

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Jaargang
nummer

1 | 17
maart
2019

Actueel

De impact van een uitzending van Radar | 3
Louis Wagner

Casuïstiek

Neuropsychiatrische problemen na epilepsiechirurgie | 4
Bert ter Mors, Mebeline Boon

Verantwoorde epilepsiezorg

Behandeling van kinderen met Dravetsyndroom met nervus vagus stimulatie | 7
Boudewijn Gunning, Myra de Groot, Fransje van Oost, Judith Verhoeven

Hoe minder toezicht, hoe groter de kans op SUDEP | 9
Marije van der Lende, Roland Thijs

Stimulatie van de sensorimotorische cortex: van functiemapping tot behandeling | 13
Dorien van Blooij, Frans Leijten

Historische wetenswaardigheden

Otfrid Foerster, pionier en leermeester | 17
Paul Eling, Willy Renier

Proefschriftbesprekingen

Vascular ventures | 19
Kim Rijkers

Zelfmanagement Interventie Leven met Epilepsie: bruikbaar en kosteneffectief? | 21
Caroline van Heugten

Ingezonden berichten

Nederlands Epilepsie Netwerk | 23
Marije van Ruijven

Agenda | 24

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.

Netwerk

Het Netwerk Epilepsie Zorg (NEZ) is een netwerk bestaande uit consultants, verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten die in diverse ziekenhuizen en gespecialiseerde centra werkzaam zijn.

Maar het Liga-lidmaatschap biedt meer:

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

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,
Nico Jansen, Daphne Konz, Richard
Lazeron, Bea Martens, Vincent Roelfsema,
Sandra van der Salm, Jurgen Schelhaas

Aan dit nummer werkten verder mee:

Dorien van Blooij, Mebeline Boon,
Paul Eling, Myra de Groot, Boudewijn
Gunning, Caroline van Heugten,
Frans Leijten, Marije van der Lende,
Bert ter Mors, Willy Renier, Kim Rijkers,
Marije van Ruijven, Fransje van Oost,
Roland Thijs, Judith Verhoeven,
Louis Wagner

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

Technologie neemt in de gezondheidszorg een steeds grotere plaats in.

Procedures om toestemming te krijgen voor het gebruik van nieuwe medisch-technologische producten zijn vaak moeizaam en langdurig. Uitgangspunt is dat de veiligheid van patiënten is gewaarborgd bij het gebruik hiervan voor diagnostiek en behandeling. Het is daarom verbazend dat er ondanks de strenge regelgeving zoveel incidenten en calamiteiten worden gemeld voor bijvoorbeeld medische implantaten, zoals bleek uit een recente uitzending van het tv-programma Radar. Dat daarbij meerdere producten over één kam werden geschoren als zijnde een gevaar voor de patiënt, zoals de nervus vagus stimulator die wordt toegepast bij patiënten met een moeilijk behandelbare epilepsie, wekt verbazing en heeft enige nuancering, zoals u kunt lezen in dit nummer van 'Epilepsie'. Hebt u hier iets aan toe te voegen, laat het ons dan weten.

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

Door: Louis Wagner, neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Heeze.

De impact van een uitzending van Radar

Op initiatief van Radar en het dagblad Trouw onderzochten 252 journalisten uit 36 landen de veiligheid van door de zorgautoriteiten goedgekeurde medische implantaten, waaronder de nervus vagus stimulator. In de uitzending van 26 november 2018 besteedde Radar aandacht aan vooral de negatieve aspecten van het gebruik van deze stimulator voor de behandeling van epilepsie. Louis Wagner was bij deze uitzending aanwezig; hier zijn relaas.

Radar beoogt consumentenzaken te onderzoeken in de breedste zin van het woord en misstanden te signaleren. In de uitzending van 26 november waren de medische implantaten aan de beurt, waaronder de nervus vagus stimulator. Nervus vagus stimulatie (NVS) is een behandeling die al ruim twintig jaar wordt toegepast bij patiënten met moeilijk behandelbare epilepsie. De berichtgeving van Radar over deze behandeling is, zo bleek tijdens de uitzending, weinig genuanceerd en nogal tendentius.

Vorbereiding op de uitzending

Begin november werd ik uitgenodigd om in de uitzending iets over NVS te vertellen. Na uitvoerig intern beraad besloten we dat het zinvol was om aan de uitzending mee te werken zodat ik een reëel beeld over NVS zou kunnen schetsen. Wegblijven zou juist meer schade berokkenen. Ik bereidde me samen met de afdeling communicatie van Kempenhaeghe intensief voor en volgde een mediatraining. Tijdens deze mediatraining lag de nadruk op de kernboodschap dat NVS bij veel mensen met een moeilijk behandelbare, complexe vorm van epilepsie, na uitgebreide screening, een goede behandeling is die over het algemeen goed verdragen wordt.

De uitzending

Enkele dagen voor de uitzending ontving ik de vragen die gesteld konden worden. Die hadden vooral te maken met meldingen van bijwerkingen, calamiteiten en incidenten, en gingen verder over het ontbreken van veiligheidswaarschuwingen van de NVS-fabrikant op Nederlandse websites. Waarvan ik niet op de hoogte was, was dat door enkele interviews die werden uitgezonden de NVS-behandeling in een zeer kwalijk daglicht werd geplaatst. Deze video's kreeg ik pas een uur voor de uitzending te zien; ze gingen over bijwerkingen bij een Nederlandse patiënte en het uitblijven van effect bij haar, over asystolie door NVS bij een Amerikaanse patiënt en over veel doden onder NVS-patiënten, zoals de Amerikaanse journaliste Jeanne Lenzer met veel vertoon van drama vertelde. Ik kreeg niet

de gelegenheid om inhoudelijk op deze video's te reageren, hier was geen ruimte voor. Ik kon mijn reactie pas geven toen het meldingssysteem werd besproken. Hoewel het laatste aspect in de uitzending goed uit de verf kwam, voelde ik me achteraf toch gefrustreerd. De nuances over NVS-behandeling, waar in de voorbereiding zo veel nadruk op lag, had ik niet kunnen overbrengen.



Na de uitzending

Door de uitzending ontstond er, zoals te verwachten, onrust bij patiënten en hun naasten. Als reactie op de berichten en telefoontjes van bezorgde ouders van patiënten met een NVS werd er een spoedberaad belegd waar werd besloten om op de websites van de epilepsiecentra en van de Epilepsie Vereniging Nederland (EVN) een bericht te plaatsen om de Radar-informatie te nuanceren. Er werd een bijeenkomst georganiseerd door de EVN en collega's van Kempenhaeghe, SEIN en het Universitair Medisch Centrum Utrecht om de bevindingen die in de Radar-uitzending aan de orde kwamen te bespreken en op basis van praktijkervaringen te nuanceren. Hiervoor hadden zich 150 personen aangemeld, waaruit bleek dat er behoefte was aan een dergelijke bijeenkomst. Hopelijk is de rust wat teruggekeerd in 'NVS-land'. En hopelijk heeft de negatieve berichtgeving er niet voor gezorgd, dat veel mensen willen stoppen met NVS (of niet willen ondergaan). Daarvoor is deze behandeling voor veel mensen te waardevol.

Door: Bert ter Mors (b.ter.mors@ggzoostbrabant.nl), neuropsychiater, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Heeze en Hoogspecialistisch Centrum voor Hersenletsel en Neuropsychiatrie, GGZ Oost Brabant, Huize Padua, Boekel en Mebeline Boon, neuropsychiater, Hoogspecialistisch Centrum voor Hersenletsel en Neuropsychiatrie, GGZ Oost Brabant, Huize Padua, Boekel

Neuropsychiatrische problemen na epilepsiechirurgie

Aan de hand van een casus worden persoonlijkheids- en gedragsverandering na epilepsiechirurgie besproken. Verschillende syndromen worden beschreven in relatie tot de operatielocatie. (H)erkenning van deze veranderingen na epilepsiechirurgie gedurende het hele traject wordt aanbevolen en betrokkenheid van een neuropsychiater met ervaring met de gevolgen van hersenletsel wordt voorgesteld.

Epilepsiechirurgie is de afgelopen decennia volop in ontwikkeling en krijgt een steeds prominentere plek in de behandeling van therapieresistente epilepsie (Schijns et al., 2015). Het ontwikkelen van een psychiatrische stoornis na epilepsiechirurgie is één van de complicaties: 7% van de patiënten heeft na epilepsiechirurgie een de novo psychiatrische stoornis ontwikkeld (van Veelen et al. 2001). In de meeste gevallen gaat het dan om een depressieve stoornis (Van Veelen et al., 2001). Een psychose is bij 2% een zeldzamere maar ernstige complicatie (Vivekananda et al., 2016).

Echter, naast psychiatrische stoornissen in engere zin, vallen ook gedragsstoornissen en persoonlijkheidsverandering, vaak in combinatie met cognitieve problemen, onder de mogelijke neuropsychiatrische gevolgen van hersenletsel door hersenchirurgie. Deze worden niet beschreven in de richtlijn Epilepsie, maar wel in de 'Richtlijn: Diagnostiek en Behandeling van Neuropsychiatrische gevolgen van Hersenletsel' (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/neuropsychiatrische_gevolgen_na_nah_bij_volwassenen). Er zijn slechts enkele studies bekend die de mogelijkheid van persoonlijkheidsverandering indiceren, waarbij het

De drie klinisch herkenbare frontale syndromen zijn:

1 Het dorsolateraal prefrontaal syndroom (dysexecutief syndroom), dat gekenmerkt wordt door:

- beperkte verbale fluency
- beperkt abstractie vermogen
- oordeels- en kritiekstoornissen
- geheugenproblemen parallel aan planningsproblemen
- executieve stoornissen, geen overzicht in complexe situaties.
- onmogelijkheid om een motorische activiteit vol te houden
- utilisatiegedrag (automatisch gaan gebruiken van een object in de directe omgeving)
- omgevingsafhankelijkheid voor het komen tot activiteit
- geen mentale flexibiliteit
- aandachtstoornissen

2 Het orbitofrontaal syndroom, dat gekenmerkt wordt door:

- disinhibitie (wegvallen van 'Limbic Police')
- impulsiviteit
- tactloosheid

- stemmingswisselingen
- affect labiliteit of juist vlak affect
- chagrijnigheid
- ongepaste grappen
- decorumverlies
- gebrek aan empathisch vermogen
- egocentriciteit
- interesseverlies
- oordeels- en kritiekstoornissen (wegvallen van 'Limbic Police')
- gewetenloosheid (wegvallen van 'Limbic Police')

2 En het mediofrontaal (anterior cynguli) syndroom, dat gekenmerkt wordt door:

- apathie
- ontbreken van doelgericht gedrag
- ontbreken van doelgericht denken
- emotionele onverschilligheid en vlak affect
- abulie
- mutisme
- gebrek aan initiatief
- psychomotore inertie

kan gaan om een verlaagde interpersoonlijke sensitiviteit, verlaagde irritatie en verlaagde sociale introversie (Meldolesi et al., 2007) of een toename van angst, emotionele labiliteit en gevoeligheid voor stress (Seropian et al., 2017). In het Hoogspecialistisch Centrum voor Hersenletsel en Neuropsychiatrie Huize Padua worden regelmatig patiënten behandeld bij wie na epilepsiechirurgie persoonlijkheidsverandering heeft plaatsgevonden. Dit heeft dan grote gevolgen voor het leven van de patiënt en zijn of haar naasten. De impact wordt versterkt door het feit dat het vaak onvoldoende wordt (h)erkend binnen de reguliere zorg. In deze bijdrage worden twee klinische verschijningsvormen beschreven waarvan één geïllustreerd door middel van een casusbeschrijving.

Klinische verschijningsvormen

Allereerst kunnen na frontaal letsel persoonlijkheids- en gedragsveranderingen optreden. Bij epilepsiechirurgie bij een frontaal focus is dit van toepassing maar ook kunnen door epilepsiechirurgie elders circuits worden onderbroken zodat een frontaal syndroom ontstaat. Cummings & Trimble (2002) classificeren drie klinisch herkenbare frontale syndromen, die zich door de uitgebreidheid van de resectie kunnen presenteren in gemengde vorm en zich zelden als puur syndroom voordoen. Deze syndromen en de kenmerken die daarbij horen zijn vermeld in het kader, dat op de vorige pagina is weergegeven.

Naast deze frontale beelden kunnen als gevolg van rechts hemisferisch letsel in 50 tot 78% van de gevallen cognitieve-communicatieproblemen optreden (ter Mors et al., 2018). Qua interventies wordt er gepleit voor ‘context-sensitieve’ interventies. Dat houdt in een combinatie van skills-training en training tijdens participatie. Ook werd er een positief effect vastgesteld van psycho-educatie voor communicatie partners (Togher et al., 2013). De impact hiervan wordt hier geïllustreerd door middel van een casusbeschrijving.

Casusbeschrijving

Het gaat om een 65-jarige vrouw die sinds 22 jaar bekend is met therapieresistente, lokalisatiegebonden epilepsie, zich uitend in complex partiële aanvallen. Rond 2013 vond er een maximale temporale resectie met amygdalohippocamp-ectomie rechts plaats. Er is dus sprake van rechts hemisferisch letsel (RHL). De uitkomst van een pre- en postoperatief intelligentieonderzoek is weergegeven in tabel 1.

Bij een herhalingsonderzoek in 2017 dat werd uitgevoerd op verzoek van patiënte omdat ze vond dat er achteruitgang was, werd ten opzichte van het postoperatieve intelligentieonderzoek van 2014 geen achteruitgang geconstateerd. Observaties tijdens dit NPO: een starre gezichtsuitdrukking valt op. Ze is breedspakig en niet te onderbreken. Ze pikt non-verbale signalen van de proefleider niet op. Ze onderbreekt de proefleider als deze instructies geeft waardoor deze niet worden opgepikt. Ze praat zacht en binnensmonds. Ze interpreteert instructies op haar eigen manier, ze vraagt door op irrelevante details of trekt verkeerde conclusies. Waardoor, al met al, instructies verkeerd worden begrepen.

Op de postoperatieve MRI is er in het operatiegebied veel littekenweefsel te zien. Na de operatie vermindert de aanvalsfrequentie bij continueren van de anti-epileptica. Naast de cognitieve veranderingen (zie tabel 1) en de quadrant-anopsie worden door de neuroloog geen andere veranderingen vastgesteld. Er zijn toenemende problemen in de relatie, die in eerste instantie worden geduid als een exponent van de reeds bestaande relatieproblemen, het echtpaar wordt verwezen naar een relatietherapie in de eerste lijn.

Om een stemmingsstoornis uit te sluiten wordt de patiënte verwezen voor psychiatrisch onderzoek. Anamnesticch vindt ze zichzelf te wijldopig en ze constateert dat mensen haar links laten liggen. Heteroanamnesticch merkt echtgenoot op dat ze in woordenwisselingen blijft hangen in tegenstelling tot voor de operatie. Ze heeft een kort lontje en ze praat zeer gedetailleerd, zodat hij de draad van haar verhaal kwijtraakt. Voor de operatie was ze stiller, hield zich meer op de achtergrond. Na de operatie is ze kribbig, ze maakt zich snel druk over zaken, is niet verdraagzaam en wordt als eigenwijs ervaren. Ze is breedspakig, associatief, weidt uit en is moeilijk te onderbreken. Ze heeft moeite met onthouden van gezichten en is sneller emotioneel. Ze heeft een starre mimiek. De neuropsychiater stelt geen stemmingsstoornis vast, maar wel zijn er in dit contact duidelijke aanwijzingen voor cognitieve communicatieproblemen. Daarnaast wordt uit de anamnese en de observaties aannemelijk dat er sprake is van een persoonlijkheidsverandering na de hersenoperatie. Er is sprake van egocentriciteit en een onvermogen tot empathie. Ook is er sprake van anosognosie (geen ziektebesef) waarbij

	TIQ	VIQ	PIQ	Verbaal geheugen	Visueel geheugen
Preoperatief 2012	97	102	92	129	120
Postoperatief 2014	87	98	75	120	96

Tabel 1 Het resultaat van pre- en postoperatief intelligentie onderzoek WAIS III

ze de oorzaak van de problemen die zij ervaart buiten zichzelf legt, wat vaker voorkomt na een RHL.

Beleid en verloop

Zowel patiënte als echtgenoot hebben apart van elkaar uitleg gekregen over de stoornissen en advies hoe met de problemen om te gaan. Patiënte kon daar zoals verwacht weinig mee. Ze won wel aan inzicht en kon ook desgevraagd uitleg geven over haar eigen communicatieve beperkingen, maar ze kon tijdens gesprekken daar niet dusdanig rekening mee houden dat deze beter verliepen. Echtgenoot werd bevestigd in zijn visie op de problemen, namelijk dat deze verschijnselen postoperatief zijn ontstaan. Er waren voordien ook relatieproblemen, maar deze waren van geheel andere aard en orde. De communicatie bleef moeizaam en het affectieve aspect van de relatie bleef geheel ontbreken. Een status quo werd bereikt waarbij het echtpaar bij elkaar bleef en gebruik makend van de adviezen een manier vond om de problemen hanteerbaar te maken en houden.

Bespreking

Hoewel in de literatuur weinig beschreven wordt over persoonlijkheids- en gedragsverandering na epilepsiechirurgie komt dit in de neuropsychiatrische praktijk vaak voor. Overigens kunnen ook al voor de operatie bestaande problemen in persoonlijkheid en gedrag versterkt worden. De epilepsie-populatie is in die zin extra kwetsbaar (Kansu et al., 2017). Door de oorzaak van de epilepsie kunnen al gedragsveranderingen en cognitieve veranderingen opgetreden zijn. Door de epileptische aanvallen kan cumulatieve schade optreden, door een status epilepticus kan blijvende schade optreden en door jarenlang medicatiegebruik kunnen veranderingen optreden. Al deze verschijnselen kunnen na operatie versterkt naar voren komen. De cognitieve- en persoonlijkheidsveranderingen die een grote impact hebben, worden in een spreekkamer consult niet altijd manifest, zeker als de betreffende behandelaar geen ervaring heeft met het signaleren van deze ‘onzichtbare’ gevolgen van hersenchirurgie. Als deze problemen niet onderkend worden, zoals voor de hier besproken patiënte, is er het risico dat een verkeerde behandeling of begeleiding wordt gekozen met mogelijk escalatie van de problematiek tot gevolg.

Aanbevelingen voor de klinische praktijk

Neem elke (hetero)anamnestische signalering van persoonlijkheids- en gedragsverandering na epilepsiechirurgie serieus. Ga ervan uit dat deze gemelde veranderingen mogelijk te maken kunnen hebben met de operatie. Vanuit onze klinische ervaring pleiten we ervoor om de mogelijkheid dat persoonlijkheids- en gedragsverandering kan optreden mee te nemen in het *informed consent* proces voor

operatie en ook om zo mogelijk aan de hand van de locatie van de operatie te voorspellen welke veranderingen verwacht kunnen worden. Bij voor de operatie al bestaande problemen is het goed om te anticiperen op de problemen die kunnen ontstaan, zowel preoperatief als postoperatief, met daarbij behorende maatregelen die het hanteren van deze veranderingen mogelijk maken. Het betrekken van een neuropsychiater met ervaring met hersenletsel in de procedure zowel preoperatief als postoperatief en in het multidisciplinaire team, dient te worden overwogen (Vivekananda et al., 2015). Verder is meer onderzoek naar het voorkomen van persoonlijkheidsverandering en gedragsverandering na epilepsiechirurgie aan te bevelen.

Referenties

- Cummings JL & Trimble MR (2002) Concise Guide to Neuropsychiatry and Behavioral Neurology (2nd ed.) Washington DC; American Psychiatry Publishing, ISBN 0-88048-493-4.
- Kansu B, Pickrel WO, Hamandi K (2017) The psychiatric risks of temporal epilepsy surgery. What should patients be told? *Epilepsy and behavior*. 78:315.
- Meldolesia GN, Di Gennaro G, Quaratoa PP, Espositoa,V, Grammaldoa LG, Morosinib P, Cascavilla I, Picardi A (2007) Changes in depression, anxiety, anger, and personality after resective surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a 2-year follow-up study. *Epilepsy Research* 77, 22-30.
- Schijns OEMG, Hoogland G, Kubben PL, Koehler PJ (2015). The start and development of epilepsy surgery in Europe: a historical review. *Neurosurg Rev*, 38(3):447-461.
- Seropian BH, Boucher O, Sénéchal C, Rouleau I, Bouthillier A, Lepore F, Nguyen DK. (2017) Does unilateral insular resection disturb personality? A study with epileptic patients. *Case Reports / Journal of Clinical Neuroscience* 43; 121-125.
- Ter Mors AJW, Bus BAA, Reijbroek M (2018) Cognitieve communicatiestoornis ten gevolge van niet-aangeboren hersenletsel in de rechter hemisfeer. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 12, 838-842.
- Togher L, McDonald S, Tate R, Power E, Rietdijk R (2013) Training communication partners of people with severe traumatic brain injury improves everyday conversations: a multicenter single blind clinical trial. *J Rehabil Med* 45: 637-45.
- Van Veelen, van Rijen PC, Debets RM, van Wijk-Leenaars PW, van Emde Boas W (2001) Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Program: reduction of seizures, operative complications and tapering of medication in 338 patients, 1973-1998. *Ned Tijdschr voor Geneesk* 17;145(46):2223-8.
- Vivekananda U, Cock H et al. (2016) Seizure. A case of de novo psychosis ten years following successful epilepsy surgery. *European Journal of Epilepsy*, 41: 4 – 5.

Door: Boudewijn Gunning, neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle, Myra de Groot en Fransje van Oost, ouders, en Judith Verhoeven, kinderneurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/ MUMC+, Heeze.

Behandeling van kinderen met Dravetsyndroom met nervus vagus stimulatie

De diagnose Dravetsyndroom wordt doorgaans gesteld op de kinderleeftijd. Het is een moeilijk behandelbare epilepsie. Om de aanvallen te doen afnemen worden naast een combinatie van anti-epileptica alternatieve therapieën aangeboden, zoals nervus vagus stimulatie. In deze bijdrage worden twee cases gepresenteerd die naast de voordelen van deze behandeling ook de keerzijde laten zien.

In Nederland is bij ongeveer 200 personen de diagnose Dravetsyndroom (DS) gesteld. Het gaat om kinderen en volwassenen met therapieresistente epilepsie, debuterend in het eerste levensjaar, bij wie aanvullende behandelmethoden als ketogeen dieet en nervus vagusstimulatie (NVS) al op jonge leeftijd overwogen kunnen worden. De effectiviteit van NVS bij kinderen met de diagnose DS is slechts uit retrospectief onderzoek bekend. Uit een Amerikaanse enquête blijkt dat hoewel NVS bij ruim een kwart van de kinderen leidde tot een aanvalsreductie van $\geq 50\%$ en bij ruim de helft van de kinderen de aanvallen minder talrijk werden, 25% van de ouders voor hun kind met de diagnose DS niet opnieuw voor deze behandeling zou kiezen. Voordat wordt besloten tot NVS bij deze kinderen dienen, veel meer nog dan bij anti-epileptica, met de ouders de voor- en nadelen te worden besproken.

Ziektegeschiedenissen

De jongen H. was acht jaar oud toen hij een NVS model 103 kreeg. De diagnose DS werd gesteld op basis van een duplicatie in het SCN1A-gen. Voorafgaand aan de implantatie was met een combinatie van topiramaat, levetiracetam, stiripentol en clobazam (na valproaat en ketogeen dieet) bereikt dat hij ongeveer vijf tot acht tonisch clonische aanvallen per maand had met daarnaast verschillende keren per maand een focale aanval met verminderde gewaarwording die vaak gecoupeerd moest worden. Omdat hij in slaap series stille convulsies had, werd hij bewaakt met een pulsoxymeter. Daarnaast had hij de hele dag atypische absences en myoclonie hoofdknikken, soms tien tot vijftien in een uur. Als bijwerkingen van stimulatie traden heesheid en hoesten op. Door de instellingen aan te passen werd het kuchen iets minder, maar de heesheid bleef en het aantal aanvallen nam dramatisch toe.

Het aantal convulsies bleef met de maand toenemen. Kaliumbromide bracht de in clusters voorkomende tonisch-clonische aanvallen terug van inmiddels honderd naar één tot twee per maand. Herstarten van valproaat deed de absences en schokjes verdwijnen, maar het effect op de convulsies hield geen stand, waarop de kaliumbromide werd vervangen door fenfluramine. Daarmee kreeg H. een betere aanvalscontrole die nog steeds stand houdt. De NVS was al uitgezet voordat H. startte met fenfluramine, mede op zijn eigen uitdrukkelijke verzoek. In de jaren dat de NVS aanstond, had H. er last van: zodra de NVS aanging begon zijn stem te trillen en werd iel. Konden ze het overdoen, dan hadden H. en zijn ouders de NVS niet laten plaatsen. Niet alleen omdat het effect uitbleef, maar ook omdat de operatie erg tegenviel wat betreft napijn en het effect op zijn stem H. veel last gaf. H. (nu 16 jaar oud) en zijn ouders overwogen de NVS en de elektroden te laten verwijderen, maar zien op tegen een nieuwe operatie.

Bij het meisje J. werd in dezelfde periode als bij H. een NVS geplaatst. Zij moest toen nog vijf jaar worden en kreeg de diagnose DS op basis van een nonsense mutatie in het SCN1A-gen. Haar tonisch-clonische of met een dwangstand van hoofd en ogen inzettende hemiclonische aanvallen varieerden in frequentie van één tot drie per week en hielden ondanks noodmedicatie geregeld tien minuten aan. Een paar keer per jaar had ze een status epilepticus met ziekenhuisopname. Tevens had ze iedere ochtend schokjes met het hoofd naar opzij waarbij ze knipperde met de ogen en niet goed bereikbaar was. Met het avondeten herhaalde dit zich. Op school had ze veel absences. In slaap was bewaking nodig met een pulsoxymeter. Ze gebruikte valproaat, levetiracetam en stiripentol toen besloten werd om additioneel een NVS te plaatsen. J. was

destijds een goede eter, voor wie een ketogeen dieet niet haalbaar was. Met topiramaat kreeg ze visuele hallucinaties met angst. Ook bonkte ze met haar hoofd tegen de muur. Een juiste instelling van de NVS (model 103) heeft een klein jaar geduurd: tweemaal werd de stroomsterkte teveel verhoogd waardoor ze overprikkeld werd. Met NVS heeft J. nauwelijks nog convulsies gehad die langer dan tien minuten duurden. Het aantal grote aanvallen bleef echter gelijk. Clobazam bracht het aantal convulsies wél naar beneden, maar moest na een maand worden gestopt vanwege depressieve klachten als bijwerking. Ethosuximide gaf korte tijd minder schokjes en absences, maar maakte J. apathisch en moest worden gestaakt omdat ze weigerde het nog langer in te nemen. GWP42003-P (cannabidiol), dat werd gegeven in het kader van een onderzoek, had effect op oogknippers en schokjes, niet op de convulsies en moest worden gestaakt vanwege voedselweigeren en extreme vermoeidheid. Na vier jaar werd de NVS vervangen door een 106SR-model, dat naast reguliere stimulatie ook stimuleert als met een aanval de hartslag versnelt. Door vervolgens deze functie nog iets gevoeliger in te stellen, duurden convulsies nog slechts één tot vier minuten. Sindsdien is nog maar zelden noodmedicatie nodig. Er is overwogen of J. met fenfluramine kon worden behandeld: vanwege lichte hartklepregurgitatie bleek dit helaas niet mogelijk. Op 12-jarige leeftijd ontwikkelde J. onlangs clusters convulsieve aanvallen, wat het nodig maakte deze te doorbreken met clonazepam.

De effectiviteit van NVS

In gecontroleerde onderzoeken is het effect van stimulatie met therapeutische parameters vergeleken met het effect van subtherapeutische parameters (George et al., 1995; Handforth et al., 1998). Deze onderzoeken, die voornamelijk uitgevoerd werden bij volwassenen, hebben geleid tot registratie van NVS voor focale epilepsie. Behandeling gedurende drie maanden met therapeutische parameters resulteerde in de ene studie in een aanvalsreductie van $\geq 50\%$ bij 31% van de patiënten en in de andere studie bij 23%. Met subtherapeutische parameters was dit respectievelijk 13% en 16%, wat een statistisch significant verschil is. In de enige gecontroleerde studie bij kinderen met een focale of generaliseerde epilepsie was na 20 weken behandeling het verschil tussen *high-* en *low-output* (therapeutisch versus subtherapeutisch), respectievelijk 16% en 21% aanvalsreductie $\geq 50\%$ niet significant (Klinkenberg et al., 2012). Wat bekend is over het effect van NVS bij kinderen en volwassenen met de diagnose DS, is door Dibué-Adjei et al. (2017) gebundeld in een meta-analyse van retrospectieve gegevens over 68 patiënten, afkomstig uit 13 onderzoeken, verschenen in *peer-reviewed* tijdschriften. Met NVS behaalt 55,2% een aanvalsreductie van $\geq 50\%$. De leeftijd van de patiënten staat niet vermeld.

De behandelduur was in de meeste onderzoeken één tot twee jaar.

Het effect van NVS neemt toe met de duur van de behandeling: op basis van hun studie bij 56 kinderen met overwegend focale epilepsie rapporteerden Serdaroglu et al. (2011) dat na zes maanden behandeling 9,8% van de kinderen een aanvalsreductie van $\geq 50\%$ had bereikt, na twee jaar 24%, na drie jaar 46,4% en na vijf jaar 54%. NVS-modellen die extra stimulatie geven op het moment dat een ictale tachycardie optreedt (106SR, SenTiva), lijken een grotere aanvalsreductie te geven dan modellen die deze functie niet hebben (zoals de 103) (Hamilton et al., 2018). Er werd een enquête gehouden via de sociale media onder leden van de Amerikaanse ouderorganisatie van kinderen met de diagnose DS, die hun kind hadden laten behandelen met NVS (Ali et al., 2017). Het betrof 49 patiënten die als kind een NVS hadden gekregen. NVS gaf bij 28,5% een aanvalsreductie van $\geq 50\%$. Van de ouders vond 55,8% dat NVS had geholpen het aantal aanvallen terug te brengen, 83,7% vond dat de ernst van de aanvallen was afgenomen. In deze publicatie valt op dat slechts 16,3% van de ouders tevreden was over de NVS. Toch gaf 59,1% van de ouders aan opnieuw te kiezen voor behandeling met NVS. Een kwart van de ouders zou niet opnieuw kiezen voor NVS.

Tot slot

Samenvattend blijkt uit retrospectief onderzoek dat NVS bij ruim de helft van de kinderen met de diagnose DS een aanvalsreductie $\geq 50\%$ geeft, maar dat 25% van de ouders op basis van de ervaringen met de NVS van hun kind een volgende keer niet opnieuw voor implantatie zou kiezen. Als een anti-epilepticum niet aanslaat kan dit worden gestaakt zonder verdere consequenties. Met NVS heeft het kind een implantaat, dat, hoewel het chirurgisch kan worden verwijderd, in de meeste gevallen blijft zitten. Het is belangrijk om ouders eerlijk en goed te informeren over de huidige onderzoeksgegevens, hun voornamelijk retrospectieve karakter en de ervaringen van ouders van kinderen met de diagnose DS, zodat ouders samen met hun behandelaar in dialoog een weloverwogen keuze kunnen maken voor hun kind.

De behoefte aan prospectieve data is groot. De Nederlandse epilepsiecentra participeren in een nieuw gestart register, waarin wereldwijd prospectief het effect van diverse NVS-modellen op de aanvalsfrequentie wordt vastgelegd. In een subgroep-analyse van het DS zal duidelijk worden wat NVS voor kinderen met dit syndroom kan betekenen. Het register zal hiermee in de toekomst een beter inzicht geven in het effect van de diverse NVS-modellen op de aanvalsfrequentie.

Referenties

- Ali R, Elsayed M, Kaur M et al. Use of social media to assess the effectiveness of vagus nerve stimulation in Dravet syndrome: A caregiver's perspective. *Journal of the Neurological Sciences* 2017;375:146–149.
- Dibué-Adjeia M, Fischer I, Steiger HJ et al. Efficacy of adjunctive vagus nerve stimulation in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis of 68 patients. *Seizure* 2017;50:147–152.
- George R, Sonnen A, Upton A et al. The vagus nerve stimulation study group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology* 1995;45:224–230.
- Hamilton P, Soryal I, Dhahri P et al. Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR1 (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. *Seizure* 2018;58:120–126.
- Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures. A randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48–55.
- Klinkenberg S, Aalbers MW, Vles JSH et al. Vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy: a randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2012;54:855–61.
- Serdaroglu A, Arhan E, Kurt G et al. Long term effect of vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: an extended follow-up. *Childs Nerv Syst* 2016;32:641–646.

Door: Marije van der Lende (m.van_der_lende@lumc.nl) en Roland Thijs, neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede; Leids Universitair Medisch Centrum Leiden, Leiden

Hoe minder toezicht, hoe groter de kans op SUDEP

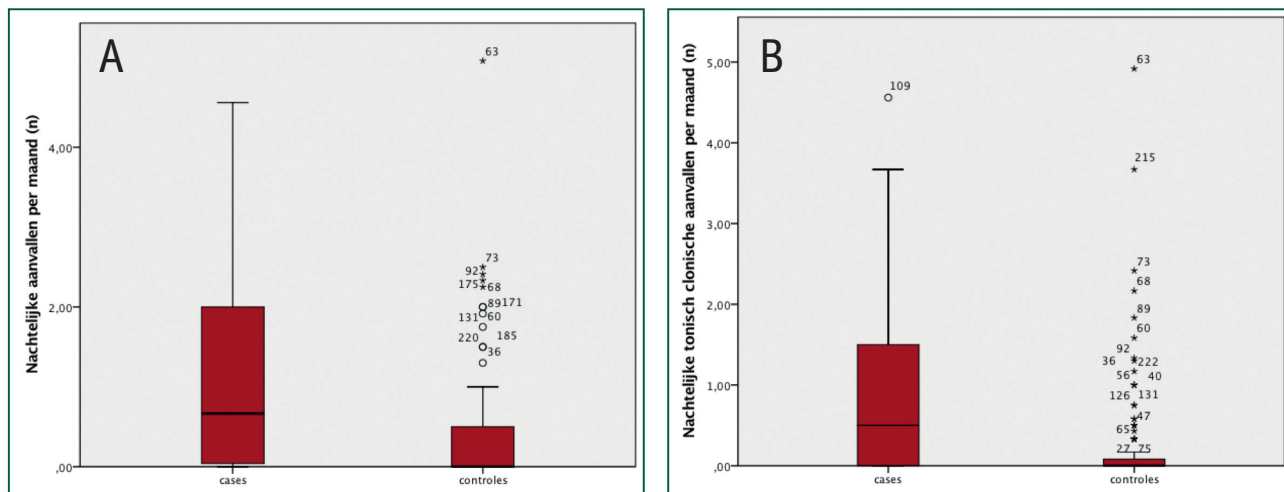
SUDEP - Sudden unexpected death in epilepsy - is de meest voorkomende epilepsie-gerelateerde doodsoorzaak. Inmiddels zijn er verschillende risicofactoren voor het optreden van SUDEP vastgesteld, waarvan het hebben van (nachtelijke) tonisch-clonische aanvallen de grootste risicofactor is. In het onderzoek dat hier wordt beschreven stond de vraag centraal of het intensiveren van nachtelijk toezicht in woonzorginstellingen het SUDEP-risico verlaagt.

Er zijn aanwijzingen dat circadiaanse factoren van invloed zijn op SUDEP: (1) SUDEP is meestal slaap-gerelateerd, (2) het risico op SUDEP is hoger wanneer iemand nachtelijke tonisch-clonische aanvallen heeft (Lamberts et al., 2012). Verder lijkt toezicht ook een rol te spelen: SUDEP treedt vaker op als iemand alleen is (Lamberts et al., 2012, Langan et al., 2005). Een recente Cochrane-review geeft echter aan dat er *very limited and low quality evidence* is dat nachtelijk toezicht het risico op SUDEP zou kunnen verkleinen (Maquire et al., 2016). Dit is een dilemma voor woonzorginstellingen voor mensen met epilepsie en een verstande-

lijke beperking. In deze populatie is de SUDEP-incidentie namelijk aanzienlijk (Klenerman et al., 1993; McKee et al., 2000). Een recente audit bij de Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) toonde aan dat met het gebruik van een akoestisch waaksysteem zonder videomonitoring een derde van de nachtelijke aanvallen werd gemist (van der Lende et al., 2016). In dit vervolgonderzoek werd nagegaan wat de SUDEP-incidentie is in woonzorginstellingen en wat het effect is van nachtelijk toezicht op het SUDEP-risico (van der Lende et al., 2018).

Graad 1	Geen akoestisch waaksysteem EN slaapt alleen EN geen fysieke controles elke 15 minuten
Graad 2	Akoestisch waaksysteem Kamergenoot Ten minste elke 15 minuten fysiek een controle
Graad 3	Akoestisch waaksysteem EN kamergenoot Akoestisch waaksysteem EN aanvullend systeem (matrassensor / videomonitoring) Akoestisch waaksysteem EN fysiek een controle elke 15 minuten

Tabel 1 Gradering van nachtelijk toezicht



Figuur 1 Weergave van aantal nachtelijke aanvallen (A) en nachtelijke tonisch-clonische aanvallen (B) per maand bij de SUDEP-cases (linkerkolom) en de controles (rechterkolom).

Methodie

Er werd een case-control-onderzoek gedaan, waarbij de status en het obductieverslag werden bestudeerd van alle mensen die in de afgelopen 25 jaar zijn overleden in twee woonzorginstellingen voor mensen met epilepsie en een verstandelijke beperking: SEIN, locatie de Cruquishoeve en Chalfont Centre for Epilepsy, Chalfont St Peter, Verenigd Koninkrijk. In SEIN werden alle overlijdens op de woonzorgafdelingen van 1987 tot 2012 geanalyseerd; in Chalfont Centre for Epilepsy alle overlijdens van 1989 tot 2014. Alle mensen die overleden aan 'definite SUDEP' (obductie gedaan) of 'probable SUDEP' (voldoet aan alle SUDEP-criteria, alleen geen obductie gedaan) werden geselecteerd. Overlijdens van mensen ouder dan 60 jaar zijn geëxcludeerd in verband met een hoger risico op andere doodsoorzaken. Per casus werden vier controles geselecteerd: die in hetzelfde gebouw woonden en van dezelfde leeftijd waren (\pm vijf jaar) op het moment dat de case overleed.

Nachtelijk toezicht

Tot eind jaren negentig van de vorige eeuw hadden beide woonzorgcentra vooral twee- en vierpersoonskamers. Vanaf 2000 veranderde dit in beide centra en werden er uitsluitend eenpersoonskamers aangeboden. In 1999 is in alle woongebouwen van SEIN een akoestisch waaksysteem geïnstalleerd. Later werden ook extra maatregelen getroffen voor mensen met een verdenking op gemiste nachtelijke aanvallen: matrassensoren vanaf 2008 en videomonitoring vanaf 2010. Om alle apparatuur te monitoren is er in de nacht één verzorgende per veertien cliënten aanwezig. Deze verzorgenden doen ook minstens één of twee keer per nacht fysiek een controle.

In het Chalfont Centre for Epilepsy is er geen centraal akoestisch waaksysteem. In enkele gevallen werden babyfoons of valmatten gebruikt. In de loop der jaren is de inzet van het nachtelijke personeel wel gestegen: van één verzorgen-

de per twaalf cliënten naar één verzorgende per zes cliënten. Volgens protocol worden alle patiënten eens per 15 of eens per 30 minuten gecontroleerd. Nachtelijk toezicht werd geclassificeerd in drie categorieën (tabel 1). Een analyse van de video-EEG-registraties van SUDEP-overlijdens toonde aan dat terminale apneu binnen 11 minuten na het einde van de aanval optreedt (Ryvlin et al., 2013). Om deze reden werd het fysiek uitvoeren van een controle alleen aangemerkt als een extra maatregel als deze elke 15 minuten plaatsvond.

Resultaten

Er werden 60 SUDEP-cases geïdentificeerd, die gematcht werden met 198 controles. Mensen die overleden aan SUDEP hadden vaker nachtelijke tonisch-clonische aanvallen (77% van de cases versus 33% van de controles, $p < 0.001$) en een hogere frequentie van nachtelijke tonisch-clonische aanvallen (figuur 1).

De totale SUDEP-incidentie was 3,53/1.000 persoonsjaren (95% betrouwbaarheidsinterval 2,73–4,53). De incidentiecijfers van beide centra waren significant verschillend: 2,21/1.000 persoonsjaren (95% betrouwbaarheidsinterval 1,49–3,27) in SEIN versus 6,12/1.000 persoonsjaren (95% betrouwbaarheidsinterval 4,40–8,52) in Chalfont. Het nachtelijk toezicht verschilde niet significant tussen de cases en controles. Tussen de verschillende centra verschilde het nachtelijk toezicht echter wel: het centrum met de laagste graad van nachtelijk toezicht had de hoogste SUDEP-incidentie (figuur 2).

Conclusie en implicaties voor de praktijk

In de twee woonzorgcentra voor mensen met epilepsie en een verstandelijke beperking verhoogde de aanwezigheid en frequentie van tonisch-clonische aanvallen het SUDEP-risico. De SUDEP-incidentie verschilde significant tussen beide centra. Dit kon niet worden verklaard door markers

voor de ernst van de epilepsie. Daarentegen werd er wel een significant verschil gezien in de mate van toezicht: het centrum met het minste toezicht had de hoogste SUDEP-incidentie.

Het nachtelijk toezicht was significant verschillend tussen de twee centra, maar verschilde niet tussen de cases en controles binnen eenzelfde centrum. Dit komt waarschijnlijk omdat de controles van een casus uit hetzelfde centrum kwamen. De meeste aanvalsdetectiesystemen zijn geïmplementeerd per woongebouw. Cases en controles kwamen uit hetzelfde woongebouw, wat resulteerde in geen significant verschil tussen en cases en controles binnen één centrum.

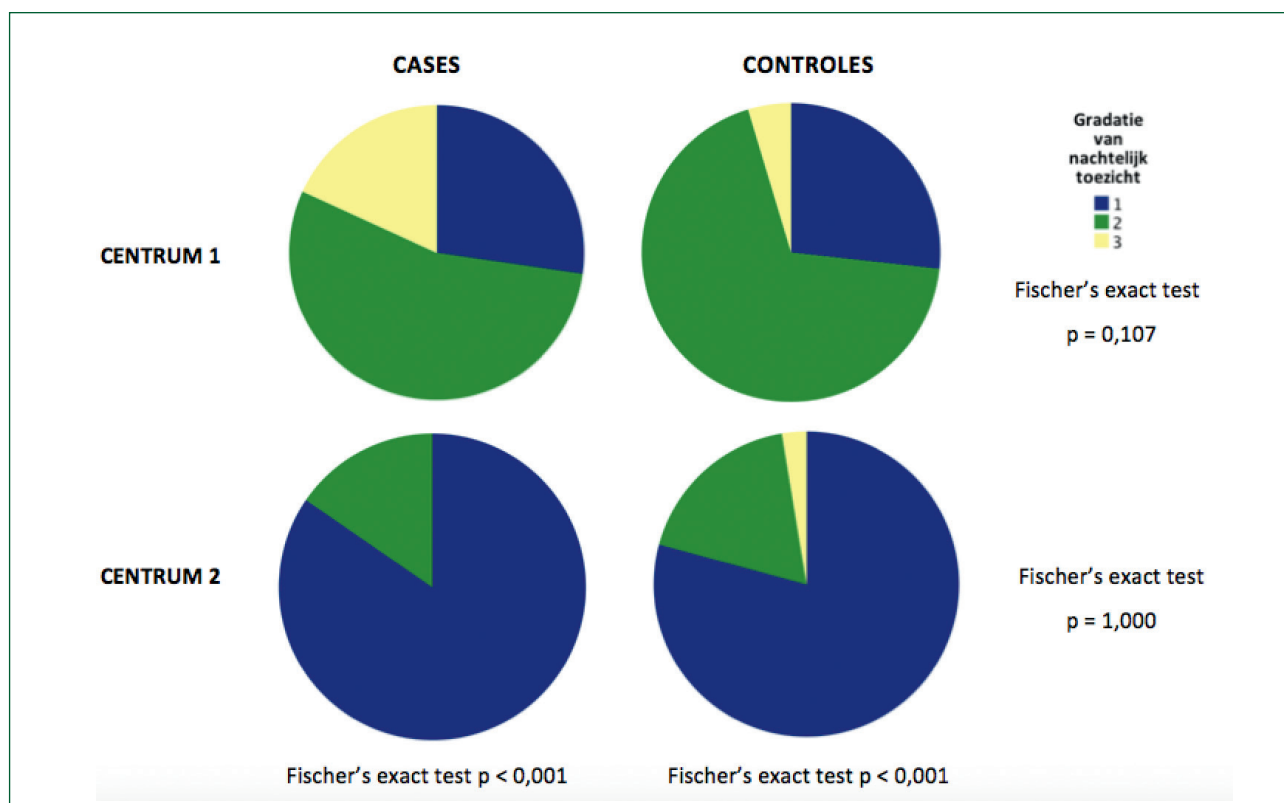
Om het verschil in SUDEP-incidentie tussen centra te verklaren werden bekende SUDEP-risicofactoren zoals de aanwezigheid en frequentie van tonisch-clonische aanvallen, die zowel overdag als 's nachts optraden, vergeleken tussen de cases van de twee centra. Deze verschilden niet. Het enige wat verschilde tussen de cases van de verschillende centra was het nachtelijk toezicht. Dit lijkt ook de enige logische verklaring voor het verschil in SUDEP-incidentie tussen de centra.

Onderzoek naar SUDEP: overeenkomsten en verschillen

In het onderzoek naar de relatie tussen nachtelijk toezicht

in woonzorginstellingen en het SUDEP-risico werd niet bij alle cases obductie gedaan, terwijl er een SUDEP-puntenscore werd ontwikkeld aan de hand van de klinische data van de mensen bij wie wel een obductie beschikbaar was (van der Lende et al., 2018). Er werden alleen SUDEP-cases ouder dan 60 jaar geïnccludeerd, om misclassificatie van *probable* SUDEP en een diagnostische bias te voorkomen. Bovendien werden alleen de belangrijkste SUDEP-risicofactoren vergeleken tussen de centra. Echter, de impact van andere factoren zo-als een verschillend medicatiebeleid moet ook worden overwogen. De aanvalsfrequenties tussen de centra waren echter niet verschillend, wat suggereert dat dit geen grote factor was.

Het onderzoek van Van der Lende et al. (2018) bevestigt de welbekende risicofactoren zoals het hebben van tonisch-clonische aanvallen en een hoge frequentie hiervan (Maquire et al., 2016). Er werd ook bevestigd dat de aanwezigheid en frequentie van nachtelijke tonisch-clonische aanvallen een onafhankelijke risicofactor is (Lamberts et al., 2012). De sterke relatie tussen SUDEP en slaap wordt vermoedelijk verklaard door de interactie met twee omgevingsfactoren: buikligging en de afwezigheid van iemand die eventueel kan ingrijpen. De meeste SUDEP-slachtoffers worden liggend op de buik aangetroffen. Buikligging zou op zichzelf geen problemen moeten geven voor de ademhaling: als die geblokkeerd raakt zou dit normaal gesproken een arousal veroorzaken. Dit ligt waarschijnlijk anders



Figuur 2 Vergelijking van mate van nachtelijk toezicht tussen de cases en controles van centrum 1 en 2 in percentages. De cases en de controles van het centrum met de meeste SUDEP-gevallen (centrum 2) hadden een lagere graad van nachtelijk toezicht (beide $p < 0,001$).

bij iemand met een postictaal coma: die wekprikkel treedt vermoedelijk dan niet op. In die context is het wel denkbaar dat de buikligging ervoor kan zorgen dat er een apneu en uiteindelijk SUDEP optreedt. Interventies zoals het herpositioneren (leggen in de stabiele zijligging) of wellicht het toedienen van zuurstof zou de respiratoire dysfunctie na convulsieve aanvallen kunnen verkorten. Het is van groot belang dat er meer duidelijkheid komt welke interventies in de postictale fase nodig zijn om SUDEP te voorkomen.

Nachtelijk toezicht verlaagt het SUDEP-risico. Uit een case-control-studie bleek dat SUDEP-cases vergeleken met controles vaker geen kamergenoot hadden en geen akoestisch waaksysteem (Langan et al., 2005). In een cohort-onderzoek in een internaat voor kinderen met ernstige epilepsie en verstandelijke beperking kwamen alle SUDEP-overlijdens voor op het moment dat de kinderen niet onder de supervisie van de school waren (Nashef et al., 1995). Gezien het retrospectieve karakter van deze onderzoeken en van het onderzoek van van der Lende et al. (2018) is het niet mogelijk om te bepalen welke stappen precies gezet moeten worden om het toezicht te verbeteren. Hiervoor was de praktijkvariatie in de onderzoeken te groot.

Conclusie

Het contrast in nachtelijk toezicht tussen beide centra lijkt grotendeels verklaard te worden door de implementatie van een akoestisch waaksysteem in een van de centra. Uitluisteren is een eerste belangrijke stap, aangezien tonisch-clonische aanvallen vaak gepaard gaan met een ictale kreet. Wanneer een akoestisch waaksysteem niet afdoende was, werden aanvullende systemen gebruikt in centrum 1, zoals matrassensoren en video-monitoring, ingesteld op het individu. Dit betrof slechts een kleine subgroep en zal daarom weinig invloed hebben gehad op de SUDEP-incidentie. Het onderzoek van Van der Lende et al. (2018)

onderstreept hiermee opnieuw het belang van betrouwbare aanvalsdetectie systemen bij mensen met een hoog SUDEP-risico.

Referenties

- Klenerman P, Sander JW, Shorvon SD (1993) Mortality in patients with epilepsy: a study of patients in long term residential care. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 56:149-152.
- Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG et al. (2016) Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *The Cochrane database of systematic reviews* 7:CD011792.
- McKee JR, Bodfish JW (2000) Sudden unexpected death in epilepsy in adults with mental retardation. *American journal of mental retardation: AJMR* 105:229-235.
- Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A et al. (2012) Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia* 53:253-257.
- Langan Y, Nashef L, Sander JW (2005) Case-control study of SUDEP. *Neurology* 64:1131-1133.
- van der Lende M, Cox FM, Visser GH et al. (2016) Value of video monitoring for nocturnal seizure detection in a residential setting. *Epilepsia* 57:1748-1753.
- van der Lende M, Hesdorffer DC, Sander JW et al. (2018) Nocturnal supervision and SUDEP risk at different epilepsy care settings. *Neurology* 91:e1508-e1518.
- Nashef L, Fish DR, Garner S, Sander JW, Shorvon SD (1995) Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia* 36:1187-1194.
- Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD et al. (2013) Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *The Lancet Neurology* 12:966-977.

**Hebt u de website van het
Epilepsiefonds al bekeken?**

www.epilepsie.nl

Door: Dorien van Blooij (d.vanblooij@umcutrecht.nl) en Frans Leijten, neurologie en neurochirurgie, Hersencentrum Rudolf Magnus, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Stimulatie van de sensorimotorische cortex: van functiemapping tot behandeling

Corticale stimulatie van de primaire sensorimotorische cortex wordt gebruikt voor intra-operatieve functiemapping. In deze bijdrage laten we zien hoe stimulatie ook gebruikt kan worden om onderliggende netwerken bloot te leggen, en voor het onderdrukken van epileptische aanvallen. Het perspectief is dat corticale stimulatie aanvallen die hun oorsprong hebben in het sensorimotorische gebied onderdrukt, een gebied dat vanwege zijn belang chirurgisch slecht toegankelijk is.

Motor mapping

In 1874 werd elektrische stimulatie in een menselijk brein voor het eerst toegepast door Robert Bartholow, een Amerikaanse arts die vooral bekend werd door dit experiment. Hij observeerde hierbij spiercontracties in contralaterale ledematen (Bartholow, 1874). Hierna werd elektrische stimulatie al snel toegepast bij wakkere operaties van hersentumoren om uitval te voorkomen. Hadden patiënten aanvallen met trekkingen, dan werd bovendien het epileptisch focus geïdentificeerd door de bewuste trekkingen op te wekken met elektrische stimulatie. Zo kwam vanaf 1900 elektrische stimulatie in gebruik bij mensen, en de functionele anatomie van de motorcortex werd voor het eerst in kaart gebracht door Fedor Krause, de eerste Duitse neurochirurg. Toen in 1934 intra-operatief EEG op de cortex (elektrocorticografie) werd geïntroduceerd, werd het mogelijk om niet alleen te stimuleren maar ook

hersensignalen te registreren. Rond deze tijd begonnen Penfield en Jasper elektrische stimulatie te gebruiken om motorische en sensorische gebieden in kaart te brengen (Penfield & Boldrey, 1937). Dit leidde tot de beroemde figuren van de motorische en sensorische homunculus. Ook nu nog wordt stimulatie gebruikt voor mapping van de sensorimotorische gebieden, maar ook van de witte stof van de pyramidebanen. Meestal wordt bifasisch gestimuleerd met een pulsbreedte van 0.5-1 ms, met 50 Hz stimuli gedurende 1-2 s, met een sterkte van 0.5-4 mA. De stroom kan toegediend worden op een elektrode matje of via de tip van een speciaal pincet. Wanneer er een spiertrekking wordt gezien of een tinteling wordt gevoeld tijdens stimulatie, weet men dat er in functioneel gebied is gestimuleerd. Het begrenzen van de primaire sensorimotorische gebieden is van belang bij de neurochirurgische resectie, oncologisch of bij epilepsiechirurgie, waar-

Epilepsie en risico's

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

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



bij het doel is om functieverlies te voorkomen of te minimaliseren.

Stimuleren van netwerken

In 1964 werden door Brazier en collega's electrocorticografische responsies (evoked potentials) op enkelvoudige elektrische corticale stimulatie (*single puls*) gemeten in de temporaalkwab (Brazier, 1964). Rond 1990 werd er ook onderzoek gedaan naar verschillen in deze corticale responsies tussen epileptogene en niet-epileptogene cortex. In 2002 beschreven Valentin en collega's (Valentin et al., 2002) twee verschillende soorten responsies op corticale stimulatie: vroege en late responsies. De late responsies zouden een indicatie voor epileptogeen weefsel zijn, een soort epileptische reactie op een prikkel in een netwerk. De vroege responsies zouden de normale onderliggende netwerken representeren. Matsumoto en collega's noemden deze vroege responsies ook wel *cortico-cortical evoked potentials* (CCEP) en gebruikten deze om het netwerk van de motorcortex in kaart te brengen (Matsumoto et al., 2007). Zij vonden onder andere reciproke verbindingen tussen de primaire sensorimotorische en laterale pre-motorische gebieden frontaal en de mediale supplementaire motor areas (SMA, pre-SMA).

Onderdrukken van epileptische aanvallen

De laatste ontwikkeling is het gebruik van corticale elektrische stimulatie om aanvallen te stoppen of te voorkomen. Er zijn verschillende principes van elektrische stimulatie. Bij diepe-hersenstimulatie en nervus vagus stimulatie worden de hele hersenen gestimuleerd via de hersenstam. Net als bij anti-epileptische medicatie is dit niet gericht op een focus maar heeft het effect op het hele brein. In deze bijdrage beperken we ons tot corticale stimulatie van een vastgesteld epileptisch focus, voornamelijk in de motorische cortex. Er zijn twee methodes waarop (corticale) stimulatie kan plaatsvinden: *open-loop* of *closed-loop*. *Closed-loop* kan alleen als er een *feedback* circuit is. Een aanval wordt gedetecteerd en leidt via een circuit tot stimulatie. Bij *open-loop* stimulatie wordt er elektrische stimulatie toegepast, ongeacht wat er gebeurt in het hersenweefsel. Dit is meestal de manier waarop nervus vagus stimulatie werkt.

Corticale open-loop stimulatie

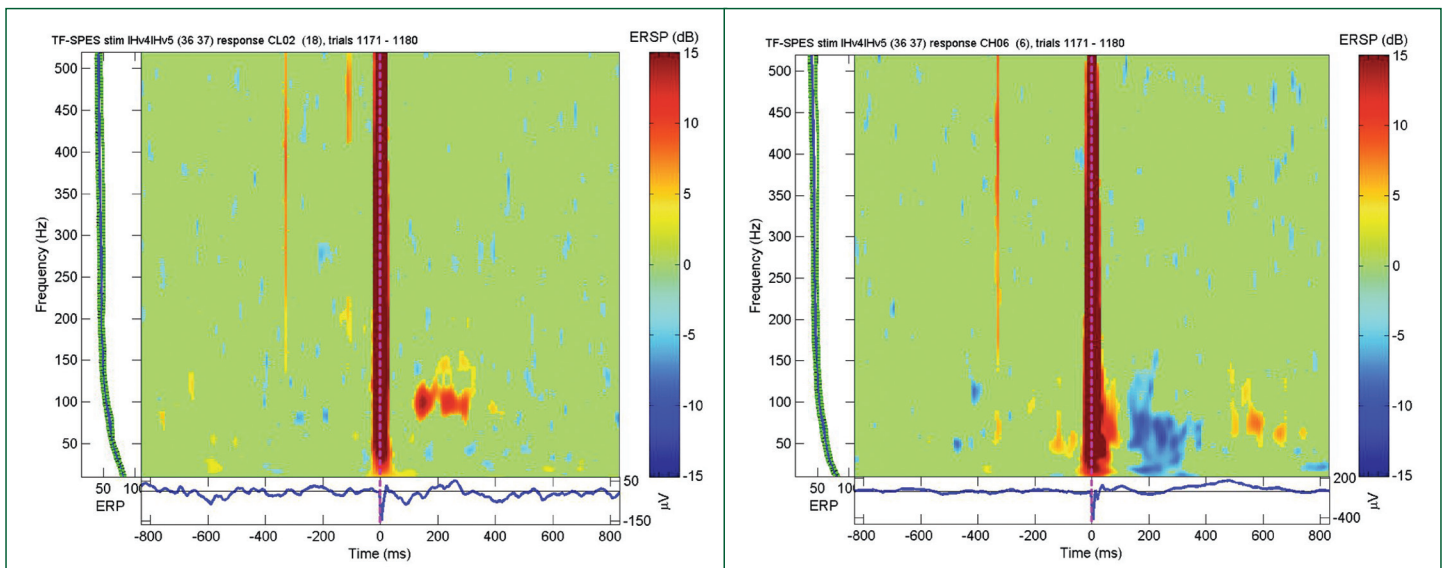
In de afgelopen jaren zijn er verschillende studies gepubliceerd waarbij corticale *open-loop* stimulatie werd toegepast bij patiënten die een langdurige registratie met subdurale elektrodengrids ondergingen. Elisevich et al. (2006) rapporteerden in 2005 dat interictale pieken worden onderdrukt door corticale stimulatie. Ook in de motorische cortex resulteerde dit in onderdrukking van het (hier vaak levendige) interictale piekpatroon. Stimulatie gedurende drie minuten met 2 mV, 50 Hz resulteerde in vermindering

van de pieken gedurende tien minuten van 155 naar 11.6 per minuut. Hierna werd besloten om een neurostimulator achter te laten. Vóór deze implantatie had de patiënt 20 tot 30 aanvallen per dag. Na vijf jaar had hij nog maar eenmaal per twee dagen een aanval, dus een vermindering van 90%. Ook Kinoshita et al. (Kinoshita et al., 2004) vonden dat zowel corticale stimulatie met hoge (50 Hz) als lage (0.9 Hz) frequentie resulteerde in vermindering van pieken. In een volgende artikel door dezelfde groep (Yamamoto et al., 2006) werd ook gekeken naar de aanvalsfrequentie na corticale stimulatie met 0.9 Hz. Bij één van de vier patiënten was er een effect op de aanvalsfrequentie. Tenslotte is er een recente beschrijving door Valentin en collega's (Valentin et al., 2015) van een patiënt met epilepsia partialis continua vanuit de motorcortex met clusters van schokken in de rechterarm. In verband met inoperabiliteit besloot men om corticale stimulatie toe te passen (450 μ s, 60Hz, 2V) gedurende vier tot zes uur per dag, vier dagen lang. Tijdens corticale stimulatie namen interictale pieken af en werden ook geen aanvallen meer gezien. Na verwijdering van de subdurale elektrodes bleef de patiënt aanvalsvrij gedurende een *follow-up* van twintig maanden. Een EEG, uitgevoerd na achttien maanden, liet duidelijke verbetering zien wat betreft epileptische ontladingen.

Op basis van deze resultaten werd besloten om in totaal bij 20 patiënten over te gaan tot implantatie van een neurostimulator voor chronische corticale stimulatie. Het overzicht van het resultaat van vijf verschillende studies werd beschreven door Vassileva et al. (2018). Zeven patiënten hadden een epileptisch focus in de primaire sensorimotorische cortex, één in de SMA, één in eloquent motorisch en taalgebied, drie in de parietaalkwab, twee hadden een frontaal focus, twee een temporaal focus, en één had een onbekend focus. In het eerste jaar na implantatie was er bij de helft van de patiënten een aanvalsreductie van meer dan 90%. Aanvallen kwamen terug als de batterij leeg was.

Corticale closed-loop stimulatie

Vanaf 2005 werden patiënten geïncludeerd in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek in Noord-Amerika, waarbij een neurostimulator (Neuropace) werd geïmplanteerd en stimulatie werd toegepast als er een aanval gedetecteerd werd (Bergey et al., 2015). In totaal zijn er 230 patiënten geïncludeerd in dit langdurige onderzoek waarbij patiënten zeven jaar werden gevolgd. 126 van de 230 patiënten hadden aanvallen met een neocorticaal focus: 39 frontaal (17 met primair motorische aanvallen), 17 pariëtaal, 32 temporaal, 4 occipitaal en 34 multilobair. 65% van de patiënten met primaire motorische aanvallen had een aanvalsvermindering van minstens 50%. De gemiddelde aanvalsvermindering was 83%.



Figuur 1 Links: een tijdsfrequentie decompositie van een respons-elektrode. Er werd gestimuleerd bij oms (rode marker). Na de stimulatie is er een rode vlek zichtbaar tussen ± 100 -300ms na stimulatie van ± 80 -120 Hz. Dit is een toename in power en een andere weergave van de late respons. Deze is een indicatie voor epileptogeen weefsel. Rechts: eenzelfde tijdsfrequentie decompositie als in de figuur links. Echter is in deze respons-elektrode tussen ± 100 -300ms na stimulatie van ± 0.1 -150Hz een blauwe vlek te zien. Dit is een afname in power (suppressie). Uit eigen onderzoek is gebleken dat deze voornamelijk wordt opgewekt in elektrodes die een verbinding hebben met het stimulatiepaar.

Problemen in de sensorimotorische cortex

In al deze studies is stimulatie toegepast in het gebied waar aanvallen ontstaan. De vraag is echter of dit ongestraft gedaan kan worden als dit focus zich bevindt in de primaire sensorimotorische cortex. Jobst en collega's (Jobst et al., 2017) beschreven als resultaat van de grote Neuropace-studie dat er geen bijwerkingen waren van stimulatie, zoals onwillekeurige motor activiteit of verminderde motorische prestatie. Deze conclusie werd echter niet onderbouwd door bevindingen tijdens stimulatie of door functietesten, maar doordat er geen bijwerkingen werden gerapporteerd door patiënten. Wij denken echter dat patiënten met sensorimotorische aanvallen zich minder bewust zijn van het effect van stimulatie op de motoriek, aangezien deze al verminderd is door de aanvallen. Daarnaast is bekend dat nauwkeurige ondervraging van de patiënt nodig is voor het beoordelen van bijwerkingen in een studie waarbij primair gekeken wordt naar het effect op aanvallen.

Corticale netwerkstimulatie

Onze ervaring is dat iedere stimulatie met de opgegeven sterkte leidt tot een motorische respons als de stimulatie wordt toegediend op de centrale windingen. Dit was de aanleiding om corticale netwerkstimulatie toe te passen. Hierbij wordt niet in het aanvalsfocus zelf gestimuleerd, maar op een locatie die in verbinding staat met dit gebied. Er zijn twee studies die erop wijzen dat netwerkstimulatie zou kunnen werken. Elisevich et al. (2006) vermelden dat ook bij stimulatie in elektrodes rondom het aanvalsfocus

afname van interictale pieken zichtbaar was in het focus. Dit is een vorm van stimulatie op een andere locatie, met effect in het gebied waar de aanvallen ontstaan. Interessant is ook het artikel van Lesser et al. (1999) en hun vervolgstudie uit 2002 (Motamedi et al., 2002). Zij melden dat na-ontladingen na stimulatie kunnen worden beëindigd door het geven van een extra stimulatie. De kans op het stoppen van een na-ontlading was het grootst als de extra stimulatie werd gegeven op dezelfde locatie waar de eerste werd gestimuleerd, met een na-ontlading tot gevolg. Als een na-ontlading ontstond in elektrode c, na stimulatie van elektrodes a-b, dan werd de na-ontlading in elektrode c gestopt als er een extra stimulatie werd gegeven op a-b. Hierbij wordt door op afstand te stimuleren een bepaald effect opgewekt in een andere locatie.

Ook uit eigen onderzoek blijkt dat netwerkstimulatie effect heeft op een gebied op afstand. Er werd *single pulse* elektrische stimulatie toegepast bij tien patiënten die voorafgaand aan epilepsiechirurgie werden geïmplant met intracranële elektroden. De responsies op corticale stimulatie worden beoordeeld in een tijds-frequentie decompositie (figuur 1, links). Het viel ons op dat er ook vaak suppressie te zien is in deze decomposities (figuur 1, rechts). Het blijkt dat de aanwezigheid van een connectie tussen het stimulatiepaar en de respons-elektrode een verhoogde kans geeft op het optreden van suppressie na stimulatie. Dit biedt mogelijkheden voor netwerkstimulatie waarbij het gebied waar de aanvallen beginnen niet zelf gestimuleerd hoeft te worden. Voordeel daarvan is bovendien dat er met hogere instellingen kan worden gestimuleerd in de

centrale windingen, omdat je niet bang hoeft te zijn voor de motorische effecten van stimulatie.

Vervolg

In de laatste jaren is de interesse voor corticale stimulatie voor behandeling van epilepsie toegenomen. Verschillende onderzoeken laten zien dat deze behandeling veelbelovend is. Maar helaas zijn er nog slechts enkele personen daadwerkelijk aanvalsvrij door deze corticale stimulatie. Er is nog veel onduidelijk over de optimale instellingen voor stimulatie en de optimale locatie voor stimulatie. Toekomstig onderzoek zal zich eerst moeten richten op deze vragen, voordat corticale stimulatie voor een grote groep epilepsiepatiënten beschikbaar kan. In 2019 hopen we in het UMC Utrecht te starten met de REC2Stim-studie. In deze studie zal er een *closed loop* neurostimulator geïmplant worden bij patiënten met epilepsie in de centrale windingen. Deze studie is vernieuwend, omdat we netwerkstimulatie zullen toepassen.

Referenties

- Bartholow R (1874) Experimental investigations into the functions of the human brain. *The American Journal of the Medical Sciences* 134:305-313.
- Bergey G et al. (2015) Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 84:8:810-817.
- Brazier M (1964) Evoked responses recorded from the depths of the human brain. *Ann NY Acad Sci* 112:33-35.
- Elisevich K et al. (2006) Long-term electrical stimulation-induced inhibition of partial epilepsy. *Journal of Neurosurgery* 105:6:894-897.
- Jobst B et al. (2017) Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia* 58:6:1-10.
- Kinoshita M et al. (2004) Electric stimulation on human cortex suppresses fast cortical activity and epileptic spikes. *Epilepsia* 45:7:787-791.
- Lesser R et al. (1999) Brief bursts of pulse stimulation terminate afterdischarges caused by cortical stimulation. *Neurology* 53:9:2072-2081.
- Matsumoto R et al. (2007) Functional connectivity in human cortical motor system: A cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 130:181-198.
- Motamedi G et al. (2002) Optimizing parameters for terminating cortical afterdischarges with pulse stimulation. *Epilepsia* 43:8:836-846.
- Penfield W & Boldrey E (1937) Somatic motor and sensory representation in man. *Brain* 60:389-443
- Valentin A et al. (2002) Responses to single pulse electrical stimulation identify epileptogenesis in the human brain in vivo. *Brain* 125:1709-1718.
- Valentin A et al. (2015) Epilepsia partialis continua responsive to neocortical electrical stimulation. *Epilepsia* 56:8:104-109.
- Vassileva A, van Blooijis D et al. (2018) Neocortical electrical stimulation for epilepsy: closed-loop versus open-loop. *Epilepsy Research* 141:95-101.
- Yamamoto J et al. (2006) Low-frequency electric cortical stimulation decreases interictal and ictal activity in human epilepsy. *Seizure* 15:7:520-527.

Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Algemene Ledenvergadering

donderdag 16 mei 2019

Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie heeft het genoegen u uit te nodigen voor de Algemene Ledenvergadering op 16 mei 2019 ten kantore van het Epilepsiefonds,

De Molen 35 te Houten, aanvang 18.30 uur.

Wij hopen u op deze jaarvergadering te mogen verwelkomen.

Anton de Louw, voorzitter Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Voor verdere inlichtingen en aanmelding kunt u mailen naar: info@epilepsieliga.nl.

Na aanmelding kunt u desgewenst de vergaderstukken toegezonden krijgen.

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

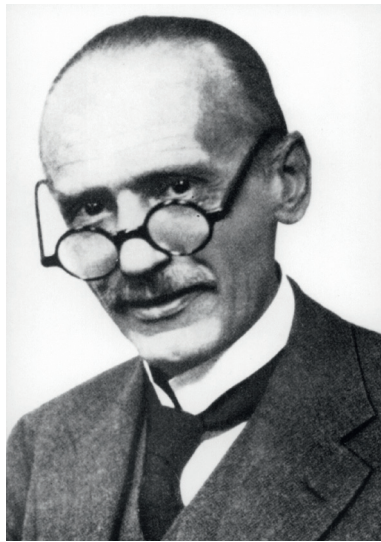
Otfrid Foerster, pionier en leermeester

Harvey Cushing is de bekendste pionier op het gebied van de neurochirurgie en Victor Horsley op het gebied van epilepsiechirurgie. In Duitsland werden aan het eind van de negentiende en het begin van de twintigste eeuw neurochirurgische ingrepen bij mensen met epilepsie gedaan door Fedor Krause en Otfrid Foerster. Vooral Foerster heeft als leermeester van Penfield veel betekend voor de epilepsiechirurgie.

De Amerikaan Harvey Cushing (1869-1939) was een gigant op het gebied van de neurochirurgie. Zijn technische vaardigheden zorgden er voor dat veel patiënten een ingreep overleefden en een goed herstel lieten zien. De Engelsman Victor Horsley (1857-1916) was een van de eersten die met succes operaties uitvoerde bij mensen met epilepsie. Aan het eind van de negentiende eeuw speelde Duitsland een belangrijke rol op het gebied van de neurologie en neuropsychiatrie en werd gestart met neurochirurgische ingrepen voor epilepsie. Fedor Krause (1857-1937) begon hiermee in Berlijn en hij zou meer dan 400 mensen met epilepsie opereren. Zijn iets jongere collega Otfrid Foerster (1873-1941) werkte in het toenmalige Breslau, het huidige Wrocław in het zuidwesten van Polen. Hij had grote invloed op een jonge generatie neurochirurgen die later naam maakten in de epilepsiechirurgie.

Otfrid Foerster

Foerster studeerde geneeskunde in Freiburg, Kiel en Breslau waar hij een leerling was van Wernicke met wie hij een hersenatlas publiceerde (Tan & Black, 2001). Wernicke schreef over Foerster 'dat hij nu een leerling had die de lamme kon laten lopen en de blinde kon laten zien'. Foerster studeerde op advies van Wernicke twee jaar in Parijs bij Joseph Babinski, Jules Dejerine en Pierre Marie. In 1903, teruggekeerd naar Breslau, stierf zijn eerste dochter en dat veranderde hem in een introverte, op zijn werk geconcentreerde man. In 1911 werd hij in het Wenzel-Hancke Krankenhaus in Breslau benoemd tot de eerste hoogleraar neurologie (zonder psychiatrie) in Duitsland. Hij sprak vele talen waaronder Pools en Russisch. In 1920



Otfrid Foerster ca. 1930 (met toestemming van het Archiv der Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie).

was hij betrokken bij de behandeling van een hersenbloeding bij Lenin. Dat maakte hem in Duitsland onbemind en hij werd min of meer buitengesloten. In 1930 nodigde Cushing hem uit om tijdelijk bij hem te komen werken. Cushing was onder de indruk van Foersters werkkraft. In 1934 werd aan het Wenzel-Hancke ziekenhuis voor Foerster een neurologische kliniek gebouwd, betaald door de Rockefeller Foundation. Tijdens het Tweede Internationale Neurologische congres in London in 1935 ontving Foerster de Hughlings Jackson Memorial Medal en hield hij de Jackson Lecture. Hij bleef in eigen land persona non grata en het leven en werken werd hem steeds moeilijker gemaakt. In 1937

hield de British Association of Neurological Surgeons haar jaarlijkse bijeenkomst in Foersters instituut. Foerster overleed op 15 juni 1941 in Breslau, een dag later gevolgd door zijn vrouw. Veel inwoners van Breslau bewezen hem de laatste eer. Zijn nalatenschap bestaat onder meer uit 300 publicaties met eigen illustraties.

Foersters werk

Foerster viel in zijn tijd onder meer op doordat hij als neuroloog de weg vond naar de neurochirurgie en grotendeels als autodidact het vak leerde. Hij was actief op diverse deelterreinen van de neurologie en neurochirurgie, zoals tabes dorsalis (een langzame degeneratie van vooral sensorische neuronen in het ruggemerg), bewegingsstoornissen, spasticiteit, extrapyramidale stoornissen, in kaart brengen van de dermatomen, hersentumoren en pijn. Hij experimenteerde onder andere met de neurochirurgische behandeling van pijn op spinaal niveau. Hij had zeer beperkte middelen tot zijn beschikking; hij heeft gewerkt

met één operatielamp plus een lamp die door een assistent werd vastgehouden. Middelen om met clips bloedingen te stoppen bestonden nog niet. Maar zijn technische vaardigheden en zijn neurologische kennis maakten hem tot een succesvol neurochirurg. In WO I behandelde hij als hoofd van de afdeling neurologie van een militair hospitaal duizenden patiënten. Hij experimenteerde met patiënten met epilepsie waarbij hij middels een craniotomie onder lokale verdoving de hersenschors elektrisch stimuleerde. In de meeste gevallen ging het om soldaten uit WO I die aan epilepsie leden ten gevolge van een hoofdtrauma. Dit leidde tot het eerste electrocorticogram. In 1910 liet hij de voordelen zien van een radicale excisie van littekenweefsel in de cortex door weefsel weg te halen tot aan de ventrikels. Wolff (1991) schrijft dat Foerster in vergelijking met Krause een grotere belangstelling had voor klinische verschijnselen en de waarde daarvan inzage voor de lokalisatie van een onderliggende bron voor epilepsie.

Foerster introduceerde ook de hyperventilatietest om een epileptische aanval uit te lokken. Al lang geleden was er een gelijkenis gezien tussen krampen bij tetanie, dat wil zeggen een verhoogde prikkelbaarheid van de spieren en zenuwen, en epilepsie. Bij tetanie was geconstateerd dat met een geforceerde ademhaling een aanval kon worden uitgelokt en Foerster wilde proberen om op een soortgelijke manier een aanval uit te lokken bij patiënten met epilepsie. Gedurende tien minuten moest een patiënt, gezeten op een stoel, in- en uitademen, waarbij hij vooral sterk moest uitademen. Bij de helft van de 45 patiënten met epilepsie trad een aanval op tijdens deze procedure.

Leermeester

Van over de hele wereld kwamen jonge artsen naar Foerster in Breslau om het vak van de grote meester te leren. Daaronder waren onder meer John Fulton, Percival Baily en Paul Bucy, die later allemaal grote faam verwierven. In 1930 ging Wilder Penfield voor een studiereis naar Europa om zich te oriënteren teneinde een nieuwe neurologische afdeling aan de McGill universiteit in Montreal te kunnen beginnen. Penfield heeft een verslag van die studiereis gemaakt en zijn bezoek aan Breslau wordt het meest gedetailleerd besproken (zie ook: <http://digital.library.mcgill.ca/penfieldfonds>). Vooral de samenwerking van Foerster en Penfield, die zes maanden in Breslau zou blijven, was zeer vruchtbaar. In een uitgebreid artikel van meer dan 30 pagina's over epilepsiechirurgie verwijst Penfield naar publicaties van Foerster: één uit 1926 over de pathogenese van epileptische aanvallen (Foerster, 1926) en een tweede artikel over het belang van de behandeling (verwijdering) van de littekenvorming bij traumatische epilepsie (Foerster & Penfield, 1930). Daarin worden interventies beschreven op verschillende plaatsen van de cortex op basis van klini-

sche observaties; het EEG was hiervoor toen nog niet beschikbaar. Zij vergelijken ook hun bevindingen met de cytoarchitectuur van de cortex van Oskar Vogt (1870-1959), die ook werkzaam was in Breslau en medebehandelaar van Lenin. Allerlei verschijnselen na corticale elektrische stimulatie staan in het artikel beschreven. Wat hierbij opvalt is dat de temporaalkwab nog grotendeels onontgonnen gebied is (Penfield, 1936). Volgens Wolff kwam dat doordat men de temporaalkwab chirurgisch niet goed kon bereiken, maar vooral ook omdat men dacht dat sclerose van de Ammon's hoorn (Eling & Renier, 2018) een gevolg was van epilepsie, niet een oorzaak. Die samenwerking van Penfield met Foerster leidde tot het 'kopiëren' van Foersters werkwijze in het *Montreal Neurological Institute*, waar Penfield leiding ging geven. Ook dit instituut werd met behulp van middelen van de *Rockefeller Foundation* opgericht. In 1937 zou Penfield nogmaals Foerster bezoeken in Breslau.

Tot slot

In 1937 kreeg Foerster van de *British Association of Neurological Surgeons* de titel van 'Member Emeritus'. Hij werd in 1953 in Duitsland gerehabiliteerd: de *Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie* stelde de *Otfrid Foerster prijs* in. Percival Baily was de eerste die deze prijs in ontvangst mocht nemen. Het Neurologisch Instituut in Breslau werd omgedoopt tot het *Otfrid Foerster Institut für Neurologie*. De epilepsiekliniek in Bonn draagt ook zijn naam. De laatste jaren wordt in toenemende mate het belang gezien van Foersters invloed op de ontwikkeling van klinische symptomen en de neurochirurgische behandeling van epilepsie (Piotrowska & Winkler, 2007).

Referenties

- Foerster O (1926) Die Pathogenese des epileptischen Krampfanfallen. *Deutsche Ztschr f Nerven* 94:15.
- Foerster O, Penfield W (1930) The structural basis of traumatic epilepsy and results of radical operation. *Brain* 53:99-119.
- Eling P, Renier W (2018) Hippocampus, Ammons hoorn en epilepsie. *Epilepsie*;1/16:19-21.
- Penfield W (1936) Epilepsy and surgical therapy. *Arch Neurol Psychiatry* 36:449-484.
- Piotrowska N, Winkler PA (2007) Otfrid Foerster, the great neurologist and neurosurgeon from Breslau (Wrocław): his influence on early neurosurgeons and legacy to present-day neurosurgery. *J Neurosurg* 107:451-456.
- Tan TC, Black PM (2001) The contributions of Otfrid Foerster (1873-1941) to neurology and neurosurgery. *Neurosurgery*. 49(5):1231-1235.
- Wolff P (1991) The history of surgical treatment of epilepsy in Europe. In: H. Lüders (ed) *Epilepsy Surgery*. New York, Raven Press.

Door: Kim Rijkers (kim.rijkers@mumc.nl), neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht.

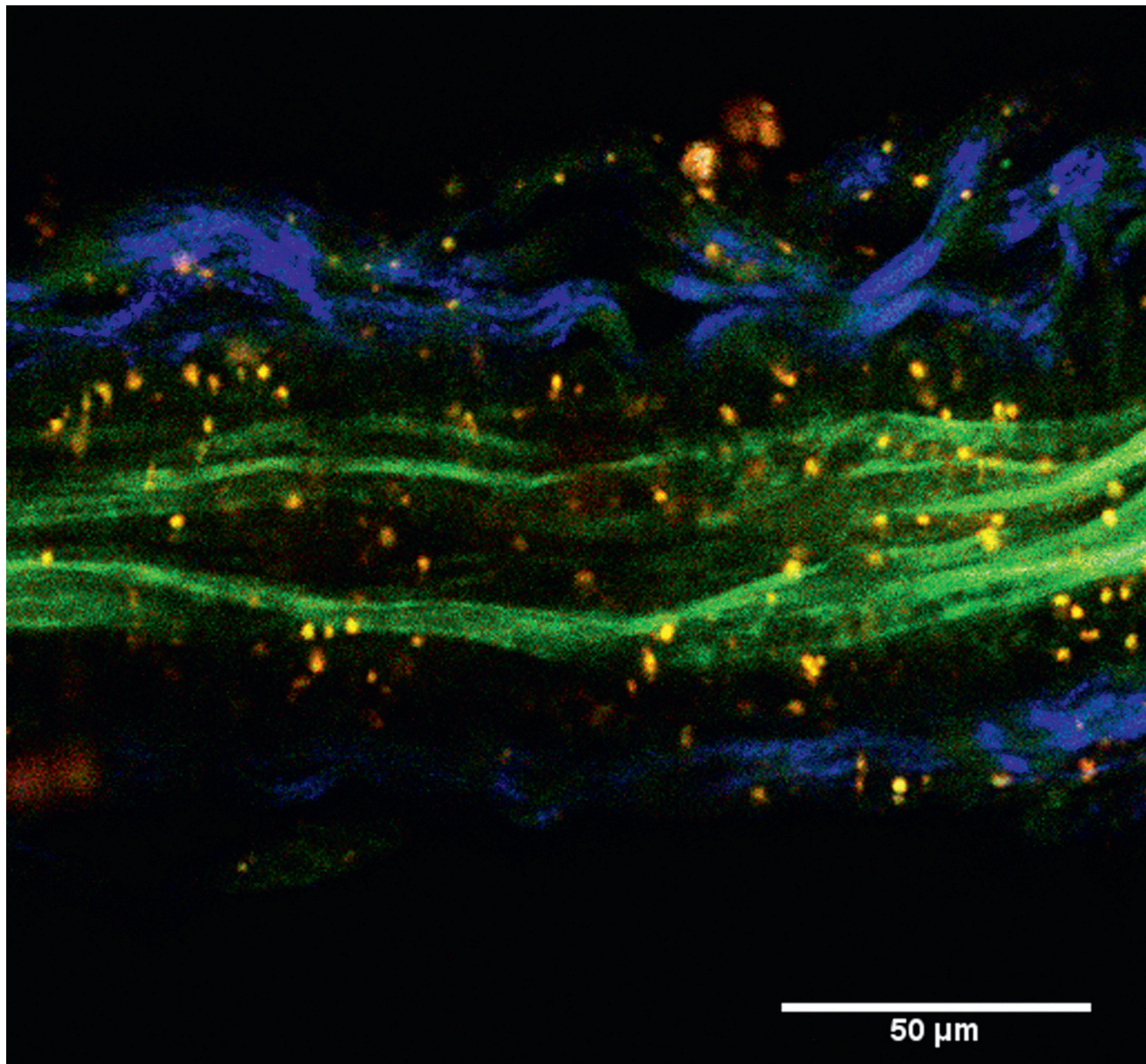
Vascular ventures

Roel Haeren verdedigde op 26 oktober 2018 zijn proefschrift getiteld '*Vascular ventures: Analysis of vascular structures and function in epilepsy*' aan de Universiteit Maastricht¹. Roel Haeren heeft hersenvaten onderzocht, afkomstig van epilepsiepatiënten die resectieve hersenchirurgie ondergingen. Uit recente literatuur blijkt dat de vaatwand betrokken kan zijn bij het ontstaan van epilepsie, wat de reden was om structuur en functie van deze vaten in detail te analyseren.

Epilepsie als vasculaire aandoening

Het risico om epilepsie te ontwikkelen na een cerebrovasculair accident is 2-15% (Bigson et al., 2014). Andersom heb-

ben epilepsiepatiënten een twee tot vijf keer grotere kans om een herseneninfarct te ontwikkelen (Keezer et al., 2016). Vasculaire risicofactoren als hypertensie, roken en diabetes



Figuur 1 Afbeelding van 2-foton microscopie. Afgebeeld is een lengtedoorsnede van een piaale arterie. Vaatwand-onderdelen zijn blauw (collageen in de adventitia) en groen (lamina externa) afgebeeld. Alle gele partikels zijn autofluorescent en werden geïdentificeerd als lipofuscine

¹Promotor: prof. Dr. Y. Temel, neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+.

Co-promotoren: Dr. K. Rijkers en Dr. G. Hoogland, neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+.

mellitus zijn bovendien individuele risicofactoren voor het ontwikkelen van *late-onset* epilepsie (Johnson et al., 2018). Dit kan er op wijzen dat epilepsie mogelijk een symptoom is van onderliggende cerebrovasculaire pathologie.

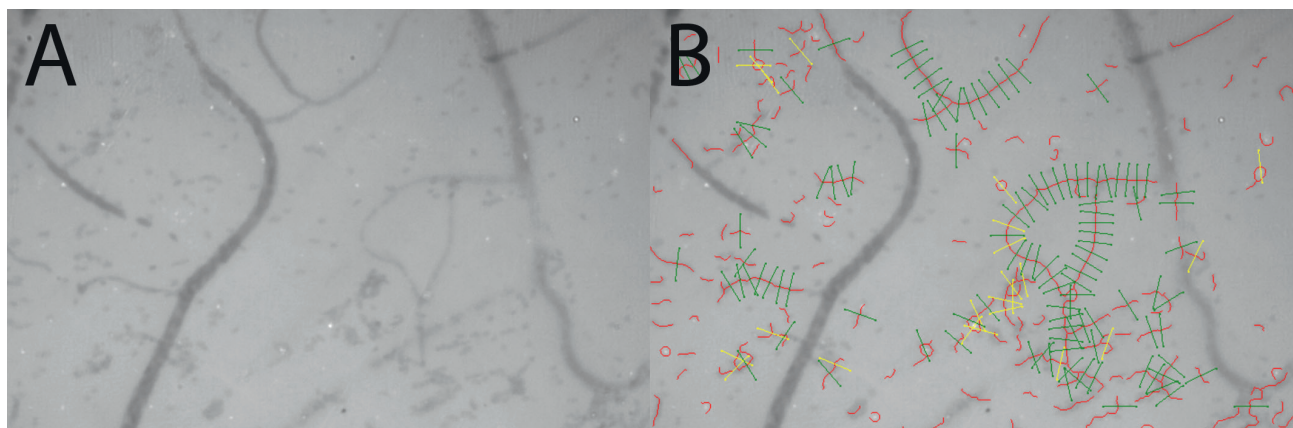
Macrovasculaire afwijkingen en epilepsie

Een epileptische aanval kan gepaard gaan met acute hemodynamische veranderingen. Bovendien neemt tijdens een epileptische aanval de metabole vraag van het hersenweefsel in het epileptisch focus acuut toe ten opzichte van het perifocale hersenweefsel. Dit vraagt om accurate en snelle aanpassing van de lokale bloedstroom. Hiervoor is het weefsel afhankelijk van adequaat functionerende autoregulatie en neurovasculaire koppelingsmechanismen. Het vermoeden bestaat dat deze neurovasculaire interacties bij epilepsiepatiënten verstoord zijn (Haeren et al., 2017). Cellen in en om de vaatwand die betrokken zijn bij deze interacties worden dan extra belast. Om dit te onderzoeken werden piaale arteriën en parenchymale arteriolen van epilepsiepatiënten met de microscoop bestudeerd. De vaatwand bleek een opvallend grote hoeveelheid autofluorescente partikels te bevatten. Op basis van het fluorescentiespectrum en -lifetime konden deze partikels worden gekarakteriseerd als lipofuscine (figuur 1). Lipofuscine wordt beschouwd als product van oxidatieve stress (Terman & Brunk, 2004). Deze bevindingen wijzen daarmee op oxidatieve stress in de vaatwand van cerebrale arteriën van epilepsiepatiënten (Hakvoort & Otto, in voorbereiding).

Microvasculaire afwijkingen en epilepsie

Er zijn diverse afwijkingen beschreven in de cerebrale microcirculatie van epilepsiepatiënten, zoals een veranderde vaatdichtheid en een toegenomen doorlaatbaarheid (permeabiliteit) van de bloed-hersenbarrière (van Vliet et al., 2015). De bloed-hersenbarrière is veelvuldig onder-

zocht, waaruit blijkt dat de oorzaak van de toegenomen permeabiliteit multifactorieel bepaald is. De hypothese van Roel Haeren is dat een verzwakte glycocalyx een potentiële oorzaak is voor endotheeldisfunctie en daarmee leidt tot een verhoogde bloed-hersenbarrière permeabiliteit. De glycocalyx is een gelachtige laag aan de binnenzijde van het endotheel (van Teeffelen et al., 2007). De glycocalyx heeft een belangrijke barrièrefunctie en is daarnaast betrokken bij de reductie van oxidatieve stress. Om de kwaliteit van de glycocalyx en andere aspecten van de cerebrale microcirculatie in detail te kunnen onderzoeken heeft Roel Haeren een studie ontworpen waarbij we deze microcirculatie, en in het bijzonder de glycocalyx, kunnen beoordelen tijdens een hersenoperatie (Haeren et al., 2017). Dergelijk intraoperatief onderzoek naar de humane cerebrale microcirculatie is zelden eerder uitgevoerd. Er zijn slechts enkele technieken beschikbaar die dit mogelijk maken: *Sidestream darkfield (SDF) imaging* is zo'n techniek. Een SDF-camera kan als draagbare microscoop tijdens een operatie steriel worden gebruikt. Door het toepassen van de Glycocheck© software op de SDF-camerabeelden, kan de dikte van de glycocalyx indirect gemeten worden (Lee et al., 2014). Tot nu toe werden metingen gedaan bij tien epilepsiepatiënten en zes controlepatiënten. De laatste groep bestaat uit mensen die om een andere reden dan epilepsie een hersenoperatie moesten ondergaan. Dit onderzoek heeft aangetoond dat SDF-imaging geschikt is om de humane cerebrale microcirculatie te visualiseren (figuur 2A). In combinatie met geschikte software kan bovendien de glycocalyx worden beoordeeld (figuur 2B). De eerste metingen tonen aan dat de vaatdichtheid in de temporale cortex van epilepsiepatiënten laag is. Uit het onderzoek van Roel Haeren lijken deze vaten een verzwakte glycocalyx te hebben (Haeren et al., 2018). Of deze bevindingen reëel zijn, zal blijken wanneer de studie in 2019 is



Figuur 2 A) Met SDF camera gemaakte afbeelding van de hippocampale microcirculatie van een epilepsiepatiënt. B) Dezelfde afbeelding inclusief analyse (Glycocheck © software). Rode lijntjes betreffen bloedvaten (worden als zodanig herkend door de rode bloedcellen). Vervolgens wordt de variatie in breedte van de rode bloedcelkolom geschat. De breedte van de rode bloedcelkolom is een indirecte maat voor de dikte van de glycocalyx. De groene lijnen geven aan welke rode bloedcelkolommen succesvol gemeten konden worden. De gele lijnen zijn niet-succesvolle metingen.

afgerond en metingen in epilepsiepatiënten vergeleken kunnen worden met controlepatiënten.

Toekomstperspectief

De in het proefschrift van Roel Haeren beschreven studies zijn verkennend van aard. Hun waarde bestaat eruit dat ze bijdragen aan een nieuwe kijk op de etiologie van epilepsie. Verder onderzoek naar lipofuscine en de glycocalyx is nodig om hun rol in vasculaire disfunctie en de bloed-hersenbarrière te bepalen. De mogelijkheid dat zij nieuwe aangrijpingspunten vormen voor de behandeling van epilepsie zal hieruit moeten blijken.

Referenties

- Bigson L, Hanby W et al. (2014) Late onset epilepsy and occult cerebrovascular disease. *J Cerebral Blood Flow Metabolism* 34(4):564-70.
- Haeren RHL, Hartmans SA et al. (2017) Cerebral Artery Vasoconstriction is Endothelin-1 Dependent Requiring Neurogenic and Adrenergic Crosstalk. *Curr Neurovasc Res* 14(4):306-315.
- Haeren RHL, Rijkers K et al. (2018) In vivo assessment of the human cerebral microcirculation and its glycocalyx: A technical report. *J Neurosci Methods* 303:114-125.
- Haeren R, Rijkers K, Hoogland G, Temel Y (2018) Vascular ventures, Analysis of vascular structures and

function in epilepsy. Afdelingen neurochirurgie en School for Mental Health & Neuroscience, MUMC+ Maastricht.

- Haeren RH, Vink H et al. (2017) Protocol for intraoperative assessment of the human cerebrovascular glycocalyx. *BMJ Open* 7(1):e013954.
- Hakvoort K, Otto L et al. (in voorbereiding) Shedding light on lipofuscin – an explorative study on a novel quantitative analysis.
- Johnson EL, Krauss GL et al. (2018) Association between midlife risk factors and late-onset epilepsy: results from the atherosclerosis risk in communities study. *JAMA Neurol* 75(11):1375-1382.
- Keezer M, Bell G et al. (2016) Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology* 86(8):704-712.
- Lee DH, Dane MJ et al. (2014) Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion. *PLoS One* 9(5):e96477
- Terman A, Brunk UT (2004) Lipofuscin. *Int J Biochem Cell Biol* 36(8):1400-1404.
- Van Teeffelen JW, Brands J et al. (2007) Endothelial glycocalyx: sweet shield of blood vessels. *Trends Cardiovasc Med* 17(3):101-5.
- Van Vliet EA, Aronica E, Gorter J (2015) Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. *Semin Cell Dev Biol* 38:26-34.

Door: Caroline van Heugten (c.vanheugten@maastrichtuniversity.nl), klinische neuropsychologie, Universiteit Maastricht, Maastricht

Zelfmanagement Interventie Leven met Epilepsie: bruikbaar en kosteneffectief?

Op 7 september 2018 promoveerde Loes Leenen aan de Universiteit Maastricht op haar proefschrift *Self-management in epilepsy: The goal is: 'Live with a Z(s)mile'*. In dit onderzoek is de Zelfmanagement Interventie Leven met Epilepsie (ZMILE) ontwikkeld en op bruikbaarheid geëvalueerd vanuit het perspectief van de doelgroep en professionals (proces-evaluatie). Behalve de klinische effectiviteit van het interventieprogramma werd ook de kosteneffectiviteit (effectevaluatie) onderzocht.

Zelfmanagement

Het dagelijks leven met epilepsie kent vele uitdagingen, zoals het leren omgaan met de gevolgen van epilepsie, het adequaat gebruik van medicatie, het inschatten van risico-

volle situaties en het communiceren met professionals. Om deze uitdagingen zo goed mogelijk te hanteren is het van belang om mensen met epilepsie zelfmanagementvaardigheden - het in eigen hand nemen van de regie - aan

¹ *Self-management in epilepsy: The goal is: 'Live with a Z(s)mile'*, Loes Leenen, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/ MUMC+. Promotores: prof.dr. H.J.M. Majoie, prof.dr. S.M.A.A. Evers, prof. dr. C. M. van Heugten.

te leren. Diverse doelgroepen van mensen met chronische aandoeningen worden gestimuleerd om er zelf voor te zorgen dat zij de juiste activiteiten op het juiste moment uitvoeren om het leven met de aandoening zo optimaal mogelijk te laten zijn. Uit onderzoek is gebleken dat zelfmanagementinterventies uit diverse onderdelen moeten bestaan om de persoon met de aandoening zo goed mogelijk voor te bereiden op het kunnen nemen van de eigen regie. Voor mensen met epilepsie was er nog geen effectieve interventie beschikbaar waarin alle benodigde onderdelen worden aangeboden. Loes Leenen ontwikkelde samen met een team van experts en ervaringsdeskundigen de ZMILE-interventie. Deze bestaat uit zelfmanagementeducatie, lotgenotencontact, vaardigheidstraining om doelen te stellen, zelfmonitoren en betrokkenheid bij het eigen behandelplan. ZMILE is een groepsinterventie voor mensen met epilepsie en hun naasten en wordt aangeboden door verpleegkundig specialisten tijdens zes bijeenkomsten over een periode van acht weken (Leenen et al., 2014).

Zelfmonitoring

Een belangrijk onderdeel van zelfmanagement is het monitoren van eigen gedrag en gebeurtenissen zoals de aanvalsfrequentie en het medicatiegebruik. Voor zelfmonitoring zijn tegenwoordig veel digitale toepassingen beschikbaar in de vorm van *e-health tools*. Aangezien er geen duidelijkheid was over het gebruik van dergelijke hulpmiddelen door mensen met epilepsie, voerde Leenen een vragenlijst-onderzoek uit, voorafgaand aan het evalueren van de ZMILE-interventie (Leenen et al., 2016). Hieruit kwam naar voren dat mensen met epilepsie minder vaak toegang hebben tot digitale toepassingen dan mensen in de algemene bevolking, maar dat mensen met epilepsie vaker hun eigen gezondheid monitoren. Het gebruik van digitale hulpmiddelen werd daarbij als een voordeel gezien en ook bruikbaar geacht voor deze doelgroep. Op basis van deze uitkomsten zijn er diverse *e-health tools* gebruikt in de ZMILE-interventie.

ZMILE in de praktijk

Bij nieuwe interventies is het altijd van belang om na te gaan in hoeverre deze aansluiten bij de praktijk. Daarom is er een procesevaluatie uitgevoerd om te onderzoeken of en in hoeverre de ZMILE-interventie kon worden toegepast in de praktijk en wat de gebruikers ervan vonden (Leenen et al., 2017). Uit de procesevaluatie bleek dat de interventie goed uitvoerbaar was en alle onderdelen werden toegepast.

De deelnemers volgden alle bijeenkomsten en hebben de interventie als nuttig ervaren. Deelnemers zouden deze groepscursus ook aanraden aan lotgenoten. Uit interviews kwam naar voren dat de betrokkenheid van naasten als zeer positief werd ervaren.

Klinische effectiviteit

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie onderzocht Leenen de effecten direct na de interventie en zes maanden later (Leenen et al., 2018). In de effectstudie werd de ZMILE-interventiegroep vergeleken met een controlegroep die de gebruikelijke zorg ontving. In totaal deden 102 mensen met epilepsie mee aan het effectonderzoek. Zelfeffectiviteit was gekozen als belangrijkste uitkomstmaat omdat werd verwacht dat de ZMILE-interventiegroep met name op dit onderdeel zou verbeteren. Zelfeffectiviteit is meer dan zelfvertrouwen; het gaat erom dat iemand het vertrouwen heeft dat hij/zij een specifieke gewenste gedraging in een bepaalde situatie kan uitvoeren. Er werden positieve uitkomsten gevonden op deze uitkomstmaat maar er was geen significant verschil tussen de groepen. Op enkele van de secundaire uitkomstmaten was er wel een significant verschil in het voordeel van de ZMILE-groep. Dat betrof enkele aspecten van de kwaliteit van leven en de afname van bijwerkingen van de anti-epileptica.

Kosteneffectiviteit

Parallel aan de effectstudie is een onderzoek naar de kosteneffectiviteit uitgevoerd (Wijnen et al., 2017). In deze studie is gekeken naar de kosten en de baten van de ZMILE-interventie vanuit een maatschappelijk perspectief. Daarmee wordt bedoeld dat er niet alleen wordt gekeken naar de extra kosten voor de gezondheidszorg bij het aanbieden van een nieuwe interventie, maar ook naar kosten gerelateerd aan productiviteit (bijvoorbeeld aan het werk) van zowel de persoon met epilepsie als diens naasten. Daarnaast wordt gekeken naar het aantal gewonnen levensjaren (zogenaamde QALY's) ten opzichte van de kosten die de interventie met zich mee brengt en wij vanuit ons zorgstelsel bereid zijn om te betalen voor onze zorg. Uit deze analyses kwam naar voren dat de ZMILE-interventie kosteneffectief is ten opzichte van de gebruikelijke zorg.

Implementatie

Op basis van de positieve resultaten die Leenen vond van zowel de proces- als de effectevaluaties wordt momenteel een implementatieproject uitgevoerd om de ZMILE-inter-

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

ventie breed beschikbaar te maken voor gebruik. Daartoe wordt de interventie aangepast op basis van ervaringen tijdens het onderzoek en wordt het materiaal geprofessionaliseerd qua lay-out en vormgeving. Bovendien wordt een training ontwikkeld voor toekomstige cursusleiders in ziekenhuizen en epilepsiecentra. Voor de borging van de interventie in de toekomst wordt een eigenaar gezocht op landelijk niveau. Tot slot worden activiteiten uitgevoerd om de interventie ook financieel te borgen binnen de kaders van de gezondheidszorg.

Referenties

Leenen L, Wijnen B, de Kinderen R, Majoie M, van Heugten C, Evers S (2014) (Cost)-Effectiveness of a Multi-component Intervention for Adults with Epilepsy: Study protocol of a Dutch randomized controlled trial (ZMILE study). *BMC Neurology* 14(1):255.

Leenen L, Wijnen B, De Kinderen R, van Heugten C, Evers S, Majoie M (2016) Are People with epilepsy using eHealth-tools? *Epilepsy & Behavior*, Nov;64(Pt A):268-272.

Leenen L, Wijnen B, van Haastregt J, de Kinderen R, Evers S, Majoie M, van Heugten C (2017) Process Evaluation of a Multi-Component self-management Intervention for Adults with Epilepsy (ZMILE study). *Epilepsy & Behavior* Aug;73:64-70.

Leenen L, Wijnen B, Kessels A, Chan H, de Kinderen R, Evers S, van Heugten C, Majoie M (2018) Effectiveness of a Multicomponent Self-Management Intervention for Adults with Epilepsy (ZMILE study): a Randomized Controlled Trial. *Epilepsy Behav.* Mar;80:259-265.

Wijnen B, Leenen L, de Kinderen R, van Heugten C, Majoie M, Evers S (2017) An Economic Evaluation of a Multi-component Self-management Intervention for Adults with Epilepsy (ZMILE study). *Epilepsia* 58(8), 1398-1408.

Door: Marije van Ruijven (ruijvenm@kempenhaeghe.nl), coördinator Nederlands Epilepsie Netwerk.

Nederlands Epilepsie Netwerk

Het Nederlands Epilepsie Netwerk is een gezamenlijk initiatief van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, het Epilepsiefonds, de EVN en de epilepsiecentra SEIN en Kempenhaeghe. Er nemen dertien ziekenhuizen deel aan een pilot om samenwerking tussen tweede en derde lijn te optimaliseren. Dit initiatief wordt gefinancierd door het Epilepsiefonds en de Nederlandse Vereniging tegen Vallende Ziekte.



Doelstelling

Het Nederlands Epilepsie Netwerk beoogt kennisuitwisseling te vergemakkelijken tussen medisch specialisten van perifere ziekenhuizen en epileptologen van de gespecialiseerde epilepsiecentra. Persoonlijk en laagdrempelig onderling overleg draagt dan bij aan de juiste zorg op het juiste moment op de juiste plek.

Initiatieven binnen het netwerk

Als onderdeel van de pilot zijn binnen het netwerk verschillende initiatieven ontplooid, zoals:

- Met iedere deelnemer aan het netwerk zijn afspraken gemaakt over kennisdeling (casuïstiekbespreking).
- Analyse van verwezen patiënten.
- SEIN en Kempenhaeghe hebben een uitgewerkt zorgpad Zwangerschap. Met een aantal deelnemers uit het netwerk werd nagegaan of en hoe dit zorgpad ingezet kan worden in het netwerk.
- Toepassen van de Rotterdamse Epilepsie vragenlijst (een vragenlijst waarmee de dokter snel inzicht heeft in de gezondheidstoestand van de patiënt).
- Brainstormen over de toepassing van het rapport 'Epilepsiezorg, waarden vanuit patiëntperspectief'.

Meer hierover kunt u lezen in de laatste nieuwsbrief van het Nederlands Epilepsie Netwerk (www.epilepsieliga.nl/Nederlandse-Liga-tegen-Epilepsie/4/38/0/0/Actueel).

Agenda

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

9 - 10 mei 2019

Joint British and Danish ILAE British Advanced Epilepsy Meeting: Channelopathies and Neurosurgery

Locatie: Kopenhagen, Denemarken

Informatie: www.ilae.org/congresses/joint-british-and-danish-ilae-british-advanced-epilepsy-meeting-channelopathies-and-neurosurgery

9 - 11 mei 2019

EAN Spring School 2019

Locatie: Steinschaler Dörf, Oostenrijk

Informatie: www.ilae.org/congresses/ean-spring-school-2019

16 - 19 mei 2019

3rd International Training Course on Neuroimaging of Epilepsy

Locatie: Montreal, Canada

Informatie: www.ilae.org/congresses/3rd-international-training-course-on-neuroimaging-of-epilepsy

26 - 28 mei 2019

12th International Epilepsy Colloquium (IEC)

Locatie: Lyon, Frankrijk

Informatie: www.epilepsy-colloquium2019.com

12 - 14 juni 2019

Epilepsy update Kempenhaeghe/ Internationaal symposium

Locatie: Heeze

Informatie: www.kempenhaeghe.nl/kennishuis/internationaal-symposium-update-at-kempenhaeghe-nl

22 - 26 juni 2019

33rd International Epilepsy Congress

Locatie: Bangkok, Thailand

Informatie: www.internationalepilepsycongress.org

4 - 8 juli 2020

14th European Congress on Epileptology (ECE)

Locatie: Geneve, Zwitserland

Informatie: www.ilae.org/congresses/14th-european-congress-on-epileptology-ece

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



UCB Pharma B.V.

