

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel

- Van 'gissen en missen' naar een patiëntgerichte behandeling: de inzet van de pluripotente stamceltechniek** | 3
 Jurgen Schelhaas, Judith Verhoeven, Marian Majoie, Joost Nicolai, Eline van Hugte, Monica Frega, Nael Nadif Kasri en Hans van Bokhoven

Wetenschappelijk Onderzoek

- Het belang van nachtelijke aanvalsdetectie** | 6
 Johan Arends en Frans Leijten
- Aanvalsdetectie bij kinderen thuis: het PROMISE-onderzoek** | 8
 Anouk van Westrhenen en Roland Thijs
- Automatische detectie van convulsieve aanvallen met video** | 10
 Evelien Geertsema en Stiliyan Kalitzin
- Richtlijnontwikkeling over aanvalsdetectie** | 12
 Anouk Uiterwijk en Richard Lazeron

Historische wetenswaardigheden

- De eerste reeks callosotomieën** | 14
 Paul Eling en Willy Renier

Verantwoorde epilepsiezorg

- Aanvalsvrij; stoppen of doorgaan met anti-epileptica?** | 16
 Kees Braun
- Vroege medicatie-afbouw na kinderepilepsiechirurgie: veilig en voordelig** | 17
 Kim Boshuisen, Cuno Uiterwaal en Kees Braun
- Het staken van anti-epileptica bij aanvalsvrijheid; een predictiemodel voor recidiefaanvallen** | 20
 Herm Lamberink, Karin Geleijns, Willem Otte en Kees Braun

Proefschriftbesprekingen

- Op weg naar efficiënte zorg waar de patiënt centraal staat** | 23
 Reina de Kinderen
- Medische data-analyse voor minimaal invasieve behandeling van epilepsie** | 25
 Paulty Ossenblok, Andrea Fuster en Remco Duits

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 Ligid 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,
Dederieke Festen, Luk de Graaf,
Daphne Konz, Richard Lazeron,
Bea Martens, Vincent Roelfsema,
Sandra van der Salm, Jurgen Schelhaas,
Mariëlle Vlooswijk

Aan dit nummer werkten verder mee:

Johan Arends, Hans van Bokhoven,
Kim Boshuisen, Kees Braun, Remco Duits,
Paul Eling, Monica Frega, Andrea Fuster,
Evelien Geertsema, Karin Geleijns,
Eline van Hugte, Stiliyan Kalitzin,
Reina de Kinderen, Herm Lamberink,
Frans Leijten, Nael Nadif Kasri,
Joost Nicolai, Willem Otte, Willy Renier,
Roland Thijs, Judith Verhoeven,
Cuno Uiterwaal, Anouk Uiterwijk,
Anouk van Westrhenen

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

Als je lichaam je in de steek laat, wat bij epilepsie zomaar kan gebeuren, is het belangrijk dat er direct hulp geboden wordt. Het landelijk 'Consortium Aanvalsdetectie Epilepsie' houdt zich al vele jaren bezig met het ontwikkelen van sensoren die epileptische aanvallen detecteren én direct alarm slaan. De sensoren worden nu getest bij kinderen, zodat ook zij op verantwoorde wijze hun bewegingsvrijheid kunnen behouden. Het is niet meer van deze tijd dat epilepsie wordt gezien als een aandoening die levenslang het dagelijks functioneren ernstig beperkt. Probeer epilepsie te genezen door succesvolle operatie en stop veel eerder met medicatie dan nu het geval is, zeker bij kinderen. Als er dan toch nog aanvallen zijn, gebruik dan de hulpmiddelen die worden ontwikkeld om deze te detecteren en de omgeving te alarmeren. Lees over dit alles meer in dit nummer van 'Epilepsie'.

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

Door: Jurgen Schelhaas¹ (schelhaasj@kempenhaeghe.nl), Judith Verhoeven¹, Marian Majoie^{1,3}, Joost Nicolai^{1,4}, Eline van Hugte^{1,2}, Monica Frega², Nael Nadif Kasri², Hans van Bokhoven².

¹ Neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Heeze/Maastricht

² Humane genetica, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboudumc, Nijmegen

³ School of Mental Health and Neuroscience, Maastricht UMC+

⁴ Kinderneurologie, Maastricht UMC+

Van ‘gissen en missen’ naar een patiëntgerichte behandeling: de inzet van de pluripotente stamceltechniek

Het Epilepsiefonds en ZonMw hebben recent een subsidie verleend aan een onderzoeksgroep van het Radboudumc, het Maastricht UMC+ en Kempenhaeghe voor het ontwikkelen van een nieuwe techniek die een belangrijke stap kan zijn in de evolutie van een algemene, ziekte-georiënteerde behandeling naar een specifieke, op de patiënt afgestemde behandeling. In deze bijdrage wordt nader ingegaan op de inhoud van het onderzoek.

De nieuwe techniek die wordt toegepast in dit onderzoek wordt ook wel de *human-induced* pluripotente stamcel- of hiPSC-techniek genoemd. Met de hiPSC-techniek is het mogelijk om in het laboratorium een neurale netwerk te creëren waarvan de neuronen de genetische kenmerken hebben van de individuele patiënt. Dit maakt het mogelijk om onderzoek te doen naar een op de patiënt afgestemde behandeling (*personalised medicine*).

Achtergrond

Moeilijk behandelbare epilepsie bij jonge kinderen kan een uiting zijn van een epileptische encefalopathie met genetische oorzaak. Hierbij zijn de persisterende epileptische aanvallen een bedreiging voor de ontwikkeling van het kind (McTague et al., 2016). Hoewel de clinicus zijn medicatiekeuze baseert op factoren zoals bijvoorbeeld aanvalstype en syndroomdiagnose (<http://epilepsie.neurologie.nl>) is medicamenteuze behandeling vaak gebaseerd op een weloverwogen *trial and error* strategie. Daardoor worden patiënten soms behandeld met medicijnen die achteraf onvoldoende, niét, of zelfs averechts blijken te werken. Dit leidt tot frustratie, maar meest belangrijk, tot tijdsverlies bij het jonge kind met epileptische encefalopathie waar verloren tijd verloren ontwikkeling is. Ook is recent aangetoond dat het gebruik van de ‘verkeerde’ medicatie gedurende een bepaalde periode, de ontwikkeling op termijn bij kinderen met een Dravet-syndroom ongunstig beïnvloedt (de Lange et al., 2018).

De *trial and error* strategie zou voor deze patiënten voorkomen kunnen worden door het testen van anti-epileptica te verplaatsen naar het laboratorium, met een volledig patiënt-eigen medium. De zogenaamde *human-induced* pluripotente stamcel (hiPSC)-techniek is de basis voor dit patiënt-eigen medium. De hiPSC-techniek is een nieuwe techniek waarbij men uit bloed van de patiënt witte bloedcellen herprogrammeert naar stamcellen, om deze vervolgens te laten uitrijpen naar neuronen (Yamanaka & Blau, 2010). Wanneer deze zenuwcellen worden samengebracht met astrocyten op een ‘slimme petrischaal’ (*smart dish*), zullen ze connecties maken, rijpen en functioneel actieve neuronale netwerken vormen. De beschikbaarheid van de *smart dishes*, of liever *Micro-Electrode Arrays* (MEAs) (figuur 1) is essentieel voor dit onderzoek (Frega et al., 2017). Met behulp van elektroden, op de bodem van de MEAs gelegen, kan de activiteit van deze neuronale netwerken continu worden gemeten. Parameters die met behulp van de MEAs bepaald kunnen worden zijn bijvoorbeeld de vuurfrequentie van het neuronale netwerk, de *burst*-frequentie, de duur van de *burst* en de regelmatigheid van het vuurpatroon. Door het combineren van verschillende parameters is het mogelijk voor elke patiënt een patiënt-specifiek neurale elektrofysiologisch fenotype, een *fingerprint*, te definiëren. Voor deze studie maken we gebruik van MEAs waarbij op elke MEA ruimte is voor 24 patiënten/fenotypen (*bron/well*) met 12 elektroden per *well*. Op deze manier kan bijvoorbeeld het neuronale netwerk van 24 verschillende

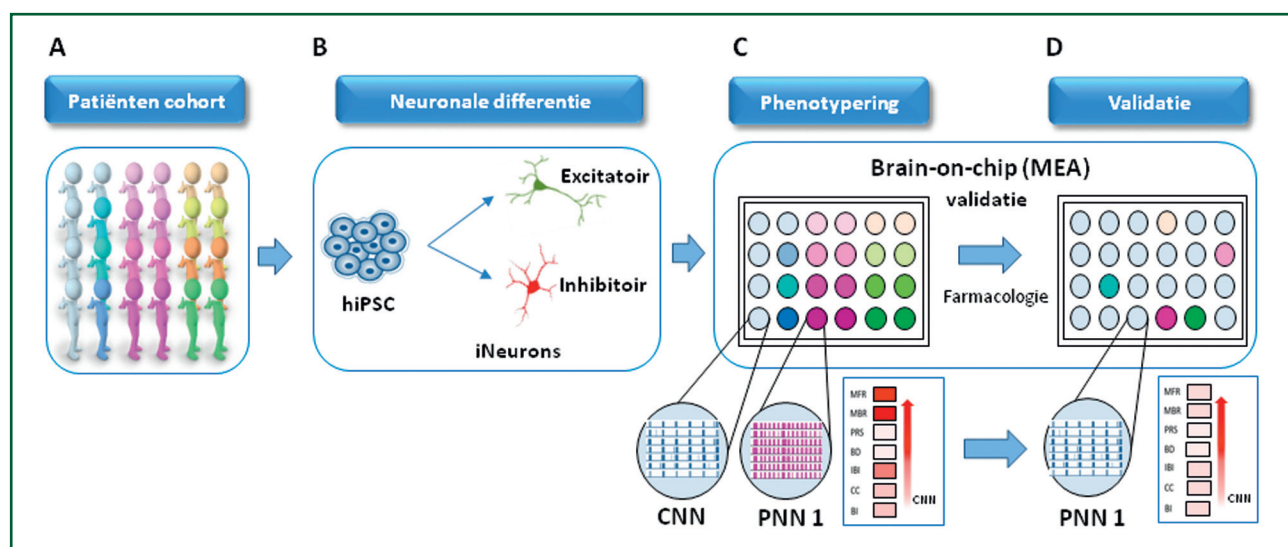
patiënten met dezelfde gen-mutatie of van 24 patiënten met hetzelfde fenotype maar met een andere mutatie worden aangebracht. Aan dit model kan ook medicatie worden toegevoegd, waardoor het effect van de medicatie op het neuronale fenotype kan worden bestudeerd. Op basis van vooronderzoek is gebleken dat het inderdaad mogelijk is om een herkenbaar neuraal fenotype/fingerprint van patiënten met een ontwikkelingsstoornis te genereren en het neuraal elektrofysiologisch fenotype te beïnvloeden door het toevoegen van medicatie. Recent onderzoek, waarbij deze techniek is toegepast, heeft aangetoond dat patiënten met epilepsie vaak beschikken over een hyperexcitabel neuraal netwerk. De hypothese is dat door het toevoegen van anti-epileptica de excitabiliteit genormaliseerd en het fenotype ‘gecorrigeerd’ kan worden. Op deze manier zou de werkzaamheid van de verschillende anti-epileptica voor een specifieke patiënt voorspeld kunnen worden. Alvorens de methode echter ook als prospectief model voor epilepsie en het moduleren van epileptische aanvallen kan worden ingezet moet er nog veel onderzoek plaatsvinden. Om die reden is gekozen voor een multidisciplinaire aanpak met betrokkenheid van specialisten op het gebied van de kliniek (epileptologie/kinderneurologie), farmacologie, moleculaire genetica, neurobiologie en MEA-technologie. Daarnaast ligt het focus van de aanvragen op het Dravet-syndroom en aanverwante aandoeningen, zodat de enorme hoeveelheid data die gegenereerd zal worden ook goed geïnterpreteerd kan worden.

Onderzoeksgroep en plan van aanpak

Het onderzoek richt zich op patiënten met een fenotype

passend binnen het spectrum van het Dravet-syndroom en GEFS+ (*generalized epilepsy with febrile seizures plus*). We onderscheiden vier verschillende groepen patiënten en een controle groep van gezonde individuen. Het gaat om de volgende groepen patiënten:

- De eerste groep betreft patiënten met het Dravet-syndroom én een mutatie in het SCN1A-gen.
- De tweede groep betreft patiënten met een Dravet-syndroom fenotype (Dravet, 2011), maar met een mutatie in een ander gen dan SCN1A zoals bijvoorbeeld patiënten met een CHD2- of PCDH19-mutatie. Deze tweede groep wordt onderzocht om te zien in hoeverre het neuronale netwerk geschikt is voor het beoordelen van genetische heterogeniteit, omdat verschillende mutaties wel een vergelijkbaar klinisch beeld geven. Hierbij is de hypothese dat het mogelijk is een herkenbare fingerprint te maken van het Dravet-syndroom, ondanks de mutaties in verschillende genen.
- De derde groep patiënten zijn kinderen met een mutatie in het SCN1A-gen maar met een milder fenotype dan het Dravet-syndroom. Een DNA-fout in het SCN1A-gen kan namelijk ook andere, mildere epilepsiesyndromen veroorzaken (figuur 2). Deze groep wordt onderzocht om te zien in hoeverre het neuronale netwerk geschikt is voor het bestuderen van klinische pleiotropie, waarbij één gen meer dan één fenotypisch effect teweeg kan brengen.
- De vierde groep patiënten zijn kinderen uit de eerste groep waarbij de pathogene SCN1A-mutatie middels CRISPR/Cas9-technologie (Paquet et al., 2016) in vitro vervangen wordt door een wild type (normaal) SCN1A-gen.



Figuur 1 A) Een patiëntcohort bestaat uit gezonde controles en patiënten met epilepsie. B) Excitatoire en inhibitorische neuronen worden gedifferentieerd vanuit iPSC-lijnen en worden gekweekt op MEAs (24 multiwell system, Multichannel Systems). C) Neuronen van gezonde controles vormen functioneel actieve controle neuronale netwerken (CNN) en laten synchrone netwerkactiviteit zien op de MEAs. Een kwantitatief netwerk-fenotype wordt gegenereerd voor elke patiënt-neuronale-netwerk (PNN), dat bestaat uit parameters die samen een disfunctioneel netwerk beschrijven. D) De PNNs zullen worden getarget met medicijnen. HiPSC: Human induced pluripotente stamcel, CNN: Controle neuronale netwerk; PNN: Patiëntgebonden neuronale netwerk; MEA: Micro-Electrode Array ('smart disc').



Johan Arends is sinds 1986 neuroloog. In 1984 promoveerde hij aan de Radboud Universiteit in Nijmegen op experimenteel onderzoek in de epilepsie. Vanaf 1986 tot 1995 had hij een farmacologisch onderzoekslaboratorium bij Janssen Pharmaceutica waar hij betrokken was bij de (klinische) ontwikkeling van stoffen voor behandeling van slaap en epilepsie. In deze periode was hij ook parttime werkzaam in Kempenhaeghe waar hij in 1988, samen met Guus Declerck, het slaap-spreekuur startte. Vanaf 1995 is Johan fulltime werkzaam in Kempenhaeghe als hoofd van het slaapcentrum (tot 1997) en van de afdeling klinische neurofysiologie (tot 2011). In 2011 werd hij parttime hoogleraar aan de Technische Universiteit Eindhoven met als opdracht *Ambulatory monitoring of epilepsy and related disorders*. Hier vervolgde hij zijn onderzoek naar aanvalsdetectie. Na de oprichting in 2011 van het landelijke TeleConsortium Epilepsie kreeg dit onderzoek een flinke versnelling, wat geleid heeft tot een nieuw detectie-apparaat, de NightWatch. Daarnaast doet hij onderzoek naar beslisondersteuning en expertsystemen. In december 2018 gaat Johan met pensioen.

Door: Johan Arends (arendsj@kempenhaeghe.nl), neurologie, Academisch centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/ Maastricht UMC+, Heeze/Maastricht en Technische Universiteit Eindhoven en Frans Leijten, neurologie, Hersencentrum Rudolf Magnus en Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Het belang van nachtelijke aanvalsdetectie

Het detecteren van epileptische aanvallen is vooral van belang tijdens de nacht. In deze periode is geen goede observatie mogelijk en treden relatief veel aanvallen op. Ook kan plotselinge dood door epilepsie optreden (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP). Daarom is er behoefte aan een alarmeringssysteem voor nachtelijke epileptische aanvallen. Dat geldt voor de chronische professionele zorg, met personeelstekorten in de nacht, en voor ouders van een kind met nachtelijke aanvallen. Uit EEG-registraties blijkt dat patiënten hun nachtelijke aanvalsfrequentie onderschatten, terwijl verwanten vaak het gevoel hebben dat er een gebrek is aan controle wanneer de persoon met een epileptische aanval hulp nodig heeft.

Veiligheid in de epilepsiezorg verbeteren betekent allereerst het tegengaan van de complicaties van de aanvallen. Dit houdt in dat de riskante aanvallen, vooral 's nachts, moeten worden opgemerkt. Thuis gebeurt dat meestal direct door de ouders of met de babyfoon. Instellingen moeten

de zorg op hetzelfde niveau brengen als thuis, waar de middelen veel beperkter zijn. Het is bekend dat 'uitluisteren' het risico op SUDEP met ongeveer een factor drie verlaagt (Harden et al., 2017) maar dit uitluisteren kent veel valse alarmen. Ook het EEG is minder geschikt als bewaking op langere termijn. Daarom is door het TeleConsortium Aanvalsdetectie Epilepsie¹ - een samenwerking tussen academische centra, patiëntenbelangenorganisaties en bedrijven - vol ingezet op de ontwikkeling van adequate detectieapparatuur op basis van eenvoudig te meten veranderingen, zoals veranderingen in hartritme en beweging. Automatische detectie van videobeelden, geluid of spieractiviteit wordt nog nader onderzocht.

De NightWatch

Het meest in het oog springende resultaat van het TeleConsortium is tot nu toe de ontwikkeling van de NightWatch. De NightWatch is een armband die op basis van een multimodaal algoritme, dat is gebaseerd op verande-

¹Het TeleConsortium Aanvalsdetectie Epilepsie is een samenwerkingsverband tussen het Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe & MUMC+, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC Utrecht), de Technische Universiteit Eindhoven, Hobo Heeze BV, Pontes Medical, het Epilepsiefonds, LivAssured, CLB Integrated Solutions B.V. en patiëntenbelangenorganisaties Epilepsie Vereniging Nederland (EVN), Stichting Dravetsyndroom en Stichting Zorg Intensief en Epilepsie (ZIE).

ringen in hartslag en beweging, verschillende soorten epileptische aanvallen 's nachts kan detecteren. De Night-Watch werd in een prospectief multicenter onderzoek (LICSENSE) gevalideerd, waarin 28 volwassenen met epilepsie en een verstandelijke beperking werden geïncludeerd (Arends et al., 2018). In totaal werden 700 van de ruim 800 potentieel gevaarlijke epileptische aanvallen (tonisch-clonisch, tonisch > 30 seconden, hypermotorisch of clusters van myoclonieën) door de NightWatch gedetecteerd. De mediane sensitiviteit per persoon was hoog (86%), maar het alarm ging ook regelmatig onterecht af (positief voorspellende waarde 49%). In vergelijking met de Emfit, een veelgebruikt bedmatje dat bewegingen meet, is de sensitiviteit van de NightWatch veel hoger, terwijl het aantal valse alarmen ongeveer gelijk is. In een vervolgonderzoek (PROMISE, met een subsidie van ZonMw, Health Holland en het Epilepsiefonds) zal de NightWatch gebruikt worden om de detectie van nachtelijke epileptische aanvallen bij kinderen te verbeteren (zie de bijdrage van Westrhenen en Thijs aan deze rubriek).

Aanvalsdetectie op afstand

In deze rubriek wordt in een bijdrage van Geertsema en Kalitzin beschreven dat ook een simpele videocamera aanvallen die potentieel gevaarlijk zijn automatisch kan detecteren. Uit hun onderzoek bleek dat geavanceerde analyse van de videobeelden nachtelijke tonisch-clonische aanvallen kan detecteren, ook in de thuissituatie. Ook automatische detectie van aanvallen met geluid is veelbelovend (Arends et al., 2016). Het bedrijf CLB heeft geluidsherkenningssystemen ontwikkeld voor allerlei nachtelijke gebeurtenissen die in veel zorginstellingen al worden gebruikt, maar er is nog geen gevalideerde module voor geluiden die ontstaan bij epileptische aanvallen. Eerder onderzoek met akoestische bewaking toonde dat de meeste grote motore aanvallen hoorbaar zijn. Toch bleken de geluiden bij 12% van de tonisch-clonische aanvallen erg zwak. Dit kan verklaren waarom ook met goede uitluister-systemen tonisch-clonische aanvallen gemist kunnen worden (van der Lende et al., 2016). De ontwikkeling van video en audio als aanvalsdetectoren is ook een onderdeel van het PROMISE-onderzoek.

Waar gaat het heen?

Uit de hier beschreven onderzoeken is gebleken dat biomarkers zoals hartritmeveranderingen, beweging en andere autonome signalen nooit specifiek zijn voor een aanval. Het doel 'geen aanval missen' gaat onvermijdelijk gepaard met veel fout-positieve meldingen (Leijten en the Dutch Tele Epilepsy Consortium, 2018). Het lijkt erop dat dit probleem alleen omzeild kan worden door het combineren van biomarkers in zogenaamde multimodale systemen. Hoe meer biomarkers gecombineerd worden, des te inge-

wikkelder de ontwikkeling van een algoritme dat bepaalt of er een alarm moet volgen. Een bedrijf dat een systeem op de markt wil brengen, wil een zo simpel mogelijk systeem dat voor iedereen werkt, waaraan geen knoppen zitten die je moet *finetunen*. In de praktijk betekent dit dat zo'n generiek systeem op zijn best bij 75% van de patiënten werkt. Om de overige patiënten te bedienen zijn verschillende strategieën denkbaar. Eén ervan is technisch: meer modaliteiten inbouwen en de algoritmes niet vastleggen maar *self-learning* te maken. Dit laatste vergt een nieuwe generatie computerchips met laag energieverbruik en hoge *performance*. De andere is praktisch: hopen dat er verschillende systemen komen, zodat de patiënt kan ondervinden wat het beste werkt. Dit laatste is een realistisch scenario: er zijn al verschillende apparaten commercieel beschikbaar en in Kempenhaeghe en SEIN zijn ook al gespecialiseerde poliklinieken waarin samen met de patiënt wordt gekeken naar het beste apparaat. Deze ontwikkeling loopt vooruit op de broodnodige bewijzen uit veldonderzoek van de werkzaamheid van deze apparaten, en op de vergoeding ervan door verzekeraars.

Tenslotte is er een mogelijkheid om op bestaande apparaten zoals *smartwatches* en mobieltjes een *app* te plaatsten die met de sensoren van dit apparaat een alarm bij een aanval genereert. Dit lijkt vooralsnog te onbetrouwbaar, maar het biedt wel interessante mogelijkheden voor het vergaren van *big data* en voor automatische terugkoppeling. Zo kan een mobieltje bij vermoeden van een aanval eerst de patiënt zelf checken door korte vragen op te dringen, om daarna te besluiten of een buitenstaander moet worden gealarmeerd.

Tot slot

De Nederlandse onderzoeken hebben geleid tot een betere maar nog niet volmaakte detectie. Het motto is dat niet iedere persoon met epilepsie bewaakt hoeft te worden, maar degenen met het grootste veiligheidsrisico wel, en (als het kan) beter dan nu. Vanwege het grote belang staat dit onderwerp op de kennisagenda van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Hierover is echter nog vrijwel niets opgenomen in de huidige richtlijn Epilepsie. Binnenkort zal een nieuwe module over aanvalsdetectie in deze richtlijn verschijnen. Lees hierover meer in de bijdrage aan deze rubriek van Uiterwijk en Lazeron. De komende tijd zullen er vele ontwikkelingen volgen, want de dynamiek is groot en het ondernemerschap eromheen werkt aanstekelijk, zoals onze ervaring met het bedrijf LivAssured aantoont. Zelden was onderzoek zo leuk: samen met het hele epilepsieveld, praktisch, leerzaam en relevant, leidend tot een prachtig product 's nachts om de bovenarm van de patiënt.

Door: Anouk van Westrheden (avwestrheden@sein.nl), research en Roland Thijs, neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Heemstede.

Aanvalsdetectie bij kinderen thuis: het PROMISE-onderzoek

'Promoting implementation of seizure detection devices in epilepsy care', dat is het PROMISE-onderzoek. Voor het eerst worden drie verschillende nachtelijke aanvalsdetectoren in de thuissituatie onderzocht. De *NightWatch* integreert sensoren voor de detectie van hartslag en beweging in een armband, terwijl video- en audiodetectoren op afstand detecteren. Het doel van PROMISE is deze hulpmiddelen te testen bij kinderen met refractaire epilepsie.

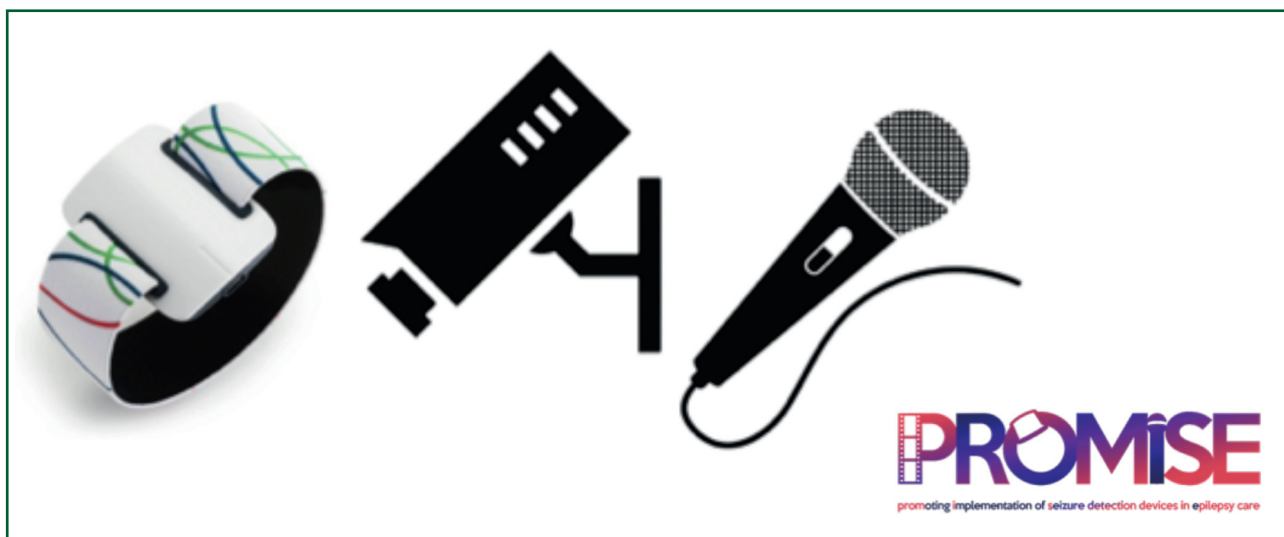
Het PROMISE-onderzoek is in de zomer van 2018 gestart en de komende anderhalf jaar zullen naar verwachting 60 kinderen geïncludeerd worden vanuit een van de Nederlandse epilepsiecentra. Er wordt onderzocht hoe goed de drie hulpmiddelen voor aanvalsdetectie (figuur 1) in staat zijn om verschillende soorten aanvallen te detecteren in de thuissituatie. Aangezien alleen de alarmen van *NightWatch* voor ouders/verzorgers hoorbaar zullen zijn, richten de gebruikerservaringen zich alleen op dit systeem. De overige algoritmes zullen offline door de onderzoekers worden geanalyseerd.

Waarom dit onderzoek?

Voor *NightWatch* en het videodetectiesysteem geldt dat deze zijn gevalideerd. Voor beide detectoren werden twee onderzoeken uitgevoerd, een onderzoek waarin een training dataset werd samengesteld voor de ontwikkeling van het aanvalsdetectie algoritme en een onderzoek waarin voor een populatie van volwassenen het algoritme werd gevalideerd (Arends et al., 2018, Geertsema et al., 2018). Dergelijke onderzoeken werden niet (volledig) gedaan bij

kinderen (tabel 1). Er is wel aan de hand van een training dataset bij kinderen gemeten, maar een aparte validatie heeft nog niet plaatsgevonden. Het audiodetectiesysteem is nog niet eerder gevalideerd voor volwassenen en ook niet voor kinderen met epilepsie.

Validatie voor kinderen van de genoemde aanvalsdetectiesensoren is nodig omdat kinderen andere hartslag- en bewegingspatronen hebben dan volwassenen. Naast de betrouwbaarheid wordt ook de tevredenheid, het gebruiksgemak en de kosteneffectiviteit onderzocht. Bovendien is het belangrijk dat dit onderzoek thuis wordt uitgevoerd. Zo kunnen invloeden vanuit de thuissituatie in de resultaten worden meegenomen en gebruikerservaringen van ouders en verzorgers worden onderzocht. In het PROMISE-onderzoek zullen alleen de alarmen van *NightWatch* voor ouders/verzorgers hoorbaar zijn. Door middel van gevalideerde vragenlijsten en interviews zal het effect van dit alarmsysteem op hun slaap, stress, gezondheid en medische kosten worden gemeten. Deze terugkoppeling van de gebruiker zelf kan een breder inzicht geven in *Night-*



Figuur 1 Hulpmiddelen in het PROMISE-onderzoek, met van links naar rechts de *NightWatch* en een video- en audiodetector.

Algoritmes	Doelgroep	Concept ontwikkeling	Metingen training dataset	Validatie in nieuwe groep	Op de markt beschikbaar
NightWatch	Volwassenen	✓	✓	✓	✓
	Kinderen	✓	✓	X	✓
Video	Volwassenen	✓	✓	✓	X
	Kinderen	✓	✓	X	X
Audio	Volwassenen	✓	X	X	X
	Kinderen	✓	X	X	X

Tabel 1 Overzicht van ontwikkeling en validatie verschillende detectie algoritmes.

Watch als product. Zo denken wij vanuit het TeleConsortium bijvoorbeeld dat een sensitiviteit van 80% en een positief voorspellende waarde van 50% een goed afkappunt is voor een betrouwbaar hulpmiddel, maar denken gebruikers hier ook zo over? Welke soort aanvallen vinden ouders belangrijk? Deze vragen worden tijdens de trial gesteld.

Welke kenmerken heeft de ideale aanvalsdetector?

Aanvalsdetectoren zijn continu in ontwikkeling. Dit proces tot de vorming van een product met een specifiek algoritme bevat keuzes die de gebruiker moet maken. Hoe lang moet een bepaalde waarde (bijvoorbeeld hartslag) boven een drempel uitkomen voordat er een alarm afgaat? En wat krijgt de gebruiker vervolgens te zien? Het PROMISE-onderzoek probeert zo goed mogelijk bij de behoeftes van de gebruiker aan te sluiten. Die behoeftes zijn eerder verkend met hulp van een *value sensitive design*, een methode om belangrijke kernwaarden van verschillende belanghebbenden (patiënten, verzorgers, professionals en financiële belanghebbenden) te inventariseren. Hieruit bleek dat autonomie geen hoge prioriteit kreeg en veiligheid voorop stond (van Andel et al, 2015). Deze uitkomst was het meest uitgesproken onder verzorgers.

In het PROMISE-onderzoek wordt het volgende verder uitgewerkt. Een *contextmapping*-sessie is een veelgebruikte methode om op een creatieve manier de keuzes van de gebruiker te ontdekken met alle ideeën, angsten en droombeelden. Deze informatie zal gebruikt worden om de onderliggende kennis en behoeftes (de context) te achterhalen. Vanuit deze context volgen verschillende eigenschappen van aanvalsdetectoren die op grote schaal getoetst zullen worden in een *discrete choice experiment*. Deze vragenlijst legt telkens twee fictieve scenario's met verschillende eigenschappen van een aanvalsdetector voor, waar de gebruiker uit moet kiezen. Zo kan de mate waarin bepaalde eigenschappen bijdragen aan de voorkeur voor een aanvalsdetector worden getest. Deze vragenlijst zal worden uitgezet bij ouders en verzorgers van mensen met epilepsie.

Conclusie

Het PROMISE-onderzoek zal naast het valideren van drie hulpmiddelen voor aanvalsdetectie ook naar de bredere context kijken en samen met de gebruiker achterhalen wat de kenmerken zijn van de ideale aanvalsdetector.

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: Evelien Geertsema (egeertsema@sein.nl), technische geneeskunde en Stiliyan Kalitzin, klinische fysica, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

Automatische detectie van convulsieve aanvallen met video

Gevaarlijke epileptische aanvallen automatisch detecteren zonder apparaten en draden aan of bij de persoon? Het kan met een simpele videocamera en een algoritme, of rekenprogramma, dat de beelden analyseert. In een recente studie lieten onderzoekers hun algoritme los op lange, ononderbroken video-opnames met daarin een groot aantal epileptische aanvallen die in de thuissituatie werden geregistreerd. Ze lieten zien dat het algoritme gevaarlijke epileptische aanvallen in de nacht kan detecteren en mogelijk de veiligheid van mensen met deze aanvallen kan vergroten.

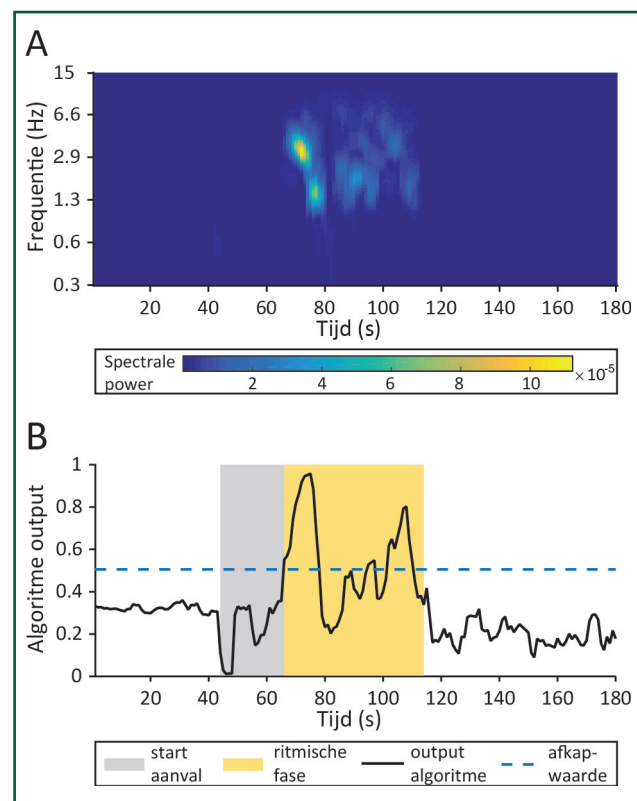
Mensen hebben hulp nodig als ze gevaarlijke (bijvoorbeeld convulsieve) aanvallen hebben, maar kunnen daar zelf niet om vragen. Deze aanvallen kunnen daarom gevaarlijke situaties opleveren, vooral als dit 's nachts gebeurt bij mensen die alleen zijn. Er bestaan apparaten die gebruikt kunnen worden om automatisch aanvallen te detecteren en iemand te alarmeren. Met de op dit moment beschikbare hulpmiddelen kan helaas maar een deel van de mensen geholpen worden. Draagbare detectiehulpmiddelen (*wearables*) kunnen bijvoorbeeld niet door sommige kinderen en verstandelijk beperkten gebruikt worden. Daarom ontwikkelden onderzoekers van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) en Kempenhaeghe een algoritme om aanvallen te detecteren met een videocamera. Recentelijk onderzochten zij of het algoritme in de praktijk goed zou werken.

Hoe het onderzoek werd uitgevoerd

In een eerder onderzoek werd door de onderzoeksgroep een algoritme voor detectie van convulsieve aanvallen met video ontwikkeld (Kalitzin et al., 2012). Het algoritme meet de aanwezigheid van ritmische bewegingen tussen 2 en 6 Hz. Deze frequentie is typisch voor het trillen aan het eind van de tonische fase en de snelle schokken die daarop volgen in de clonische fase van een tonisch-clonische aanval. In figuur 1 is een voorbeeld van de output van het algoritme ten tijde van een convulsieve aanval te zien. In het huidige onderzoek werden de instellingen van het algoritme geoptimaliseerd voor een goede verhouding tussen de sensitiviteit voor de detectie van de aanvallen en een laag aantal valse alarmen. Vervolgens werd de performance van het algoritme gemeten.

De optimale afkapwaarde voor output-waarden van het algoritme om een detectie te genereren werd berekend in een training dataset met 72 convulsieve aanvallen gemeten

bij 50 mensen met epilepsie, in de epilepsie monitoring unit van SEIN. Deze afkapwaarde was de minimale output-waarde waarbij een sensitiviteit van 90% of hoger bereikt werd. Vervolgens lieten de onderzoekers het geoptimaliseerde algoritme los op een nieuwe test-dataset die bestond uit twee delen. Het eerste deel had video's van 24 volledige nachten (8-15 uur) in twaalf deelnemers met nachtelijke



Figuur 1 Voorbeeld van de algoritme-output ten tijde van een convulsieve aanval. A) Tijd-frequentieplot van een stukje video, met vanaf ongeveer 65 seconden de ritmische fase van de aanval. B) De (eenheidsloze) output van het algoritme overschrijdt de afkapwaarde vlak na de start van de ritmische fase van de aanval. Een detectie wordt gegenereerd als de algoritme-output twee seconden achtereen boven de afkapwaarde komt.

aanvallen, geregistreerd in hun woning. In deze ononderbroken, willekeurig gekozen video's onderzochten zij het optreden van valse alarmen. Verder onderzochten zij de sensitiviteit en de detectiesnelheid van het algoritme in het tweede deel van de testset, met daarin 50 kortere video's (30 min) met in elke video een convulsieve aanval. Start en eind van aanvallen en de ritmische fasen (trillen/schokken) van de aanvallen werden geannoteerd op basis van de video. Aanvalstype werd bepaald door middel van consensus door twee neurologen.

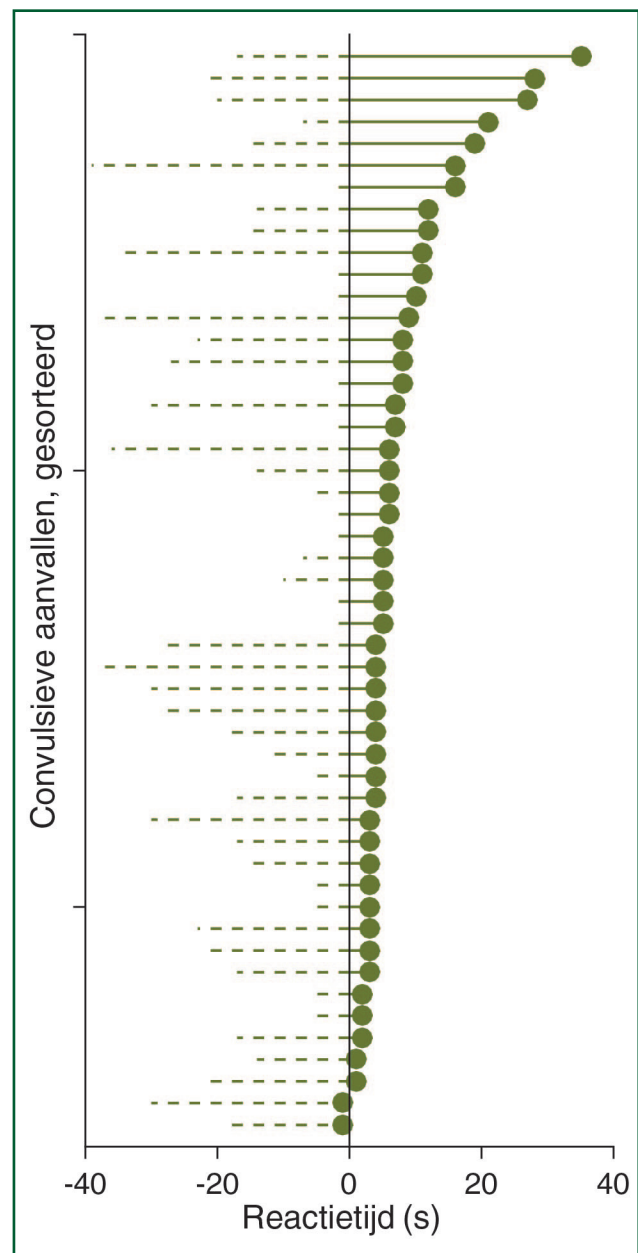
Testresultaten

Het algoritme detecteerde alle 50 aanvallen en had dus een sensitiviteit van 100%. In figuur 2 is de reactiesnelheid van het algoritme te zien voor alle aanvallen. Meer dan driekwart van de aanvallen werd al binnen tien seconden na de start van de ritmische fase gedetecteerd. Ook aanvallen onder de dekens zijn geen probleem voor het algoritme; deze worden net zo goed en snel gedetecteerd als aanvallen waarbij de persoon goed te zien is. Daarnaast werden ook sommige andere aanvalstypen die zorg behoeven door het algoritme gedetecteerd: drie van de vijf hyperkinetische aanvallen en zes van de negen andere grote aanvallen.

De mediaan van het aantal valse detecties per nacht was 0,78. In meer dan de helft van de nachten was er minder dan één vals-positieve detectie, waarvan er in negen nachten geen vals-positieve detectie was. In vier nachten waren er meer dan vijf vals-positieve detecties. Deze detecties werden veroorzaakt door herhaaldelijk voorkomende vrijwillige en onvrijwillige ritmische bewegingen tijdens waak, zoals krabben of myoclonieën waarbij ledematen op het matras stuitden.

Conclusie

Het door de onderzoeksgroep ontwikkelde algoritme kan gebruikt worden om convulsieve aanvallen in de nacht tijdig met een videocamera te detecteren. Er zijn nauwelijks vals-positieve detecties. De meeste valse alarmen zijn in de toekomst mogelijk te voorkomen door het algoritme slimmer te maken. Hierover is meer te lezen in het artikel dat recent verscheen in *Epilepsia* (Geertsema et al., 2018). Het detectiealgoritme zal in de toekomst mogelijk deel uit



Figuur 2 Reactietijd van het algoritme op alle 50 convulsieve aanvallen in de testset. De cirkels geven het detectiemoment aan, berekend vanaf het begin van de ritmische fase (bij nul seconden). De stippellijnen geven het begin van de aanval, vóór de ritmische fase, aan. Deze tijdsduur kan een focaal begin van de aanval bevatten.

gaan maken van een contactloos systeem dat ook vallen en apneus kan detecteren.

Nationaal Epilepsie Symposium

16 november 2018 | Jaarbeurs, Utrecht
 Informatie: communicatie@epilepsiefonds.nl

Door: Anouk Uiterwijk (a.uitervijk@zuyderland.nl), neurologie, Zuyderland Medisch Centrum, Heerlen en Richard Lazeron, neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe/Maastricht UMC+ Heeze/Maastricht.

Richtlijnontwikkeling over aanvalsdetectie

De richtlijn Epilepsie wordt jaarlijks geactualiseerd. De laatste jaren is er een enorme ontwikkeling op het gebied van aanvalsdetectie bij patiënten met epilepsie. Hierover is echter nog vrijwel niets opgenomen in de richtlijn. In 2019 zal een nieuwe module over aanvalsdetectie in de richtlijn Epilepsie verschijnen. In deze bijdrage wordt besproken hoe deze nieuwe module tot stand komt.

Aanvalsdetectie

De laatste jaren is aanvalsdetectie in de woonsituatie van patiënten met epilepsie sterk in ontwikkeling. Het is belangrijk om te weten hoe vaak iemand een aanval heeft en wat voor soort aanval dat is. In de praktijk gebeurt dit door patiënten en andere betrokkenen de aanvallen in een dagboek te laten bijhouden. Apparaten die betrouwbaar aanvallen kunnen registreren zullen naar verwachting nauwkeuriger zijn. Tevens kan aanvalsdetectie worden gebruikt voor het alarmeren bij het optreden van een epileptische aanval. Het is aannemelijk dat hiermee de morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met epilepsie wordt verlaagd. Dit kan bijdragen aan een betere kwaliteit van leven.

Er zijn veel verschillende ambulante methodes van aanvalsdetectie. Er zijn systemen die gebaseerd zijn op detectie van beweging en/of op verschijnselen veroorzaakt door een verandering in het autonoom zenuwstelsel die optreden bij aanvallen (bijvoorbeeld hartslagveranderingen, zweten). Beschikbare systemen zijn bijvoorbeeld accelerometers die bewegingen en lichaamshouding registreren, matrassensoren, elektromyografie om de spiercontractie te meten en ECG om de hartfrequentie en variabiliteit hierin te meten. Ook kan gekeken worden naar de elektrodermale activiteit, saturatie of respiratie.

Richtlijn Epilepsie

De richtlijn Epilepsie biedt ondersteuning in de dagelijkse praktijkvoering bij de diagnostiek en behandeling van epilepsie. De gegeven aanbevelingen berusten op wetenschappelijk onderzoek aangevuld met expertise van zorgverleners of ervaring van zorggebruikers. Bij de vergadering van de richtlijnwerkgroep bleek er behoefte aan het toevoegen van een module over aanvalsdetectie. Voor het ontwikkelen van een nieuwe module worden vele stappen doorlopen, van het analyseren van knelpunten en het formuleren van uitgangsvragen tot het doen van een aanbeveling.

Ontwikkeling van een nieuwe module

Periodiek wordt geïnterviewd of er nieuwe onderwerpen in de richtlijn aandacht behoeven. Daarbij wordt een uitgangsvraag geformuleerd, dat wil zeggen een klinisch relevante vraag waarop tijdens de richtlijnontwikkeling een antwoord wordt geformuleerd. De uitgangsvraag voor de module aanvalsdetectie werd als volgt geformuleerd: ‘Wat is de betrouwbaarheid en bruikbaarheid in de thuis- of woonsituatie van aanvalsdetectie gebaseerd op beweging, hartslagfrequentie(variabiliteit), elektromyografie, geluid en elektrodermale activiteit voor het detecteren en alarmeren van epileptische aanvallen bij patiënten met epilepsie?’ De eerste stappen voor het beantwoorden van deze vraag zijn inmiddels genomen.

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden werd deze eerst omgezet naar een PICO-gestructureerde zoekvraag. Deze vraag bevat vier componenten, namelijk een beschrijving van *Patient, Intervention, Comparison* en *Outcome*. Hier werd een systematische literatuuranalyse naar verricht, waarvoor werd gezocht in de databases Medline (PubMed) en *The Cochrane Library* met relevante zoektermen waaronder *epilepsy, detection, prediction, monitoring, alarm, alarming, automatic* en *ambulatory* gecombineerd met *accelerometry, actigraphy, electrodermal activity, heart rate, heart rhythm* en *sound*. Er werd gezocht in Engelstalige en Nederlandstalige publicaties, er waren geen beperkingen met betrekking tot het jaar van publiceren. De literatuurzoekactie leverde 574 publicaties op, bestaande uit systematische reviews, *randomised controlled trials, case control-* en *cohort studies* en 150 review-artikelen. Op basis van titel en abstract vond een voorselectie plaats van studies die aansloten bij de zoekvraag, waarvan de volledige tekst werd geraadpleegd. Op basis hiervan werden dertien studies definitief geselecteerd.

Om een antwoord te krijgen op de zoekvraag worden momenteel de data uit deze studies geëxtraheerd door middel van het opstellen van een *evidence table*, waarbij wij

gebruik maken van de GRADE methodiek, ontwikkeld door de GRADE working group van The Cochrane Collaboration (Schünemann et al., 2013). Tevens wordt het risico op bias beoordeeld. De *evidence tables* en *risk of bias assessments* zijn soms lastig in te vullen als het gaat om aanvalsdetectie. Om meer inzicht te krijgen in het niveau van bewijs maken wij daarnaast gebruik van de standaard die Beniczky en Ryvlin voorstellen voor het testen en klinisch valideren van methoden voor aanvalsdetectie (Beniczky & Ryvlin, 2018). Deze standaard kan helpen bij het opzetten van een nieuwe studie, maar ook van aanvullende waarde zijn bij het beoordelen van een studie door inzicht te geven in het niveau van bewijs. Afhankelijk van vier belangrijke kenmerken van de studieopzet; te weten de personen die deelnemen, de manier van registreren, de manier van analyse en alarmeren en de referentiestandaard, kunnen studies geclassificeerd worden in vijf verschillende niveaus (0-4), waarbij een 'niveau 4' studie de grootste bewijskracht heeft.

Om patiënten en professionals op de hoogte te houden van de snel veranderende omstandigheden houden in Nederland de epilepsiecentra (SEIN en ACE Kempenhaeghe) en het UMC Utrecht een website bij over aanvalsdetectie: www.aanvalsdetectie.nl. Op deze site staan de laatste ontwikkelingen. Er worden hier vooralsnog geen adviezen gegeven, die zullen vooral uit de richtlijnen dienen te komen, maar het betreft een overzicht van beschikbare middelen.

Alle geëxtraheerde data worden vervolgens geanalyseerd en per uitkomstmaat gegradeerd. Er bestaan verschillende systemen om het verkregen bewijs te graderen, waarbij wij de GRADE-methodiek hebben gebruikt. Op basis van de literatuur wordt een conclusie geformuleerd die een bepaalde bewijskracht heeft. Als laatste wordt een aanbeveling geformuleerd. In de aanbeveling worden naast de gegradeerde literatuurconclusies ook andere aspecten meegenomen, zoals de *expert opinion* van de werkgroep en ook de kosten.

Als al deze stappen doorlopen zijn, zal de nieuwe module over aanvalsdetectie in de richtlijn Epilepsie worden opgenomen, naar verwachting eind 2019. Hiermee wordt het voor de gebruikers van de richtlijn duidelijker wat de

betrouwbaarheid en bruikbaarheid van verschillende methoden van aanvalsdetectie zijn bij patiënten met epilepsie. In de spreekkamer kan vervolgens samen met de patiënt en diens familie worden besproken of en hoe dit kan worden ingezet.

Referenties

- Arends J, Thijs R, Gutter T et al. (in press) Multimodal nocturnal seizure detection in a residential care setting: a long-term prospective trial. *Neurology*, in press.
- Arends JB, van Dorp J, van Hoek D et al. (2016) Diagnostic accuracy of audio-based seizure detection in people with epilepsy with severe epilepsy and an intellectual disability. *Epilepsy Behav.* 62:180-185.
- Beniczky S, Ryvlin P (2018). Standards for testing and clinical validation of seizure detection devices. *Epilepsia* 59 (S 1):9-13.
- Geertsema EE, Thijs RD, Gutter T et al. (2018) Automated video-based detection of nocturnal convulsive seizures in a residential care setting. *Epilepsia Jun;59 Suppl 1:53-60.*
- Harden C, Tomson T, Gloss D et al. (2017) Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 88:1674-1680.
- Kalitzin S et al. (2012) Automatic segmentation of episodes containing epileptic clonic seizures in video sequences. *IEEE transactions on bio-medical engineering* 59(12):3379-3385.
- Leijten FSS, Dutch TeleEpilepsy Consortium (2018) Multimodal seizure detection: a review. *Epilepsia.* Jun;59 Suppl 1:42-47. doi: 10.1111/epi.14047
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G et al. (2013) GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Bijgewerkt in oktober 2013. The GRADE Working Group. Beschikbaar op www.guidelinedevelopment.org/handbook.
- Van Andel J, Leijten FSS, van Delden H, van Thiel, G (2015) What makes a good home-based nocturnal seizure detector? A value sensitive design. *PLoS One* 10(4): e0121446.
- Van der Lende M, Cox FME, Visser GH et al. (2016) Value of video monitoring for nocturnal seizure detection in a residential setting. *Epilepsia* 57(11):1748-1753.

Hebt u de website van het Epilepsiefonds al bekeken?

www.epilepsie.nl

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

De eerste reeks callosotomieën

In 1939 werd voor het eerst systematisch geprobeerd het ontstaan van een gegeneraliseerde aanval te voorkomen door het corpus callosum door te snijden. In deze bijdrage worden de klinische observaties beschreven die hebben geleid tot callosotomie als ingreep om verspreiding van epileptische activiteit tegen te gaan. Er worden hierbij ook enkele kanttekeningen geplaatst.

Sinds mensenheugenis is trepanatie (het boren van gaten in schedels) toegepast, ook als behandeling voor epilepsie (Schijns et al., 2015). Het idee was dat kwade geesten zo konden ontsnappen. Het kan ook zijn dat men gemerkt heeft dat bloed op de hersenen, waardoor epileptische prikkeling werd veroorzaakt, zo kon worden verwijderd. Toen onder meer door het werk van de Engelse neuroloog John Hughlings Jackson (1835-1911) duidelijk werd dat de oorzaak van epilepsie in de cortex lag, ging men nadenken over chirurgisch ingrijpen op die plek waar het epileptisch focus zou liggen. De eerste pogingen om via corticale extirpatie (corticectomie) epilepsie te behandelen staan op naam van William Macewen (1848-1924), Victor Horsley (1857-1916) en Fedor Krause (1857-1937). Naast relatief kleine delen werden ook grotere delen, tot zelfs een hemisfeer (hemisferectomie) van aangetast hersenweefsel verwijderd in de hoop zo het ontstaan en de verspreiding van aanvallen te kunnen tegengaan.

Callosotomie

De grote verbindingsweg tussen beide hersenhemisferen is het corpus callosum, de hersenbalk. Callosotomie is een ingreep waarbij het corpus callosum (cc) wordt doorgesneden. De gedachte achter de callosotomie is een andere dan die achter epilepsiechirurgie. Niet het weghalen van weefsel dat een aanval kan veroorzaken is het doel, maar het beperken van de spreiding van de aanval om zo verlies van bewustzijn te voorkomen (Mathews et al., 2008). Om hun benadering te onderbouwen voerden William Perrine van Wageningen, leerling van Harvey Cushing (1869-1939) en zijn assistent Robert Yorke Herren twee argumenten aan. Ten eerste: het bewustzijn gaat in de regel niet verloren bij aanvallen die qua omvang beperkt blijven tot één hemisfeer. Ten tweede: een aanval begint op één plek en verspreidt zich van daaruit over de hersenen. Vervolgens verwijzen zij naar vier klinische observaties die suggereren dat het mogelijk is de ontlading te beperken tot één hemisfeer. De eerste klinische observatie had betrekking op een analyse van de effecten van tumoren bij het cc. De conclusie van die analyse was dat als de vezels van het cc vernietigd waren door de tumor, de frequentie van de aanvallen daalde. De tweede observatie betrof een patiënt die geopereerd moest worden

vanwege een traumatisch letsel. Bij de operatie werden op diverse plaatsen in beide hemisferen meningenomen gevonden. De ziektegeschiedenis van deze patiënt liet zien dat er aanvankelijk veel aanvallen waren maar dat de frequentie afnam na de operatie. Van Wageningen en Herren concludeerden dat dit te maken had met de aantasting van de associatiebanen. Een andere patiënt was bekend met een lange geschiedenis van frequente aanvallen. Na een cerebrovasculair accident stopten deze aanvallen. Toen de patiënt vijf jaar later overleed, bleek bij autopsie dat ongeveer tweederde van de vezels van het cc door de hersenbloeding waren vernietigd. Men veronderstelde dat de bloeding het epileptisch focus had vernietigd. Bij een vierde patiënt werd een soortgelijke geschiedenis beschreven: door een hersenbloeding in de rechterhemisfeer stopten de epileptische aanvallen. Met dit 'bewijs' in handen besloten Van Wageningen en Herren callosotomie uit te proberen bij patiënten met epilepsie. In de periode februari-mei 1939 voerden zij deze ingreep bij tien patiënten uit. Bij enkele patiënten werd het cc gedeeltelijk doorgesneden, bij anderen werd een volledige callosotomie uitgevoerd. Bij enkele patiënten bleek na een eerste gedeeltelijke ingreep de epilepsie terug te keren en werd er een tweede (en eenmaal zelfs een derde) ingreep uitgevoerd (voor details zie Mathews et al., 2008). Er werd een uitgebreid neurologisch en psychologisch onderzoek voor en na de ingreep uitgevoerd. Het onderzoek naar de psychologische en persoonlijkheidsveranderingen werd uitgevoerd door Andrew Akelaitis (1904-1955) en in een reeks van tien artikelen beschreven. De algemene conclusie was dat de ingreep een positief effect had, ten eerste omdat de frequentie van de aanvallen afnam, ten tweede omdat er geen of nauwelijks negatieve neurologische of psychologische bijwerkingen waren.

Kanttekeningen

Van Wageningen en Herren geven een helder beeld van de tien patiënten met een korte beschrijving van hun epilepsiegeschiedenis, de aard van de chirurgische ingreep en de postoperatieve bevindingen. Bij geen van de patiënten werden echter 'harde gegevens' vermeld. Van Wageningen en Herren baseerden zich op vier klinische observaties, waarbij het driemaal om individuele gevallen gaat, terwijl de re-

levantie van de hersenbloeding discutabel is. Ook verzuimden Van Wagenen en Herren te verwijzen naar een ingreep die Walter Dandy (1886-1946) reeds in 1931 had uitgevoerd. Dandy verwijderde bij een jongen van viereneenhalf jaar een congenitale cyste in het cavum van het septum pellucidum, waarbij hij het cc doorsneed. Eén van de onvoorziene gevolgen was dat de epilepsie van de jongen verdween (Eling, 2005). Wat verder opvalt bij de onderbouwing van de ingreep is dat Van Wagenen en Herren niet ingaan op experimenteel onderzoek bij dieren naar de effecten van callosotomie. Voor een meer onderbouwde analyse van het intact blijven van psychologische functies verwijzen zij naar de psycholoog Akelaitis.

Dierexperimenteel onderzoek

Decennia voordat de ingrepen door Van Wagenen en Herren plaatsvonden werd er al dierexperimenteel onderzoek gedaan naar de effecten van callosotomie. In dit onderzoek was er vooral aandacht voor de overdracht van informatie van de ene hemisfeer naar de andere (*transfer*), zoals bijvoorbeeld na het leren van een geconditioneerde reactie. Alexander Von Koranyi (1890) vatte de literatuur samen waarin hij studies vermeldde die in de 19e eeuw werden gedaan. Hij besprak ook zijn eigen observaties. Dit dierexperimenteel onderzoek ging niet over epilepsie, maar liet wel zien dat als men de ingreep zorgvuldig uitvoerde, doorsnijding van het cc zelf geen negatieve effecten opleverde en dat negatieve effecten toe te schrijven waren aan beschadigingen aan de cortex tijdens de ingreep (Glickstein & Berlucchi, 2008). Ook het werk van Konstatin Bykov (1885-1959) kan hier worden vermeld. Zijn studies over *transfer* van geconditioneerde reflexen bij honden met een doorgesneden cc toonden aan dat het cc wel degelijk nodig is voor interhemisferische communicatie en de *transfer* van informatie van de ene hemisfeer naar de andere. Bykov beschreef dit zo'n 30 jaar voor Roger Sperry (1913-1994) en Ronald Myers dat deden. De laatsten maakten hiermee wel een nieuwe start met het onderzoek naar callosotomie bij epilepsie. Daaruit kwam een groot onderzoeksprogramma naar hemisfeerspecialisatie voort (Kane & Finger, 1999).

Bijwerkingen van callosotomie

Akelaitis verzamelde de psychiatrische ziektegeschiedenis van de tien hierboven genoemde patiënten en hun pre- en postoperatieve IQ-scores (voor de details van deze patiënten zie Mathews et al., 2009). De callosotomie leek hierop geen effect te hebben gehad. Akelaitis onderzocht de lateralisatie van verschillende functies. De callosotomie leidde niet tot veranderingen in oog-, hand- of voetdominantie. Tot zijn grote verrassing vond hij ook geen effecten op complexe bimanuele activiteiten. Akelaitis verwachtte bij bestudering van de visuele waarneming dat hij bij perime-trisch onderzoek geen gezichtsvelduitval zou vinden. Hij

verwachtte dat er asymmetrieën zouden optreden bij herkenning van objecten die in de verschillende halfvelden werden aangeboden, maar die halfveld-verschillen vond hij niet. Bij het onderzoek naar de taal functie bood hij visueel en tactiel aan één kant objecten aan die benoemd moesten worden. Een voorbijgaand probleem met schrijven en tactiel lezen (het herkennen van letters en woorden via tast) en tactiele objectherkenning werd bij slechts vier patiënten aangetoond. Ook in het onderzoek naar het vermogen een geluidsbron te lokaliseren, kennis van het lichaamsschema en de oriëntatie in de externe ruimte, het tijdsgevoel, ritme en gevoel voor muziek vond hij geen opmerkelijke effecten. Deze bevindingen onderschrijven de algemene conclusie van Van Wagenen en Herren: 'Als je een balk hebt, gebruik je die, als je er geen hebt, hoeft je niet te treuren!' Deze conclusie komt overeen met de bevindingen bij patiënten bij wie per toeval een agenesis van het corpus callosum (het niet aangelegd zijn van het cc) werd vastgesteld. Ook hier werd geen relatie gevonden met psychologische klachten.

Conclusie

Een callosotomie zorgde er inderdaad voor dat het bewustzijn niet meer verloren ging, zoals Van Wagenen en Herren hadden verwacht. Maar het succes ging veel verder: de frequentie van de aanvallen nam sterk af! Hoe dat effect te verklaren is bespraken Van Wagenen en Herren helaas niet. Ondanks een discutabele onderbouwing hebben Van Wagenen en Herren aangetoond dat door een callosotomie bij epilepsie verspreiding van epileptische ontladingen vanuit één hemisfeer naar de tegenoverliggende hemisfeer kan worden tegengegaan.

Referenties

- Eling, P (2005) Andrew Akelaitis over de gevolgen van callosotomie. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 3(1), 13-14.
- Glickstein M, Berlucchi G (2008) K.M. Bykov and transfer between the hemispheres. *Brain Res Bull.*, 77(2-3):117-23.
- Kanne SM, Finger S (1999) Konstantin M. Bykov and the discovery of the role of the corpus callosum. *J Hist Med Allied Sci.* 54(4):572-90.
- Mathews MS, Linskey ME, Binder DK (2008) William P. van Wagenen and the first corpus callosotomies for epilepsy. *J Neurosurg.* 108(3):608-13.
- Schijns OE, Hoogland G, Kubben PL, Koehler PJ (2015) The start and development of epilepsy surgery in Europe: a historical review. *Neurosurg Rev.* 2015 Jul;38(3):447-61.
- Van Wagenen WP and Herren RY (1940) Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum. Relation to spread of an epileptic attack. *Archives of Neurology and Psychiatry*, 44: 740-759.
- Von Koranyi A (1890) Über die Folge der Durchschneidung des Hirnbalkens. *Archiv für Physiologie*, 47: 35-42.

Door: Kees Braun (k.braun@umcutrecht.nl), kinderneurologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Aanvalsvrij; stoppen of doorgaan met anti-epileptica?

Wanneer is de epilepsie over? Moet ik doorgaan met anti-epileptica? Hoe lang moet ik na epilepsiechirurgie wachten met medicatieafbouw? Wanneer aanvalsvrijheid is bereikt, worden deze vragen vaak door patiënten of ouders aan de behandelaar gesteld. Een goed gefundeerd antwoord ontbreekt echter. In de literatuur genoemde gemiddelde recidiefkansen zijn alleen te interpreteren op groepsniveau, betreffen specifieke patiëntcohorten, en het vaak gehanteerde interval van twee jaar aanvalsvrijheid voordat wordt afgebouwd is arbitrair gekozen (Braun & Schmidt, 2014). Ook is lang geadviseerd om na geslaagde kinderepilepsiechirurgie twee jaar te wachten alvorens medicatie af te bouwen. Recidiefrisco's zullen echter per individu verschillen, afhankelijk van de aan- of afwezigheid van voorspellers voor een slechte uitkomst. De afweging om te stoppen of door te gaan met medicatie zal per individu anders liggen; *counseling* op basis van groepsgemiddelden is dan lastig. Bij kinderen slaat de balans vaker door richting afbouw dan bij volwassenen, omdat hun recidiefrisco lager is en omdat cognitieve bijwerkingen van anti-epileptica grote consequenties kunnen hebben voor hun ontwikkeling. Bij volwassenen zullen daarentegen de sociale en professionele consequenties van een aanvalsrecidief groter zijn; zij neigen meer naar doorgaan met medicatie (Braun & Schmidt, 2014).

Om een statistisch onderbouwd antwoord op de gestelde vragen te geven zijn gegevens van grote aantallen patiënten nodig. De door het Epilepsiefonds gefinancierde studies van Kim Boshuisen¹ en Herm Lamberink zijn hier goede voorbeelden van. In de hier navolgende bijdragen wordt ingegaan op deze studies.

- De *TimeToStop* studie, uitgevoerd door Kim Boshuisen, was een unieke samenwerking tussen vijftien Europese centra, waarmee gegevens van 766 geopereerde kinderen konden worden verzameld om de relatie tussen timing van medicatieafbouw en aanvalsuitkomst na

kinderepilepsiechirurgie te onderzoeken (Boshuisen et al., 2012, 2015a).

- Dankzij de bereidheid van auteurs om data uit eerder gepubliceerde studies met ons te delen was het mogelijk om een *Individual Participant Data* (IPD) meta-analyse uit te voeren. Herm Lamberink beschrijft hoe op basis van de analyse van 1769 patiënten een betrouwbaar predictiemodel kon worden ontwikkeld om de individuele recidiefkans na medicatieafbouw te berekenen bij personen die aanvalsvrij werden met anti-epileptica (Lamberink et al., 2017).

De volgende vragen konden nu worden beantwoord:

1 Is het veilig om anti-epileptica na kinderepilepsiechirurgie al vroeg af te bouwen?

Ja; de timing van medicatie-afbouw heeft geen invloed op uiteindelijke aanvalsvrijheid (Boshuisen et al., 2012).

2 Heeft anti-epileptica-afbouw na kinderepilepsiechirurgie cognitieve voordelen?

Ja; na afbouw hebben kinderen postoperatief gemiddeld een hoger IQ en meer IQ-toename, gecorrigeerd voor alle mogelijke *confounders* (Boshuisen et al., 2015a).

3 Wat is de gemiddelde kans op een aanvalsrecidief na medicatie-afbouw bij aanvalsvrije, niet-geopereerde patiënten?

Uit gepoolde gegevens van 7082 mensen met epilepsie - zowel kinderen als volwassenen - blijkt dat de recidiefkans na één jaar 22% is, na twee jaar 28%, en na drie tot vier jaar 34% (Lamberink et al., 2015b).

4 Wat zijn onafhankelijke voorspellers voor een recidief na medicatieminderung?

De IPD meta-analyse toonde de volgende voorspellers aan: langere epilepsieduur voor remissie, kortere aanvalsvrijheid voor onttrekking, hogere debuutleeftijd, eerdere koortsstuipen, aantal aanvallen voor remissie, geen bekend *self-limiting* epilepsiesyndroom, ontwikkelingsachterstand en epileptiforme EEG-afwijkingen

¹Kim Boshuisen promoveerde op 1 september 2015 op het proefschrift 'Outcome and antiepileptic drug policies after childhood epilepsy surgery'; promotor: Prof. dr. K.P.J. Braun en co-promotor Dr. C.S.P.M. Uiterwaal. Kim ontving in 2017 de Harry Meinardi proefschriftprijs van het Epilepsiefonds.

voorafgaand aan afbouw (Lamberink et al., 2017).

5 Is het mogelijk om bij een individuele patiënt de recidiefkans na afbouw te berekenen?

Ja; we hebben een predictiemodel ontwikkeld voor de recidiefkans na twee en vijf jaar, en voor aanvalsvrijheid na tien jaar (Lamberink et al., 2017). Een praktische rekentool hiervoor is beschikbaar op www.epilepsy-predictiontools.info.

Tot slot

Of bij een aanvalsvrije patiënt wel of niet wordt overgegaan tot het afbouwen van medicatie blijft een individuele en zorgvuldige afweging van voordelen en risico's, die door patiënt, ouders en behandelaar gezamenlijk moet worden gemaakt. De resultaten van het hierna te bespreken onderzoek kunnen helpen om tot een beter gefundeerd besluit te komen.

Door: Kim Boshuisen (k.boshuisen-2@umcutrecht.nl), kinderneurologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht; Cuno Uiterwaal, klinische epidemiologie, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht; Kees Braun, kinderneurologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht.

Vroege medicatie-afbouw na kinderepilepsiechirurgie: veilig en voordelig

In de loop van de tijd is de visie ten aanzien van afbouw van anti-epileptica na kinderepilepsiechirurgie veranderd. Hier wordt het onderzoek beschreven dat is gedaan naar het effect van afbouw van anti-epileptica bij deze kinderen. Ook wordt aangegeven hoe het resultaat van dit onderzoek heeft bijgedragen aan de verandering van het postoperatieve medicatiebeleid.

Tot voor kort werden kinderen minimaal twee jaar doorbehandeld na epilepsiechirurgie. Dit naar analogie van het afbouwbeleid bij medicamenteus behandelde patiënten. Goede studies om dit beleid te onderbouwen ontbraken en resultaten uit de literatuur spraken elkaar tegen. Uit een kleine Nederlandse cohortstudie bleek dat vroege afbouw van anti-epileptica (AE) niet geassocieerd is met het recidiveren van aanvallen, maar dat het optreden van een recidief afhankelijk is van andere determinanten, zoals incomplete resectie (Boshuisen et al., 2009). In deze studie kon niet worden onderzocht welke factoren invloed hebben op lange termijn-aanvalsvrijheid en deze vraag blijft ook in de literatuur onbeantwoord, evenals de vraag of afbouw van AE daar wel een rol in speelt. Het is inmiddels bekend dat het percentage patiënten dat aanvalsvrij blijft na operatie, daalt bij langere follow-up (Garcia et al., 2015), wat waarschijnlijk afhankelijk is van de onderliggende epileptogene pathologie en van het AE-afbouwbeleid (Lamberink et al., 2015b, Garcia et al., 2015). Een causale relatie tussen AE-afbouw en het recidiveren van aanvallen is echter nooit aangetoond. Mogelijk wordt juist door afbouw van medicatie duidelijk welke patiënten echt AE nodig hebben en welke patiënten zonder kunnen. In dat geval zou vroege AE-afbouw eerder incompleet chirurgisch

succes kunnen aantonen maar ook onnodig medicatiegebruik bij veel kinderen kunnen voorkomen. Dit laatste is wenselijk om de nadelige cognitieve bijwerkingen van AE te voorkomen.

In de TimeToStop (TTS) studie werd onderzoek gedaan naar AE-afbouw in relatie tot het recidiveren van aanvallen en lange termijn-aanvalsvrijheid. Daarnaast werden twee studies uitgevoerd waarin we de relatie tussen AE-afbouw en cognitieve uitkomst hebben bestudeerd.

TimeToStop studie

De TimeToStop studie is een Europese multicenterstudie waaraan 766 kinderen uit vijftien centra deelnamen, die na epilepsiechirurgie aanvalsvrij werden en bij wie de medicatie werd afgebouwd (Boshuisen et al., 2012). In deze studie werd de relatie tussen de timing van het afbouwen van AE en het optreden van 1) een recidiefaanval, 2) aanvalsvrijheid ten tijde van laatste follow up, gedefinieerd als aanvalsvrijheid gedurende minimaal één jaar onafhankelijk van AE-gebruik (Engel 1 of ILAE 1) en 3) cure ten tijde van laatste follow up, gedefinieerd als aanvals- en medicatievrijheid, gedurende minimaal één jaar.

Het mediane interval tot de start van de medicatie-afbouw was 12.5 maanden en 28.8 maanden tot het geheel staken

Recidief tijdens of na AE-afbouw				
ruw model			geadjusteerd model	
	HR (95% CI)	p-waarde	HR (95% CI)	p-waarde
TTA (per 3 maanden)	0.95 (0.90-1.00)	0.05	0.94 (0.89-1.00)	0.05
TTS (per 3 maanden)	0.91 (0.85-0.98)	0.01	0.90 (0.83-0.98)	0.02
Aanvalsvrij aan het einde van de studie (Engel I > 1 jaar)				
ruw model			geadjusteerd model	
	HR (95% CI)	p-waarde	HR (95% CI)	p-waarde
TTA (per 3 maanden)	1.01 (0.93-1.09)	0.91	0.97 (0.89-1.07)	0.55
TTS (per 3 maanden)	1.04 (0.94-1.14)	0.42	1.03 (0.93-1.14)	0.55
'Cure' aan het einde van de studie (Engel I en AE vrij > 1 jaar)				
ruw model			geadjusteerd model	
	HR (95% CI)	p-waarde	HR (95% CI)	p-waarde
TTA (per 3 maanden)	1.00 (0.97-1.03)	0.96	0.97 (0.97-1.03)	0.84
TTS (per 3 maanden)	0.99 (0.96-1.03)	0.65	0.98 (0.94-1.02)	0.31

Tabel 1 Geadjusteerde en ongeadjusteerde relatie tussen timing van AE-afbouw en aanvalsuitkomstmaten. Legende: p-waarde significant als <0.05. Cox regressie analyse, HR, hazard ratio; TTA, interval tot afbouw van AE per drie maanden; TTS, interval tot staken van AE per drie maanden. Het geadjusteerde model is gecorrigeerd voor: aantal AE ten tijde van de operatie, compleetheit van resectie van de anatomische laesie, postoperatieve EEG-bevindingen, multifocale MRI-afwijkingen, directe postoperatieve aanvalsvrijheid, eerdere operatie, oorzaak van de epilepsie en type operatie.

van de medicatie. Preoperatief hadden kinderen gemiddeld 4.5 ± 2.4 (range 0–15) AE geprobeerd. Ten tijde van operatie gebruikten kinderen gemiddeld 1.8 ± 0.8 AE (range 0–5). Middelen die als eerste werden afgebouwd waren primidon, vigabatrine en fenytoïne. Op het laatste follow up tijdstip waren 411 kinderen volledig medicatievrij. Ten tijde van het laatste neuropsychologisch onderzoek was het gemiddelde aantal AE in de gehele groep 1.1 ± 0.8 AEs (Boshuisen et al., 2015).

Recidieven traden op bij 12.5% van de kinderen en waren geassocieerd met een kortere duur tot zowel starten als compleet staken van medicatie (53% toename recidiefkans per maand eerder afgebouwd) (tabel 1). Het herwinnen van aanvalsvrijheid was niet geassocieerd met timing van afbouw. Lange termijn aanvalsvrijheid werd bij 95% van de kinderen behaald en was niet geassocieerd met de tijdsduur tot het starten van AE-afbouw of volledig staken hiervan (tabel 1). Een kleinere kans op lange termijn aanvalsvrijheid was geassocieerd met een hoger aantal AE ten tijde van de operatie (HR 0.63 (0.41-0.97)) en met een incomplete resectie van de laesie (HR 0.40 (0.17-0.93)). De kans op cure was verlaagd bij preoperatief gebruik van meer AE (HR 0.81 (0.70-0.94)), incomplete resectie (HR 0.64 (0.47-0.88)) en bij een eerdere operatie in de voorgeschiedenis (HR 0.60 (0.36-1.00)). Hemisferectomiepatiënten hadden een hogere kans op cure (HR 1.70 (1.01-2.85)). Samenvattend vonden we dat vroege AE-afbouw

geen invloed had op de lange termijn aanvalsvrijheid en medicatievrijheid, en dat timing van AE-afbouw niet gerelateerd was aan de kans op herwinnen van aanvalsvrijheid. Vroege afbouw zou daarmee inderdaad incompleet succes van de operatie eerder ontmaskeren en onnodig langdurig AE-gebruik bij veel kinderen voorkomen.

Om te bestuderen wat de voordelen van AE-afbouw na epilepsiechirurgie bij kinderen zijn werden twee studies uitgevoerd naar de cognitieve effecten hiervan. In de eerste studie (Van Schooneveld et al., 2013) werd de impact van postoperatieve AE-afbouw op reactietijden onderzocht bij 57 kinderen die na operatie aanvalsvrij waren. Scores op vier reactiesnelheidstesten, 12 en 24 maanden na operatie uitgevoerd, werden vergeleken met postoperatieve baselinemetingen zes maanden na de operatie. Vierentwintig maanden na de operatie hadden de kinderen die hun medicatie hadden afgebouwd significant meer verbetering van hun reactiesnelheid dan de kinderen zonder medicatie-afbouw (reactietijd op licht: 14% meer verbetering, $p=0.031$, op geluid: 7%, $p=0.045$ en de motorische snelheid nam 9% meer toe, $p=0.003$). Er werd geconcludeerd dat medicatie-afbouw na de operatie de reactiesnelheid verbetert en daarmee het potentieel voor cognitieve verbetering verhoogt. In de tweede studie werd voor de subgroep van het TTS-cohort met beschikbare pre- en postoperatieve neuropsychologische data ($n=301$) onderzocht of AE-afbouw effect heeft op het postoperatieve IQ, en op de postoperatieve

	laatste postoperatieve IQ		delta IQ [§]	
	geadjusteed model*		geadjusteed model*	
	RC (95% CI)	p-waarde	RC (95%CI)	p-waarde
Start afbouw van AE (n=155/301)	3.4 (0.6, 6.2)	0.018	4.5 (1.7, 7.4)	0.002
Compleet staken van AE (n=61/301)	4.8 (1.4, 8.3)	0.006	5.1 (1.5, 8.7)	0.006
Aantal AE afgebouwd# (n=301)	2.2 (0.6, 3.7)	0.007	2.6 (1.0, 4.2)	0.001

Tabel 2 AE-afbouw en postoperatief IQ en delta IQ. Legenda: RC, regressie co-efficiënt, geeft de verandering in IQ of delta IQ met elke punt of categorie verandering van de predictor; CI; confidence interval. Uitgevoerde analyse: lineaire regressie analyse van de relatie tussen AE-afbouw en IQ en delta IQ. [§]Postoperatief IQ min preoperatief IQ; *geadjusteed voor leeftijd ten tijde van operatie, interval tot laatste postoperatieve neuropsychologische onderzoek, duur van de epilepsie, geslacht en in de analyse van het laatste postoperatieve IQ, ook voor preoperatief IQ. Daarnaast werd geadjusteed voor een 'compound propensity score' waarin factoren werden verwerkt die van invloed waren op de start van de AE-afbouw (aantal AE ten tijde van operatie, complete resectie van de anatomische laesie en de epileptogene zone, postoperatieve EEG-bevinden en etiologie). Vanwege de hoge correlatie tussen type operatie en preoperatief IQ, is er niet geadjusteed voor type operatie. # De verandering in aantal AE ten opzichte van preoperatief.

IQ-verandering (Boshuisen et al., 2015a). Starten met medicatie-afbouw, het aantal AE dat werd verminderd en het geheel staken van AE waren alle geassocieerd met zowel een hoger postoperatief IQ als met een postoperatieve IQ-verbetering, onafhankelijk van andere factoren die van invloed zijn op cognitief herstel na de operatie (tabel 2).

Discussie en conclusies

Vroege AE-afbouw na epilepsiechirurgie verhoogt bij kinderen het risico op een recidief. Dit heeft echter geen invloed op lange termijn aanvalsvrijheid of cure. Het is niet waarschijnlijk dat het iets verhoogde risico op een recidief daadwerkelijk wordt veroorzaakt door de vroegere AE-afbouw. Patiënten die hun AE later afbouwen hebben immers langer 'bewijs van chirurgisch succes' laten zien, en daardoor per definitie een lager recidief risico wanneer ze beginnen met AE-afbouw. Kinderen met een vroeg recidief - nog voordat aan AE-afbouw is begonnen - zouden niet in de studie zijn geïnccludeerd. Ondanks de geringe invloed van timing van AE-afbouw op een recidief risico heeft de studie overtuigend laten zien dat vroege afbouw de uiteindelijke kans op aanvalsvrijheid niet nadelig beïnvloedt. Deze resultaten zijn veelbelovend, ook omdat ze zijn gebaseerd op een studie van een groot cohort. De studieopzet heeft echter ook nadelen; door het retrospectieve design van de studie moeten de resultaten met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en zijn ze niet generaliseerbaar naar alle patiënten die kandidaat zijn voor epilepsiechirurgie. Er moet bijvoorbeeld rekening gehouden worden met het feit dat geïnccludeerde kinderen reeds gestart waren met AE-afbouw en daarom een relatief gunstige groep representeren. Risicofactoren voor een recidief zouden onder-gerepresenteerd kunnen zijn in onze groep. Daarnaast had maar 3,5% van ons studiecohort een ongunstige lange termijn-uitkomst. Misschien is dit aantal te

klein om subtiele verschillen in uitkomst aan te tonen. Ondanks de beperkingen van de studies is het waarschijnlijk dat vroege postoperatieve AE-afbouw veilig is in relatie tot lange termijn aanvalsvrijheid, en dat het voordelig is voor de cognitieve uitkomst. De hier gepresenteerde cognitieve studieresultaten (zie tabel 2) tonen immers aan dat AE-afbouw beter is voor het uiteindelijke IQ en de mate van stijging van het IQ na de operatie. Aanvalsrecidieven worden niet veroorzaakt, maar eerder ontmaskerd door AE-afbouw en reageren vaak goed op herstart van medicatie.

De uitkomsten van ons onderzoek hebben wereldwijd tot een veranderde visie op postoperatief AE-beleid bij kinderen geleid. In vragenlijst-studies in de Verenigde Staten en Canada was al gezien dat medicatie in de laatste jaren vroeger wordt afgebouwd (Swisher et al., 2013). Onze eigen historische cohortstudie van alle in Nederland geopereerde kinderen toonde ook dat er steeds vroeger wordt gestart met afbouwen, zonder dat het percentage aanvalsvrijheid daardoor beïnvloed lijkt te worden (Lamberink et al., 2015a). Daarnaast is er een duidelijk effect van de uitkomsten van de studies op de wensen van de ouders van geopereerde kinderen. Geen enkele ouder wilde deelnemen aan de door ons geplande TTS-trial (Boshuisen et al., 2015b), waarin we hier besproken bevindingen prospectief hadden willen bevestigen. Ouders wilden niet het risico lopen gerandomiseerd te worden voor de late AE-onttrekkings-arm, waarin pas na twaalf maanden werd gestart met afbouw, in vergelijking met na vier maanden in de vroege arm. De voordelen van vroege medicatieafbouw na geslaagde epilepsiechirurgie bij kinderen bleken te overtuigend. Inmiddels wordt in het Universitair Medisch Centrum Utrecht bij kinderen zonder voorspellers voor een slechte uitkomst (zoals een incomplete resectie) al na vier maanden postoperatieve aanvalsvrijheid gestart met AE-afbouw.

Door: Herm Lamberink (h.j.lamberink@umcutrecht.nl), Karin Geleijns, Willem Otte, Kees Braun, kinderneurologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Een predictiemodel voor de kans op recidief-aanvallen

Van de mensen die baat hebben bij medicatie en aanvalsvrij worden kan een groot deel na enige tijd de therapie staken zonder dat aanvallen terugkeren. Dit roept meteen twee vragen op: (1) wie kan veilig de anti-epileptica staken en (2) hoe lang dient men te wachten voordat de medicatie afgebouwd kan worden? Om elk van deze vragen te beantwoorden werden twee predictiemodellen ontwikkeld. Deze modellen en het resultaat van toepassing hiervan worden hier besproken.

Waarom medicatie staken?

Anti-epileptica beschermen tegen het optreden van aanvallen. Het is goed voor te stellen dat mensen geen risico's willen nemen waarmee aanvallen kunnen terugkeren - zeker als er geen sprake is van een kans op 'genezing' door epilepsiechirurgie. Factoren als het (tijdelijk) verlies van de rijbevoegdheid, negatieve persoonlijke en beroepsmatige gevolgen, de onzekerheid die mensen kunnen ervaren na recidiefaanvallen en de angst voor stigmatisering kunnen alle een rol spelen bij de wens om met medicatie door te gaan. Er zijn echter ook genoeg redenen om de medicatie te willen afbouwen. Negen van de tien volwassenen ervaren vooral cognitieve bijwerkingen (Perucca & Gilliam, 2012). Een andere studie liet zien dat volwassenen met epilepsie sinds de kinderleeftijd zonder aanvallen een hogere kwaliteit van leven hebben als ze geen medicatie meer nemen (Sillanpää et al., 2004). Per persoon is de afweging tussen deze factoren anders. Zeker bij kinderen is er vaak een wens tot medicatieafbouw omdat met name de cognitieve en gedragsmatige bijwerkingen van medicatie een nadelige invloed kunnen hebben op hun ontwikkeling en het functioneren op school (Braun, 2017).

Veel voorspellers, veel verschillen

Er is veel geschreven over het staken of afbouwen van anti-epileptica na een aanvalsvrije periode. Uit een systematische review van de literatuur bleek dat het gemiddelde recidiefrisico na medicatie-afbouw 22% en 28% is, na respectievelijk één en twee jaar. Voor studies met drie of vier jaar *follow up* was dit 34% (Lamberink et al., 2015b). Deze risico's zijn lager voor personen die epilepsiechirurgie ondergaan hebben. De percentages betreffen gemiddelden over grote groepen patiënten. Daarnaast zijn veel studies uitgevoerd naar voorspellers van een aanvalsrecidief. De grote verscheidenheid aan populaties en methodes, gecombineerd met de veelal kleine groepen waarop deze analyses uitgevoerd zijn, maken het helaas niet mogelijk

om conclusies te trekken over welke voorspellende factoren bij een individuele patiënt echt van belang zijn.

Samenbrengen van bewijs

Een meta-analyse van de voorspellers op studieniveau was niet mogelijk: hoe middel je namelijk de *Odds Ratio's* en *Hazard Ratio's* die uit multivariabele modellen komen met verschillende voorspellers? Een methode waarmee dit wel kan is een *Individual Participant Data* (IPD) meta-analyse. In deze aanpak worden verschillende datasets, uit individuele studies, met gegevens van individuele patiënten samengevoegd en tezamen bestudeerd. Deze methode heeft meerdere voordelen. Zo is de statistische studiepower hoger, waardoor de resultaten meer precisie hebben ten opzichte van een meta-analyse op studieniveau. Door de combinatie van meerdere populaties leidt het ook tot betere generalisaties, waardoor het mogelijk is om voor een individuele patiënt een voorspelling te doen van het risico op recidief-aanvallen na afbouw van medicatie. De IPD meta-analyse kon worden uitgevoerd omdat tien onderzoeksgroepen uit Noord- en Zuid-Amerika en uit Europa akkoord gingen met het delen van hun data van in totaal 1769 patiënten. De in deze studie ontwikkelde predictiemodellen zijn gebaseerd op deze IPD meta-analyse.

Predictiemodellen

De systematische review van de literatuur leverde de voorspellende factoren (voorspellers) op die werden gebruikt als input voor het ontwikkelen van de modellen (Lamberink et al., 2017). Na een kritische selectie bleven acht factoren over waarmee een aanvalsrecidief voorspeld kon worden (tabel 1, linkerkolom).

Ook de lange-termijn aanvalsvrijheid kan op deze manier voorspeld worden; hiervoor werd een tweede model ontwikkeld. Dit voorspelt of een persoon met epilepsie tien jaar na de eerste vermindering van medicatie aanvalsvrij zal zijn - met of zonder medicatie. Om dit model te ont-

Voorspellers: aanvalsrecidief	Voorspellers: op lange termijn niet aanvalsvrij
Duur van epilepsie (tijd tussen eerste en laatste insult)	Duur van epilepsie (tijd tussen eerste en laatste insult)
Tijd sinds laatste aanval	Tijd sinds laatste aanval
Totaal aantal aanvallen ≥ 10	Totaal aantal aanvallen ≥ 10
Epileptiform EEG voorafgaand aan afbouw	Epileptiform EEG voorafgaand aan afbouw
Debuutleeftijd van de epilepsie	Aantal anti-epileptica voorafgaand aan afbouw
Voorgeschiedenis van koortsconvulsies	Vrouw
Afwezigheid van 'benigne' diagnose*	Familiegeschiedenis van epilepsie
Ontwikkelingsachterstand	Aanwezigheid van focale aanvallen
*(Rolandische- of kinderabsence-epilepsie, Panayiotopoulos syndroom)	

Tabel 1 Factoren in de definitieve predictiemodellen¹

wikkelen hebben we gekeken of de deelnemers in het laatste jaar van *follow up* aanvallen hadden gehad. Ook voor deze uitkomstmaat werden acht voorspellers gevonden, waarvan de eerste vier gelijk zijn aan die uit het eerste predictiemodel (tabel 1, rechterkolom). Het kan bijvoorbeeld zijn dat iemand 40% kans heeft dat de aanvallen terugkeren bij een poging om anti-epileptica te staken, maar 98% kans om na tien jaar (blijvend of wederom, met of zonder anti-epileptica) aanvalsvrij te zijn.

Validiteit van modellen

Van de tien individuele datasets die gecombineerd zijn in de IPD meta-analyse hadden enkele weinig restricties op de inclusiecriteria. Hierdoor zijn de modellen relevant voor een breed scala aan patiënten met epilepsie. Andere datasets hadden wel strikte inclusiecriteria met geselecteerde populaties tot gevolg, bijvoorbeeld alleen focale epilepsie. De kalibratie en discriminatie van de modellen waren in het algemeen goed, met een concordantie-statistiek van 0.65 en 0.71, waaruit blijkt dat het model de data goed beschrijft. Ook als delen van de dataset niet meegenomen zijn in het maken van het model bleek dat goed uit te pakken. De modellen hebben dus de potentie om goed inzetbaar te zijn voor nieuwe patiëntdata.

Shared decision

Of een persoon met epilepsie zijn of haar medicatie behoudt of zal staken, hangt af van verschillende factoren. Hoe sterk is de wens om te stoppen? Hoe groot is de angst voor terugkeer van epileptische insulten? Wat zijn de gevolgen van een recidief voor die persoon? Onze predictiemodellen voegen aan deze overweging een objectieve risicoschatting, in de vorm van percentages, toe. Vragen die nuttig kunnen zijn in de spreekkamer zijn: wat wint de patiënt ermee en/of wat heeft deze te verliezen? Omdat percentages voor mensen lastig te begrijpen zijn, is het goed om de risico's te presenteren in termen van

'vergelijkbare personen'. Bijvoorbeeld: 'Als tien personen zoals u nu de medicatie gaan afbouwen, zullen bij vier personen de aanvallen binnen vijf jaar terugkeren. De anderen blijven aanvalsvrij en hebben geen medicatie meer. Of u één van deze vier zult zijn, is niet te zeggen. Het is echter wel bijna zeker dat eventueel terugkerende aanvallen weer onder controle zullen komen bij het herstarten van de medicatie.'

Epilepsy Prediction Tools

De rekentool die is ontwikkeld, is vrij beschikbaar via de website www.epilepsypredictiontools.info. Deze website is opgericht met als doel verschillende klinische predictiemodellen samen te brengen. Zo bevat de website sinds kort ook een tweede model bij kinderen die aanvalsvrij zijn geworden na epilepsiechirurgie (Lamberink et al., 2018). Dit model voorspelt dezelfde uitkomstmaten als hier besproken, maar dan na kinderepilepsiechirurgie.

Conclusie

De gepresenteerde predictiemodellen kunnen nuttig zijn in het adviserend gesprek over het staken van anti-epileptica met een individuele patiënt, kind of volwassene. In de context van de andere factoren kan de persoon met epilepsie met kennis van zijn of haar individuele risico een beter afgewogen besluit nemen.

Referenties

- Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH, Uiterwaal CS, Polster T, van Nieuwenhuizen O, Braun KP; TimeToStop study group (2012) Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol.* Sep;11(9):784-91.
- Boshuisen K, Braams O, Jennekens-Schinkel A, Braun KP, Jansen FE, van Rijen PC, van Nieuwenhuizen O (2009) Medication policy after epilepsy surgery. *Pediatr Neurol.*

¹Predictiemodellen zijn te gebruiken op: www.epilepsypredictiontools.info/aedwithdrawal

- Nov;41(5):332-8
- Boshuisen K, Lamberink HJ, van Schooneveld MM, Cross JH, Arzimanoglou A, van der Tweel I, Geleijns K et al. (2015b) Cognitive consequences of early versus late antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery, the TimeToStop (TTS) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 16:482.
- Boshuisen K, van Schooneveld MM, Uiterwaal CS, Cross JH, Harrison S, Polster T, Daehn M et al., TimeToStop cognitive outcome study group (2015a) Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Ann Neurol*. Jul;78(1):104-14
- Braun KPJ (2017) Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 30(2):140-147.
- Braun KP, Schmidt D (2014) Stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Curr Opin Neurol* 27:219-226.
- Garcia Gracia C, Yardi R, Kattan MW, Nair D, Gupta A, Najm I et al. (2015) Seizure freedom score: a new simple method to predict success of epilepsy surgery. *Epilepsia* Mar;56(3):359-65.
- Lamberink HJ, Boshuisen K, Otte WM, Geleijns K, Braun KPJ, TimeToStop Study Group (2018) Individualized prediction of seizure relapse and outcomes following antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*; 59(3):e28-e33.
- Lamberink HJ, Boshuisen K, van Rijen PC, Gosselaar PH, Braun KP (2015a) Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Program (DCESP). Changing profiles of pediatric epilepsy surgery candidates over time: A nationwide single-center experience from 1990 to 2011. *Epilepsia* May; 56(5):717-25.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, Overweg J, Sauma L, Specchio LM, Tennison M, Cardoso TMO, Shinnar S, Schmidt D, Geleijns K, Braun KPJ (2017) Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 16(7):523-531.
- Lamberink HJ, Otte WM, Geleijns K, Braun KP (2015b) Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors. *Epileptic Disord*. Sep;17(3):211-28.
- Perucca P, Gilliam FG (2012) Adverse effects of anti-epileptic drugs. *Lancet Neurol*. 11(9):792-802.
- Sillanpää M, Haataja L, Shinnar S (2004) Perceived impact of childhood-onset epilepsy on quality of life as an adult. *Epilepsia*; 45(8):971-977.
- Swisher CB, Sinha SR (2013) Survey of current practices among US epileptologists of antiepileptic drug withdrawal after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. Feb;26(2):203-6.

Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Midwinter meeting | Sectie Wetenschappelijk Onderzoek

Neuromodulation in epilepsy

18 januari 2019

Academisch Medisch Centrum | Meibergdreef 9, Amsterdam

De Sectie Wetenschappelijk Onderzoek (SWO) van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie organiseert jaarlijks de Midwinter Meeting.

De SWO Midwinter Meeting 2019 vindt plaats op 18 januari 2019 in het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Het thema van de meeting zal zijn: 'Neuromodulation in epilepsy'.

Alle SWO-leden en in het bijzonder jonge wetenschappers en promovendi worden uitgenodigd een abstract in te dienen voor de poster/datablitz-sessie. Er zullen twee prijzen beschikbaar zijn voor jonge wetenschappers (<35 jaar): een voor basis/preklinisch onderzoek en een voor klinisch onderzoek.

Registratie (gratis) en indienen van een abstract kan via email: e.a.vanvliet@uva.nl vóór 10 december 2018. Accreditatie is aangevraagd bij de Nederlandse Vereniging voor Neurologie. In de email kunt u, indien van toepassing, uw BIG-registratienummer vermelden.

Het programma en instructies voor het indienen van een abstract zijn te vinden op www.epilepsieliga.nl.

Op weg naar efficiënte zorg waar de patiënt centraal staat

Op woensdag 5 juli 2017 promoveerde Ben Wijnen aan de Universiteit van Maastricht op het proefschrift *Health Technology Assessment in Epilepsy - moving towards patient-centered, efficient care*.¹ Het proefschrift beschrijft 1) methodologische aspecten en voorkeurstudies in *Health Technology Assessment* binnen het veld van de epilepsie en 2) economische evaluaties binnen het veld van de epilepsie.

Health Technology Assessment (HTA) is een multidisciplinair vakgebied waarin onder andere kosten, kosteneffectiviteit en voorkeurenonderzoek een belangrijke rol spelen. Gelet op de stijgende kosten voor de gezondheidszorg in de afgelopen decennia is er een belangrijke rol weggelegd voor economische evaluaties en de bijbehorende kosteneffectiviteitscriteria. Daarnaast is de kijk op de traditionele relatie tussen patiënt en behandelaar veranderd en is er meer nadruk op de autonomie van de patiënt komen te liggen. Dit vraagt om een meer patiëntgericht en efficiënter gezondheidszorgstelsel.

Voorkeurstudies

Geen mens is hetzelfde en dat geldt ook voor de manier waarop een patiënt zorg consumeert. Persoonlijke voorkeuren spelen een rol in het effect van de behandeling. Voor een zorgaanbod waarin de patiënt centraal staat is het van belang de voorkeuren van de patiënt goed te kennen. Wijnen beschrijft in zijn proefschrift de huidige methoden, werkwijzen en voorkeurstudies bij het in beeld brengen van deze zogenoemde patiëntvoorkeuren. Zo concludeerde hij op basis van een 'discreet keuze-experiment' (DCE), waarbij respondenten gevraagd wordt te kiezen tussen verschillende sets van kenmerken, dat MEG niet patiëntvriendelijker is dan EEG (Wijnen et al., 2014). Aanvullend onderzoek liet zien dat respondenten een sterke voorkeur hadden voor lange termijn 24-uurs EEG-registratie in vergelijking met EEG na slaapdeprivatie. Daarnaast toonde Wijnen door middel van een *time trade-off* experiment aan dat aanvalsernst een grotere impact heeft op kwaliteit van leven dan aanvalsfrequentie en bijwerkingen van medicijnen (de Kinderen et al., 2016).

Economische evaluaties

Wijnen beschrijft in zijn proefschrift ook het resultaat van de economische evaluatie van behandelingen. Om te beginnen heeft hij een *review* geschreven over de kwaliteit en kwantiteit van economische evaluaties binnen epilepsie (Wijnen et al., 2017). Daarnaast heeft hij de kosteneffectiviteit van twee interventies met gerandomiseerde trials onderzocht. In de eerste studie werd de kosteneffectiviteit onderzocht van het ketogeen dieet (KD) bij kinderen met refractaire epilepsie in vergelijking met kinderen die het ketogeen dieet niet volgden. In de KD-groep waren meer patiënten met een succesvolle behandeling en ook lieten meer patiënten een afname zien in hun aanvalsernst (Wijnen et al., 2017). Naast bijwerkingen met betrekking tot het maag-darmstelsel (alleen op vier maanden *follow-up*) zorgde het KD niet voor extra bijwerkingen. Er werd echter slechts een minimaal verschil gevonden in kwaliteit van leven tussen beide groepen. Dit resulteerde in ongunstige kosteneffectiviteitsratio's.

In de tweede studie onderzocht Wijnen de kosteneffectiviteit van een zelfmanagement-interventie voor volwassenen met epilepsie. Hieruit bleek dat de interventiegroep geen hogere zelfredzaamheid had en ook voor wat betreft de kwaliteit van leven was er geen verschil tussen beide groepen (Wijnen et al., 2017). Hoewel er geen significante verschillen tussen de groepen te vinden waren, lijken de kosteneffectiviteits-schattingen toch veelbelovend in het voordeel van de zelfmanagement-interventiegroep.

De meetinstrumenten om de huidige kwaliteit van leven te meten zijn beschreven in de nationale richtlijnen. Wijnen concludeert op basis van zijn studies dat betere meetinstrumenten nodig zijn om het effect van (nieuwe)

¹Wijnen voerde zijn onderzoek uit in samenwerking met het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+. De *review over de kwaliteit van economische evaluaties in het veld van de epilepsie* is een van de most shared critical reviews of Epilepsia in 2017. Op 17 mei 2018 mocht Wijnen voor zijn proefschrift de CaRe Award in ontvangst nemen. CaRe is de Landelijke Onderzoekschool waarin het VUmc en het AMC uit Amsterdam, het Nivel uit Utrecht, het Radboudumc uit Nijmegen en het MUMC+ uit Maastricht participeren. De CaRe Award wordt jaarlijks uitgereikt door een onafhankelijke jury en de directie van CaRe aan de promovendus die in het voorafgaande jaar het beste proefschrift heeft geschreven.

behandelingen voor mensen met epilepsie beter in kaart te brengen.

Tot slot

Economische evaluaties zijn er meestal op gericht om de beleidsmaker en de zorgverzekeraar te informeren met het oog op het maken van de juiste keuzes, aangezien gezondheidzorg een schaars goed is. Toch zullen ook de patiënten en de professionals werkzaam in de gezondheidzorg hier in de toekomst van profiteren. Op basis van economische evaluatiestudies kunnen meetmethoden binnen de wetenschap worden aangescherpt. Daarmee kunnen de resultaten van wetenschappelijk onderzoek beter gemeten worden waardoor uitspraken met grotere zekerheid gedaan kunnen worden. Dit zal uiteindelijk leiden tot betere zorg voor de patiënt en efficiënter gebruik van middelen door de professional.

Referenties

de Kinderen RJA, Wijnen BFM, van Breukelen G, Postulart D, Majoie HJM, Aldenkamp AP, Evers SMAA (2016) From clinically relevant outcome measures to quality of life in epilepsy: a time trade-off study. *Epilepsy Res.* 125, 24-31.

Wijnen BFM, de Kinderen RJA, Colon AJ, Dirksen CD, Essers BAB, Hiligsmann M, Leijten FSS, Ossenblok PPW, Evers SMAA (2014) Eliciting patients' preferences for epilepsy diagnostics: A discrete choice experiment. *Epilepsy Behav.* 2014;31:102-109.

Wijnen BFM, de Kinderen RJA, Lambrechts DAJE, Postulart D, Aldenkamp BAP, Majoie MHJM, Evers SMAA (2017) Long-term clinical outcomes and economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual among children and adolescents with intractable epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017;132:91-9.

Wijnen BFM, Leenen LAM, de Kinderen RJA, van Heugten CM, Evers SMAA, Majoie MHJM (2017) An economic evaluation of a multi-component intervention for adults with epilepsy (ZMILE study). *Epilepsia* 2017 Aug;58(8):1398-1408. doi: 10.1111/epi.13806.

Wijnen BFM, van Mastrigt GAPG, Evers SMAA, Gershuni O, Lambrechts DAJE, Majoie MHJM, Postulart D, Aldenkamp BAP, de Kinderen RJA (2017) A systematic review of economic evaluations of treatments for patients with epilepsy. *Epilepsia* 2017 May;58(5):706-726. doi: 10.1111/epi.13655.



Subsidies voor epilepsieonderzoek startend in 2020

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

Uitgangspunt is dat de instelling waarbij de onderzoeker werkt een belangrijke inbreng heeft in het te subsidiëren onderzoek. De subsidie heeft in principe een aanvullend karakter. Belangrijke beoordelingscriteria zijn kwaliteit van het onderzoek en klinische en maatschappelijk relevantie. Projecten mogen in principe de duur van vier jaar niet overschrijden. De exacte hoogte van de subsidie wordt in najaar 2018 bekend. Bij een combinatie van een specialistenopleiding en wetenschappelijk onderzoek behoort een langere duur van het project, binnen eenzelfde budget, tot de mogelijkheden.

Subsidieaanvragen voor onderzoeken die in 2020 beginnen kunnen bij het Epilepsiefonds worden ingediend tot en met **15 januari 2019**. In het voorjaar 2019 wordt uit de ontvangen subsidieaanvragen de eerste selectie gemaakt door de Wetenschappelijke Adviesraad van het Epilepsiefonds. In juni 2019 wordt een besloten hoorzitting gehouden. Subsidieaanvragers die door de eerste selectieronde heen zijn, kunnen tijdens deze hoorzitting hun onderzoeksvoorstel nader toelichten aan de Wetenschappelijke Adviesraad.

Een aanvraag indienen?

Subsidieaanvraagformulieren kunt u in najaar 2018 vinden op www.epilepsie.nl onder het kopje 'Onderzoek' en vervolgens 'Voor onderzoekers'. Daar kunt u ook alle informatie over het aanvragen van subsidie vinden.

Epilepsiefonds

Secretariaat Wetenschappelijke Adviesraad
Postbus 270, 3990 GB HOUTEN
Telefoon: 030 63 440 63, E-mail: pennink@epilepsiefonds.nl

Door: Pauly Ossenblok (p.p.w.ossenblok@tue.nl), Andrea Fuster en Remco Duits, Centre for Analysis, Scientific Computing and Applications, Faculteit Wiskunde en Informatica, Technische Universiteit Eindhoven.

Medische data-analyse voor minimaal invasieve behandeling van epilepsie

Stephan Meesters promoveerde op 29 maart 2018 aan de Technische Universiteit Eindhoven op het proefschrift *Functional and structural methods for minimally invasive treatment of epilepsy*¹. Zijn proefschrift beschrijft de ontwikkeling van analysemethoden voor functionele en structurele beeldvorming ter ondersteuning van een minimaal invasieve behandeling van patiënten met epilepsie die niet goed reageren op anti-epileptica.

Voor een minimaal invasieve behandeling van epilepsie is het van belang het hersengebied dat verantwoordelijk is voor de epilepsie preoperatief nauwkeurig in beeld te brengen. Dat kan door het lokaliseren van de bron van de epileptische ontladingen die zichtbaar zijn in het EEG. Deze benadering is echter niet altijd succesvol, bijvoorbeeld omdat epileptische activiteit zich razendsnel verspreidt door de hersenen, waardoor er een multifocaal EEG-beeld ontstaat. Dit beeld is een uiting van de activiteit van complexe netwerkinteracties waarbij meerdere hersengebieden betrokken zijn. Stephan Meesters beschrijft in zijn proefschrift methoden voor het analyseren van dergelijke complexe netwerken.

De functionele netwerkanalyse werd uitgevoerd op het EEG dat werd gemeten met diepte-elektroden, het zogenaamde stereo-encefalografie of stereo-EEG (SEEG). De structurele verbindingen, de witte-stofbanen, van een functioneel netwerk kunnen in beeld gebracht worden met behulp van diffusie-gewogen beeldvorming. In dit proefschrift worden twee verschillende benaderingen beschreven: 1) diffusie-gewogen tractografie toegepast voor de reconstructie van de visuele witte-stofbanen, die beschadigd kunnen worden bij een temporaalkwabresectie en 2) de berekening van structurele connectiviteit van een complex netwerk dat betrokken is bij temporaalkwabepilepsie.

Functionele connectiviteit

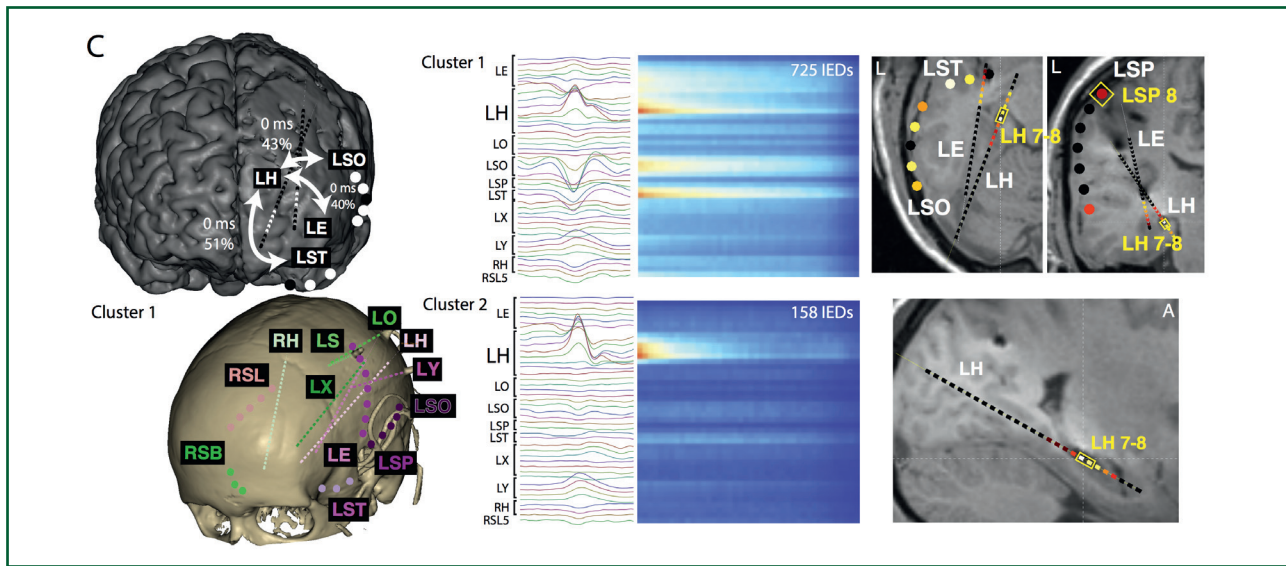
In de huidige praktijk is het stereo-EEG-onderzoek voornamelijk gericht op het meten en visueel beoordelen van aanvalsactiviteit. Het stereo-EEG bevat echter naast aanvalsactiviteit een groot aantal interictale epileptiforme ontladingen (IEDs). Door hun overvloed en complexiteit

zijn deze nauwelijks visueel te beoordelen. De methoden en technieken die in het promotieonderzoek van Stephan Meesters werden ontwikkeld maken beoordeling wel mogelijk, zoals:

- 1 een algoritme om de diepte-elektroden automatisch te detecteren op basis van een CT-scan van de patiënt (Meesters et al., 2015);
- 2 een analyse-raamwerk om de potentiaalverdeling van de IEDs over de contactpunten van de diepte elektroden te berekenen (Meesters et al., 2018);
- 3 software om dit alles te visualiseren in tweedimensionale en driedimensionale anatomische beelden van de hersenen.

Als voorbeeld zijn in figuur 1 de hersengebieden gevisualiseerd die betrokken zijn bij de IEDs en hun interacties. Om een onderscheid te maken tussen een eventuele betrokkenheid van temporaal- en pariëtaalkwab werden voor deze patiënt zeven diepte-elektroden en vijf subdurale stripelektroden geplaatst (figuur 1, linksonder). Op basis van de analyse werden er twee verschillende typen IEDs gevonden, cluster 1 en cluster 2 (figuur 1, midden), die een maximale amplitude hebben op elektrode LH, en cluster 1 ook op de stripelektrode LSO. Het rechterpaneel van figuur 1 toont de potentiaalverdeling van cluster 1 in een axiale, coronale en sagittale scan (warme kleuren geven het maximum van de potentiaalverdeling weer). Verder wordt een model van de onderliggende verbindingen van de betrokken hersengebieden gevisualiseerd (figuur 1, linksboven), met daarbij aangegeven een geschatte associatiesterkte (in %) en de vertraging in milliseconden van de epileptische activiteit van de betrokken hersengebieden. Hieruit blijkt dat de bron van de epilepsie van de patiënt is gelo-

¹Promotores: Prof. dr. Luc Florack (TU Eindhoven), Prof. dr. Paul Boon (Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/ Maastricht UMC+, Heeze/Maastricht en Universitair Ziekenhuis Gent), copromotor: dr. Pauly Ossenblok (TU Eindhoven).

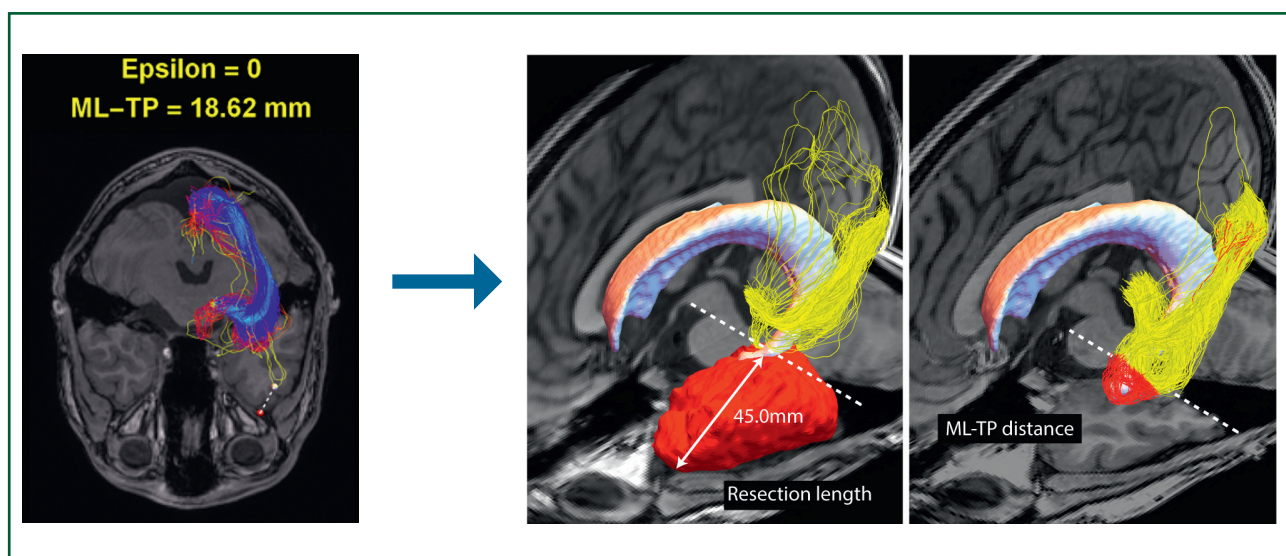


Figuur 1 Resultaat van de analyse met in de linkerkolom geïmplanteerde elektroden en subdurale gridelektroden (onder) en de netwerkinteracties ten opzichte van een 3D-beeld van de hersenen (boven). De middelste kolom toont het gemiddelde van het spatiotemporele (distributie in de tijd en locatie) patroon van de interictale epileptische ontladingen van cluster 1 en cluster 2. In de rechterkolom wordt de potentiaalverdeling getoond in de axiale, coronale en sagittale MRI-scan.

kaliseerd in de temporaalkwab links, met als bron de hippocampus. Voor deze patiënt en ook voor vier andere patiënten die werden opgenomen in dit onderzoek, kwam de locatie van de geanalyseerde bron overeen met de bron van de aanvalsactiviteit. Om de meerwaarde van het analyse-raamwerk aan te tonen werd ook het resultaat getoond voor twee patiënten die niet aanvalsvrij werden nadat zij op instigatie van een diepte-elektroden-onderzoek een operatie ondergingen. Dit laatste is in meer detail beschreven in een bijdrage aan de rubriek Wetenschappelijk Onderzoek van 'Epilepsie, periodiek voor professionals' (Meesters et al., 2017).

Structurele connectiviteit

Bij het plannen van een operatie wordt een afweging gemaakt tussen het te verwijderen hersengebied, zodat de patiënt aanvalsvrij wordt, en het voorkomen van beschadiging van functie. In geval van een temporaalkwabresectie kan het gezichtsveld worden aangetast. In de temporaalkwab lopen de zenuwbanen (witte-stofbanen) die betrokken zijn bij de geleiding van de prikkels van oog naar hersenen, de zogenoemde Meyer's loop, die veelal worden beschadigd bij een temporaalkwabresectie. Stephan Meesters ontwikkelde een methode om de positie van de Meyer's loop nauwkeurig in te schatten ten opzichte van anatomische markers, in



Figuur 2 Een kwantitatieve maat (Epsilon) om de Meyer's loop nauwkeurig te reconstrueren door het verwijderen van spurious fibers (links). Dit resulteert in een stabiele afstandsmaat van de Meyer's loop tot de Temporal Pole (ML-TP distance). Het verschil in deze afstandsmaat en de resectielengte geeft aan wat de mogelijke schade is aan de optische radiatie (rechts).

dit geval ten opzichte van de *temporal pole* (ML-TP afstand). De neurochirurg kan hiervan gebruik maken om schade aan het gezichtsveld te voorkomen (figuur 2).

Stephan Meesters ontwikkelde samen met anderen in het *Centre for Analysis, Scientific Computing and Applications* van de faculteit Wiskunde & Informatica ook een structurele connectiviteitsmaat. Hij beschreef in zijn proefschrift het belang hiervan voor behandeling met diepe-hersenstimulatie bij patiënten voor wie operatie geen optie is. Deze behandeling, waarbij de anterieure nucleus van de thalamus (ANT) wordt gestimuleerd, is recent geïntroduceerd en het is nog niet duidelijk welke typen epilepsie wel goed op die behandeling reageren en welke niet. De berekening van de structurele connectiviteit of geleidbaarheid van de witte-stofbanen die de ANT verbinden met andere gebieden in een bepaald netwerk, bijvoorbeeld van het circuit van Papez, zal inzicht geven in over wie wel en wie niet behoort tot de groep van mogelijke responders.

Belang voor de kliniek

De analyse van IEDs is een waardevolle toevoeging aan de routinebeoordeling van stereo-EEG en leidt potentieel tot een meer succesvolle operatiestrategie. Bovendien kan door de hier geïntroduceerde analyse vanaf het begin, als er nog geen aanvalsactiviteit is geregistreerd, het epileptisch netwerk in beeld gebracht worden. Potentieel kan dit de registratieduur verkorten, hetgeen in het voordeel is van de patiënt en de kosten van het onderzoek doet dalen.

Nu het mogelijk is de positie van de optische radiatie nauwkeurig in te schatten kan potentieel met een *tailored* resectie aanvalsvrijheid worden bereikt zonder dat het gezichtsveld van de patiënt wordt beschadigd. Het belang van de structurele connectiviteitsmaat voor de behandeling met diepe hersenstimulatie moet nog blijken uit vervolgonderzoek.

Referenties

- Meesters S, Ossenblok P (2017) Netwerkkinteracties van interictale epileptiforme ontladingen gemeten met diepte-elektroden. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, jaargang 15, nr.2, p. 11-12.
- Meesters S, Ossenblok P, Colon A, Schijns O, Florack L, 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)*; pages 976–979.
- Meesters S, Ossenblok P, Colon A, Wagner L, Schijns O, Boon P, Florack L, Fuster A (2018) Modeling of intracerebral interictal epileptic discharges: evidence for network interactions. *Clinical Neurophysiology. Clinical Neurophysiology Jun*;129(6):1276-1290.
- Meesters S, Ossenblok P, Wagner L, Schijns O, Boon P, Florack L, Vilanova A, Duits R (2017) Stability metrics for optic radiation tractography: towards damage prediction after resective surgery. *Journal of Neuroscience Methods*; Vol. 288, pages 34-44.

Epilepsie Magazine

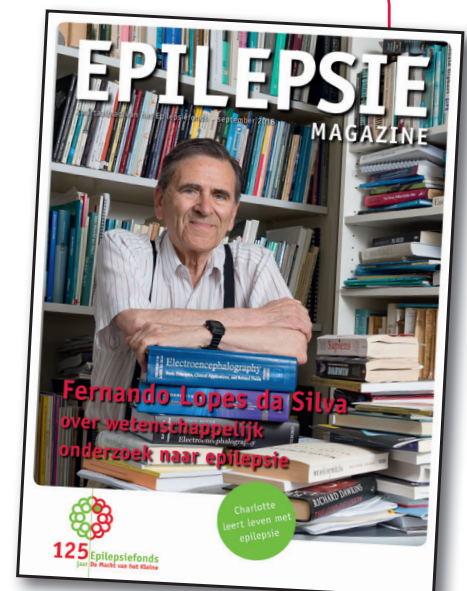
Hebt u al kennisgemaakt met het voorlichtingsmagazine van het Epilepsiefonds: **Epilepsie Magazine?**

Epilepsie Magazine bevat artikelen over wetenschappelijk onderzoek, ervaringsverhalen over mensen met epilepsie en hun omgeving, medische achtergrondinformatie en epilepsienieuws.

Neem nu een abonnement!

Abonnees ontvangen het kwartaalblad voor € 20,- per jaar.

Als u vragen of opmerkingen hebt, kunt u uiteraard bellen of mailen met Annelies Bakker, hoofdredacteur van Epilepsie Magazine: 030 634 40 63 of bakker@epilepsiefonds.nl.



13 – 14 september 2018

Congreso de Epilepsia 2018
 Locatie: Buenos Aires, Argentinië
 Informatie: www.lace.org.ar

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

21 – 23 september 2018

CLAE / LCCE 2018 Scientific Meeting
 Locatie: St John's, New Foundland, Canada
 Informatie: www.ilae.org/congresses/clae/lcce-2018-scientific-meeting

22 – 24 september 2018

Cleveland Clinic Epilepsy Update & Review Course
 Locatie: Cleveland, Ohio, Verenigde Staten
 Informatie: www.clevelandclinicmeded.com

26 – 28 september 2018

ILAE British Chapter Annual Scientific Meeting
 Locatie: Birmingham, Verenigd Koninkrijk
 Informatie: www.ilaebritishconference.org.uk

27 – 28 september 2018

Münster Symposium on Seizures and Epilepsy
 Locatie: Münster, Duitsland
 Informatie: www.bonelab.de/fileadmin/ukmineternet/daten/zentralauftritt/veranstaltungen/2018/1.Muenster-Symposium__Seizures-Epilepsy_2018_final.pdf

28 september – 2 oktober 2018

10th Latin American Congress on Epilepsy 2018
 Locatie: San José, Costa Rica
 Informatie: www.epilepsycongress.org/10th-latin-american-congress-on-epilepsy-2018

5 – 9 oktober 2018

6th Global Symposium on Ketogenic Therapies for Neurological Disorders:
 Locatie: Seogwipo, Korea
 Informatie: www.keto2018jeju.org

16 – 19 oktober 2018

Journées Françaises de l'Epilepsie
 Locatie: Lyon, Frankrijk
 Informatie: www.ilae.org/congresses/journ-es-fran-aises-de-l-epilepsie

1 – 3 november 2018

Video-EEG in Paediatric Epilepsies: From seizures to syndromes
 Locatie: Madrid, Spanje
 Informatie: www.ilae.org/congresses/video-eeg-in-paediatric-epilepsies-from-seizures-to-syndromes

16 november 2018

Nationaal Epilepsie Congres
 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.org/meetings_events/future_AES_meetings

4 – 7 april 2019

13th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)
 Locatie: Madrid, Spanje
 Informatie: www.comtecmed.com/cony/2019

7 – 9 april 2019

7th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus & Acute Seizures
 Locatie: Londen, Verenigd Koninkrijk
 Informatie: www.statusepilepticus.eu

22 – 26 juni 2019

33rd International Epilepsy Congress
 Locatie: Bangkok, Thailand
 Informatie: www.internationalepilepsycongress.org

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



UCB Pharma B.V.

