenstelsel, kan een gefuseerde afbeelding worden gemaakt. In sommige gevallen kan een combinatie van alle visuali-

saties een rommelig beeld opleveren. Daarom kan de gebruiker elke visualisatie afzonderlijk selecteren en overige modaliteiten verwijderen of toevoegen door het wel of niet selecteren (aanvinken) van de dataset. Dit proces is geïllustreerd in figuur 4. Er kunnen gedurende het visualisatieproces ook handmatig gebieden geïndiceerd worden (ROIs) die volgens de behandelaar van belang kunnen zijn bij het bepalen van de operatiestrategie.

Fusie van de verschillende modaliteiten resulteert in multimodale visualisaties, waarvan een voorbeeld is gegeven in figuur 2. MIND faciliteert vooral de beoordeling van de diverse beeldvormende onderzoeken en door deze te fuseren wordt de bespreking van een bepaalde casus in de pre-chirurgische werkgroep vele malen gemakkelijker. De bespreking kost minder tijd en er is een veel nauwkeuriger beeld beschikbaar van de mogelijke locatie van het epileptogene hersengebied. Deze informatie is samen met de informatie over de lokalisatie van de functionele hersengebieden van belang voor het bepalen van de operatiestrategie.



Figuur 3 De CT-scan van de geïmplanteerde diepte-elektroden met de elektrodekabels (links). De automatisch gedetecteerde diepte-elektroden weergegeven ten opzichte van een gefuseerd beeld van CT en anatomische MRI (rechts).



Figuur 4 Weergegeven, van links naar rechts, een reconstructie van de buitenkant van het hoofd, een extractie van de cortex op basis van de anatomische MRI, een fMRI activatiepatroon in een axiale scan, een bronchialisatie resultaat weergegeven in de drie loodrecht weergegeven MRI-scans, de potentiaalverdeling van een epileptische ontlading afgebeeld op de diepte-elektroden.

Conclusie

Er is dankzij de snelle ontwikkelingen op het gebied van beeldvorming steeds meer mogelijk om het hersengebied dat verantwoordelijk is voor de epilepsie van een patiënt op te sporen. Dit is van belang voor een succesvolle operatiestrategie. Dit proces, van het maken van de verschillende functionele, structurele en anatomische beelden van de hersenen tot het bepalen van de operatiestrategie wordt nu nog belemmerd door de gebrekkige visualisatie van de 3D-beelden ten opzichte van elkaar (multimodale beeldvorming) en ten opzichte van de anatomie van de hersenen. De hier besproken computerprogramma's kunnen hier verandering in brengen. Maar dit is nog maar het begin. De toekomst is om bij operatie minimaal invasief te behandelen. Beeldvormende technieken spelen hierbij een belangrijke rol, maar zouden nog beter ingezet kunnen worden door het fuseren van functionele en anatomische beelden, waardoor het hersenweefsel dat afwijkend is mogelijk beter

begrensd kan worden ten opzichte van niet afwijkend weefsel.

Referenties

- Duncan JS et al. (2016) Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery, *Lancet Neurology* 2016;15, 420-33.
- Meesters S, Ossenblok P, Colon A, Schijns O, Florack F, Boon P, Wagner L, Fuster A (2015) Automated identification of intracranial depth electrodes in computed tomography data. *IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, p. 976-979.
- Meesters S, Ossenblok P, Colon A, Wagner L, Schijns O, Boon P, Florack F, Fuster A, Modeling of intracerebral interictal epileptic discharges: evidence for network interactions. *Clinical Neurophysiology*. In press.
- Nowell M, Sparks R, Zombori G et al. (2016) Comparison of computer-assisted planning and manual planning for depth electrode implantations in epilepsy. *Journal of Neurosurgery* June 2016 |Vol. 124|No. 6|Pages 1820-1828

Door: Nicole van Klink (n.vanklink-2@umcutrecht.nl)^{1,2} en Frans Leijten¹

¹ neurologie en neurochirurgie, Hersencentrum Rudolf Magnus, Universitair Medisch Centrum Utrecht

² Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede/Zwolle

3D-multimodale beeldintegratie bij invasieve diagnostiek en behandeling van focale epilepsie

In deze bijdrage worden twee casussen gepresenteerd, waarbij 3D-multimodale modellen zijn gemaakt voor focuslokalisatie. Op basis van preoperatieve beeldvorming met onder andere PET en MEG werden subdurale elektrodengrids geplaatst. Uit het resultaat blijkt dat 3D-multimodale beeldintegratie bijdraagt aan een meer gerichte implantatiestrategie van de subdurale grids en in samenhang daarmee aan een grotere kans op een succesvolle operatie.

Patiënten met refractaire focale epilepsie die een invasieve EEG-registratie moeten ondergaan voor nadere focusbepaling, krijgen eerst vaak een scala aan niet-invasieve onderzoeken. Om inzicht te krijgen in de resultaten van de opeenvolgende onderzoeken is het zinvol deze te integreren in een 3D-multimodaal hersenmodel van de patiënt. Het hersenmodel is een reconstructie van het hersenvolume met daarin grijze en witte stof, op basis van een hoge resolutie (3 Tesla) MRI-scan. Alle informatie die iets zegt over de mogelijke bron van de epilepsie kan hierin worden ingetekend met voor ieder onderzoek een eigen kleur. Dit gebeurt door de afwijking in elk onderzoek te segmenteren of te omgrenzen, wat meestal met de hand gebeurt, en vervolgens het onderzoek te co-registreren met het MRI-hersenmodel. Dit kan een anatomische afwijking betreffen (vastgesteld met MRI, meestal in een FLAIR-sequentie), maar vaak gaat het om informatie uit functie-onderzoek (bronlokalisatie met EEG of MEG, hypometabolisme op FDG-PET of hyperperfusie op een ictale SPECT of simultaan EEG en fMRI). In het Universitair Medisch Centrum (UMC) in Utrecht wordt het programma EpiNav gebruikt, dat is ontwikkeld door University College London (Nowell et al., 2015).

Het multimodale model toont de locaties van de gevonden afwijkingen ten opzichte van elkaar en is daarom een handige hulp bij het bepalen waar het invasieve EEG zich op moet richten. Het kan tevens gebruikt worden voor het opstellen van een chirurgisch plan door ook informatie over fysiologische functies te integreren zoals taal en motoriek (bijvoorbeeld op basis van fMRI). In deze bijdrage worden twee casussen besproken, waarbij 3D-multimodale beeldintegratie de invasieve diagnostiek heeft geholpen. In beide gevallen gaat het hier om subdurale grid-implantaties, maar dezelfde principes gelden voor stereo-EEG met diepte-elektroden.

Casus 1

De eerste casus betreft een vijftienjarige jongen met aanvallen sinds de leeftijd van elf jaar, ontstaan één maand na licht schedel-hersenletsel. Tijdens de eerste aanval had hij schokjes in de rechterarm en enkele maanden later een eerste gegeneraliseerd tonisch-clonisch insult. De huidige (preoperatieve) aanvallen beginnen met een zwaar gevoel in het hoofd dat naar zijn voeten trekt. Hij heeft pijn in zijn rechterarm en voelt voordat het zover is dat hij een aanval krijgt. De rechterarm verstijft en het rechterbeen strekt, het gelaat rechts zakt naar beneden. Vervolgens krijgt hij schokken over het hele lichaam. Hij weet daarna niets meer en is duizelig als hij bijkomt. Er is krachtsvermindering in de rechterarm na een aanval. Deze aanvallen treden meerdere malen per avond of nacht op. Hij gebruikt clobazam, levetiracetam en zo nodig midazolam neusspray. De MRI (3T en 7T) vertoont geen afwijkingen. Bij een EEG-aanvalsregistratie wordt een discrete asymmetrie ten nadele van links centropariëtaal, met interictaal reeksen piekgolven midpariëtaal, uitbreidend naar links parasagittaal en de vertex waargenomen. Bij acht geregistreerde aanvallen is er een aanvalsbegint midpariëtaal te zien, later lateralisierend naar links. Vervolgens wordt op een FDG-PET een interictaal hypometabolisme links hoogpariëtaal waargenomen. MEG laat scherpe golven zien die met bronlokalisatie links centropariëtaal worden gelokaliseerd. Bij genetisch onderzoek wordt een mutatie in het DEPDC5 gen gevonden, die gecorreleerd is met het hebben van focale corticale dysplasie. Post-processing van de MRI met MAPo7 (Widman et al., 2018) laat nog steeds geen verdachte plekken links frontaal of pariëtaal zien.

Op basis van deze informatie werd een 3D-multimodaal model gemaakt met de resultaten van PET en MEG (figuur 1B). In dit model is duidelijk te zien dat het PET hypome-

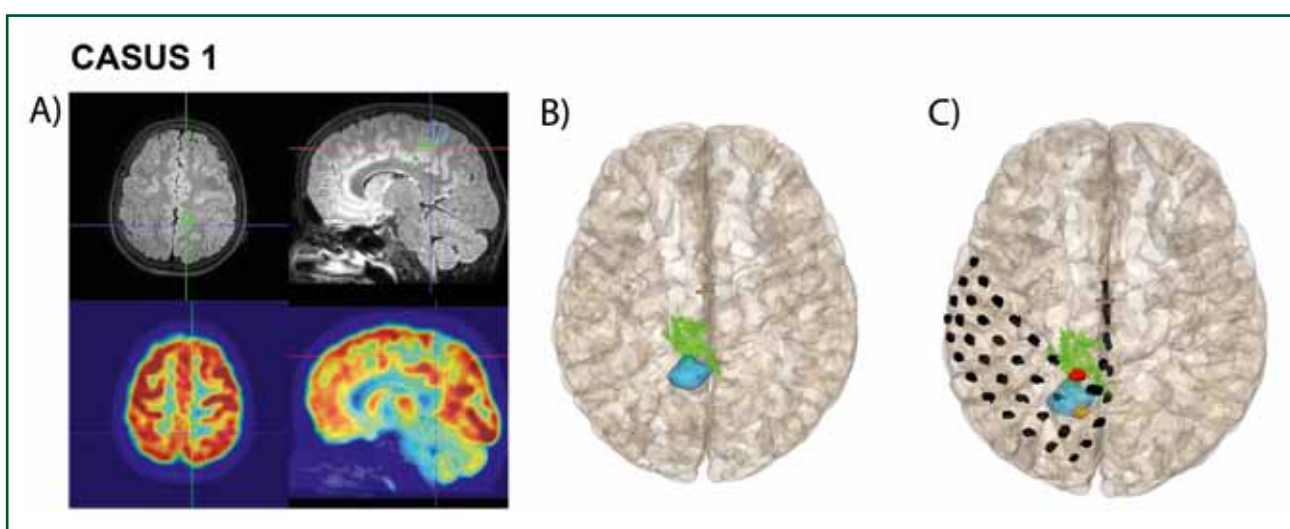
tabolisme en de MEG-bron convergeren in hetzelfde gebied zonder te overlappen. Om de epileptische bron verder af te bakenen ten opzichte van de motorische en sensorische functiegebieden, worden subdurale gridelektroden links frontaal, centraal en pariëtaal parasagittaal geïmplanteerd (figuur 1C). In verband met ankervenen lukt het niet om het MEG-gebied volledig te bedekken. Het subdurale EEG wordt gedurende vier dagen gemeten met als resultaat dat er elf spontane klinische aanvallen worden geregistreerd. De aanvalsactiviteit begint met gamma-activiteit op één elektrode (rood in figuur 1C) en snel spreidend naar een naastgelegen elektrode (oranje in figuur 1C). Met elektro-corticale stimulatie wordt de somatosensibele representatie in kaart gebracht, waaruit blijkt dat het focus midden in het gebied van de sensibele been- en voetrepresentatie ligt, op de gyrus postcentralis. Er wordt besloten tot een kleine resectie van het gebied onder de twee elektroden waarmee het aanvalsbegint werd gemeten. De resectie wordt zo beperkt mogelijk gehouden vanwege de kans op neurologische uitval. Na de resectie heeft de patiënt een aanzienlijke aanvalsvermindering, zowel in frequentie als in intensiteit van de aanvallen, maar is na 11 maanden *follow-up* helaas niet aanvalsvrij. Een oppervlakte-EEG dat enkele weken na de operatie wordt gemaakt laat geen interictale afwijkingen meer zien.

Casus 2

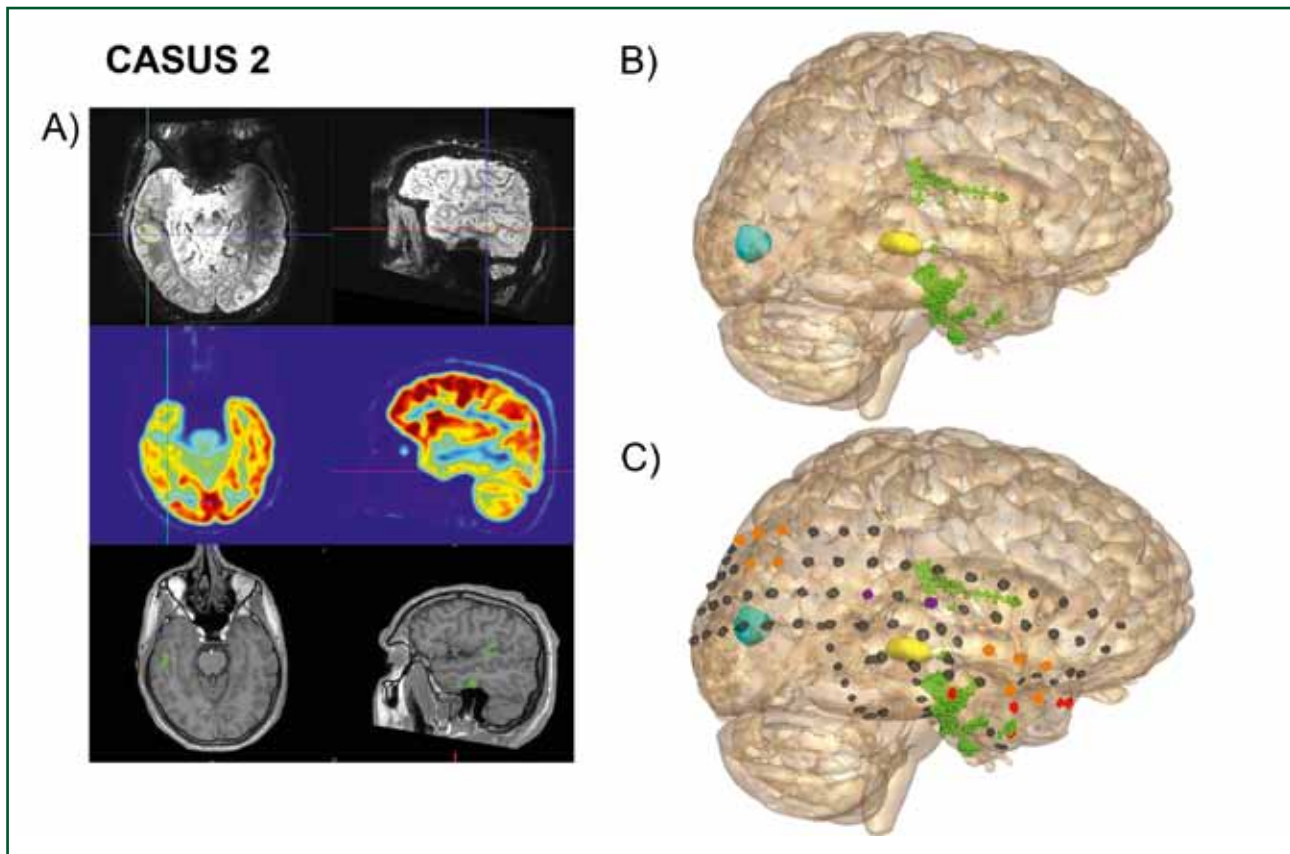
De tweede casus is een zestienjarige jongen met aanvallen sinds zijn twaalfde. Hij voelt zijn aanvallen aankomen doordat hij duizelig wordt. Hij krijgt schokken in zijn armen en benen, waarbij hij bij bewustzijn blijft; daarna draaien zijn ogen naar links en kan hij niet goed meer zien. Daarnaast heeft hij tonisch-clonische insulpen. Hij

gebruikt levetiracetam. Het EEG toont een asymmetrisch grondpatroon ten nadele van rechts, met lange reeksen piekgolven rechts laag achtertemporaal. Tijdens een aanval is er betrokkenheid van een groot gebied rechts achtertemporaal en occipitaal. Op de MRI is er een dubieus verminderde grijs-witte stof afgrenzing rechts temporobasaal/achtertemporaal zichtbaar, met een asymmetrisch gyratiepatroon, waarschijnlijk als gevolg van een aanlegstoornis. Ook op een 7T MRI is er rechts temporobasaal een klein gebiedje in de witte stof met T2 hyperintensiteit zichtbaar, terwijl een FDG-PET afwijkend is in een gebied rechts temporo-occipitaal. De MEG-pieken zijn gelokaliseerd in rechts temporobasaal gebied en in de posterieure insula. Met deze gegevens wordt een 3D-multimodaal model gemaakt (figuur 2), op basis waarvan besloten wordt tot een uitgebreide implantatie met een elektrodengrid temporaal, occipitaal en additioneel, drie elektrodenstrips basotemporale (figuur 2C). Hiermee worden de meeste gebieden bedekt; er wordt een keuze gemaakt om de posterieure insula niet te samplen.

Tijdens de invasieve registratie worden interictaal diffuus multifocale afwijkingen gemeten, met een continu piekpatroon op de donkerblauwe elektroden in figuur 2C. Een subklinische aanval laat een begin zien op de basotemporale strips (rood in figuur 2C), met snelle spreiding diffuus over het temporale grid (met name naar de oranje elektroden van figuur 2C). De rode grid-elektroden laten een opvallend interictaal continu piekpatroon zien. Daarnaast wordt een aanval opgewekt na elektro-corticale stimulatie, wederom op de voorste basotemporale elektrodenstrip. De bevindingen lijken het meest passend bij een diffuse temporale neocorticale aandoening. Er wordt daarom besloten tot een uitgebreide temporale resectie



Figuur 1. Multimodaal model van casus 1. A) Afwijkend FDG-PET hypometabolisme (onder), blauw gekleurd gebied in een axiale en sagittale MRI-scan (boven) met tevens projectie van de MEG bronlokalisatie van interictale pieken (groen). B) Geprojecteerd op corticale rendering. C) Er werd een elektrodegrid centraal en een grid interhemisferisch geplaatst. De aanvallen toonden een aanvalsbegint op de rode grid-elektrode en spreidden daarna snel naar de oranje grid-elektrode. Het gebied onder deze twee elektroden werd geresecteerd.



Figuur 2. Multimodaal model van casus 2. A) Er is een dubieuze laesie op de 7T MRI (geel gearceerd in een axiale en sagittale MRI-scan (boven)), een FDG-PET hypometabolisme (links midden), en gelokaliseerde MEG-pieken (groen gekleurd in een axiale en sagittale MRI scan). B) Geprojecteerd op een sagittale corticale rendering is: de MRI laesie (geel), het FDG-PET hypometabolisme (blauw) en de gelokaliseerde MEG-pieken (groen). C) Het elektrodengrid werd geplaatst over het rechts temporale en temporo-occipitale gebied en de elektrodenstrips in het mesiotemporale gebied. Het begin van de aanvallen werd gemeten met de donkerrode gridelektroden en spreidde daarna snel naar de oranje gridelektroden. Op de donkerblauwe elektroden was een continu piekpatroon aanwezig. Er werd besloten tot een uitgebreide temporale resectie.

met als achtergrens de gebieden op de gyrus temporalis superior en subtemporaal waar een herkenbaar aura wordt opgewekt.

De pathologische analyse toont een milde corticale dysplasie (MCD). Een jaar na de operatie is de patiënt nog altijd aanvalsvrij.

Conclusie

De hier besproken cases laten zien dat het helpt om de resultaten van pre-chirurgische registraties samen te voegen in een multimodaal model, om tot een gerichte implantatiestrategie te komen. Intra-operatief worden de 3D-modellen gebruikt om te checken dat de beoogde gebieden daadwerkelijk bedekt worden. De jongen van casus 1 is hier helaas niet aanvalsvrij mee geworden, omdat de resectie in het essentiële functiegebied waarschijnlijk niet volledig was. De jongen van casus 2 is wel aanvalsvrij, na een grote temporale resectie. Het multimodaal model laat al zien dat de verschillende onderzoeken, hoewel allemaal naar rechts temporaal wijzend, een groot gebied beslaan. Dit is de basis geweest voor de uitgebreide implantatie en resectie.

Driedimensionale multimodale beeldintegratie is niet voor elke patiënt een must, maar met de verschuiving in het type verwijzingen naar meer complexe casussen is het voor steeds meer patiënten een goede toevoeging.

Referenties

- Nowell M, Rodionov R, Zombori G, Sparks R et al. (2015) Utility of 3D multimodality imaging in the implantation of intracranial electrodes in epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Mar;56(3):403-13.
- Widman G, Huppertz HJ (2018) Van een MRI-negatieve medicatieresistente epilepsie naar een goede operatiekandidaat. *Epilepsie, Periodiek voor professionals* 2018 16(1) 3-6

Door: Rob Rouhl en Mariëlle van Vlooswijk, neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe & MUMC+, Heeze/Maastricht, Daan van Twist, interne geneeskunde, Zuyderland Medisch Centrum, Geleen/Heerlen, Esther Gerrits en Esther Bouwmans, interne geneeskunde, MUMC+, Maastricht, en Trang Dinh, cardiologie, MUMC+, Maastricht. Allen namens het multidisciplinaire syncope-team MUMC+.

Post-stroke epilepsie bij een oudere patiënt?

De diagnostiek van (vermoedelijke) epileptische aanvallen bij oudere patiënten kan uitdagend zijn omdat specifieke kenmerken van epileptische aanvallen kunnen ontbreken. Anderzijds kunnen ook aanvallen met een andere oorsprong op epileptische aanvallen lijken. Hier wordt een casus besproken waarbij deze aspecten belicht worden.

Casus

Deze casus betreft een vrouw van 71 jaar, mevrouw A. In het verleden maakte zij reeds meerdere ziektes door, onder andere op haar drieënvijftigste een herseninfarct bij een toen reeds bekende hypertensie, waarna ze epilepsie ontwikkelde. Het dossier vermeldt een post-stroke epilepsie.

De aard van het herseninfarct en de aard en frequentie van de epilepsieaanvallen is niet duidelijk terug te vinden. Wel neemt zij sinds die tijd carbamazepine, tweemaal per dag 200 milligram. Hierop is zij, na aanvallen in de eerste vijf jaar na diagnose, lange tijd aanvalsvrij.

Zij meldde zich op de polikliniek neurologie met recidiverende epileptische aanvallen. Zowel patiënte als haar echtgenoot geven aan dat deze aanvallen identiek verlopen aan de voorheen opgetreden epileptische aanvallen. Ze voelde ze aankomen met een misselijk gevoel in de buik gevolgd door bewustzijnsverlies met vallen. De anamnese ten aanzien van de verschijnselen blijft echter beperkt omdat haar echtgenoot niet gedetailleerd rapporteert over de voorvallen.

Een MRI toonde geen nieuwe afwijkingen (figuur 1) en een interictaal routine-EEG toonde geen focale of epileptiforme afwijkingen. De dosering van de carbamazepine werd geleidelijk verhoogd, echter dit leidde niet tot aanvalsvrijheid, ondanks een hoge spiegel: deze was bij een dosering van tweemaal daags 500mg 10.8 mg/L (referentiewaarden 4-10 mg/L). De wegrakingen bleven echter optreden en zij klaagde over vermoeidheid. Omdat er geen ruimte meer was om de carbamazepine op te hogen startte zij met levitiracetam, toenemend in dosering tot tweemaal daags 1000mg. Tussentijds werd de carbamazepine afgebouwd vanwege de vermoeidheid als eventuele bijwerking. Het wijzigen van de medicatie had echter geen effect op de aanvallen, noch op de vermoeidheid.

Na verloop van tijd benoemden haar partner en zijzelf meer details over de wegrakingen. De wegrakingen leken vooral op te treden in staande of zittende houding, waarbij patiën-

te zelf alle aanvallen voelde aankomen met een misselijk gevoel in de keel en een licht gevoel in het hoofd. Ze zakte slap in elkaar en was hooguit 30 seconden buiten bewustzijn, waarna ze meteen weer helder was. Daarnaast klaagde ze over een continu zwevend gevoel in het hoofd. Ze wordt via haar huisarts vanwege de hypertensie met medicatie behandeld (irbesartan en hydrochloorthiazide), daarnaast slikt ze acetylsalicylzuur en pravastatine vanwege het doorgemaakte herseninfarct, en calcium, vitamine D en alendroninezuur vanwege osteoporose.

Omdat de wegrakingen nu meer imponeren als een syncope verwezen wij patiënte voor een analyse. Eerst zag de cardioloog haar en vond na aanvullend onderzoek (ECG, echo van het hart en inspanningsproef) geen aanknopingspunten voor een cardiale oorzaak van de klachten. Vervolgens voerde de internist een kanteltafeltest uit, waarbij na 42 minuten staan en toediening van sublinguaal nitroglycerine spray een bloeddrukdaling plaatsvond, gepaard gaande met een vertraging van de polsfrequentie en deels herkenbare klachten van haar wegrakingen. Hierop luidde de voorlopige conclusie dat patiëntes wegrakingen reflex-syncoptes betroffen. Inmiddels was er ook duidelijkheid over de oorzaak van de vermoeidheid: aanvullend onderzoek had een ernstig obstructief slaap-apneu syndroom aangetoond, met een apnoe-hypopnoe index van 40. Door behandeling met CPAP (continuous positive airway pressure) werden de vermoeidheidsklachten minder.

Korte tijd hierna presenteerde patiënte zich echter op de spoedeisende hulp met opnieuw herhaaldelijke wegrakingen. Deze traden zonder prodromen in liggende houding op. Tijdens observatie op de spoedeisende hulp deed zich een wegraking voor, waarbij het hartritme een pauze (asystolie) vertoonde van meer dan 20 seconden, gepaard gaande met bewustzijnsverlies. Het betrof hier een door patiënte en partner als zodanig herkende wegraking. Hierop werd er met voorrang een pacemaker geplaatst om deze ritmeproblematiek te behandelen.

In de daarop volgende jaren traden er geen wegrakingen meer op. Hierop werd besloten de levetiracetam af te bouwen tot tweemaal daags 500 mg, aangezien de huidige episodes sterk verdacht waren voor hemodynamisch bepaalde aanvallen (hetzij cardiaal, hetzij een reflexsyncope) en niet verdacht waren voor epileptische aanvallen. Na deze afbouw klaagde zij nog wisselend over een licht en vermoeid gevoel in het hoofd dat hele dagen kon aanhouden. Dit trad meer op bij (extreme) warmte of na de middagslaap. Zij mat thuis haar bloeddruk en met waarden van 100/60mmHg was deze relatief laag, lager dan haar normale bloeddruk van rond de 140/90 mmHg. Ondanks deze, in rust gemeten, borderline verhoogde bloeddruk verlaagden wij de antihypertensiva (de hydrochloorthiazide werd geschrapt en de dosering irbesartan verlaagd). Na deze medicatiewijziging heeft zij gedurende de laatste twee jaar geen klachten meer gehad.

Discussie

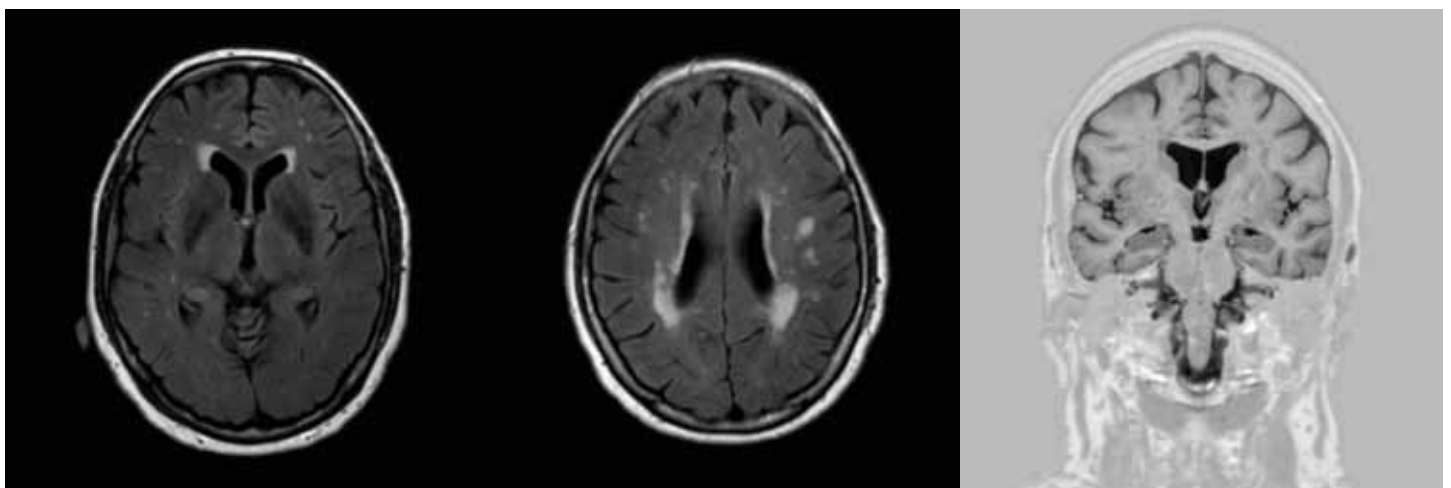
Epileptische aanvallen kunnen zich bij ouderen minder specifiek uiten dan bij jongeren en volwassenen. De duur van de aanvallen kan langer zijn en de kenmerken van de aanvallen zijn vaak minder specifiek. Zo komen er minder motorische verschijnselen voor bij ouderen, terwijl cognitieve verschijnselen bij aanvallen juist vaker voorkomen. Dit kan ertoe leiden dat epileptische aanvallen niet als zodanig herkend worden. Het omgekeerde komt echter ook vaak voor, namelijk dat niet-epileptische aanvallen wel als epileptisch worden geduid. Dit laatste leidt tot een overbehandeling met anti-epileptica, zoals in de hier beschreven casus.

In de hier besproken casus is het vooral de voorgeschiedenis, enerzijds met aanvallen die reeds eerder als epileptisch waren geduid, anderzijds het plausibele onderliggend mechanisme, het herseninfarct, die ertoe hebben geleid dat de hernieuwde wegrakingen gemakkelijk als epileptische

aanvallen werden geduid. Een kritische beschouwing van de voorgeschiedenis blijft echter cruciaal voor een correcte diagnose. Het ontbreken van corticale afwijkingen op de MRI-scan kan de diagnose epilepsie natuurlijk niet ontcrachten, maar de diagnose *post-stroke* epilepsie is hiermee erg onwaarschijnlijk.

Verder kan een kritische beschouwing van de aanvalsanamnese nog helpen. In dit geval liet deze ons echter in de steek, omdat deze onvoldoende details bevatte, mogelijk door een onderrapportage van verschijnselen door patiënte en haar partner, maar mogelijk ook doordat er onvoldoende is doorgevraagd. Belangrijke valkuil hier was het feit dat zowel patiënte als partner de aanvallen van eerder (ten tijde van de diagnose epilepsie) herkenden als de bekende aanvallen die destijds als epileptische aanvallen waren geduid. Echter, in de latere iets gedetailleerdere aanvalsbeschrijvingen waren er geen of weinig kenmerken van epileptische aanvallen terug te vinden. De anamnese paste zelfs beter bij syncope. Het ontbreken van bewijs voor de diagnose epilepsie (en epileptische aanvallen) betekent echter niet automatisch dat er een andere oorzaak is voor de aanvallen.

Syncope (wegraking door cerebrale hypoperfusie) is de meest voorkomende oorzaak van (nieuwe) wegrakingen bij ouderen. Echter, net als de diagnose epileptische aanval, is de diagnose syncope juist bij ouderen moeilijker te stellen. Zo kunnen ouderen een amnesie hebben voor de wegrakingen bij syncope, en kan een syncope gepaard gaan met motorische verschijnselen zoals trekkingen en verstijven. Ook een tongbeet komt bij syncope voor, maar meestal niet lateraal van de tong. Een relatieve korte duur van bewustzijnsverlies, met het ontbreken van postictale verwardheid past goed bij een syncope. Het herkennen van het fenomeen syncope houdt echter niet direct een oorzakelijke diagnose in. Eerst dienen de cardiale oorzaken te worden uitgesloten omdat deze potentieel levens-



Figuur 1 Weergegeven zijn de axiale scans (links en midden) van een FLAIR opname met daarop zichtbaar aspecifieke witte stof afwijkingen. Op de coronale IR opnames (rechts) is een normale configuratie te zien van de temporaalkwab en hippocampus.

bedreigend kunnen zijn. Bij mevrouw A. werd vooral onderzoek gedaan naar een structurele hartziekte als oorzaak van de wegrakingen. Er werd geen verder onderzoek gedaan omdat het ECG geen afwijkingen vertoonde. Middels een kanteltafeltest is vervolgens getracht om de wegraking op te wekken, omdat hierbij bloeddruk-gerelateerde problemen door het kantelen (na langere tijd liggen) geprovoceerd kunnen worden. Zo nodig wordt met nitroglycerine getracht een syncope te induceren. Door het induceren van een syncope ontstonden er klachten die bij mevrouw A. overeenkwamen met de wegrakingen. Dit zou een bewijs kunnen zijn dat hypoperfusie de oorzaak is van de wegraking. Het is echter geen bewijs dat het primaire probleem een bloeddrukregulatieprobleem is. Dit bewijst ook onze patiënte in de casus: bijna daags na de uitslag van de kanteltafeltest presenteert ze zich op de spoedeisende hulp met hartritmestoornissen als oorzaak van de wegrakingen, dus een cardiale syncope. Dit toont ook aan dat een registratie van de aanvallen toch noodzakelijk is voor een definitieve diagnose en nu de langdurige ritmeregistratie miste in de diagnostiek. In het verdere ziekteverloop blijken er vervolgens toch nog wel wat (lage) bloeddruk-gerelateerde klachten te zijn.

Deze worden echter geïnduceerd door haar anti-hypertensieve medicatie, en met verlaging hiervan zijn deze klachten opgelost. Met het stellen van de diagnose cardiale syncope konden de anti-epileptica worden verlaagd, echter vanwege onzekerheid over de aard van de eerdere aanvallen (hiervan ontbrak immers de documentatie) werden deze niet gestopt.

Conclusie

Voor de diagnose van mogelijke epilepsie bij oudere patiënten is het volgende van belang.

- Wees kritisch op eerder gestelde diagnoses: de diagnose post-stroke epilepsie vereist een corticaal infarct (of bloeding), zichtbaar op beeldvorming.
- Probeer bij twijfel over de aard van wegrakingen bij ouderen ook een wegraking te registreren, waarbij er (afhankelijk van de differentiaaldiagnose) een EEG, ECG en continue bloeddrukmeting dienen plaats te vinden.
- Verwijs patiënten met verdenking op een syncope naar een specialist met affiniteit met deze aandoening, of naar een multidisciplinair syncope behandelteam.

Door: Maeike Zijlmans (g.j.m.zijlmans@umcutrecht.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Universitair Medisch Centrum Utrecht en Arjan Hillebrand, klinische neurofysiologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

Op weg naar klinisch gebruik van hoog-frequente oscillaties

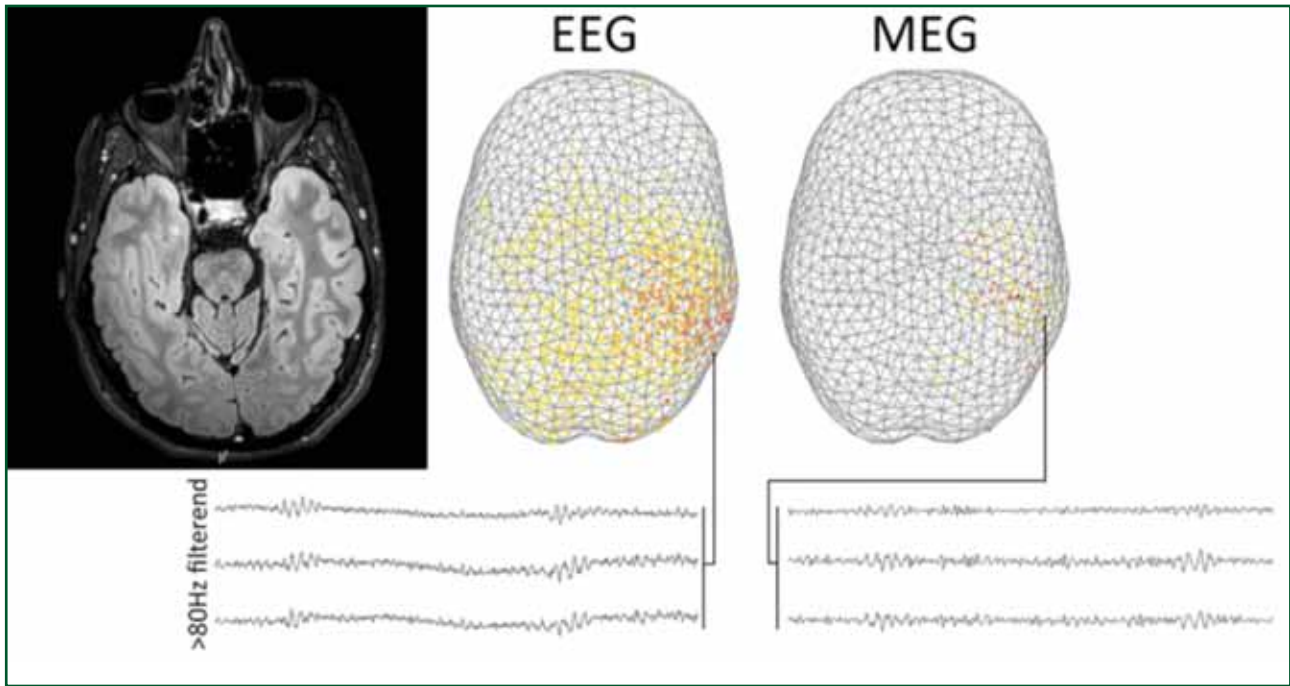
Op 22 februari 2018 promoveerde Nicole van Klink aan de Universiteit van Utrecht¹ op haar proefschrift *High frequency oscillations: towards clinical application*. Nicole onderzocht het nut van hoog-frequente oscillaties in zowel oppervlakte-EEG, magneto-encefalogram en intra-operatief elektrocuticogram voor diagnostiek en behandeling van epilepsie en kwam hierbij tot een aantal relevante conclusies.

Invasief EEG

In het eerste deel van haar proefschrift bespreekt Nicole van Klink het voorkomen van hoogfrequente oscillaties in metingen van het intra-operatieve elektrocuticogram, voor en na het verwijderen van vermoedelijk epileptogeen weefsel. Zij vergeleek zogeheten ripples (oscillaties van 80-250 Hz) en fast ripples (250-500 Hz), die zowel werden gemeten in de epileptische gebieden als in de primaire

sensore en motorische gebieden. Het bleek dat de beste voorspeller voor voortgaande epileptische aanvallen na de operatie was dat er fast ripples te zien waren na de resectie in gebieden waar deze voor de resectie ook al aanwezig waren. Dit werd als volgt geïnterpreteerd: de fast ripples zijn een specifieke marker voor (achtergebleven) epileptogeen weefsel. Daarnaast bleken na een succesvolle operatie de ripples in fysiologische gebieden toe te nemen. De interpre-

¹ Promotor: prof. dr. K.P.J. Braun, co-promotores: dr. M. Zijlmans, dr. A. Hillebrand



Figuur 1 Een voorbeeld van het voorkomen van epileptische hoog-frequente oscillaties (>80 Hz), gemeten met virtuele elektroden berekend uit het MEG en EEG signaal. Het eerste plaatje toont de MRI.

tatie hiervan was dat het weghalen van epileptisch weefsel leidt tot het toenemen van fysiologische (hoog-frequente) activiteit. Deze bevindingen geven inzicht in hoe epilepsie invloed heeft op het normale functioneren van het brein. Dat de fast ripples een goede voorspeller voor epileptogeen weefsel lijken, gaf aanleiding tot verder onderzoek.

MEG en EEG

Het tweede deel van het proefschrift beschrijft dat ripples ook terug te vinden zijn in het oppervlakte-EEG en het magneto-encefalogram (MEG). Het doel van de studies was om de identificatie van deze ripples te optimaliseren en om de klinische betekenis te definiëren. Dit werd gedaan bij verschillende groepen patiënten. Zowel in MEG als in EEG waren ripples te onderscheiden. Dit ging veel beter na het toepassen van zogeheten *beamforming*: een analyse-methode waarbij op basis van de signalen van alle sensoren een virtueel signaal wordt berekend, alsof het direct vanuit de hersenschors werd gemeten. Deze *beamforming* werkt als een spatiaal filter waardoor de hoog-frequente ruis van buiten de hersenen grotendeels wordt weggefilterd. Bij tegelijk meten van MEG en EEG bleken de technieken

complementaire informatie te geven. MEG en EEG toonden beide ripples, die grotendeels voorkwamen in het van epilepsie verdachte gebied. Voorts bleek dat in het oppervlakte EEG de ripples voorafgaan aan de pieken en dus niet getriggerd worden door pieken. Bij kinderen met Rolandische pieken konden de ripples onderscheid maken tussen kinderen met Rolandische pieken, maar zonder epileptische aanvallen (geen ripples), typische Rolandische pieken (enkele ripples), en pieken in het Rolandisch gebied met een meer ernstig ziekteverloop (veel ripples). Niet-invasief gemeten ripples kunnen van klinische betekenis zijn voor het lokaliseren van de bron van epilepsie, en specifiek bij Rolandische pieken in het voorspellen van de ernst van de ziekte.

Tot slot

Samenvattend heeft het onderzoek van Nicole van Klink geleid tot meer inzicht in de klinische en pathofysiologische betekenis van hoog-frequente oscillaties, gemeten met invasief EEG, MEG en oppervlakte-EEG en heeft haar onderzoek geleid tot het beter kunnen meten en herkennen van deze nieuwe biomarkers van epilepsie.

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

Door: Valérie Wester¹ (wester@eshpm.eur.nl), Louis Wagner² en Jacqueline Ardesch³ namens het EPISODE consortium ¹gezondheidseconomie, Erasmus School of Health Policy & Management, Erasmus Universiteit Rotterdam; ²neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe & MUMC+, Heeze; ³neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle.

Onderzoek naar de (kosten-) effectiviteit van epilepsiehonden

Epilepsiehonden worden getraind om ondersteuning te bieden tijdens en direct na een epileptische aanval, bijvoorbeeld door een alarmknop te activeren en bij de patiënt te blijven tot hij of zij weer bijkomt. We weten nog onvoldoende over wat een epilepsiehond betekent voor de gezondheid en het welzijn van personen met refractaire epilepsie, en of de inzet van een epilepsiehond kosteneffectief is. De EPISODE-studie heeft als doel hier inzicht in te geven.

Ondanks het feit dat er verschillende behandelopties beschikbaar zijn voor mensen met epilepsie, zijn er patiënten bij wie de epileptische aanvallen terug blijven komen. Deze patiënten kunnen mogelijk profijt hebben van de inzet van epilepsiehonden die reageren op de aanvallen. De training van de epilepsiehond is afhankelijk van de behoeften van de patiënt. Zo kan de hond getraind worden om een alarmknop te activeren, de patiënt in een zijligging te leggen, en medicijnen of een telefoon aan te geven. De epilepsiehond kan ook getraind worden om gevaarlijke omstandigheden te vermijden, zoals het betreden van een trap, het lopen langs een rivieroever, of het oversteken van de straat. Hierdoor kan een epilepsiehond veiligheid en een verminderde afhankelijkheid van anderen bieden. Sommige epilepsiehonden zijn daarnaast in staat een aanval van tevoren te signaleren en de patiënt hiervoor te waarschuwen. Omdat het werkingsmechanisme hierachter onbekend is, is deze vaardigheid niet te trainen.

De EPISODE-studie

Omdat er nog onvoldoende informatie beschikbaar is over de effecten en de kosteneffectiviteit van inzet van epilepsiehonden, is in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport een vierjarig onderzoek gestart naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit van epilepsiehonden. Dit is de EPISODE-studie (EPIlepsy SuppOrt Dog Evaluation)¹.

Aan het onderzoek kunnen 35 volwassen patiënten met refractaire epilepsie deelnemen, mits zij aan een aantal voorwaarden voldoen. Dit houdt onder andere in dat de patiënt minimaal twee epileptische aanvallen per week heeft en dat

er tijdens de aanvallen een hoog risico op ongevallen is. Daarnaast kunnen patiënten alleen deelnemen als zij niet in aanmerking komen voor behandeling met epilepsiechirurgie, nervus vagus stimulatie of diepe hersenstimulatie, of als eerdere behandeling niet heeft geleid tot aanvalsvrijheid. De EPISODE-studie wordt uitgevoerd met een gerandomiseerd *stepped-wedge*-ontwerp. Dit betekent dat alle deelnemers aan het onderzoek een epilepsiehond krijgen, maar het moment waarop de deelnemer een hond krijgt aselect bepaald wordt. De patiënten vormen hierdoor hun eigen controle: zij zullen in drie jaar tijd één voor één van de controlegroep naar de interventiegroep doorschuiven. Gedurende het onderzoek wordt de gezondheid (bijvoorbeeld aanvalsfrequentie en kwaliteit van leven) en het welzijn van de deelnemers bestudeerd, zowel voor als na het krijgen van de epilepsiehond. Daarnaast zal ook de invloed van de epilepsiehond op zorggebruik en participatie in de maatschappij worden geëvalueerd, en het effect op mantelzorgers. De dataverzameling, die drie jaar duurt, zal deze zomer van start gaan.

Met de verzamelde gegevens kan aan het einde van het onderzoek aangegeven worden wat de effecten zijn van een epilepsiehond en hoeveel het kost om deze effecten te genereren. Deze kennis heeft Zorginstituut Nederland nodig om een advies te kunnen geven aan het ministerie van VWS over vergoeding van epilepsiehonden vanuit het basispakket.

Voor meer informatie kunt u de website bezoeken: www.imta.nl/episode. Ook kunt u contact opnemen met de auteur per e-mail (wester@eshpm.eur.nl) of telefonisch (010-4088026).

¹ De EPISODE studie wordt gecoördineerd door de Erasmus School of Health Policy & Management en het Institute for Medical Technology Assessment, beiden onderdeel van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Kempenhaeghe, SEIN, het Epilepsiefonds, de Epilepsie Vereniging Nederland, Hulphond Nederland, Bultersmekke Assistedogs, de Open Universiteit, het Instituut voor Antrozoölogie, en het LUMC maken deel uit van het consortium.

Door: John van de Corput (j.vdcorput@lwoe.nl), onderwijskundige begeleiding, Landelijk Werkverband Onderwijs en Epilepsie, Heeze en Cruquius en onderwijsdeskundige, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe, Heeze en Oosterhout.

Recensie: prentenboek 'Spiedie', epilepsievoorlichting voor jonge kinderen

Een epilepsieaanval kan veel impact hebben, zeker als het een tonisch-clonische of complex partiële aanval betreft. In mijn contacten met kinderen en jongeren met epilepsie, hun ouders en scholen blijkt dat onbekendheid met epilepsie en het feit dat aanvallen onverwacht gebeuren er mede de oorzaak van zijn dat men van een aanval schrikt. Goede epilepsievoorlichting aan leerkrachten en klasgenoten is daarom van belang. Op die manier kan epilepsie beter worden herkend en kan er meer begrip komen voor de aanvallen.

Net als in het boek voor de oudere kinderen, gaat het in dit prentenboek over de hond Spiedie en zijn baasje Maaike. Op een dag krijgt Maaike voor het eerst een epileptische aanval. Het onderzoek in het ziekenhuis dat volgt en de uitleg over epilepsie worden op eenvoudige wijze verteld. De poppen van 'Spiedies poppentheater' illustreren het verhaal in kleurrijke foto's en spreken tot de verbeelding van het jonge kind. Het prentenboek zal ook oudere kinderen met een verstandelijke beperking en sociaal-emotionele leeftijd van drie tot zes jaar aanspreken.



Epilepsie roept veel vragen op bij zowel leerkracht als medeleerlingen. Bijvoorbeeld: Wat is epilepsie? Wat zijn aanvallen en hoe kunnen die worden gestopt? Wat moet je doen als iemand een aanval heeft? Hoe vertel je het aan klasgenootjes? Wat mag je allemaal wel en wat kun je beter niet doen? Voor peuters en kleuters is in april 2018 het prentenboek 'Spiedie - woef, woef, wat is epilepsie?' verschenen. Theo Heisen heeft dit prentenboek geschreven als aanvulling op het reeds eerder verschenen (voor)leesboek 'Spiedie', dat bedoeld is voor kinderen in de basisschoolleeftijd.

Dit voorlichtingsboek is bedoeld voor heel jonge kinderen met epilepsie, hun broertjes, zusjes en klasgenootjes. Het prentenboek nodigt uit om met de kinderen in gesprek te gaan over epilepsie. Voor ouders, leerkrachten en andere professionals biedt het boek tevens informatie en belangrijke adressen over de epilepsiezorg in Nederland en Vlaanderen. Dit boek is een mooie aanvulling op het reeds bestaande voorlichtingsmateriaal en is zeer aan te bevelen. Voor meer informatie: www.spiedie.nl.

24 - 29 juni 2018

12th Baltic Sea Summer School on Epilepsy

Locatie: Vilnius, Litouwen

Informatie: www.ilae.org/congresses/12th-baltic-sea-summer-school-on-epilepsy

28 - 29 juni 2018

Epileptic Channelopathies: 3rd Dianalund International Conference on Epilepsies

Locatie: Ringsted, Denemarken

Informatie: www.ilae.org/congresses/epileptic-channelopathies-3rd-dianalund-international-conference-on-epilepsies

28 juni - 1 juli 2018

12th Asian and Oceanian Epilepsy Congress

Locatie: Bali, Indonesië

Informatie: www.epilepsybali2018.org

15 - 21 juli 2018

4th Dianalund Summer School on EEG & Epilepsy

Locatie: Dianalund, Denemarken

Informatie: www.ilae.org/congresses/4th-dianalund-summer-school-on-eeeg-and-epilepsy

16 - 27 juli 2018

16th Advanced San Servolo Epilepsy Course

Locatie: San Servolo, Italië

Informatie: www.ilae.org/congresses/16th-advanced-san-servolo-epilepsy-course

18 - 20 juli 2018

International Neuropsychological Society 2018 Mid-Year Meeting

Locatie: Praag, Tsjechië

Informatie: www.ins2018.org

29 juli - 8 augustus 2018

12th Baltic Sea Summer School on Epilepsy

Locatie: Vilnius, Litouwen

Informatie: www.ilae.org/congresses/12th-baltic-sea-summer-school-on-epilepsy

12 - 15 augustus 2018

4th Summer School on Imaging in Epilepsy: SuSIE 2018

Locatie: Marburg, Duitsland

Informatie: www.imaging-in-epilepsy.org

26 - 30 augustus 2018

13th European Congress on Epileptology

Locatie: Wenen, Oostenrijk

Informatie: www.epilepsyvienna2018.org

31 augustus - 1 september 2018

ESTM 2018 Vienna: Epilepsy Surgery Techniques

Locatie: Wenen, Oostenrijk

Informatie: www.ilae.org/congresses/estm-2018-vienna-epilepsy-surgery-techniques

17 - 20 september 2018

9th International Summer School for Neuropathology and Epilepsy Surgery (INES 2018)

Locatie: Beijing, China

Informatie: www.ilae.org/congresses/9th-international-summer-school-for-neuropathology-and-epilepsy-surgery-ines-2018

20 - 22 september 2018

19th International Symposium on Severe Infantile Epilepsies: Old and New Treatments (ISSET)

Locatie: Vaticaanstad, Rome, Italië

Informatie: www.ilae.org/congresses/isset-2018

22 - 24 september 2018

Cleveland Clinic Epilepsy Update & Review Course

Locatie: Cleveland, Ohio, Verenigde Staten

Informatie: www.clevelandclinicmeded.com

29 september - 2 oktober 2018

10th Latin American Congress on Epilepsy

Locatie: San José, Costa Rica

Informatie: www.epilepsycongress.org/10th-latin-american-congress-on-epilepsy-2018

16 november 2018

Nationaal Epilepsie Symposium

Locatie: Jaarbeurs, Utrecht

Informatie: communicatie@epilepsiefonds.nl

30 november - 4 december 2018

American Epilepsy Society Annual Meeting

Locatie: New Orleans, Verenigde Staten

Informatie: www.aesnet.com

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



Epilepsiefonds
De Macht van het Kleine



UCB Pharma B.V.

LivaNova

Health innovation that matters