

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Themanummer: Functie in relatie tot behandeling

- Hemisferectomie bij een volwassen patiënt met een verstandelijke beperking en medicatieresistente epilepsie** | 3
Dennis Wanrooij, Gerda Graveland, Louis Wagner
- Cerebrotendineuze xanthomatose** | 6
Willem Kuijkhoven, Aad Verrips, Eva Brilstra, Gerda Graveland
- Encefalopathie met elektrische status epilepticus in slaap** | 8
Bart van den Munckhof, Kees Braun, Floor Jansen
- Gezichtsvelduitval na epilepsiechirurgie: een nieuwe scoringsmethode** | 12
Rick van Lanen, Christianne Hoeberigs, Noël Bauer, Roel Haeren, Govert Hoogland, Albert Colon, Céline Piersma, Jim Dings, Olaf Schijns
- Verbaal geheugen en executief functioneren voor en na epilepsiechirurgie** | 17
Florian Bremm, Philip Grewe, Christian Bien, Marc Hendriks
- Epilepsie en taalproblemen** | 21
Rob Rouhl, Mariëlle Vlooswijk, Ellen Nobel
- Functionele Transcraniële Doppler voor taallateralisatie** | 23
Cyrille Ferrier
- Gevolgen van diepe hersenstimulatie van de voorste thalamuskern bij epilepsie: focus op bijwerkingen** | 25
Rob Rouhl, Frédéric Schaper, Linda Ackermans, Mariëlle Vlooswijk, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Louis Wagner, Albert Colon, Yasin Temel
- Wat levert epilepsieonderzoek op: resultaten en verwachtingen** | 27
Martin Boer
- Flyer thuis testen bij aanvallen** | 30
Jorien van Hoey Smith
- Agenda** | 32

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

Aan dit nummer werkten verder mee:

Linda Ackermans, Noël Bauer, Christian Bien, Martin Boer, Kees Braun, Florian Bremm, Albert Colon, Jim Dings, Cyrille Ferrier, Gerda Graveland, Philip Grewe, Roel Haeren, Marc Hendriks, Christianne Hoerberigs, Jorien van Hoey Smith, Floor Jansen, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Willem Kuijkhoven, Rick van Lanen, Bart van den Munckhof, Ellen Nobel, Céline Piersma, Rob Rouhl, Frédéric Schaper, Olaf Schijns, Yasin Temel, Aad Verrips, Mariëlle Vlooswijk, Louis Wagner, Dennis Wanrooij

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

Epilepsie is het gevolg van een disfunctionerend netwerk dat andere netwerken beïnvloedt, zoals cognitieve-, geheugen- en taalnetwerken. Door een succesvolle behandeling, medicamenteus of invasief, nemen niet alleen de epileptische aanvallen af, maar ook verbeteren de hersenfuncties. De tendens is daarom, als anti-epileptica niet het gewenste effect hebben, om invasief in te grijpen, ook in geval van een niet-gelocaliseerde epilepsie. Ook dit kan gevolgen hebben voor functie. Over dit alles kunt u lezen in dit themanummer van 'Epilepsie'. Het klinkt paradoxaal, maar hoe meer er bekend is over epilepsie als netwerkaandoening, hoe meer vragen behandeling hiervan opwerpt. Worden netwerkfuncties verstoord door hun co-existentie met een epileptisch netwerk? Of staat een epileptisch netwerk op zichzelf, kun je het traceren en 'ongestraft' manipuleren door diepe hersenstimulatie of meer algemeen door neuromodulatie? Dit zijn vragen voor toekomstig epilepsieonderzoek, waarover u ook kunt lezen in dit nummer van 'Epilepsie'. Dit zijn vragen voor toekomstig epilepsieonderzoek, waarover u ook kunt lezen in dit nummer van 'Epilepsie'.

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

Hemisferectomie bij een volwassen patiënt met een verstandelijke beperking en medicatieresistente epilepsie

Functionele hemisferectomie wordt voornamelijk toegepast bij kinderen en slechts sporadisch bij volwassenen. Hier wordt het resultaat beschreven van een hemisferectomie bij een volwassen patiënte. Het doel van deze casusbeschrijving is bewustwording van artsen voor verstandelijk gehandicapten en neurologen over aanvullende behandelmethoden zoals epilepsiechirurgie bij therapieresistente epilepsie.

Functionele hemisferectomie is het chirurgisch uitschakelen van een hersenhelft indien deze niet meer goed functioneert, maar wel epilepsie veroorzaakt. Functionele hemisferectomie wordt al langere tijd toegepast voor therapieresistente uni-hemisferische epilepsie. Deze invasieve behandeling wordt toegepast bij kinderen met een ernstige en soms progressieve aandoening van één hemisfeer, welke vaak samengaat met een hemiparese, hemianopsie en een cognitieve beperking (Schramm et al., 2012).

Aanvalsvrijheid wordt bereikt in 70-90% van de gevallen, grotendeels afhankelijk van de etiologie. Deze techniek wordt sporadisch toegepast bij volwassen patiënten. In de internationale literatuur zijn zes case-series bekend, variërend tussen de vier en 27 geïncludeerde patiënten (Schramm et al., 2012; Cukiert et al., 2009; de Franciscot et al., 2009; McClelland et al., 2007; Steinhoff et al., 2009; Schmeiser et al., 2017). Daarbij wordt in alle artikelen geconcludeerd dat een goed resultaat kan worden bereikt met betrekking tot de aanvalsbeheersing. Dit is vergelijkbaar met de resultaten van hemisferectomie bij kinderen. Bij de beoordeling is ook rekening gehouden met postoperatieve lichamelijke veranderingen en de kwaliteit van leven (Schramm et al., 2012; Schmeiser et al., 2017). Een langer bestaande epilepsie hoeft dus geen belemmering te zijn om een operatie te overwegen.

Casus

De patiënte is een vrouw van 35 jaar, die functioneert op een matig-ernstig verstandelijk gehandicapt niveau en woont in een begeleide woongroep van een organisatie voor gehandicaptenzorg. Ze is bekend met therapieresis-

tente lokalisatiegebonden epilepsie vanuit de linker hemisfeer, alwaar zich een grote beschadiging bevindt ten gevolge van een perinatale encefalopathie.

Voorgeschiedenis

Patiënte werd prematuur geboren na een zwangerschap van 30 weken. Perinataal heeft zich een grote bloeding in de linker hemisfeer gemanifesteerd, met als gevolg een resttoestand met hemiparese rechts, bemoeilijkte spraak en een verstandelijke beperking. Op de leeftijd van vijf jaar kreeg zij een eerste tonisch-clonische aanval. Er werd gestart met fenobarbital, welke vanwege heftige bijwerkingen snel werd gestaakt. Zonder medicatie is het twee jaar goed gegaan, waarna weer enkele tonisch-clonische en kleinere aanvallen optraden. Sindsdien is zij nooit meer lang zonder aanvallen geweest. Er is sprake van een duidelijke medicatieresistentie. Bij de kleinere aanvallen is er meestal sprake van een aura (angst, kippenvel op de billen), gevolgd door afwezigheid, hoofd draai en vallen. Soms is er sprake van urine-incontinentie. De aanvallen verlopen in clusters. Tonisch-clonische aanvallen heeft zij zelden. Vanaf haar veertiende jaar heeft zij ook valaanvallen die ze niet voelt aankomen.

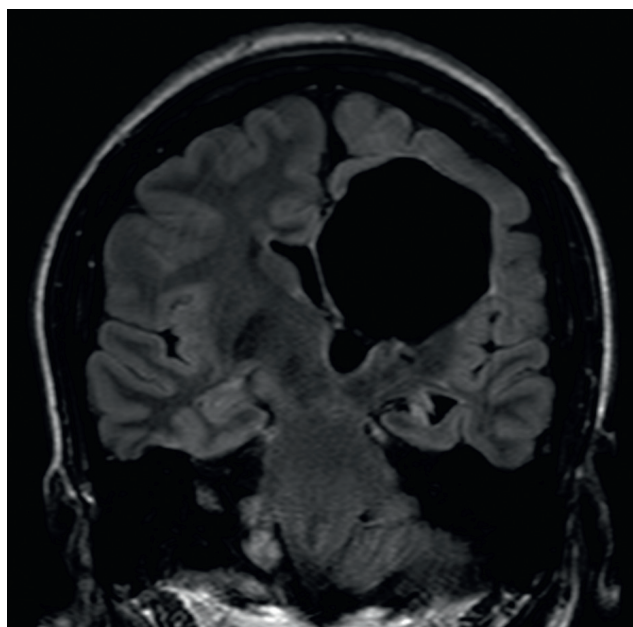
Pre-operatief

De patiënte heeft veel last van deze epileptische aanvallen, die in het algemeen om de dag voorkomen. Tijdens een dag met aanvallen is haar stemming negatief en prikkelbaar. Het is duidelijk dat de aanvallen bij patiënte een negatief effect op haar functioneren hebben tot minimaal 24 uur na de aanval. Buiten de aanvallen om voelt ze zich

goed en is ze helder. Vanwege de lokalisatiegebonden epilepsie en medicatieresistentie werd zij aangemeld voor het epilepsiechirurgietraject. Op dat moment gebruikte ze de volgende anti-epileptica: felbamaat 1200mg/dag, clobazam 10mg/dag, lamotrigine 200mg/dag, en oxcarbazepine 900mg/dag.

De uitslagen van aanvullend onderzoek in het kader van het epilepsiechirurgietraject zijn:

- MRI: uitgebreide laesie over een groot gebied van de linker hemisfeer (status na bloeding). Hippocampus links kleiner. Corpus callosum erg smal (figuur 1).
- Interictaal EEG: voortdurende trage activiteit links frontocentraal en epileptiforme activiteit links frontocentraal.



Figuur 1: MRI met porencefale cyste links en een kleinere hippocampus links.

- Ictaal EEG: ritmische activiteit links frontocentraal (figuur 2).
- Perimetrie en visuele fMRI: normale gezichtsvelden en normale visuele banen, concluderend dat een hemisferectomie een homonieme hemianopsie rechts oplevert.
- Taal fMRI: taallateralisatie naar rechts.
- Motor fMRI: geen betrouwbare resultaten.
- Motor MEG: ipsilaterale innervatie rechterhand.
- Neuropsychologisch onderzoek: de perinatale beschadiging van de linker hemisfeer heeft een representatie van de taalfuncties in de rechter hemisfeer (zoals bij fMRI bevestigd) en een pathologische linkerhand voorkeur tot gevolg, met een beperking van de visuo-spatieële vaardigheden.
- WADA-test: Bij deze test wordt een bloedvat-katheter opgevoerd vanuit de lies tot in de halsslagader links, waarna een kortwerkend slaapmiddel wordt ingespoten waardoor de linker hersenhelft enkele minuten uitgeschakeld is.

Dit is als het ware een nabootsing van de situatie zonder linker hersenhelft. Vervolgens kan het effect worden bekeken op de motoriek van de rechter lichaams-helft en op de taal. Met deze test kan onomstotelijk komen vast te staan dat deze functies niet in gevaar zijn bij een hemisferectomie. De test had een gunstige uitslag: er traden geen problemen met de spraak op en de motoriek rechts bleef grotendeels ongewijzigd.

Bespreking

De patiënte werd besproken in de Landelijke Werkgroep Epilepsie Chirurgie (LWEC). Gezien de ernst van de epilepsie adviseerde de LWEC een functionele hemisferectomie links, waarbij de patiënte ook werd gewezen op de homonieme hemianopsie als gevolg van de behandeling. Patiënte stemde, na concrete uitleg op haar ontwikkelingsniveau, in met het behandelvoorstel.

Tijdens een voorlichtingsgesprek voorafgaand aan de operatie werden de volgende zaken besproken, waarbij gerefeerd werd aan een eerder verschenen publicatie over functionele hemisferectomie bij volwassenen (Schramm et al., 2012):

- De kans op aanvalsvrijheid na hemisferectomie is groot, ca. 90%.
- De kans op gezichtsvelduitval rechts is vrijwel 100%; dit moet patiënte dus accepteren. Gezichtsvelduitval rechts kan een handicap zijn bij het lezen (dat van links naar rechts gebeurt) en kan betekenen dat zij een voorkeursstand van het hoofd naar rechts ontwikkelt ter compensatie.
- Complicaties van een hemisferectomie zijn vooral hersenvocht lekkage na de operatie. Soms ontstaat koorts zonder infectiebron, waarschijnlijk door ontregeling van het temperatuurcentrum.
- Na operatie moet de behandeling met anti-epileptica voortgezet worden tot het moment dat aanvalsvrijheid vast staat. Als de aanvallen niet helemaal verdwijnen is dit meestal het gevolg van het bestaan van een kleine restverbinding tussen de hemisferen, die dan vaak moeilijk te verwijderen is. Dit komt gelukkig weinig voor.
- Revalidatie is nodig wanneer na de operatie de motoriek van de rechter lichaams-helft achteruit gaat. De kans hierop is ongeveer 25-30%. Het herstel hiervan kan een half jaar duren.

Postoperatief

De operatie is ongecompliceerd verlopen. Na de operatie had patiënte enige tijd klachten van misselijkheid en hoofdpijn. Er was geen sprake van motorische achteruitgang en zij kon onder supervisie zelfstandig lopen. Echter na drie weken kreeg zij tot haar ontsteltenis een tonisch-clonisch insult. Na dit incident zijn gedurende het eerste jaar geen

aanvallen meer waargenomen. Er werd een controle-EEG gemaakt alvorens werd gestart met de afbouw van anti-epileptica. Een 24 uren-EEG liet aan de rechterzijde geen epileptiforme activiteit zien. Patiënte voelt zich goed en is meer zelfstandig, is actief en ging zelfs met vakantie. Na een jaar aanvalsvrijheid is gestart met de afbouw van anti-epileptica via het volgende schema:

- felbamaat: 120mg per twee maanden
- clobazam 10mg per twee maanden

Gedurende de afbouw van de medicatie gaf de patiënte tijdens de polibezoeken aan zich uitstekend te voelen. Haar vermoeidheidsklachten, welke zij kort na de operatie had, schreef zij toe aan de toename van haar activiteiten. Op dit ogenblik gebruikt patiënte alleen nog lamotrigine, hetgeen vanwege angst bij patiënte voor het terugkeren van aanvallen voorlopig wordt gehandhaafd. Na de afbouw van clobazam geeft patiënte aan minder geheugenproblemen te hebben. Inmiddels is zij ook verhuisd naar een woonvoorziening met meer zelfstandigheid.

Discussie

Functionele hemisferectomie is al decennia een erkende behandeling bij kinderen met een ernstige, medicatieresistente epilepsie vanuit één hemisfeer. De ervaringen met deze behandeling bij volwassenen zijn veel beperkter. Toch blijkt dat de resultaten vergelijkbaar zijn met de pediatriesche populatie (Schramm et al., 2012). De hier gepresenteerde casus toont het belang van het constant evalueren van de mogelijkheden voor behandeling. Het primaire doel van epilepsiechirurgie in het algemeen en bij functionele hemisferectomie in het bijzonder is het bereiken van aanvalsvrijheid. Het niet bereiken van aanvalsvrijheid kan het gevolg zijn van het niet volledig verwijderen van de

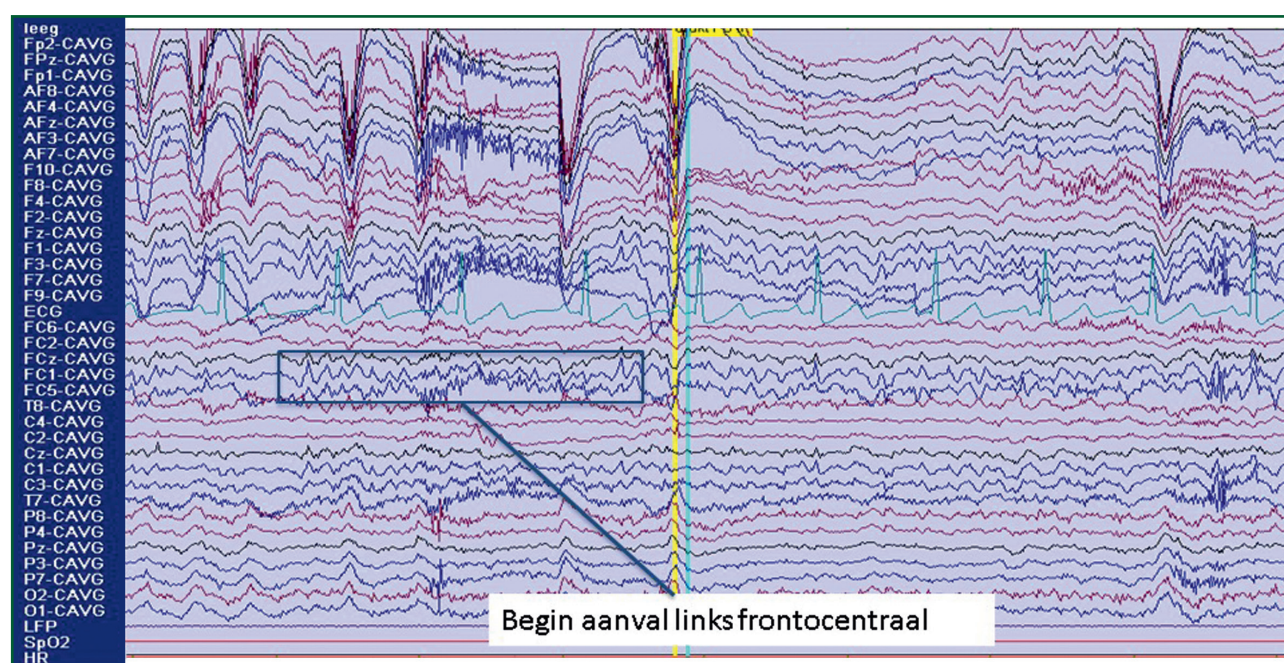
verbindingen tussen de hemisferen of doordat aanvallen vanuit de andere hemisfeer gegeneerd worden.

Conclusie

Hemisferectomie kan een mogelijkheid zijn bij lokalisatiegebonden epilepsie in één hemisfeer en therapieresistentie, ongeacht de leeftijd of een verstandelijke beperking.

Referenties

- Cukiert A, Cukiert CM, Argentoni M, Baise-Zung C, Forster CR, Mello VA, Burattini JA, Mariani PP (2009) Outcome after hemispherectomy in hemiplegic adult patients with refractory epilepsy associated with early middle cerebral artery infarcts. *Epilepsia* 50:1381–1384
- de Francisco J, Fernandez S, Carreno M, Rumia J, Donaire A, Maestro I, Bargallo N, Candela S, Pintor L, Boget T, Setoain X (2009) Successful functional hemispherectomy in adult patients with refractory epilepsy. *Neurologia* 24:9–14
- McClelland S 3rd, Maxwell RE (2007) Hemispherectomy for intractable epilepsy in adults: the first reported series. *Ann Neurol* 61:372–376
- Schmeiser B, Zentner J, Steinhoff BJ, Schulze-Bonhage A, Kogias E, Wendling AS, Hammen T (2017) Functional hemispherectomy is safe and effective in adult patients with epilepsy *Epilepsy Behav.* 2017 Dec;77:19-25
- Schramm J, Delev D, Wagner J, Elger CE, Von Lehe M (2012) Seizure outcome, functional outcome, and quality of life after hemispherectomy in adults. *Acta Neurochir (Wien)* 154:1603–1612
- Steinhoff BJ, Staack AM, Bilic S, Kraus U, Schulze-Bonhage A, Zentner J (2009) Functional hemispherectomy in adults with intractable epilepsy syndromes: a report of 4 cases. *Epileptic Disord* 11:251–257



Figuur 2: Ictal EEG: ritmiek links-frontocentraal voorafgaand aan klinische verschijnselen.

Door: Willem Kuijkhoven (willemkuijkhoven@gmail.com), Cello-zorg, Haaren en Erasmus MC, Rotterdam; Aad Verrips¹, neurologie, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen; Eva Brilstra, klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht; Gerda Graveland, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Oosterhout/Heeze.

Cerebrotendineuze xanthomatose

‘Hij móet wel een genetische afwijking hebben. Ik weet alleen niet wat’. Op het spreekuur zien artsen die werken met patiënten met een verstandelijke beperking en epilepsie regelmatig patiënten bij wie gedacht wordt aan een genetische afwijking. Ze hebben bijvoorbeeld een combinatie van epilepsie, dysmorfe kenmerken, snelle veroudering of neurologische achteruitgang. Uit de hier beschreven casus blijkt dat het loont om een duidelijke diagnose te stellen.

Bij een onbegrepen (progressief) beeld is het zinvol om te blijven zoeken naar een onderliggende oorzaak van de verscheidenheid aan klachten en symptomen. Deze casus gaat over een man bij wie het stellen van de genetische diagnose zijn leven veranderde. Cerebrotendineuze xanthomatose is een zeldzame, ernstige en progressieve ziekte, maar is goed behandelbaar.

Casus

Patiënt A is een 49-jarige man met een licht verstandelijke beperking, epilepsie, paraparese en chronische diarree. Zijn cognitief en neurologisch functioneren vertonen al decennialang een achteruitgang. Sinds de diagnose en behandeling van de ziekte ‘cerebrotendineuze xanthomatose’ is het klinisch beeld van patiënt A gestabiliseerd en zelfs verbeterd.

Voorgeschiedenis

De geboorte van patiënt A verliep zonder problemen. Hij liep op zijn tweede jaar, maar de spraakontwikkeling verliep vertraagd. Vanwege leerproblemen ging hij naar het speciaal onderwijs. Op twaalfjarige leeftijd kreeg hij een lensimplantatie vanwege een juveniel cataract beiderzijds. In datzelfde jaar kreeg hij zijn eerste gegeneraliseerde insulten. Na zijn twintigste levensjaar werd neurologische achteruitgang vastgesteld. Er was een toename van ataxie en hij ontwikkelde holvoeten beiderzijds, spastische tetraparese (benen meer dan armen) en zwakte van de vingeradductoren en teenheffers. In de loop van de jaren was een elektroscooter nodig en later zelfs een elektrische rolstoel. De epilepsie verslechterde: er was een toename van gegeneraliseerde insulten, myoclonieën en absences ondanks behandeling met diverse anti-epileptica (valproïnezuur, rivotril, levetiracetam). Ook het cognitief functioneren en de sociale zelfredzaamheid gingen verder achteruit.

Diagnostiek

Gedurende het verloop van de ziekte waren er diverse specialisten betrokken bij de diagnostiek en behandeling van patiënt A. Dit alles zonder resultaat. Beeldvormend onderzoek middels CT en MRI leverde geen bijzonderheden op. Door middel van een EMG werd een gemengde axonale demyeliniserende (motore) polyneuropathie vastgesteld, maar deze diagnose verklaarde niet het gehele beeld. Het EEG vertoonde diffuse en trage golven met veel theta-activiteit. Bij karyotypering werd een normaal mannelijk chromosoompatroon gezien. En als ogenschijnlijke toevalsbevindingen werden een verhoogd C4-carnitine en een milde hyperbilirubinemie bij chronische icterus vastgesteld.

Diagnose

Als patiënt A 49 jaar oud is wordt door de behandelend neuroloog een klinisch geneticus ingeschakeld. Zij stelt op basis van de anamnese en de peesxanthomen de diagnose cerebrotendineuze xanthomatose (CTX). De diagnose wordt bevestigd met aanvullend urineonderzoek (galzurenprofiel). De cliënt wordt verwezen naar een gespecialiseerd neuroloog, die hem behandelt met chenodeoxycholzuur en simvastatine. Hierdoor verandert zijn leven: hij wordt aanvalsvrij en anti-epileptica kunnen worden gestaakt, de ontlasting normaliseert, spierkracht en energie nemen toe en zijn cognitief en verbaal functioneren verbeteren.

Het ziektebeeld

CTX is een zeldzame, autosomaal recessieve stofwisselingsziekte. De prevalentie wordt geschat op 0,13 op 100.000 mensen. In Nederland zijn er tientallen mensen met de diagnose CTX (Verrips, 2001; Kleijne, 2018). De eerste klachten kunnen al vanaf de geboorte ontstaan (icterus) met toename van klachten tot op volwassen leeftijd (progressieve neurologische problemen).

¹Aad Verrips is consultant bij Leadiant Biosciences Ltd UK en Leadiant Biosciences Inc. USA. Hij ontvangt hiervoor honoraria.

De belangrijkste symptomen, die zijn weergegeven in het kader in de linkerkolom van deze pagina, zijn: diarree vanaf jonge kinderleeftijd, cataract vanaf kinderleeftijd, peesxanthomen vanaf adolescentenleeftijd en vanaf de volwassenheid ontwikkeling van progressieve neurologische en psychiatrische problemen. Neurologische problemen kunnen onder andere bestaan uit piramidale en cerebellaire dysfunctie, dystonie, atypisch parkinsonisme, perifere neuropathie en epilepsie. Het intellect is bij het merendeel normaal of licht verminderd tot aan de puberteit. Daarna ontstaat bij 50% een achteruitgang in cognitief functioneren.

Symptomen cerebrotendineuze xanthomatosis:

- 1 Progressieve neurologische achteruitgang:
 - a Epilepsie
 - b Cerebellaire en piramidale stoornis
 - c Polyneuropathie
 - d Cognitieve achteruitgang
- 2 Juveniel cataract beiderzijds
- 3 Peesxanthomen
- 4 Chronische diarree

Het ziektebeeld ontstaat door een tekort van het enzym 27-sterolhydroxylase (CYP27A1), werkzaam in de galzuursynthese. Door deze verstoring maakt met name de lever cholestanol aan dat samen met cholesterol gaat stapelen in de weefsels. Deze stapeling treedt op in onder andere de ooglenzen, pezen en het centrale zenuwstelsel. De diagnose wordt gesteld op basis van de combinatie van verloop van de klachten, biochemische afwijkingen en het vinden van een pathogene variant CYP27A1 op beide allelen. De biochemische diagnostiek (serum cholestanolgehalte en/of galalcohol excretie in de urine) wordt onder andere verricht in de academische ziekenhuizen in Amsterdam, Utrecht, Groningen en Nijmegen. Gezien de autosomaal recessieve overerving geldt voor broers en zussen van een geïdentificeerde patiënt in principe een kans van 25% om ook de aanleg voor de aandoening in tweevoud te hebben. Gezien de behandelconsequenties is het aan te bevelen om ook bij hen biochemisch en/of DNA-onderzoek te doen. Dit DNA-onderzoek en verdere erfelijkheidsvoorlichting is een reden voor verwijzing naar de klinisch geneticus.

Behandeling

De behandeling bestaat uit het langdurig gebruik van chenodeoxycholzuur (CDCA) (Federico et al., 2016; Berginer et al., 1984). Dit normaliseert de galzuursynthese en de concentratie van cholestanol in plasma en hersenvocht en verbetert het neurologisch functioneren. Het toevoegen van een HMG-CoA reductaseremmer (zoals simvastatine) kan ook de cholestanolconcentraties verlagen en daarmee de symptomen doen verminderen of stabiliseren (Berginer et al., 2009). Een vroege diagnose en snelle behandeling kan het fenotype zelfs geheel voorkomen (Berginer et al., 2009).

Tot slot

De casus van patiënt A illustreert dat het na meerdere decennia nog zinvol is om aanvullend (genetisch) onderzoek te doen bij een onbegrepen ziektebeeld. Het leven van patiënt A verbeterde op meerdere vlakken toen hij een adequate behandeling kreeg. Cerebrotendineuze xanthomatose is een zeldzame, ernstige en progressieve ziekte, maar is goed behandelbaar.

Referenties

- Berginer VM, Gross B, Morad K, Kfir N, Morkos S, Aaref S, Falik-Zaccai TC (2009) Chronic diarrhea and juvenile cataracts: think cerebrotendinous xanthomatosis and treat. *Pediatrics*. 123:143-7.
- Berginer VM, Salen G, Shefer S (1984) Long-term treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med*. 311:1649-52.
- Federico A, Dotti MT, Gallus GN (Update 14 April 2016) Cerebrotendinous xanthomatosis. *GeneReviews* www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1409.
- Kleijne I (2018) Bruins staat achter zelfbereiding door AMC. *Medisch Contact*; april <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/bruins-staat-achter-zelfbereiding-door-amc.htm>.
- Maassen H (2018) Magistrale bereiding CDCA in de kiem gesmoord. *Medisch Contact*; augustus <https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/magistrale-bereiding-cdca-in-de-kiem-gesmoord.htm>.
- Verrips A (2001) Cerebrotendineuze xanthomatosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 145: 1673-1677.

Actueel

In april 2018 was het geneesmiddel CDCA in het nieuws (Kleijne, 2018). Het Amsterdam UMC te Amsterdam besloot dit dure geneesmiddel zelf te gaan maken (<https://www.igi.nl/documenten/standpunten/2018/08/20/inspectieonderzoek-naargeneesmiddel-cdca-van-amsterdam-umc>). De fabrikant had dit middel als weesgeneesmiddel laten registreren en de prijs fors verhoogd. Hierop hadden de zorgverzekeraars aangegeven het middel niet langer te vergoeden. Minister Bruins (Medische Zorg en Sport) heeft aangegeven akkoord te gaan met deze magistrale bereiding. In augustus 2018 bleek een zeer kleine onzuiverheid waarvan niet achterhaald kon worden wat het precies is. Mogelijk leverde het gevaar op voor de patiënten. De capsules mochten niet meer worden gebruikt. De fabrikant levert weer het geneesmiddel, dat voorlopig weer vergoed wordt door de zorgverzekeraar (Maassen, 2018). Hierdoor kunnen de 50 mensen met CTX in Nederland worden behandeld. Het landelijk expertisecentrum voor CTX is gevestigd in het CWZ (Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis) te Nijmegen.

Encefalopathie met elektrische status epilepticus in slaap

Epileptische encefalopathie met Elektrische Status Epilepticus in Slaap (ESES) is een epilepsie-syndroom waarbij epileptiforme activiteit vooral, of soms zelfs uitsluitend, tijdens slaap voorkomt. Het komt voor bij kinderen vanaf twee jaar met klinische verschijnselen die gekenmerkt worden door een achteruitgang in cognitief functioneren. Bijna alle kinderen (80-90%) hebben ook epileptische aanvallen (in waak of vanuit slaap). Hier worden de klinische verschijnselen, etiologie, diagnostiek en behandeling van dit syndroom besproken.

Elektrische Status Epilepticus in Slaap werd in 1971 voor het eerst beschreven bij zes kinderen met continue piekgolfcomplexen die optraden tijdens Non-Rapid Eye Movement (NREM)-slaap en verdwenen bij het ontwaken (Patry et al., 1971). 'Continu' wordt gedefinieerd als gedurende meer dan 85% van de *slow wave* slaap en daarnaast moest het verschijnsel aanwezig zijn in ten minste drie EEG's verspreid over een periode van minstens een maand (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989). De continue piekgolfcomplexen gaan niet gepaard met (gelijktijdig zichtbare) klinische verschijnselen. Bij de meeste kinderen is er wel sprake van een matige tot ernstige cognitieve stoornis en af en toe een epileptische aanval. Sindsdien zijn zowel kinderen met cognitieve problemen beschreven met minder dan 85% van de tijd epileptiforme activiteit gedurende *slow wave sleep*, als kinderen met een typisch ESES-patroon zonder cognitieve problemen (Saltik et al., 2005).

Achteruitgang in taal, cognitie of gedrag

De cognitieve stoornissen waarmee kinderen met epileptische encefalopathie met ESES zich presenteren, variëren sterk. Kinderen met het Landau-Kleffner Syndroom (Landau & Kleffner, 1957) hebben een verworven afasie of auditieve agnosie (het onvermogen om geluiden te herkennen). De cognitieve stoornissen zijn echter vaker wat meer globaal en vallen op door bijvoorbeeld een achteruitgang in schoolresultaten of doordat kinderen aangeboden informatie sneller vergeten en een kortere aandachtsspanne hebben. Deze vorm wordt vaak het *continuous spike and wave in slow wave sleep syndrome*, ofwel CSWS, genoemd (Fernández et al., 2013). De terminologie wordt echter in de literatuur niet eenduidig gebruikt; vaak wordt ESES gebruikt voor het EEG verschijnsel, terwijl LKS en CSWS twee verschillende klinische syndromen zijn die hierbij voorkomen. Soms worden beide syndromen ook wel aan-

geduid met de term 'epileptische encefalopathie met ESES' of 'ESES syndroom'. Veel kinderen met ESES hebben (tevens) ge-dragsproblemen. Kinderen bij wie aanvankelijk de diagnose Rolandische epilepsie of atypische benigne focale epilepsie van de kinderleeftijd werd gesteld kunnen verslechteren en ook ESES met bijkomende cognitieve problemen ontwikkelen (Sánchez Fernández et al., 2012).

Oorzaken

Bij een derde tot de helft van de kinderen met ESES wordt een onderliggende oorzaak vastgesteld. Het kan gaan om structurele afwijkingen, zoals een congenitaal arteria cerebri media infarct of een perinatale infectie (Nickels & Wirrell, 2008). Diverse studies laten zien dat de thalamus een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van ESES. Ten eerste blijkt dat na perinataal thalamusletsel op termijn vaak ESES ontstaat (Kersbergen et al., 2013). Bovendien werd zelfs bij kinderen met ESES met een op de MRI als normaal beoordeelde thalamus, een kleiner volume en een afwijkend glucose metabolisme van de thalamus gevonden (Agarwal et al., 2016; Sánchez Fernández et al., 2017). Ook kan ESES voorkomen in het kader van een genetische afwijking (zoals een GRIN2a-mutatie) (Lemke et al., 2013).

Diagnostiek

Wanneer een kind met epilepsie een cognitieve achteruitgang doormaakt, is een EEG met registratie van slaap geïndiceerd. In eerste instantie kan worden volstaan met een slaap-deprivatie-EEG, maar voor het stellen van de diagnose raden wij ten minste een nachtregistratie-EEG aan. De piekgolfindex of *spike wave index* (SWI) behorend bij het ESES-syndroom wordt berekend door het aantal seconden met epileptiforme activiteit te delen door het totaal aantal seconden dat het EEG wordt gemeten, bij voorkeur over een langere periode non-REM slaap van bij-



Figuur 1 EEG in non-REM-slaap bij een meisje van 10 jaar met status na thalamusbloeding rond de geboorte en een globale ontwikkelingsachterstand (400 μV / cm, 15 sec / pagina)



Figuur 2 EEG in non-REM-slaap bij een jongen van vier jaar met een blanco voorgeschiedenis en een verworven afasie (200 μV / cm, 15 sec / pagina).

voorbeeld tien minuten (Boer, 2009). Tegenwoordig wordt een piekgolfindex van 50 tot 85% ook wel beschouwd als onderdeel van het ESES-spectrum, aangezien kinderen met deze EEG-verschijnselen zich ook vaak presenteren met een ontwikkelingsachterstand. De aard en lokalisatie van epileptiforme afwijkingen varieert van zeer focale piekjes of scherpe golven (figuur 1) tot gegeneraliseerde piekgolfcomplexen (figuur 2). De epileptiforme afwijkingen zijn het meest uitgesproken in de non-REM-slaap. Er zijn aanwijzingen dat het al dan niet ontbreken van fysio-

logische slaapverschijnselen (slaapspoelen, K-complexen, vertexgolven) bij kinderen met ESES betekenis heeft voor de prognose. Het is ongunstig wanneer deze verschijnselen en het onderscheid tussen de verschillende slaapstadia volledig verdwenen zijn (Boer, 2009). Wanneer er sprake blijkt van ESES en er nog geen oorzaak bekend is, wordt een MRI-hersenen aangeraden en tevens genetische diagnostiek (een Single Nucleotide Poly-morphism array en een focale epilepsie genen-pakket of tenminste analyse ten aanzien van de GRIN2a mutatie).

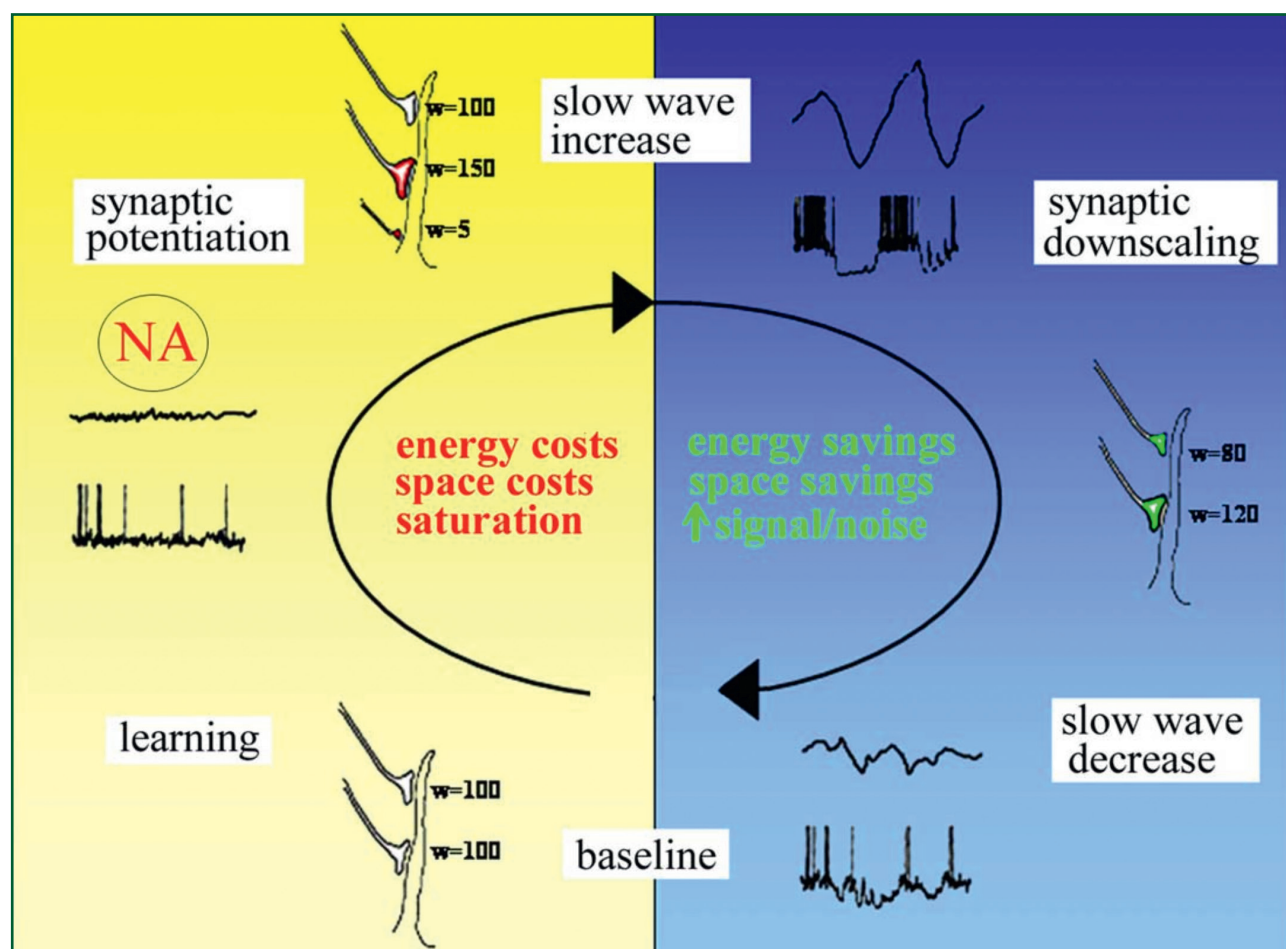
Epileptiforme afwijkingen en cognitie

Hoe ESES leidt tot cognitieve stoornissen is niet precies bekend. Een mogelijke hypothese is de zogenaamde 'synaptische homeostase hypothese': in waak neemt de kracht van de synaptische verbindingen in de hersenen toe en worden er nieuwe verbindingen gemaakt (de synapsdichtheid neemt toe door nieuwe ervaringen). In slaap neemt de kracht van deze verbindingen weer af en verdwijnen de minst relevante verbindingen. Deze reorganisatie zorgt ervoor dat het hersennetwerk efficiënt blijft en is daarmee van groot belang voor leergedrag. In het EEG is het aantal en de kracht van de synaptische verbindingen direct gerelateerd aan de *slow waves*. *Slow waves* zijn langzame golven in slaap die ontstaan doordat de membraanpotentiaal van veel hersencellen tegelijkertijd oscilleert. Een grotere synapsdichtheid is uit het EEG af te leiden als een grotere helling en amplitudo van de *slow waves*. De helling en amplitudo van *slow waves* nemen normaal af gedurende de nacht, wat een afname in aantal synapsen reflecteert en daarmee reorganisatie van het hersennetwerk, zoals schematisch weergegeven in figuur 3 (Tononi & Cirelli, 2006).

Uit recent onderzoek is gebleken dat deze veranderingen van *slow wave*-kenmerken gedurende de nacht niet optreden bij kinderen met ESES. Bij kinderen met ESES wordt juist een toename gezien. De hypothese is dat de cognitieve problemen van kinderen met ESES gecorreleerd zijn aan de verstoring van *slow wave*-kenmerken (Bölsterli et al., 2011). Deze hypothese wordt ondersteund door een recente studie waarin verstoring van *slow wave*-fysiologie gecorreleerd bleek aan verminderd leervermogen overdag (Boly et al., 2017).

Behandeling

Het doel van de behandeling van kinderen met ESES is primair het verbeteren van het cognitief functioneren. Aanvallen zijn doorgaans goed te behandelen met anti-epileptica zoals valproïnezuur of levetiracetam. De cognitieve problemen en de grote hoeveelheid epileptiforme afwijkingen in slaap bij kinderen met het ESES-syndroom reageren in de meeste gevallen echter onvoldoende op behandeling met deze anti-epileptica. Op basis van een meta-analyse van (veelal retrospectieve) cohortstudies wordt met deze medicijnen slechts in 34% van de gevallen verbetering (van



Figuur 3 De synaptische homeostase hypothese: in waak (links) nemen de synaptische verbindingen toe. In het begin van de nachtslaap (rechts) zorgen deze vele verbindingen voor een toename van de amplitudo van de *slow waves*. In de slaap verdwijnen minder belangrijke verbindingen, waardoor het netwerk efficiënt blijft en *slow waves* aan het eind van de nacht een kleinere amplitudo hebben. (Overgenomen uit Tononi et al, 2006).

EEG of functioneren) bereikt. Benzodiazepines zoals clobazam, waren in 59% van de gevallen succesvol en zijn momenteel vaak de eerste keuze voor behandeling van ESES. Corticosteroiden gaven in 75% van de gevallen verbetering van EEG en/of functioneren, maar worden in de praktijk vaak pas gegeven als benzodiazepines niet effectief zijn. Een verklaring voor het effect van corticosteroiden is mogelijk dat inflammatie een rol speelt bij kinderen met ESES (Van den Munckhof et al., 2016). Bij kinderen met een duidelijke focale en structurele oorzaak van ESES kan chirurgie worden overwogen (verbetering in 93% van de gevallen) (Van den Munckhof et al., 2015). Aangezien de kwaliteit van de geïncludeerde studies beperkt is en de conclusie dus met voorzichtigheid geïnterpreteerd moet worden, loopt er momenteel een gerandomiseerde studie (RESCUE ESES)¹ waarin behandeling met clobazam wordt vergeleken met behandeling met corticosteroiden (geregistreerd onder ISRCTN42686094) met het doel meer bewijs te verkrijgen voor de beste behandeling in een vroege fase van de aandoening.

Prognose

ESES verdwijnt spontaan in de puberteit. Wel kan er nadien nog sprake zijn van (meestal laag-frequent voorkomende) aanvallen en kan het syndroom overgaan in een andere vorm van epilepsie. Kinderen bij wie geen oorzaak werd gevonden kunnen ook in permanente remissie gaan. De ontwikkelingsachterstand die kinderen met ESES oplopen halen zij echter vaak niet meer in. Er zijn in de literatuur onvoldoende gegevens beschikbaar over de kans op cognitief functioneren binnen de normale grenzen na het verdwijnen van ESES. De beschreven uitkomsten variëren van volledig normaal tot een ernstige verstandelijke beperking en worden mede beïnvloed door de inclusiecriteria (onder andere wel/geen structurele afwijkingen, afkapwaarde SWI). Wel blijkt de prognose relatief gunstig wanneer de duur van de aandoening beperkt is. Daarom zijn tijdige opsporing en adequate behandeling van groot belang (Maltoni & Parmeggiani, 2016).

Tot slot

Door slaap geïnduceerde interictale epileptiforme activiteit komt voor bij 2% van de gezonde kinderen. Een hogere prevalentie (20-65%) wordt beschreven bij kinderen met een diversiteit aan ontwikkelingsstoornissen, waaronder ADHD, autisme en taalontwikkelingsstoornis (Silvestri et al., 2007). Een evidente relatie tussen de epileptiforme activiteit en de symptomen werd bij deze kinderen nooit aangetoond. Er wordt daarom aanbevolen om slaap-EEG niet op te nemen in de routine-diagnostiek van deze groepen patiënten. Wel is bij een stagnatie of regressie van

cognitief functioneren alertheid geboden. De diagnose epileptische encefalopathie met ESES dient echter alleen te worden gesteld wanneer sprake is van een forse toename van epileptiforme afwijkingen in slaap, in combinatie met een achteruitgang van taal, cognitie of het ontstaan van gedragsproblemen.

Referenties

- Agarwal R et al. (2016) Thalamic abnormalities in children with continuous spike-wave during slow-wave sleep: An F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography perspective, *Epilepsia*, 57(2), pp. 263–271. doi: 10.1111/epi.13278.
- Boer MS (2009) Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES / CSWS in children, 50, pp. 13–17. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02211.x.
- Bölsterli BK et al. (2011) 'Impaired slow wave sleep down-scaling in encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES), *Clinical Neurophysiology*, 122(9), pp. 1779–1787. doi: 10.1016/j.clinph.2011.01.053.
- Boly M et al. (2017) Altered sleep homeostasis correlates with cognitive impairment in patients with focal epilepsy., *Brain*, 140(4), pp. 1026–1040. doi: 10.1093/brain/awx017.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989) Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes., *Epilepsia*, 30(4), pp. 389–399. doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.
- Fernández IS et al. (2013) The tower of Babel: Survey on concepts and terminology in electrical status epilepticus in sleep and continuous spikes and waves during sleep in North America, *Epilepsia*, 54(4), pp. 741–750. doi: 10.1111/epi.12039.
- Kersbergen KJ et al. (2013) Neonatal thalamic hemorrhage is strongly associated with electrical status epilepticus in slow wave sleep, *Epilepsia*, 54(4), pp. 733–740. doi: 10.1111/epi.12131.
- Landau WM, Kleffner FR (1957) Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children., *Neurology*. Not Available, 7(8), p. 1241, 8 pages following 1241. doi: 10.1212/WNL.7.8.523.
- Lemke JR et al. (2013) 'Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes', *Nature Publishing Group*, 45(9), pp. 1067–1072. doi: 10.1038/ng.2728.
- Maltoni L, Posar A, Parmeggiani A (2016) 'Long-term follow-up of cognitive functions in patients with continuous spike-waves during sleep (CSWS)', *Epilepsy & Behavior*. Elsevier Inc., 60, pp. 211–217. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.04.006.

¹Als u een nieuwe patiënt met ESES ziet, zouden wij overleg over mogelijke inclusie in de RESCUE ESES-studie zeer waarderen.

- Van den Munckhof B. et al. (2015) 'Treatment of electrical status epilepticus in sleep: A pooled analysis of 575 cases', *Epilepsia*, 56(11), pp. 1738–1746. doi: 10.1111/epi.13128.
- Van den Munckhof B et al. (2016) Serum inflammatory mediators correlate with disease activity in electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome, *Epilepsia*, 57(2), pp. e45–e50. doi: 10.1111/epi.13274.
- Nickels K, Wirrell E (2008) Electrical Status Epilepticus in Sleep, *Seminars in Pediatric Neurology*, 15(2), pp. 50–60. doi: 10.1016/j.spen.2008.03.002.
- Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA (1971) Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children, *Archives of Neurology*, 24(3), pp. 242–252. doi: http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1971.00480330070006.
- Saltik S et al. (2005) A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorders, *Epilepsia*, 46(4), pp. 524–533. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.45004.x.
- Sánchez Fernández I et al. (2012) Electrical status epilepticus in sleep: Clinical presentation and pathophysiology, *Pediatric Neurology*. Elsevier Inc., 47(6), pp. 390–410. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.06.016.
- Sánchez Fernández I et al. (2017) Reduced thalamic volume in patients with Electrical Status Epilepticus in Sleep, *Epilepsy Research*. Elsevier B.V., 130, pp. 74–80. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.01.010.
- Silvestri R et al. (2007) Ictal and interictal EEG abnormalities in ADHD children recorded over night by video-polysomnography, *Epilepsy Research*, 75(2–3), pp. 130–137. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2007.05.007.
- Tononi G, Cirelli C (2006) Sleep function and synaptic homeostasis, *Sleep Medicine Reviews*, 10(1), pp. 49–62. doi: 10.1016/j.smr.2005.05.002.

Door: Rick van Lanen (rick.van.lanen@mumc.nl), Christianne Hoeberigs, Noël Bauer, Roel Haeren, Govert Hoogland, Albert Colon, Céline Piersma, Jim Dings, Olaf Schijns, neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht.

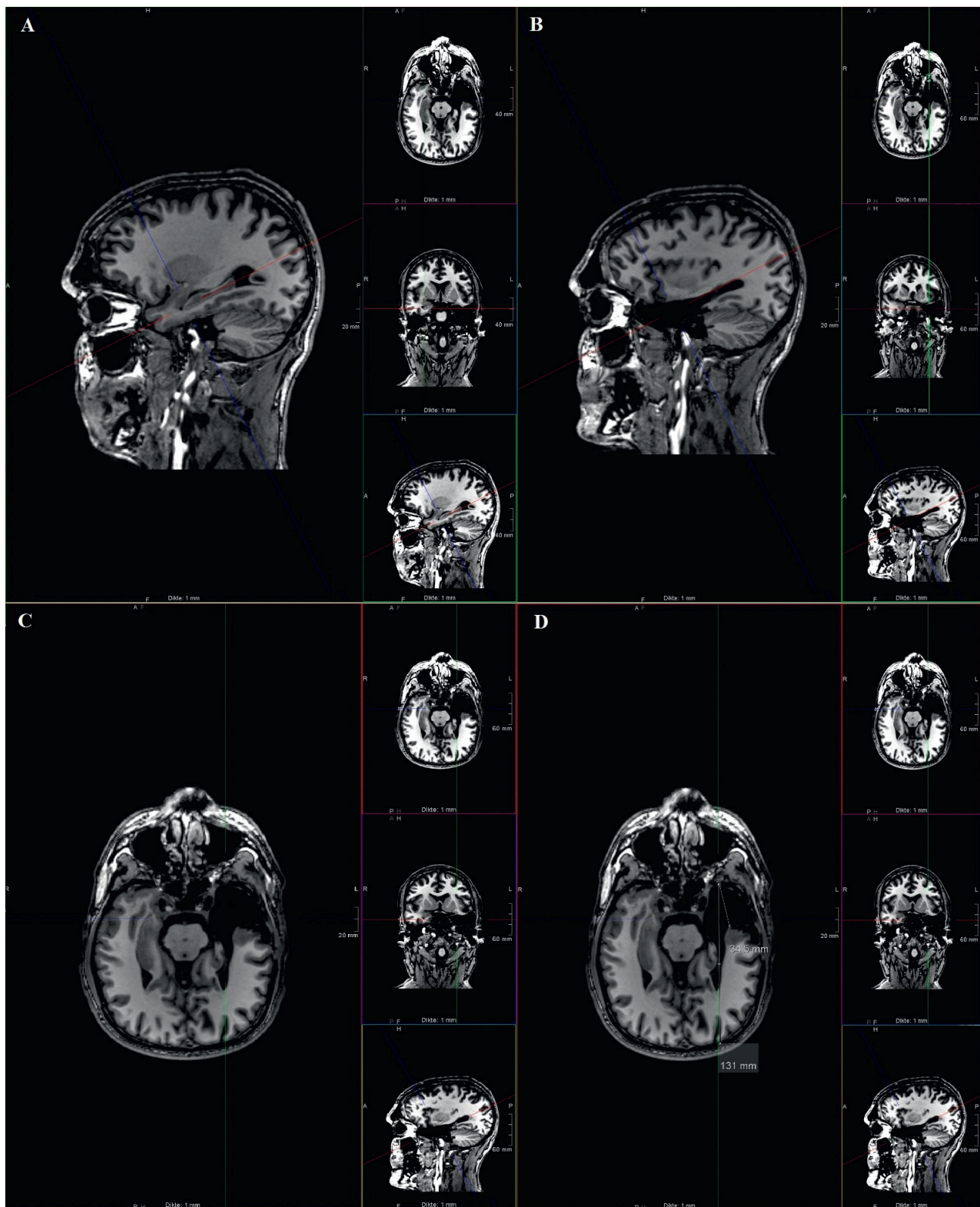
Gezichtsvelduitval na epilepsiechirurgie: een nieuwe scoringsmethode

Anterieure temporaalkwabresectie als behandeling voor medicatie-resistente epilepsie kan gezichtsvelduitval veroorzaken. Deze uitval bestaat uit een homonieme contralaterale bovenste kwadrantanopsie, ook wel een 'pie in the sky' genoemd. De incidentie varieert van 15% tot 90%. In deze bijdrage wordt een kwantitatieve perimetrie-methode beschreven om postoperatieve gezichtsvelduitval te kwantificeren. Deze werd toegepast bij 55 patiënten die een temporaalkwabresectie ondergingen.

Epilepsiechirurgie en gezichtsvelduitval

Epilepsiechirurgie voor patiënten met temporaalkwabepilepsie is bijzonder effectief, met aanvalsvrijheidspercentages van 70-80% (Moura et al., 2016). Een chirurgische optie voor temporaalkwabepilepsie is een anterieure temporaalkwabresectie (anterieure temporaal lobectomie, ATL) met of zonder resectie van de amygdala en hippocampus (amygdalohippocampsectomie). Mogelijke complicaties van deze behandeling zijn onder andere gezichtsvelduitval (GVU), cognitieve klachten, neurologische uitval, en infecties (Bjellvi et al., 2015). De meest beschreven GVU is een contralaterale homonieme bovenste kwadrantanopsie, klinisch ook wel een 'pie in the sky' genoemd (Duncan, 2007). De incidentie van deze postoperatieve GVU wisselt sterk, met gerapporteerde percentages in de literatuur van 15 tot 90% (Jeelani et al., 2010). De uitval wordt veroorzaakt door

schade aan het anterieure deel van de radiatio optica, die van het corpus geniculatum laterale van de thalamus omhoog naar het voorste deel van de temporaalkwab, onderweg naar de visuele cortex. Deze anterieure bocht van de radiatio optica wordt 'Meyer's loop' (ML) genoemd (Meyer, 1907). De afstand tussen het voorste deel van ML en de temporaalpool varieert van 22 tot 44 mm. Aangezien de lengte van een temporaalkwabresectie maximaal gomm naar dorsaal kan zijn, gemeten vanaf de temporaalpool, kan de 'Meyer's loop' hiermee gemakkelijk beschadigd worden (Krolak-Salmon et al., 2000). Desalniettemin staat het nog steeds ter discussie of de lengte van resectie correleert met de mate van gezichtsvelduitval (Hensley-Judge et al., 2013). Ook is er geen consensus over het bepalen van de mate van GVU na ATL. De bestaande methoden categoriseren de uitval kwalitatief in brede groepen, zonder dat



Figuur 1 Om de resectielengte te berekenen reconstrueerde de radioloog de driedimensionale T1-beelden in een vlak parallel aan de hippocampus aan de niet-geresecteerde zijde (A), vervolgens aan de geresecteerde zijde (B) en in het axiale vlak (C). De absolute resectielengte (AP) werd vervolgens gemeten als de lengte tussen de anterieure punt van het sfenoid en de resectieholte. Om te corrigeren voor verschillen in dimensies van het hoofd en mogelijke distorsie door de MRI, wordt de resectieafstand uitgedrukt als een fractie van de afstand tussen de temporaalpool naar de occipitaalpool (ATOP), te zien in D.

een vergelijking tussen groepen mogelijk is (Barton et al., 2005) (Winston et al., 2012). Om die reden hebben we een nieuwe methode ontwikkeld om postoperatieve GVU na ATL te kwantificeren, die onafhankelijk is van de peri-

metrische methode die werd gebruikt en die het mogelijk maakt dat de resultaten van de patiëntgroepen worden vergeleken.

Karakteristiek	Resectielengte op postoperatieve MRI		
	<45mm, n=30	≥45mm, n=25	p-waarde
Man (aantal, percentage)	12 (40.0)	13 (52.0)	0.37
Leeftijd (gemiddeld, omvang)	38 (17-59)	40 (15-62)	0.62
Operatie			
Rechtszijdig (aantal, percentage)	14 (56.0)	11 (44.0)	0.84
Resectieafstand (AP) (gem. omvang)	36.1 (11-43)	50.4 (45-80)	<0.01
ATOP (gemiddeld, omvang)	124.9 (117-134)	127.9 (116-138)	0.08
Ratio AP – ATOP (gemiddeld, omvang)	0.29 (0.09-0.37)	0.39 (0.34-0.65)	<0.01

Tabel 1: Patiënt- en operatie-karakteristieken verdeeld naar resectielengte

Een nieuwe scoringsmethode voor gezichtsvelduitval

Uit een prospectief verzamelde database selecteerden we 55 patiënten met medicatie-resistente epilepsie, die tussen 2000 en 2014 een ATL hebben gehad, en allen een pre- en postoperatief MRI-onderzoek hebben ondergaan. De resectieafstand (AP) en de afstand tussen de temporaalpool en occi-pitaalpool (ATOP) werd gemeten door een ervaren neuro-radioloog (figuur 1). Omdat de voorzijde van ML 22-44mm van de temporaal pool begint, verdeelden we de patiënten op basis van resectielengte: <45mm of ≥45mm (tabel 1). Er bestaan verschillende perimetrie-methoden die kunnen worden onderverdeeld in kinetische en statische perimetrie. De Rodenstock Peritest statische perimetrie (Medical Workshop B.V., Netherlands) is de meest gebruikte in ons ziekenhuis. We plaatsten een Rodenstock perimetrie-scoringskaart digitaal over een rooster in Microsoft Excel, zodat elk onderzocht punt van de perimetrie correspondeert met een coördinaat. Andere soorten perimetrie werden met dezelfde methode coördinaten gegeven. Dit werd gedaan voor alle pre- en postoperatieve perimetrie-onderzoeken. Vervolgens werd de GVU na operatie bepaald door het verschil te berekenen van het resultaat van de postoperatieve en de preoperatieve perimetrie. Door al deze perimetrie-onderzoeken van verschillende patiënten te combineren ontstaat één gemiddelde perimetrie-kaart. Elk coördinaat wordt voorzien van een getal dat het percentage patiënten weergeeft dat GVU op dat coördinaat heeft. Dit kan weergegeven worden op een Rodenstock peritest voor visuele vergelijking.

Het totale aantal coördinaten met uitval kan vervolgens berekend worden voor het gezichtsveld of één kwadrant, zodat een exact percentage gezichtsvelduitval per patiënt of per groep patiënten gegeven wordt. Met deze percentages kan de GVU vergeleken worden tussen groepen.

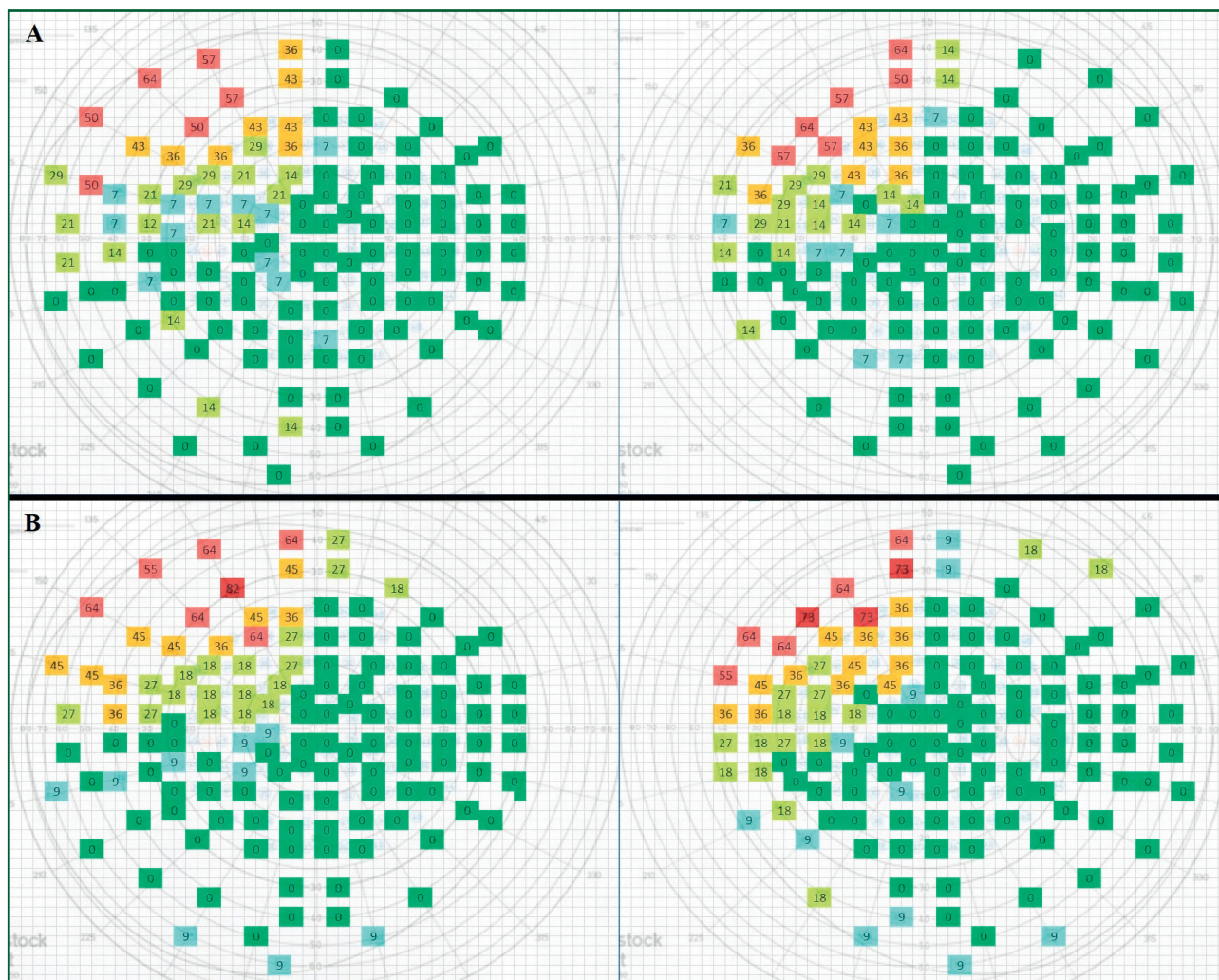
Gezichtsvelduitval

De gezichtsvelduitval is onderverdeeld in het totale gezichtsveld, het contralaterale bovenste kwadrant, en de andere drie kwadranten gecombineerd. In totaal toonde 89.1% van de patiënten enige mate van GVU na ATL. Zes

patiënten hadden geen postoperatieve GVU, waarvan drie in de ≥45mm groep. De resultaten voor de <45mm en ≥45mm resectiegroepen na links- en rechtszijdige chirurgie worden getoond in figuur 2 en 3. De gemiddelde uitval in het totale gezichtsveld was groter in de ≥45mm groep, echter niet statistisch significant ($p=0.14$). Zoals opvalt in de figuren 2 en 3 geeft een grotere resectieafstand meer uitval buiten het contralaterale bovenste kwadrant. Ook statistisch gezien was er meer GVU voor het contralaterale bovenste kwadrant in de ≥45mm groep in vergelijking met de <45mm groep voor de andere drie kwadranten samen. Dit was alleen statistisch significant bij rechtszijdige chirurgie ($p=0.04$). Daarnaast werd een significante kwantitatieve correlatie tussen GVU en resectielengte voor rechtszijdige ATL vastgesteld ($r=0.52$, $p<0.01$).

Gezichtsvelduitval lokaliseren

De belangrijkste rol van de radiatio optica is om visuele informatie van het corpus geniculatum laterale naar de visuele cortex te geleiden. Het anterieure deel van ML bevat vezels die corresponderen met het nasale deel van het contralaterale bovenste kwadrant, terwijl de achterste vezels corresponderen met het temporale deel van dit kwadrant (Barton et al., 2005). Omdat het anterieure deel eerder zal beschadigen bij ATL, zal eerder nasale dan temporale optreden. Dit wordt ondersteund door onze uitkomsten, we vonden zelfs regelmatig geen GVU in het temporale deel van het gezichtsveld, suggestief voor gespaarde achterste vezels van ML, met als gevolg een incomplete contralaterale bovenste kwadrantanopsie. De afstand van de ML tot de temporaalpool bedraagt 22-44 mm. Dit suggereert dat alle patiënten in de ≥45mm groep een vorm van GVU moeten hebben. ML zal immers altijd worden beschadigd bij een dergelijke resectielengte. Echter, drie patiënten hadden geen GVU ondanks een resectielengte van 48, 49 en 51mm. Dit onderstreept de grote interindividuele variatie van de anatomie van ML, waardoor voorspellen van GVU moeilijk blijft, zelfs met behulp van *diffusion tensor imaging* (DTI) (Taoka et al. 2008). Deze DTI-studies laten een meer anterieure ligging van ML aan de linkerkant zien,



Figuur 2 A $<45\text{mm}$ linkszijdige chirurgie, B $\geq 45\text{mm}$ linkszijdige chirurgie. Gezichtsveldduitval binnen het rechts-bovenste kwadrant is vergelijkbaar. Meer gezichtsveldduitval is zichtbaar in de andere drie kwadranten in de $\geq 45\text{mm}$ groep. Het percentage gezichtsveldduitval is voorzien van een kleur voor herkenning: groen = geen patiënten met gezichtsveldduitval op het corresponderende coördinaat (0%); blauw = sporadisch gezichtsveldduitval (1-9% patiënten); geel = soms gezichtsveldduitval (10-29% patiënten); oranje = regelmatig gezichtsveldduitval (30-49% patiënten); lichtrood = vaak gezichtsveldduitval (50-69% patiënten); donkerrood = zeer vaak gezichtsveldduitval ($\geq 70\%$ patiënten).

wat klinisch wordt ondersteund door meer uitval na linkszijdige ATL en door de resultaten van deze studie.

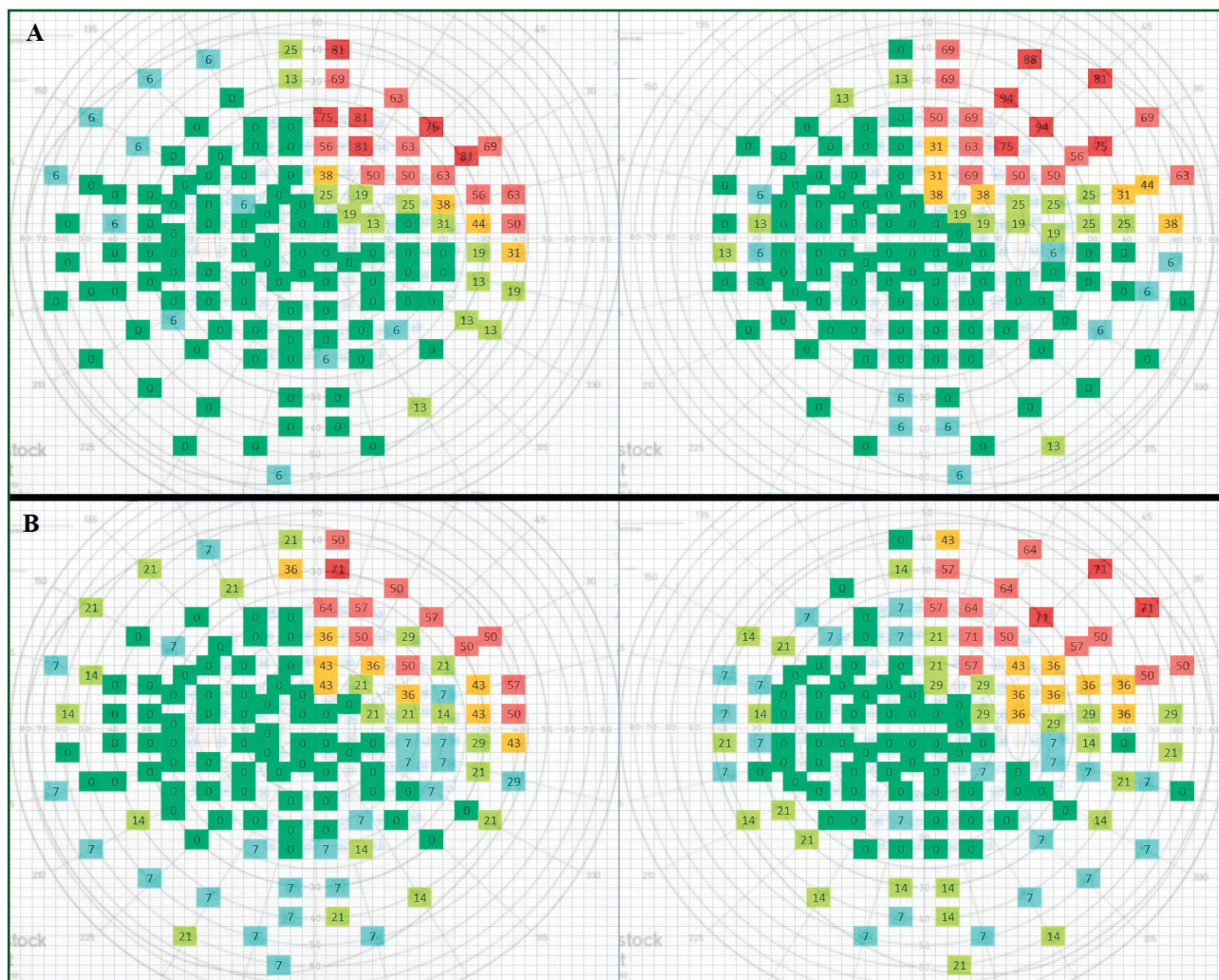
Tot slot

In deze studie werd een nieuwe kwantitatieve scoringsmethode ontwikkeld om Gvu te onderzoeken bij patiënten die een temporaalkwabresectie hebben ondergaan als behandeling voor medicatie-resistente epilepsie. De methode is gemakkelijk toepasbaar voor onderzoek van Gvu met behulp van perimetrie en kwantificeert deze. Op basis van de resultaten van deze nieuwe methode kon een statistische analyse worden gedaan, met als uitkomst dat na een ATL veruit de meeste Gvu gelokaliseerd is in het contralaterale bovenste kwadrant, wat zelfs kan uitbreiden over de verticale en horizontale grens van het kwadrant bij oplopende resectielengte. De klinische relevantie van postoperatieve Gvu, bijvoorbeeld de impact op het dagelijks functioneren en kwaliteit van leven, is in deze studie niet onderzocht

en kan een interessant vervolg hierop zijn. Hiervoor moeten vragenlijsten worden ontwikkeld, zoals deze bijvoorbeeld zijn ontwikkeld voor het screenen van kwaliteit van leven gerelateerd aan visuele klachten van glaucompatiënten (Cheng et al. 2015). Een objectief gegeven is dat het effect van Gvu als gevolg van een ATL de aanleiding kan zijn dat de patiënt geen auto meer mag rijden, wat voor veel patiënten belangrijk is voor hun dagelijks functioneren.

Referenties

- Barton JS, Hefter R, Chang B, Schomer D, Drislane F (2005) The field defects of anterior temporal lobectomy: a quantitative reassessment of Meyer's loop. *Brain* (128): 2123-2133.
- Bjellvi J, Flink R, Rydanhag B, Malmgren K (2015) Complications of epilepsy surgery in Sweden 1996–2010: a prospective, population-based study. *J Neurosurg* 3 (122): 519-25.



Figuur 3 A $< 45\text{mm}$ rechtszijdige chirurgie, B $\geq 45\text{mm}$ rechtszijdige chirurgie. Gezichtsvelduitval binnen het links-bovenste kwadrant is vergelijkbaar. Meer gezichtsvelduitval is zichtbaar in de andere drie kwadranten in de $\geq 45\text{mm}$ groep, vooral in de gebieden grenzend aan het linker bovenste kwadrant. Het percentage gezichtsvelduitval is voorzien van een kleur voor herkenning: groen = geen patiënten met gezichtsvelduitval op het corresponderende coördinaat (0%); blauw = sporadisch gezichtsvelduitval (1-9% patiënten); geel = soms gezichtsvelduitval (10-29% patiënten); oranje = regelmatig gezichtsvelduitval (30-49% patiënten); lichtrood = vaak gezichtsvelduitval (50-69% patiënten); donkerrood = zeer vaak gezichtsvelduitval ($\geq 70\%$ patiënten).

Cheng HC, Guo CY, Chen MJ, et al. (2015) Glaucoma, Patient-Reported Vision-Related Quality of Life Differences Between Superior and Inferior Hemifield Visual Field Defects in Primary Open-Angle. *JAMA Ophthalmol* 3 (133): 269-275.

Duncan J (2007) Epilepsy surgery. *Clin Med* 7 (2): 137-142.

Hensley-Judge H, Quigg M, Barbaro et al. (2013) Visual field defects after radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 8 (54): 1376-80.

Jeelani NO, Jindahra P, Tamber et al. (2010) Hemispherical asymmetry in the Meyer's Loop: a prospective study of visual-field deficits in 105 cases undergoing anterior temporal lobe resection for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (81): 985-991.

Krolak-Salmon P, Guenot M, Tiliket C, Isnard J, Sindou M, et al. (2000) Anatomy of optic nerve radiations as assessed by static perimetry and MRI after tailored temporal lobectomy. *Br J Ophthalmol* (84): 884-9.

Meyer A (1907) The connections of the occipital lobes and the present status of the cerebral visual affections. *Trans Assoc Am Physicians* (22): 7-15.

Moura L, Eskander E, Hassen et al. (2016) Anterior temporal lobectomy for older patients with mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res.* 127: 358-365.

Taoka T, Sakamoto M, Nakagawa H et al. (2008) Diffusion tensor tractography of the Meyer loop in cases of temporal lobe resection for temporal lobe epilepsy: correlation between postsurgical visual field defect and anterior limit of Meyer loop on tractography. *Am J Neuroradiol.* Aug;29(7):1329-34. doi: 10.3174/ajnr.A1101.

Van Lanen RHGJ, Hoeberigs MC, Bauer NJC, Haeren RHL, Hoogland G, Colon A, Piersma C, Dings JTA, Schijns OEMG (2018) Visual field deficits after epilepsy surgery: a new quantitative scoring method. *Acta Neurochir.* 160 (7): 1325-1336.

Door: Florian Bremm (florian4291@gmx.de), neuropsychologie^{1,3}, Philip Grewe, neuropsychologie¹, Christian Bien, neurologie¹, Marc Hendriks, neuropsychologie^{2,3}

¹Epilepsiecentrum Bethel, Bielefeld (Duitsland), ²Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Heeze/Maastricht, ³Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universiteit, Nijmegen.

Verbaal geheugen en executief functioneren voor en na epilepsiechirurgie

Neuropsychologisch onderzoek neemt een belangrijke plaats in binnen het klinisch-diagnostische proces voorafgaand aan en na epilepsiechirurgie. Preoperatief staat de vraag naar de lokalisatie van het epileptische focus en het inschatten van postoperatieve cognitieve effecten en risico's centraal. Postoperatief is het van belang om de eventuele cognitieve effecten te objectiveren. In deze bijdrage worden de resultaten van een retrospectief onderzoek beschreven naar de impact van een temporaal- en frontaalkwabresectie op cognitie.

Het resultaat van een recente meta-analyse van de effectiviteit van een neurochirurgische ingreep bij patiënten met een focale epilepsie was dat 65% van 16.000 geopereerde patiënten aanvalsvrij werd na een dergelijke ingreep (West et al., 2015). Naast aanvalsreductie is het echter voor de patiënt belangrijk dat de operatie geen cognitieve beperkingen of gedragsproblemen tot gevolg heeft. Een prechirurgisch neuropsychologisch onderzoek (NPO) draagt bij aan de hypothese over de lokalisatie van het epileptische focus én voorspelt op basis van dit onderzoek wat de cognitieve effecten van een operatie kunnen zijn (Hendriks, 2012). Ná de operatie wordt op basis van herhaling van het NPO de mogelijke cognitieve verandering van een patiënt onderzocht.

Cognitieve studies concentreren zich voornamelijk op de groep patiënten met een focale temporaalkwabepilepsie. Onderzoek toont aan dat deze patiënten beperkingen hebben ten aanzien van het werk- en het langetermijngeheugen, de visuospatiële capaciteiten, het executief functioneren, de taalvaardigheden en de intelligentie (Helmstaedter et al. 2006; Hermann et al., 2007). Na een epilepsiechirurgische ingreep presteren deze patiënten slechter bij het uitvoeren van cognitieve taken die samenhangen met het functioneren van de temporaalkwab, terwijl de prestatie bij het uitvoeren van taken die verband houden met het functioneren van de frontaalkwab verbeteren (bijvoorbeeld executief functioneren en motorische coördinatie; Helmstaedter et al., 1998).

Voor patiënten met frontaalkwabepilepsie worden prechirurgisch beperkingen van het executieve functioneren en het werkgeheugen beschreven (Patrikelis et al., 2009), maar ook het langetermijngeheugen kan aangetast zijn

(Centeno et al., 2010). Patiënten met een temporaalkwabepilepsie en patiënten met een frontaalkwabepilepsie hebben allebei cognitieve beperkingen vóór een operatie en een gedeeltelijk onduidelijke ontwikkeling ná een operatie. Daarom werden in deze studie de pre- en postoperatieve cognitieve profielen van de twee patiëntengroepen op neuropsychologische testen die het verbaal geheugen en het executief functioneren meten met elkaar vergeleken. Er werd verwacht dat, in vergelijking met patiënten met temporaalkwabepilepsie, patiënten met frontaalkwabepilepsie slechter zouden presteren op specifieke verbale geheugenfuncties, te weten werkgeheugen en de mate van ontvankelijkheid van verbale afleiding (te weten interferentiegevoeligheid en aantal perseveraties). Verder werd verwacht dat patiënten met frontaalkwabepilepsie slechter presteren dan patiënten met temporaalkwabepilepsie bij het uitvoeren van een taak die de executieve functies in kaart brengt. Er werd bovendien nagegaan wat het percentage patiënten was dat na de operatie klinisch substantieel verbeterde of verslechterde.

Studie-opzet

Er werden 303 patiënten van zestien jaar of ouder geselecteerd die in de periode tussen 2003 en 2018 opgenomen waren voor zowel het pre-chirurgische (één week voor operatie) als ook het post-chirurgische NPO (zes maanden na operatie) in het epilepsiecentrum Bethel in Bielefeld. De gegevens uit deze periode werden retrospectief geanalyseerd. Van de 303 patiënten hadden er 109 een epileptisch focus in de frontaalkwab, van wie 44% in de taal-dominante hemisfeer. 194 patiënten hadden een epileptisch focus in de temporaalkwab, van wie 46% in de taal-

dominante hemisfeer. De twee patiëntengroepen werden gematcht op basis van opleidingsniveau, duur van de epilepsie en leeftijd ten tijde van het pre-chirurgische neuropsychologisch onderzoek. Na zes maanden *follow-up* waren respectievelijk 55,1% en 72,6% van de frontaalkwab- en temporaalkwabpatiënten aanvalsvrij (Engel classificatie 1A en 1B).

Alle patiënten ondergingen pre- en postchirurgisch een uitgebreid NPO naar alle relevante cognitieve domeinen. In deze studie werden echter alleen de prestaties op de *Verbal Learning and Memory Test* (VLMT; Helmstaedter et al., 2001) en de *Delis-Kaplan Executive Function System Trail Making Test* (D-KEFS TMT; Delis et al., 2001) geanalyseerd. De VLMT is een test die verschillende componenten van het verbale geheugen meet en met de D-KEFS TMT wordt het executief functioneren van patiënten in kaart gebracht.

Resultaten

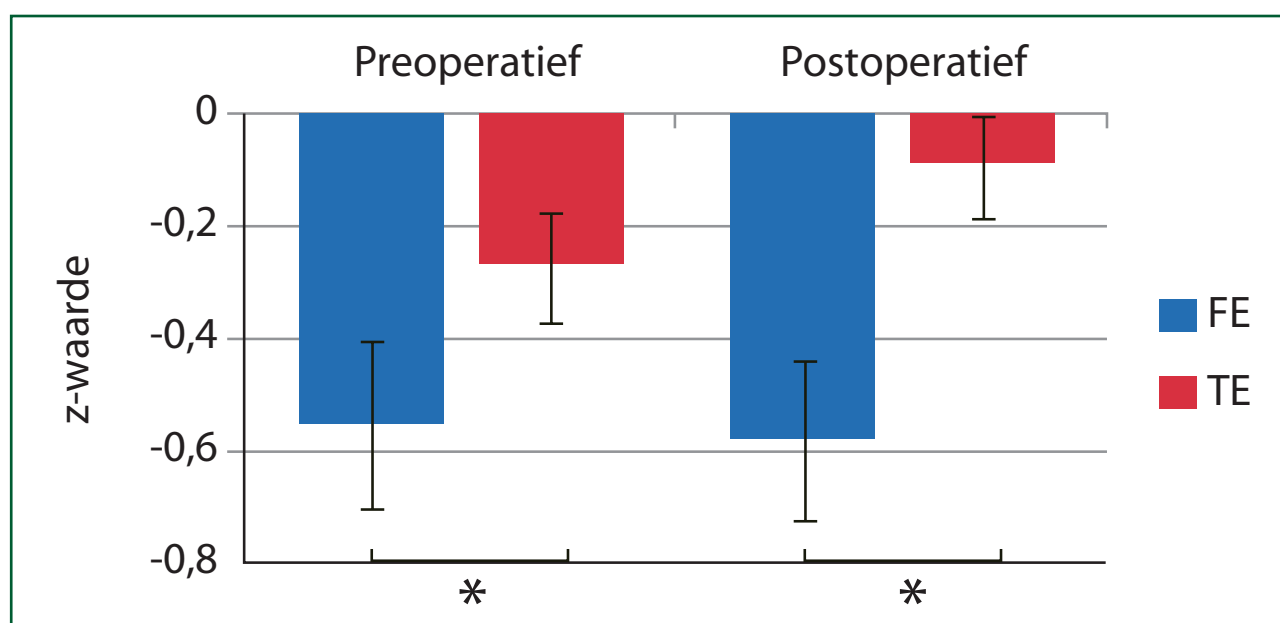
Preoperatief werden er geen significante verschillen tussen de twee patiëntengroepen gevonden op de geselecteerde maten van de VLMT. De frontaalkwabpatiënten presteerden echter slechter dan de temporaalkwabpatiënten voor wat betreft het executief functioneren (D-KEFS TMT; figuur 1). Patiënten met een epileptisch focus in de taal-dominante hemisfeer bleken meer interferentiegevoelig te zijn en een slechter verbaal langetermijngeheugen te hebben dan patiënten met een epileptisch focus in de niet taal-dominante hemisfeer (figuur 2). De lateralisatie had echter geen effect op het executief functioneren, gemeten door de DKEFS TMT. Dit resultaat was onafhankelijk van de lokalisatie van het epileptisch focus in respectievelijk de frontaal- of temporaalkwab.

Er werd postoperatief geen verschil gevonden van de afhankelijke variabelen tussen aanvalsvrije en niet-aanvalsvrije patiënten. Er waren geen verschillen tussen de frontaalkwab- en temporaalkwab-patiënten ten aanzien van de ontwikkeling van de pre- en postoperatieve scores. Bij patiënten met een taal-dominant gelokaliseerd epileptisch focus bleek echter dat na de operatie het verbale werkgeheugen en de verbale recognitie (*cued* auditieve herkenning) verslechterden, terwijl patiënten met een epileptisch focus in de niet taal-dominante hemisfeer op deze maten juist verbeterden (figuur 3). De prestaties van de patiënten met een frontaalkwabepilepsie bleven in vergelijking met de patiënten met een temporaalkwabepilepsie op de maat voor executief functioneren onveranderd zwak (zie figuur 1).

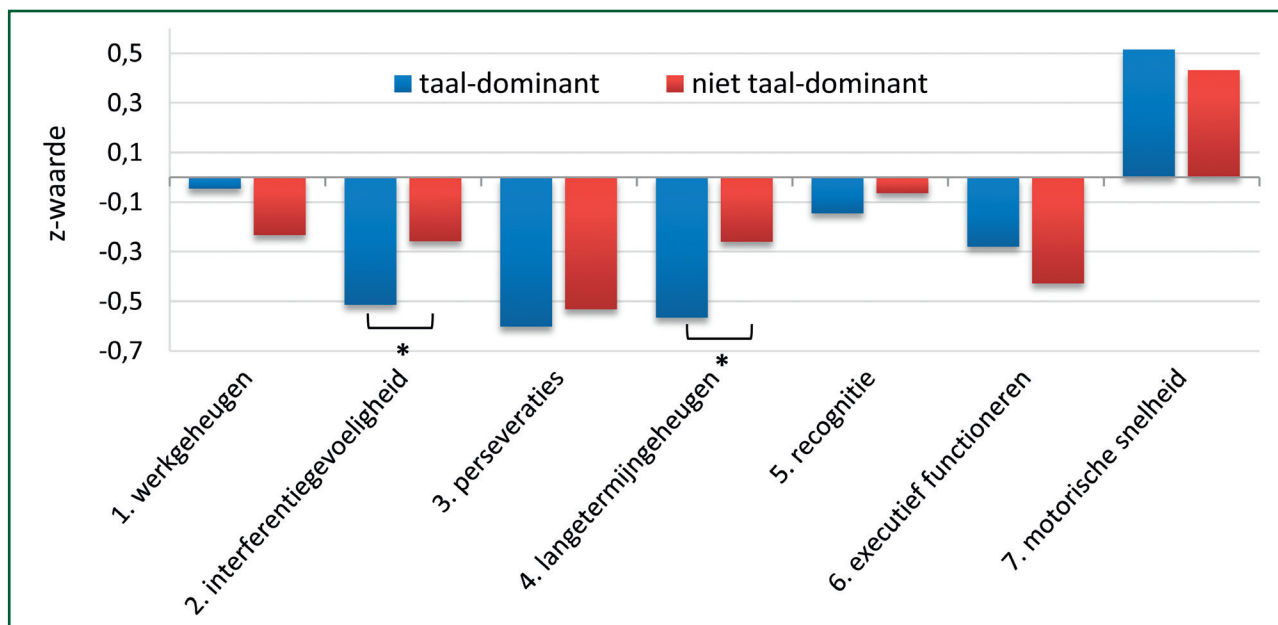
Discussie

Het doel van deze studie was om pre- en postoperatieve cognitieve verschillen tussen patiënten met frontaal- en temporaalkwabepilepsie te identificeren. De resultaten tonen aan dat patiënten met frontaalkwabepilepsie slechter presteren dan patiënten met een temporaalkwabepilepsie wat betreft hun executief functioneren. Het onderzoeken van executieve functies in het neuropsychologisch onderzoek is dan ook van diagnostische waarde voor het differentiëren tussen temporaal- en frontaalkwabepilepsiepatiënten.

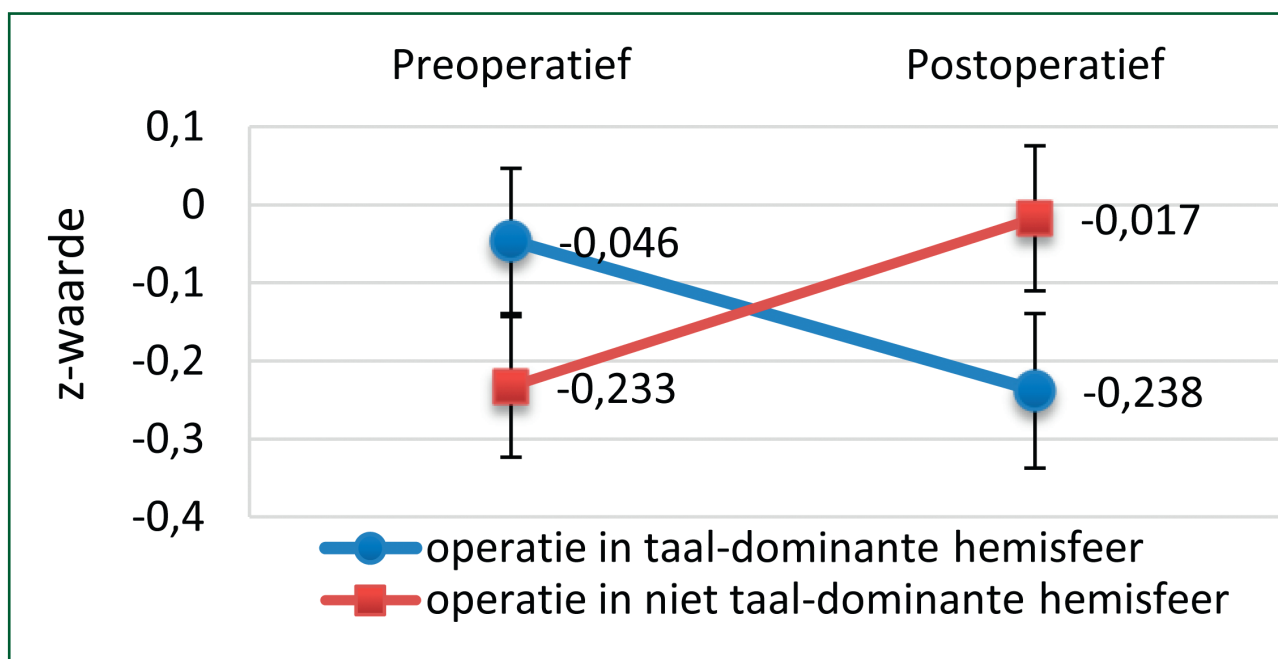
Specifieke maten van het verbaal geheugen blijken echter niet sensitief genoeg te zijn om een betrouwbaar onderscheid te maken tussen de twee patiëntengroepen. Er is geen significant verschil in prestatie voor de VLMT tussen de twee groepen. Dit geldt ook voor het verschil tussen



Figuur 1 Pre- en postoperatieve groepsverschillen op de taak voor executieve functies (DKEFS TMT). Error-balken representeren standaardafwijkingen. [FE = frontaalkwabepilepsie; TE = temporaalkwabepilepsie.]



Figuur 2 Preoperatieve verschillen tussen patiënten met taal-dominant en niet taal-dominant epileptisch focus op de variabelen van de VLMT (1-5) en de D-KEFS TMT (6-7).



Figuur 3 Pre- en postoperatief werkgeheugen in relatie tot resectiezijde.

pre- en postoperatieve verbale geheugenfuncties. Een verklaring hiervoor kan zijn dat er neurale netwerken binnen de frontale én temporale gebieden verantwoordelijk zijn voor de prestaties voor de VLMT. De spreiding van epileptische activiteit van temporale naar frontale gebieden via deze netwerken zou bij frontaalkwab-epilepsiepatiënten atypische cognitieve symptomen kunnen veroorzaken, die doorgaans geassocieerd zijn met temporaal disfunctioneren. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat de groep patiënten met een frontaalkwabepilepsie te heterogeen was ten aanzien van de lokalisatie van het epileptische focus. Het is daarom aan te raden om in de toekomst een

algemeen geldige subgroepclassificatie voor het onderzoeken van frontaalkwabepilepsiepatiënten toe te passen. Zowel voor de preoperatieve prestaties als ook voor het verschil in pre- en postoperatieve prestaties voor de VLMT lijkt de lateralisatie van het epileptische focus van groter belang te zijn dan de lokalisatie van het epileptische focus voor het verklaren van de verbale geheugentekorten. De individuele analyse (tabel 1) toont aan dat er, naast een risico op cognitieve achteruitgang na de operatie, evenzo de kans bestaat op significante verbeteringen. Dit was in het bijzonder het geval voor de frontaalkwabepilepsiepatiënten die geopereerd werden in de niet taal-dominante

	VLMT					D-KEFS TMT	
	WG	IG	PE	LTG	REC	EF	MS
FE taal-dominant							
slechter op T1 (T2)	10% (15%)	25% (18%)	35% (33%)	25% (15%)	20% (18%)	31% (38%)	14% (6%)
verandering T1→T2	25% ↓ 10% ↑	13% ↓ 35% ↑	10% ↓ 8% ↑	8% ↓ 26% ↑	17% ↓ 11% ↑	10% ↓ 14% ↑	3% ↓ 6% ↑
FE niet taal-dominant							
slechter op T1 (T2)	19% (25%)	14% (33%)	25% (18%)	14% (19%)	25% (26%)	28% (40%)	2% (3%)
verandering T1→T2	13% ↓ 13% ↑	23% ↓ 21% ↑	9% ↓ 14% ↑	21% ↓ 26% ↑	15% ↓ 4% ↑	14% ↓ 14% ↑	5% ↓ 5% ↑
TE taal-dominant							
slechter op T1 (T2)	20% (30%)	40% (42%)	36% (21%)	33% (39%)	26% (39%)	25% (14%)	6% (4%)
verandering T1→T2	26% ↓ 14% ↑	21% ↓ 23% ↑	10% ↓ 17% ↑	22% ↓ 17% ↑	23% ↓ 6% ↑	5% ↓ 12% ↑	2% ↓ 6% ↑
TE niet taal-dominant							
slechter op T1 (T2)	20% (15%)	25% (16%)	28% (31%)	23% (13%)	23% (19%)	28% (20%)	11% (4%)
verandering T1→T2	8% ↓ 30% ↑	16% ↓ 24% ↑	13% ↓ 9% ↑	13% ↓ 26% ↑	13% ↓ 20% ↑	14% ↓ 17% ↑	7% ↓ 11% ↑
FE totaal							
slechter op T1 (T2)	15% (21%)	19% (26%)	30% (25%)	19% (17%)	23% (22%)	29% (39%)	8% (4%)
verandering T1→T2	18% ↓ 12% ↑	18% ↓ 28% ↑	10% ↓ 11% ↑	15% ↓ 26% ↑	16% ↓ 7% ↑	12% ↓ 14% ↑	4% ↓ 6% ↑
TE totaal							
slechter op T1 (T2)	20% (22%)	32% (28%)	32% (26%)	28% (25%)	24% (28%)	27% (17%)	9% (4%)
verandering T1→T2	16% ↓ 23% ↑	18% ↓ 24% ↑	12% ↓ 13% ↑	17% ↓ 22% ↑	18% ↓ 14% ↑	10% ↓ 15% ↑	5% ↓ 9% ↑

Tabel 1 Percentages van pre- (T1) en postoperatieve belemmering (T2) worden weergegeven per groep en zijde van het epileptisch focus. Percentages van significante individuele veranderingen van pre- naar postoperatief onderzoek zijn aangegeven met een pijl naar beneden (verslechtering) of boven (verbetering). FE = frontaalkwabepilepsie; TE = temporaalkwabepilepsie; VLMT = Verbal Learning and Memory Tests; D-KEFS TMT = Delis-Kaplan Executive Function System Trail Making Test; WG = werkgeheugen; IG = interferentiegevoeligheid; PE = perseveraties; LTG = langetermijngeheugen; REC = recognitie; EF = executief functioneren; MS = motorische snelheid.

hemisfeer. Maar zelfs voor temporaalkwabepilepsie-patiënten bij wie de ingreep plaatsvindt in de taal-dominante hemisfeer is er kans op verbetering. Het is verder noemenswaardig dat 54 tot 81% van de patiënten met frontaalkwabepilepsie en 58 tot 75% van de patiënten met temporaalkwabepilepsie cognitief stabiel bleven na de operatie.

Conclusie

De bevindingen van deze studie tonen aan dat een epilepsiechirurgische ingreep voor patiënten met refractaire epilepsie een aanzienlijk behandelings-effect kan hebben, niet alleen voor wat betreft het reduceren van aanvallen, maar ook ten aanzien van hun cognitief functioneren. Er is daarom naar onze mening voldoende basis om samen met de patiënt en andere betrokkenen vanuit cognitieve argumenten een gedifferentieerde afweging te maken om te komen tot het besluit wel of niet te opereren.

Referenties

- Centeno M, Thompson PJ, Koeppe MJ et al. (2010) Memory in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. 91:123-132. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2010.07.017.
- Delis DC, Kaplan E, Kramer JH (2001) *Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS) examiner's manual*.

- The Psychological Corporation, San Antonio.
- Helmstaedter C, Kockelmann E (2006) Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 47:96-98.
- Helmstaedter C, Gleißner U, Zentner J et al. (1998) Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 7:681-689. doi: 10.1016/S0028-3932(97)00118-8.
- Helmstaedter C, Lendt M, Lux S (2001) VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Manual. Beltz Test GmbH, Göttingen.
- Hendriks M (2012) Cognitieve veranderingen na epilepsiechirurgie. *Epilepsie*. 3:26-30.
- Hermann B, Seidenberg M, Lee EJ et al. (2007) Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 13:12-20. doi: 10.1017/S135561770707004X.
- Patrikelis P, Angelakis E, Gatzonis S (2009) Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: A review. *Epilepsy & Behavior*. 14:19-26. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.09.013.
- West S, Nolan SJ, Cotton J et al. (2015) Surgery for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 7:1-184. doi: 10.1002/14651858.CD010541.pub2.

Epilepsie en taalproblemen

Bij patiënten met epilepsie kan een algemene cognitieve functie zoals de mentale verwerkingssnelheid aangedaan zijn, maar ook selectief één of enkele specifieke cognitieve domeinen. Zo komen er ook problemen met taal en aanverwante functies voor bij volwassenen met epilepsie. Deze taalproblemen kunnen een gevolg zijn van de epilepsie zelf, maar ook van de behandeling met anti-epileptica of het gevolg van epilepsiechirurgie. In deze bijdrage een kort overzicht van taalproblemen bij volwassen patiënten met epilepsie.

Om welke taalproblemen gaat het?

Het onderzoek naar taalproblemen heeft zich vooral beperkt tot patiënten met temporaalkwabepilepsie. Een schatting van het totaal aantal patiënten dat bij de epilepsie taalproblemen heeft is daarom niet mogelijk. Volgens de beschikbare data heeft ten minste 17% van de patiënten met epilepsie op de een of andere manier moeite met taal. Het meest voorkomend is een probleem met woordvinding, hetgeen een negatief effect heeft op de spontane spraak. Daarnaast worden ook lichte problemen bij begrijpend lezen en het beknopt onder woorden brengen van gedachten gerapporteerd (Bartha-Doering & Trinka, 2014). Een compleet beeld is moeilijk te geven omdat de meeste onderzoeken slechts een deel van de taalfuncties hebben bestudeerd. Verder vinden sommige onderzoekers wél significante verschillen tussen epilepsiepatiënten en gezonde controles, waar deze in andere onderzoeken niet significant verschillend zijn. Dit kan het gevolg zijn van populatie selectie (bij een te heterogene groep of een homogene groep zonder problemen) en van test selectie waardoor eventuele afwijkingen worden gemist.

Taalproblemen ten gevolge van de epilepsie

De hierboven genoemde taalproblemen zijn hoofdzakelijk aangetoond bij patiënten met temporaalkwabepilepsie. Er zijn duidelijke correlaties gevonden met de aanwezigheid van een afwijking aangetoond door beeldvorming. Zo is er een verband tussen slechtere woordvinding en hippocampale sclerose. Naast studies bij patiënten met een temporaal focus is er één studie bij patiënten met frontaalkwabepilepsie gedaan, die vergelijkbare problemen met woordvinding beschrijft. Ook bij patiënten met generaliseerde epilepsie kan het woordvinden aangedaan zijn (Bartha-Doering & Trinka, 2014). Bij al deze patiënten wordt de epilepsie (zij het soms ten dele) als oorzaak van het taalprobleem gezien. Hierbij dient opgemerkt te worden dat het hier zonder uitzondering cross-sectionele studies betreft, waardoor causaliteit niet te bewijzen is. Uit onderzoek met functionele MRI (fMRI) is bekend dat

bij patiënten met taalproblemen de connectiviteit binnen hun taalnetwerk is afgenomen, terwijl er geen duidelijke afname is van de activatie in één van de taalgebieden (Vlooswijk et al., 2010). Dit past goed bij het huidige concept van epilepsie als netwerkaandoening (Vlooswijk et al., 2017). Door de epilepsie kan (of wellicht: moet) het taalnetwerk zich anders organiseren. Zo is het mogelijk dat bij een vroeg optredende epilepsie vanuit de linker hemisfeer een verplaatsing optreedt van (een deel van) de taalfuncties naar de rechter hemisfeer (Balter et al., 2016). De reorganisatie van taalnetwerken als gevolg van epilepsie die op latere leeftijd optreedt kan anders zijn. Reorganisatie van taalnetwerken, waarbij een bilaterale representatie van taal ook een uitkomst kan zijn, leidt echter in alle gevallen tot minder goede scores op de testen voor taal en daarmee in meer of mindere mate tot taalproblemen (Bartha-Doering & Trinka, 2014).

Taalproblemen ten gevolge van medicatie

Cognitieve effecten als gevolg van het gebruik van anti-epileptica betreffen doorgaans de fluïde cognitieve functies, zoals aandacht en mentale snelheid (IJff & Aldenkamp, 2013). Topiramaat kan echter selectief taalproblemen veroorzaken, variërend van teruggang in de taalontwikkeling bij kinderen tot niet-vloeiende spraak met woordvindingsstoornissen bij volwassenen (Donegan et al., 2015; IJff & Aldenkamp, 2013). In een taakspecifieke fMRI-studie waarin patiënten die topiramaat gebruikten werden vergeleken met patiënten die levetiracetam gebruikten werd bij de eerste groep een verminderde activatie in de frontale en pariëtale netwerken en een afgenomen deactivatie in netwerken die normaal gesproken worden gedeactiveerd vastgesteld (Wandschneider et al., 2017). De taalproblemen bij gebruik van topiramaat zijn echter reversibel, het vervangen of staken van de behandeling leidt tot herstel van de taalfuncties.

Taalproblemen na een invasieve ingreep

Preoperatief onderzoek is gericht op het voorkomen van

neurologische uitvalsverschijnselen als gevolg van operatie. Taal is een belangrijke functie die ongeschonden dient te blijven. Afhankelijk van de voorgenomen operatie wordt naast het standaard uitgebreide neuropsychologisch onderzoek een taalspecifieke fMRI, een Wada-test of directe corticale stimulatie gebruikt om enerzijds de lateralisatie van taal en het verbale geheugen te bepalen en anderzijds de specifieke plaats van de bij taal betrokken gebieden in kaart te brengen (corticale mapping met stimulatie).

Ondanks deze procedures kunnen patiënten na de operatie last hebben van verminderde cognitieve functies, zoals verminderd verbaal geheugen en minder vloeiend taalgebruik, vooral na resecties in de linker temporaalkwab (Helmstaedter, 2013). Behalve een resectie kan ook het preoperatief invasief onderzoek, waarbij diepte-elektroden worden geïmplanteerd in de hippocampi, leiden tot achteruitgang van het verbale geheugen. In een studie waarbij bij zestien patiënten een diepte-electrode in de linker hippocampus was geïmplanteerd, ging bij 56% van de patiënten het verbale geheugen achteruit. In de controlegroep gebeurde dat slechts bij 21% (Ljung et al., 2017). Deze studie kent weliswaar methodologische tekortkomingen, zoals een retrospectieve studieopzet en daarmee een gebrek aan homogeniteit in patiëntpopulatie en follow-up, maar met het gegeven dat een diepte-electrode niet geheel schadeloos ingebracht kan worden in de hippocampus dient rekening gehouden te worden.

Conclusies

Taalproblemen, met name problemen met woordvinding en het verbaal geheugen, komen frequent voor bij patiënten met epilepsie. Soms is de oorzaak van een taalprobleem de medicamenteuze behandeling (denk aan topiramaat). Meestal is de oorzaak echter de epilepsie (of de onderliggende pathologie die de epilepsie veroorzaakt) en is het moeilijk te ontrafelen of er een samenhang is tussen de taalproblemen en de medicatie of een andere toegepaste behandeling. Bij invasieve onderzoeken en behandelingen dient steeds afgewogen te worden of het risico op cogni-

tieve stoornissen (en taalproblemen) opweegt tegen de ernst en lijdenslast ten gevolge van de epilepsie enerzijds en het risico op cognitieve verslechtering door de epilepsie zonder verdere behandeling anderzijds. Dit is bij uitstek een afweging die behandelaars in samenspraak met een patiënt kunnen maken.

Referenties

- Balter S, Lin G, Leyden KM, Paul BM, McDonald CR (2016) Neuroimaging correlates of language network impairment and reorganization in temporal lobe epilepsy. *Brain Lang.* doi:10.1016/j.bandl.2016.06.002
- Bartha-Doering L, Trinka E (2014) The interictal language profile in adult epilepsy. *Epilepsia* 55(10);1512-1525.
- Donegan, S., Dixon, P, Hemming K, Tudur-Smith C, Marson A (2015) A systematic review of placebo-controlled trials of topiramate: How useful is a multiple-indications review for evaluating the adverse events of an antiepileptic drug? *Epilepsia* 56(12);1910-1920.
- Helmstaedter C (2013) Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord.* 15(3);221-239. doi:10.1684/epd.2013.0587
- IJff DM, Aldenkamp AP (2013) Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. *Handb Clin Neurol.* 111;707-718.
- Ljung H, Nordlund A, Strandberg M, Bengzon J, Kallen K (2017) Verbal memory decline from hippocampal depth electrodes in temporal lobe surgery for epilepsy. *Epilepsia* 58(12);2143-2152.
- Vlooswijk MC, Jansen JF, Majoie HJ, Hofman PA, de Krom MC, Aldenkamp AP, Backes WH (2010) Functional connectivity and language impairment in cryptogenic localization-related epilepsy. *Neurology* 75(5);395-402.
- Vlooswijk MCG, Rouhl RPW, IJff D (2017) Epilepsie en cognitie: Meer aandacht voor epilepsie als netwerk-aandoening. *Epilepsie, periodiek voor professionals* 15(1);10-12.
- Wandschneider B, Burdett J, Townsend L, et al. (2017) Effect of topiramate and zonisamide on fmri cognitive networks. *Neurology* 88(12);1165-1171.

Nederlandse Liga tegen Epilepsie



Midwinter meeting | Sectie Wetenschappelijk Onderzoek

Neuromodulation in epilepsie

18 januari 2019

Academisch Medisch Centrum | Meibergdreef 9, Amsterdam

Registratie (gratis) en indienen van een abstract kan via email: e.a.vanvliet@uva.nl.

Functionele Transcraniële Doppler voor taallateralisatie

Functionele Transcraniële Doppler is een goede voorspeller voor typische, linkszijdige taallateralisatie en vormt daarmee een aantrekkelijk alternatief voor kostbare functionele MRI-onderzoeken en de invasieve Wada-test. In deze bijdrage een verslag van een onderzoek bij epilepsiechirurgiekandidaten voor wie met behulp van functionele Transcraniële Doppler werd vastgesteld welke hemisfeer taal dominant was.

De dominante hemisfeer is de hersenhelft waarin taal functie is gelokaliseerd. Bij de meeste mensen is dat aan de linkerkant. We spreken dan van een typische taallateralisatie. Dat geldt zowel voor rechts- als linkshandige mensen, maar bij rechtshandigen is de kans op een typische taallateralisatie groter dan bij linkshandigen. Bij patiënten met epilepsie is er vaker sprake van atypische taallateralisatie en is de relatie tussen rechtshandigheid en typische taallateralisatie minder sterk. Hier kan dus niet zonder meer worden aangenomen dat rechtshandigheid voorspellend is voor een typische taallateralisatie, met de taal functie in de linkerhemisfeer.

De Wada-test

Wanneer patiënten met medicatieresistente epilepsie een hersenoperatie ondergaan om de aanvallen te laten stoppen, mag het hersengebied dat wordt verwijderd geen taal functie bevatten. Voordat de patiënt een operatie ondergaat is het belangrijk om te weten of de te opereren hersenhelft taal functie bevat. De gouden standaard voor taallateralisatie is de Wada-test. Bij deze test wordt tijdens een cerebrale angiografie een kortwerkend anestheticum in de halsslagader geïnjecteerd, zodat de functies van de contralaterale hemisfeer kunnen worden getest. Als er na injectie van het anestheticum in de rechter halsslagader geen afasie ontstaat, dan kan worden geconcludeerd dat de taal functie volledig afhankelijk is van de linker hersenhelft. De Wada-test is een invasief onderzoek dat ziekenhuisopname vergt waar meerdere disciplines bij betrokken zijn (radioloog, neuroloog, neuropsycholoog) met een (klein) risico op het ontstaan van complicaties, zoals cerebrale ischemie of een slagaderlijke bloeding in het bovenbeen.

Wat is het alternatief?

Een veelgebruikt alternatief voor de Wada-test is functionele MRI (fMRI). Bij dat onderzoek wordt een hersenscan gemaakt terwijl de patiënt taaltaken uitvoert (bijvoorbeeld werkwoorden bedenken) wanneer hij of zij in de scanner ligt. Bij een typische taallateralisatie is er sprake van acti-

vatie van gebieden links-frontaal (Broca) en links-temporaal (Wernicke). Voor typische taallateralisatie werd een concordantie gevonden in 91% en voor atypische taallateralisatie 71% (Rutten, 2002). Voor het slagen van fMRI is het belangrijk dat de patiënt de instructies goed begrijpt en gedurende de scan stil blijft liggen. Dit kan een probleem zijn voor kinderen of mensen met een verstandelijke beperking.

Bij functioneel Transcraniële Doppler onderzoek (fTCD) worden de stroomsnelheden van de twee grote hersenslagaders (arteria cerebri media links en rechts) gemeten tijdens het uitvoeren van een taaltask (zoals woorden in stilte opsommen). De hersengebieden die actief worden bij taaltaken vragen meer bloed en als gevolg daarvan neemt de bloedstroom in de verzorgende hersenslagader toe. Dus als fTCD een grotere toename meet in de arteria cerebri media links ten opzichte van rechts ten tijde van het uitvoeren van taaltaken, kan een typische taallateralisatie worden verondersteld. Eerder onderzoek bij patiënten met een temporaalkwabepilepsie toont een goede correlatie tussen de Wada-test en fTCD met een correlatiecoëfficiënt van 78% voor de lateralisatie-indices (Knake, 2003). Er zijn geen vergelijkende onderzoeken van fTCD met fMRI bij patiënten met epilepsie.

Ten opzichte van de Wada-test en fMRI heeft fTCD een aantal praktische voordelen. Het onderzoek kan poliklinisch worden uitgevoerd en vergt weinig personeel. De patiënt hoeft ook niet stil te liggen en de meetopstelling is verplaatsbaar. Daarnaast is fTCD relatief goedkoop.

Het onderzoek

Er werd een vergelijkend onderzoek uitgevoerd bij 36 patiënten (leeftijd 9 – 55 jaar) die kandidaat waren voor een operatie. De patiënten kregen zowel een fTCD- als een fMRI-onderzoek. Voor het fTCD-onderzoek werden twee *transducer probes* geplaatst op het temporale botvenster, zodat met een Doppler-apparaat de bloedstroom van de

arteria cerebri media beiderzijds gemeten kan worden. De patiënt zit achter een computerscherm en voert taaltaken uit waarbij periodes van rust (30 seconden) worden afgewisseld met periodes waarin hij of zij in stilte woorden genereert (15 seconden). De woorden moeten beginnen met de letter die gedurende tweeëneenhalve seconden zichtbaar is op het computerscherm direct na de rustperiode. Na het in stilte genereren van woorden zegt de patiënt een aantal van de woorden hardop. Een dergelijke trial duurt een minuut. Er worden twintig trials uitgevoerd met telkens een andere letter. Aan het begin van de trial wordt tijdens de rustperiode een blauw scherm getoond en wordt aan de patiënt gevraagd te denken aan de sterrenhemel. Vervolgens wordt het verschil in bloedstroom van beide hemisferen gedurende de taalkaak uitgedrukt als de lateralisatie index met bijbehorende standaarddeviatie (Deppe et al, 2004). Een positieve index betekent dat de linker hemisfeer een grotere bloedstroom heeft en een negatieve index betekent dat de rechter hemisfeer een grotere bloedstroom heeft tijdens het uitvoeren van de taaltaken. Een voorbeeld hiervan is weergegeven in figuur 1. Typische taallateralisatie voor fTCD is gedefinieerd als een positieve lateralisatie index die groter is dan tweemaal de standaarddeviatie.

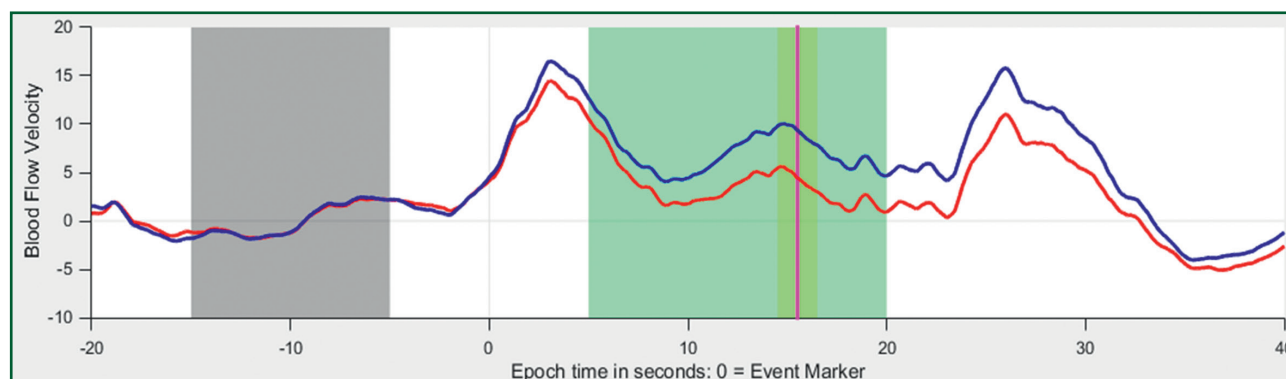
Vervolgens werden de resultaten van fTCD vergeleken met de resultaten van het fMRI-onderzoek, dat volgens standaard klinische procedures werd uitgevoerd. fMRI-activatie van Broca en Wernicke links wordt beschouwd als typische taallateralisatie. Bilaterale of rechtszijdige activatie wordt beschouwd als atypisch. Van de patiënten met een typische (linkszijdige) taallateralisatie volgens het fMRI-onderzoek (n = 30) vertoonden 25 een overeenkomend resultaat van het fTCD-onderzoek.

Er zijn dus vijf patiënten met typische taallateralisatie vol-

gens fMRI die een atypische taallateralisatie hebben met fTCD. Alle patiënten met een atypische taallateralisatie volgens het fMRI-onderzoek (n = 6) vertoonden ook een atypische taallateralisatie als resultaat van het fTCD-onderzoek. Hieruit kan worden afgeleid dat voor typische taallateralisatie fTCD een sensitiviteit heeft van $25/30 = 83\%$, een positief voorspellende waarde heeft van $25/25 = 100\%$ en negatief voorspellende waarde van $5/11 = 45\%$.

Discussie

De resultaten van fTCD voor taallateralisatie in deze populatie van kandidaten voor epilepsiechirurgie zijn veelbelovend. In dit kleine cohort is fTCD een goede voorspeller gebleken voor een typische (linkszijdige) taallateralisatie. Voor de klinische praktijk zou dat kunnen betekenen dat, als de vraag zich beperkt tot het vaststellen van taallateralisatie, er een keuze gemaakt kan worden tussen fMRI en fTCD. Als fTCD typische taallateralisatie toont dient bij een operatie in de linker hemisfeer rekening te worden gehouden met de aanwezigheid van taalfunctie en zullen er voorzorgsmaatregelen getroffen worden om de taalgebieden niet te beschadigen. Dit kan door testen te doen met elektrodegrids die direct op de hersenschors liggen (subdurale grids) of de hersenoperatie wakker uit te voeren met continu testen van de taalfunctie. Wanneer fTCD atypische taallateralisatie laat zien lijkt het verstandig om dit te bevestigen met een of meer andere onderzoeken zoals fMRI en de Wada-test. Opgemerkt dient te worden dat bij sommige patiënten die in aanmerking komen voor een hersenoperatie ook de geheugenfuncties per hersenhelft dienen te worden onderzocht. fTCD is hier niet geschikt voor en vooralsnog kan dat alleen betrouwbaar worden gedaan met de Wada-test. De toekomst zal moeten uitwijzen in welke gevallen fTCD het fMRI-onderzoek kan vervangen voor taallateralisatie waarbij rekening



Figuur 1 Gemiddelde genormaliseerde bloedstroom van de arteria cerebri media rechts (rood) en links (blauw) tijdens de trials waarbij rust wordt afgewisseld met uitvoeren van een taalkaak. $T = 0$ sec is het moment waarop de letter op het beeldscherm wordt aangeboden. In de periode ervoor [-20, 0 sec] is er stilte waarbij de periode van [-15, -5 sec] gedefinieerd is als 'baseline' (grijs). Het interval [5, 20 sec] is gedefiniëerd als period of interest (groen) en hierin genereert de patiënt in stilte de woorden. De software bepaalt automatisch de maximale lateralisatie-index (inclusief standaardafwijking) met bijbehorende latentie. De analyse bij deze patiënt toont op $T = 15,51$ sec een positieve lateralisatie index van 4.74 (standaarddeviatie 0.46) wijzend op typische (linkszijdige) taallateralisatie.

gehouden kan worden met meer variabelen zoals rechts- of linkshandigheid, aanvalssemiologie en het vermoedelijke focus van de aanvallen. Daarnaast zal moeten blijken of fTCD in staat is om lateralisatie van andere cognitieve domeinen (bijvoorbeeld geheugen) in kaart te brengen.

Referenties

Deppe M, Ringelstein EB, Knecht S (2004) The investigation of functional brain lateralization by transcranial Doppler sonography. *Neuroimage* Mar;21(3):1124-46.

Knake S, Haag A, Hamer HM, Dittmer C, Bien S, Oertel WH, Rosenow F (2003) Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada-test. *Neuroimage* Jul;19(3):1228-32.

Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Alpherts WC, van Veelen CW (2002) fMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada-test. *Neuroimage* Sep;17(1):447-60.

Door: Rob Rouhl (r.rouhl@mumc.nl), neurologie; Frédéric Schaper, neurologie en neurochirurgie; Linda Ackermans, neurochirurgie; Mariëlle Vlooswijk, neurologie; Vivianne van Kranen-Mastenbroek, klinische neurofysiologie; Louis Wagner en Albert Colon, neurologie; Yasin Temel, neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht en Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, Heeze/Maastricht

Gevolgen van diepe hersenstimulatie van de voorste thalamuskern bij epilepsie: focus op bijwerkingen

Diepe hersenstimulatie is één van de mogelijke behandelingen voor patiënten met medicatie-resistente epilepsie en zorgt bij een aanzienlijk deel van deze patiënten voor vermindering van aanvallen. Er komen echter ook bijwerkingen voor. In deze bijdrage wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen en de betekenis van deze bijwerkingen in de klinische praktijk.

Diepe hersenstimulatie (DBS) wordt sinds 2011 in Nederland toegepast als behandelmethode bij medicatie-resistente epilepsie, vooral bij patiënten bij wie er geen mogelijkheid is om de epileptogene zone neurochirurgisch te verwijderen. Sindsdien zijn er enkele tientallen patiënten behandeld, met doorgaans een gunstig effect op de aanvalsfrequentie (Rouhl et al., 2014). De toepassing van DBS bij epilepsiepatiënten in Nederland is gebaseerd op de SANTE-studie.

Klinische trial

De SANTE-studie is het enige dubbelblinde gerandomiseerde klinisch onderzoek naar de effecten en veiligheid van DBS-behandeling bij epilepsie waarvan tot op heden de gegevens van zijn gepubliceerd (Fisher et al., 2010). 110 patiënten met medicatie-resistente epilepsie, met ten minste zes aanvallen per maand, kregen DBS-elektroden geïmplantéerd en na een maand startte óf 1) de behande-

ling met een vaststaand stimulatieschema of 2) geen stimulatie, waarbij patiënten niet op de hoogte waren van het al dan niet starten van de stimulatie. Na drie maanden (blinde) behandeling was de aanvalsfrequentie in de gestimuleerde groep met 40,4% gedaald, waar deze in de groep die geen stimulatie kreeg met 14,5% was afgenomen, een significant verschil. Na deze drie maanden werd de blinding opgeheven en kregen alle patiënten stimulatie. Na vijftientig maanden was hierop de aanvalsfrequentie met 56% gedaald en na vijf jaar tot 69%, waarbij na vijf jaar 68% van de patiënten een aanvalsreductie van 50% of meer had. Ondanks deze netto goede resultaten nam bij enkele patiënten de aanvalsfrequentie echter toe in plaats van af (Salanova et al., 2015).

Aan de implantatie van de elektroden, verlengkabel en stimulator zijn mogelijke complicaties verbonden. Zo kreeg in de SANTE-studie 12,7% van de patiënten een infectie

van het geïmplanteerde materiaal en 4,5% een bloeding (als bevinding bij beeldvorming, zonder klinische verschijnselen) (Fisher et al., 2010). Daarnaast komen in de klinische praktijk ook kabel- of leadbreuken voor, naast pijn ter hoogte van het geïmplanteerde materiaal. Er werden ook in het verdere verloop van de studie veel *adverse events* gerapporteerd variërend van een verkoudheid tot hoofdpijn en/of duizeligheid. Bij veel van deze klachten was het echter niet duidelijk in hoeverre deze daadwerkelijk met DBS, het materiaal of de stimulatie zelf te maken hebben. Hierna worden alleen de klachten besproken die gedurende de geblindeerde fase en in de lange termijn *follow-up*-studie significant vaker voorkwamen in de stimulatiegroep.

Bijwerkingen

In de geblindeerde fase kregen acht van de 54 gestimuleerde patiënten een depressie tegen slechts één van de 55 niet-gestimuleerde patiënten. Van de acht patiënten hadden er zeven reeds eerder een depressie gehad en drie slikten nog antidepressiva bij inclusie in de studie. Bij vier van de acht patiënten was er een spontane verbetering (Fisher et al., 2010). Gedurende de langere *follow-up* van ongeveer vijf jaar had uiteindelijk 37,3% van de gevolgde patiënten een depressieve episode. Van deze groep had 67% echter al ooit eerder een depressieve episode gehad. Slechts bij drie patiënten werd door de behandelaars de depressie geweten aan de DBS (Salanova et al., 2015). Over de gehele groep verbeteren de stemmingsklachten echter, ook angst- en spanningsgevoelens nemen af (Salanova et al., 2015). Er wordt in relatie met DBS vooral geklaagd over geheugenproblemen. Zeven van de 54 gestimuleerde patiënten klaagden over het geheugen, terwijl slechts één van de 55 van de niet-gestimuleerde patiënten hierover klaagde. Opvallenderwijs tonen neuropsychologische test scores geen verschillen. Bij alle patiënten zijn de klachten spontaan afgenomen na uiterlijk anderhalf jaar (Fisher et al., 2010). Bij de *follow-up* na vijf jaar klaagden 30 patiënten over het geheugen, waarbij bij 50% al eerder geheugenstoornissen bekend waren (voor aanvang van DBS). Bij ongeveer een derde van de patiënten werden de geheugenklachten middels neuropsychologisch onderzoek geobjectiveerd. Er was geen verband tussen stimulatieparameters of aanvalscontrole en de geheugenstoornissen in deze patiënten. Over de gehele groep genomen verbeteren de (overige) cognitieve functies echter en zijn vooral de scores op aandacht en executief functioneren na vijf jaar significant verbeterd (Salanova et al., 2015).

Kritische beschouwing

Er kleven ook bezwaren aan de interpretatie van de bijwerkingen uit de SANTE-resultaten. Ondanks de lange *follow-up* (tot vijf jaar) en de systematische controle van de pati-

enten in deze trial zijn de resultaten met betrekking tot frequentie van bijwerkingen niet betrouwbaar. Gedurende de lange *follow-up* zijn veel patiënten gestopt met de studie en/of met de behandeling met DBS (30 van de 105). De reden hiervoor (behoudens voor de vijf overleden patiënten als gevolg van verdrinking, suicide, SUDEP, leverkanker en een hartritmestoornis) wordt niet vermeld. Het blijft daardoor onduidelijk of patiënten zijn gestopt vanwege gebrek aan effect op de aanvallen of vanwege te veel of te ernstige bijwerkingen. Omdat het een grote groep betreft (25 van de 105) met mogelijke bijwerkingen die niet zijn meegenomen in de analyses kan het positieve beeld dat de auteurs schetsen over stemmingsstoornissen en geheugenstoornissen behoorlijk (in positieve zin) vertekend zijn.

Bovendien wordt er in eerdere en latere gepubliceerde *case series* over DBS bij epilepsie, die met name over het effect op aanvallen gaan, slechts sporadisch melding gemaakt van bijwerkingen bij één of enkele patiënten, zodat het vaak louter casuïstische mededelingen zijn. Buiten de SANTE-trial is er daarom geen systematisch overzicht te geven van de frequentie van bijwerkingen bij met DBS behandelde epilepsiepatiënten. De gerapporteerde bijwerkingen in deze publicaties zijn, naast de hierboven reeds genoemde bijwerkingen, lethargie (Andrade et al., 2006), toegenomen prikkelbaarheid (Graves & Fisher, 2005) en paranoïde ideeën (Osorio et al., 2007).

Daarnaast werden er in een studie van acht opeenvolgende patiënten die met polysomnografie onderzocht werden, wekreacties gevonden die afhankelijk waren van de sterkte van de stimulatie. Bij hogere voltages kwamen meer wekreacties voor en wanneer bij patiënten met stemmings- en geheugenklachten de stimulatie werd verminderd, daalde de frequentie van wekreacties en verbeterde daarop ook hun stemmings- en geheugenklachten (Voges et al., 2015). Hiermee is natuurlijk niet bewezen dat verstoring van de slaap door de wekreacties deze klachten veroorzaakt, maar het is wel een mogelijk en plausibel mechanisme.

Eigen ervaringen

In onze eigen ervaring met 30 patiënten bij wie DBS werd toegepast komen de hierboven genoemde bijwerkingen regelmatig voor, met name prikkelbaarheid, psychotische klachten (en psychose), depressie, geheugenklachten en somberheidsgevoelens. Aanvankelijk wordt in de behandeling (na controle van lokalisatie van de elektrode door de neurochirurg) de stimulatie aangepast, hetgeen betekent dat het voltage wordt verlaagd. Een andere optie is om de gestimuleerde contactpunten anders te kiezen (iedere elektrode (links en rechts) heeft vier verschillende contactpunten waarmee gestimuleerd kan worden), hetzij monopolaire, hetzij bipolaire (stimulatie van het ene naar het an-

dere contactpunt). Bij de meerderheid van de patiënten leidde dit tot vermindering of verdwijnen van de bijwerkingen, maar niet bij alle patiënten. Uiteindelijk werd als gevolg van de bijwerkingen bij drie patiënten de behandeling met DBS gestaakt.

Tot slot

DBS bij epilepsie is een van de nieuwe mogelijke behandelmethoden. Er dient echter meer, en met name meer systematisch, onderzoek gedaan te worden naar (mogelijke) bijwerkingen. Een systematische rapportage en follow-up van alle met DBS behandelde patiënten in Nederland zal een eerste stap in de goede richting zijn¹.

Referenties

Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C, Hodaie M, Sarkissian S, Lozano AM, Wennberg RA (2006) Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology*, 66(10), 1571-1573.
Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R et

al. (2010) Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51(5), 899-908.

Graves NM, Fisher RS (2005) Neurostimulation for epilepsy, including a pilot study of anterior nucleus stimulation. *Clin Neurosurg*, 52, 127-134.

Osorio I, Overman J, Giftakis J, Wilkinson SB (2007) High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. *Epilepsia*, 48(8), 1561-1571.

Rouhl, RPW, Wagner GL, Temel Y (2014) Diepe hersenstimulatie bij epilepsie. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 12(4), 18-21.

Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM et al., Sante Study Group (2015) Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*, 84(10), 1017-1025.

Voges BR, Schmitt FC, Hamel W, House PM, Kluge C, Moll CK, Stodieck SR (2015) Deep brain stimulation of anterior nucleus thalami disrupts sleep in epilepsy patients. *Epilepsia*, 56(8), e99-e103.

¹Epilepsiebehandelaars in Nederland die DBS aanbieden vormen samen de Nederlandse Werkgroep voor DBS bij epilepsie. In deze werkgroep kan zo kennis en expertise, ook over bijwerkingen, worden gedeeld.

Door: Martin Boer (boer@epilepsiefonds.nl), Epilepsiefonds, Houten.

Wat levert epilepsieonderzoek op: resultaten en verwachtingen

In 2018 bestaat het Epilepsiefonds 125 jaar. Op 1 november 2018 heeft de Commissaris van de Koning in het kader van dit jubileum het predicaat 'Koninklijk' aan het fonds uitgereikt. In het maartnummer van *Epilepsie* is ingegaan op de vroege geschiedenis van het fonds. De inkomsten werden aanvankelijk gebruikt om een deel van de verpleegkosten te betalen van mensen met epilepsie die in Meer en Bosch (nu SEIN Heemstede) waren opgenomen. Sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw financiert het Epilepsiefonds wetenschappelijk onderzoek, hetgeen in het licht van het 125-jarig bestaan een vrij nieuwe activiteit is.

Inmiddels is er € 22 miljoen aan onderzoek besteed en zijn 170 studies uitgevoerd. Omdat het Epilepsiefonds ook samenwerkt met andere financiers is het werkelijk beste bedrag hoger: het zal rond de € 30 miljoen liggen. De kosten van de leerstoelen die zijn opgericht, zijn daar niet in meegenomen.

Het Epilepsiefonds laat zich bij de keuze van de te subsidiëren onderzoeken adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR beoordeelt onderzoeken onder

meer op relevantie voor de patiënt en haalbaarheid. Het oordeel van externe referenten en een panel van ervaringsdeskundigen maakt onderdeel uit van de selectieprocedure. Alleen epilepsieonderzoek dat een positief oordeel krijgt van de Wetenschappelijke Adviesraad wordt door het fonds gesubsidieerd.

Wat heeft het wetenschappelijk onderzoek opgeleverd voor mensen met epilepsie? In deze bijdrage wil ik op die vraag ingaan. Ik heb daartoe advies gevraagd aan prof. dr.

Oebo Brouwer, voormalig voorzitter van de Wetenschappelijke Adviesraad van het Epilepsiefonds en prof. dr. Fernando Lopes da Silva, die een breed tijdvak aan epilepsieonderzoek kan overzien.

Epilepsiechirurgie

Een operatie is de enige behandeloptie die op dit moment zicht op genezing biedt. Een operatie is niet voor iedereen, maar wel voor steeds meer patiënten een optie. Op dit vlak zijn grote vorderingen gemaakt. De weg naar een operatie is verkort en de resultaten zijn sterk verbeterd, waardoor epilepsiechirurgie steeds vaker een behandeloptie is geworden waar vooral kinderen van profiteren. Inmiddels worden jaarlijks 65 kinderen geopereerd. Het Epilepsiefonds heeft onder andere subsidies verleend aan onderzoek om het traject naar een operatie te verkorten, aan onderzoek om het hersengebied dat verwijderd moet worden teneinde aanvalsvrijheid te bereiken beter in kaart te brengen en aan fundamenteel onderzoek naar het hersenweefsel van geopereerde patiënten om basale mechanismen van het ontstaan en verloop van epilepsie te achterhalen.

Verloop van kinderepilepsie

Het Zuid-Hollands Kinderepilepsieonderzoek, dat eind jaren negentig werd afgerond, leverde belangrijke inzichten op over het verloop van verschillende vormen van epilepsie en epilepsiesyndromen bij kinderen. In dit onderzoek werd ook aandacht besteed aan de vraag wanneer kinderen te behandelen met anti-epileptica en wanneer met anti-epileptica kan worden gestopt.

Geneesmiddelonderzoek

Geneesmiddelonderzoek heeft geleid tot een beter begrip van de wijze waarop medicijnen werken. Er is met name onderzoek gefinancierd naar indicaties die niet interessant zijn voor de farmaceutische industrie, bijvoorbeeld omdat het om relatief kleine patiëntengroepen gaat of om middelen waarop het patent verlopen is. Dit heeft onder meer geleid tot het beschikbaar komen van midazolam als nieuw en gemakkelijker toepasbaar middel om aanvallen te couperen. Er is inmiddels een bedrijf dat midazolam in productie gaat nemen. Zo is ook de stof rapamycine onderzocht die mogelijk een nieuw aangrijpingspunt biedt voor de behandeling van epilepsie en clobazam bij de behandeling van ESES.

Diagnostiek

Er zijn verbeteringen in diagnostiek gerealiseerd, zoals MRI en recent ook functionele MRI (fMRI). Door de combinatie van beeldvormende technieken kan er eerder een diagnose worden gesteld en dus ook eerder worden behandeld. Het blijft ontzettend moeilijk om door de schedel heen te kijken, maar er worden nog steeds nieuwe methoden ontwik-

keld. Boeiend is dat deze technieken nu ook als behandeloptie worden onderzocht, zoals het EEG.

Cognitie

Er is meer kennis gekomen over de invloed van epilepsie en anti-epileptica op cognitie en het ontstaan en voorkomen van leerproblemen. Zowel het verloop van de epilepsie als het gebruik van anti-epileptica hebben invloed. De zoektocht naar de cognitieve aspecten van epilepsie heeft ook inzichten opgeleverd over de wijze waarop de hersenen als netwerk functioneren en waarom de hersenen als gevolg van epileptische aanvallen soms niet meer functioneren.

Fundamenteel onderzoek

Er is meer bekend over de vraag waarom 30% van de patiënten niet reageert op behandeling. Fundamenteel onderzoek heeft veel kennis opgeleverd over de onderliggende mechanismen. Er wordt steeds meer duidelijk over de rol die specifieke stoffen spelen bij de epileptogenese en het ontstaan van aanvallen en over de rol hierbij van ontstekingsprocessen.

Optimaliseren van therapie

Het is nog steeds zo dat ondanks alle nieuwe anti-epileptica die vanaf de jaren negentig van de vorige eeuw beschikbaar zijn gekomen, het percentage mensen dat met medicijnen aanvalsvrij wordt niet boven de 70% komt. We weten wel beter hoe de bestaande middelen zo optimaal mogelijk ingezet kunnen worden. Zo kan er per patiënt worden afgestemd wat een goede balans is tussen effectiviteit en bijwerkingen van de medicatie.

Europees Register Epilepsie en Zwangerschap

Dankzij het Europees Register Epilepsie en Zwangerschap (EURAP) zijn de risico's van anti-epileptica voor zwangere vrouwen in kaart gebracht. Dit heeft geleid tot betere adviezen over welke medicijnen tijdens de zwangerschap wel en niet gebruikt kunnen worden. Het register is enkele jaren geleden overgenomen door het bureau LAREB en vrouwen met epilepsie die zwanger zijn kunnen zich nog steeds aanmelden.

SUDEP

Er zijn aanknopingspunten gevonden voor het ontstaan van SUDEP en er is beter in kaart gebracht welke mensen met epilepsie een verhoogd risico hebben op vroegtijdig overlijden. Daarnaast is door een groot epilepsieconsortium aanvalsdetectieapparatuur ontwikkeld die met meer precisie nachtelijke aanvallen detecteert. Nachtelijke aanvallen zijn een risicofactor voor SUDEP. De NightWatch, het detectieapparaat dat door het consortium samen met een bedrijf is ontwikkeld, is inmiddels op de markt gebracht.

Hersennetwerken

Het is waarschijnlijk nog te vroeg om al van resultaten te kunnen spreken, maar er zijn meerdere onderzoeksgroepen bezig te ontdekken hoe de hersenen als netwerk functioneren, hoe epilepsie daar invloed op heeft en hoe dat netwerk op zijn beurt weer invloed uitoefent op de epilepsie. Dit wordt een spannende ontwikkeling voor de komende jaren. Veel van het onderzoek is gericht op verbetering van diagnostiek en daarmee op een zo vroeg mogelijke en snellere behandeling. Voor de komende jaren zullen de volgende onderzoeksgebieden belangrijk zijn: neuromodulatie, epilepsiechirurgie, aanvalsdetectie, het voorkomen van SUDEP, hersennetwerken. De techniek om uit bloed- of huidcellen neuronen op te kweken heeft al veel aandacht in de media gekregen, maar zal ook in de onderzoeksweld de nodige doorbraken leveren. Ook verwacht ik veel van onderzoek naar het immuunsysteem in relatie tot epilepsie.

De Richtlijn Epilepsie

Door de introductie van de *evidence-based* richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie is de zorg voor epilepsie over de gehele linie verbeterd. Op het moment is de epilepsierichtlijn een voorbeeld voor het hele zorgveld, het is een prachtige *web-based* toepassing die toegankelijk is voor iedereen. De richtlijn bevat een schat aan actuele kennis die jaarlijks up-to-date gehouden wordt. Het Epilepsiefonds ondersteunt deze ontwikkeling met de inzet van een van onze medewerkers.

Epilepsiefonds als speler in het veld

De hier genoemde onderzoeken zijn niet exclusief maar wel mede dankzij het Epilepsiefonds uitgevoerd. In het onderzoeksveld is het Epilepsiefonds de enige organisatie die structureel bijdraagt aan epilepsieonderzoek. Naast onderzoeksprojecten heeft het Epilepsiefonds geïnvesteerd in het instellen en in stand houden van leerstoelen met ook weer als doel de onderzoeks-infrastructuur te versterken. De leerstoel van Prof. dr. Bert Aldenkamp is de langst lopende leerstoel (ingesteld in 2001). Die leerstoel heeft veel gebracht op het gebied van cognitie en heeft ook veel betekend voor de samenwerking tussen Kempenhaeghe en het MUMC+. De leerstoel van prof. dr. Eleonora Aronica heeft meer inzicht in de ontstaansmechanismen van epilepsie gebracht.

Alle bereikte resultaten zijn *work in progress*. Nergens kunnen we zeggen dat we er al zijn, maar we zijn op weg en hebben goede resultaten geboekt. Er moet nog veel gebeuren en er zal nog veel geld voor onderzoek nodig zijn. Dat kan het Epilepsiefonds zeker niet alleen en daarom is in de laatste jaren ook samenwerking gezocht en gevonden met andere onderzoeksfinanciers zoals ZonMw en de top-

sector Life Sciences & Health (HealthHolland). Dat heeft geleid tot gezamenlijke programma's en projecten. Daardoor komt er meer geld voor epilepsieonderzoek beschikbaar. In projecten met HealthHolland wordt ook samengewerkt met het bedrijfsleven. In de regio Eindhoven zien we dat Philips samenwerkt met de Technische Universiteit Eindhoven (TU/e) en Kempenhaeghe op het onderwerp neuromodulatie. Samenwerking met het bedrijfsleven betekent sneller zicht op producten voor mensen met epilepsie.

Het Epilepsiefonds heeft geen speerpunten voor epilepsieonderzoek omdat dat te beperkend zou werken en ook de samenwerking met andere onderzoeksfinanciers bemoeilijkt. Het Epilepsiefonds investeert wel in onderzoeks-infrastructuur. Zo is er in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) een veel bredere basis voor epilepsieonderzoek gekomen; het UMCU heeft kinderepilepsie als speerpunt gekozen. Ook de samenwerking tussen Kempenhaeghe en het MUMC+ in het Academisch Centrum voor Epileptologie (ACE) heeft ertoe geleid dat epilepsie bij het MUMC+ een onderzoeks-speerpunt is.

Een ontwikkeling die nog niet is genoemd maar zeker voor de komende jaren veelbelovend is, is de interactie tussen de traditionele onderzoeksgroepen die zich met epilepsieonderzoek bezighouden en fundamenteel wetenschappelijk onderzoekers, zoals (bio)chemici, technici, wiskundigen en mensen uit het bedrijfsleven. SEIN heeft een nauwe samenwerking met het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) op het gebied van paroxysmale aandoeningen: epilepsie, migraine, syncope en slaap. Het UMCU werkt samen met de TU Twente, Kempenhaeghe werkt samen met de TU/e, het VU Medisch Centrum en de TU Delft. Ik geloof dat dit soort samenwerkingen heel vruchtbaar gaan zijn. Er gebeurt heel veel op het gebied van techniek en er zijn veel technici die dit graag vertaald zien in producten voor patiënten. Deze samenwerkingen kunnen daarbij een grote rol spelen.

Tot slot

Zoals hierboven al gezegd, is er veel bereikt in de afgelopen jaren, maar er moet ook nog veel gebeuren. Helaas kunnen we niet zeggen dat als er een groot geldbedrag beschikbaar komt, epilepsie binnen een bepaalde tijd zal zijn opgelost. Er moet nog veel worden ontdekt en geleerd. Geld voor onderzoek is daarbij van groot belang. Het Epilepsiefonds draagt daarin bij en zal dit blijven doen, samen met bekende en nieuwe partners. We leven in een tijd waarin veel mogelijk is. Samen met andere partijen kunnen we met epilepsieonderzoekers nu grote stappen zetten om genezing en preventie dichterbij te brengen.

Flyer thuishesten bij aanvallen

De gouden standaard voor het stellen van een diagnose epilepsie of psychogene niet-epileptische aanvallen is het zien van een representatieve aanval tijdens een video-EEG-registratie. In veel gevallen blijkt het registreren van een aanval tijdens een video-EEG-registratie niet mogelijk, bijvoorbeeld vanwege een lage aanvalsfrequentie. Daarom hebben thuisvideo's vaak een cruciale rol als aanvulling op een anamnese, hetero-anamnese en interictaal EEG bij het vaststellen van de juiste diagnose. Helaas blijkt in de praktijk de kwaliteit van de thuisvideo vaak matig, waardoor beoordeling van de aanval moeilijk blijft. Veel voor-

komende oorzaken zijn praktisch van aard zoals het onvolledig in beeld brengen van de patiënt, onvoldoende verlichting, een overmaat aan achtergrondgeluiden, onvoldoende interactie met de patiënt. Deze flyer beoogt de kwaliteit van deze thuisvideo's te vergroten door eenvoudige instructies over de opname aan de filmer, meestal een familielid of een begeleider van de patiënt. Ook wordt aan de filmer gevraagd enkele eenvoudige testvragen te stellen aan de patiënt. Onze ervaring is dat zowel de kwaliteit van de opname als van de interactie met de patiënt aanzienlijk verbetert als deze eenvoudige adviezen worden opgevolgd.



Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

Filmen en testen van aanvallen in de thuissituatie

Om een beter beeld te krijgen van de aanvallen, van uzelf, uw kind, uw naaste of cliënt, heeft de behandelend arts gevraagd een aanval op beeld vast te leggen. De aanval kan gefilmd worden met een camera of mobiele telefoon. Stel tijdens het filmen een aantal korte en eenvoudige vragen. Dit geeft, naast de beelden, nog meer informatie over het type aanval en de veranderingen in het bewustzijn tijdens en na de aanval.

Tips voor het filmen

Probeer ervoor te zorgen dat uw kind, naaste of cliënt goed in beeld is. Soms is het nodig dat er wordt ingezoomd op afzonderlijke delen van het lichaam die bij de aanval zijn betrokken. Daarnaast is het belangrijk dat er voldoende licht is in de ruimte waar de opnames worden gemaakt. Maak opnames met uw rug naar de lichtbron, dus film niet tegen de zon in of in de richting van een lamp of raam.

Hieronder staan enkele voorbeeldvragen die u kunt stellen tijdens het filmen.

- "Kijk mij eens aan?"
- "Hoe heet je?"
- "Waar ben je?"
- "Raak je neus eens aan?" (niet voordoen!)
- "Wat is dit?" (laat een alledaags voorwerp zien)
- "Hoeveel vingers steek ik op?"
- "Kijk eens naar links" en "kijk eens naar rechts"
- "Steek je linkerarm op" en "steek je rechterarm op"

Probeer deze vragen te herhalen tot de aanval over is en degene die wordt gefilmd weer normaal reageert. Vertel tijdens het filmen hardop wat u ziet en hoort (zoals verandering van gelaatskleur, oogstand, klamheid, geluiden, ademhaling, of hij/zij correct op de vragen antwoordt etc.).

Indien mogelijk, beschrijft u de aanval dan ook zo gedetailleerd mogelijk op papier. Noteer in de aanvalsbeschrijving ook de datum, het tijdstip, de omstandigheden (bijvoorbeeld tijdens slaap of inspanning etc.) en duur van de aanval.

De beelden geven, samen met deze korte en eenvoudige vragen, veel extra informatie over de aanvallen. We vragen u de beelden bij het eerstvolgende consult met uw arts mee te nemen op een USB-stick of CD.

Expertisecentrum voor epilepsie en slaapgeneeskunde



www.sein.nl



SENTIVA®

This changes everything.

Treating patients with drug-resistant epilepsy just got easier.



**Smart Technology.
Customisable Therapy.
Built on Proven Results.**

LIVANOVA BELGIUM NV
Ikaroslaan 83
1930 Zaventem
Belgium
Tel.: +32 2 720 95 93
Fax: +32 2 720 60 53

INTENDED USE / INDICATIONS:

Epilepsy (Non-US)—The VNS Therapy System is indicated for use as an adjunctive therapy in reducing the frequency of seizures in patients whose epileptic disorder is dominated by partial seizures (with or without secondary generalization) or generalized seizures that are refractory to seizure medications. AspireSR® and SenTiva™ feature an Automatic Stimulation Mode which is intended for patients who experience seizures that are associated with cardiac rhythm increases known as ictal tachycardia.

Incidence of adverse events following stimulation (>5%) included dysphonia, convulsion, headache, oropharyngeal pain, depression, dysphagia, dyspnea, dyspnea exertional, stress, and vomiting.

Visit www.vnstherapy.com to learn more and view important safety information.

19 januari 2019

SWO Midwinter Meeting 2019

Locatie: AMC, Amsterdam

Informatie: www.epilepsieliga.nl

20 - 22 februari 2019

Seizures and Stroke 2019

Locatie: Göteborg, Zweden

Informatie: www.seizuresandstroke.com

1 - 2 maart 2019

EEG & Epilepsy Educational Course

Locatie: Kiev, Oekraïne

Informatie: www.ulae.org.ua

7 - 9 maart 2019

5th Eastern Mediterranean Epilepsy Congress

Locatie: Marrakech, Marokko

Informatie: www.ilae.org/congresses/5th-eastern-mediterranean-epilepsy-congress

25 - 28 maart 2019

EEG in the First Year of Life

Locatie: Cambridge, Verenigd Koninkrijk

Informatie: www.ilae.org/congresses/eeg-in-the-first-year-of-life

4 - 7 april 2019

13th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

Locatie: Madrid, Spanje

Informatie: www.comtecmed.com/cony/2019

6 april 2019

EEG in Status Epilepticus and On the Intensive Care Unit Teaching Course

Locatie: Londen, Verenigd Koninkrijk

Informatie: www.ilaebritish.org.uk/events/eeg-in-status-epilepticus-and-on-the-intensive-care-unit

7 - 9 april 2019

7th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus & Acute Seizures

Locatie: Londen, Verenigd Koninkrijk

Informatie: www.statusepilepticus.eu

5 - 11 mei 2019

6th Residential International Course on Drug Resistant Epilepsies

Locatie: Rome, Italië

Informatie: www.ilae.org/congresses/6th-residential-international-course-on-drug-resistant-epilepsies

8 - 11 mei 2019

Annual Meeting of the Austrian and German Societies for Epileptology and the Swiss Epilepsy League ('Dreilaendertagung')

Locatie: Bazel, Zwitserland

Informatie: www.ilae.org/congresses/annual-meeting-of-the-austrian-and-german-societies-for-epileptology-and-the-swiss-epilepsy-league-dreilaendertagung

12 - 14 juni 2019

Internationaal Epilepsiecongres Update @Kempenhaeghe

Locatie: Kempenhaeghe, Heeze

Informatie: www.kempenhaeghe.nl

22 - 26 juni 2019

33rd International Epilepsy Congress

Locatie: Bangkok, Thailand

Informatie: www.internationalepilepsycongress.org

22 - 24 augustus 2019

4th African Epilepsy Congress

Locatie: Kampala, Oeganda

Informatie: www.ilae.org/congresses/4th-african-epilepsy-congress

25 - 28 augustus 2019

5th Summer School on Imaging in Epilepsy (SuSIE 2019)

Locatie: Bochum, Duitsland

Informatie: www.imaging-in-epilepsy.org

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



UCB Pharma B.V.

