

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel | 3

Een mechanisme voor (post-)ictale apneus
Nico Jansen, Roland Thijs, Arn van den Maagdenberg en Else Tolner

Wetenschappelijk onderzoek

Bloedvaten en epilepsie | 5
Robrecht Raedt en Erwin van Vliet

Herstel van lekkende bloedvaten in de hersenen als nieuwe therapie voor epilepsie? | 6
Diede Broekaart, Jan Gorter, Eleonora Aronica en Erwin van Vliet

Epileptische aanvallen in een ratmodel voor hersenbloeding | 9
Charlotte Germonpré, Robrecht Raedt en Veerle de Herdt

Verantwoorde epilepsiezorg

Wakkere hersenchirurgie voor epilepsie: preventie van taalstoornissen? | 12
Luuke de Joode, Roel Haeren, Marc Hendriks, Jim Dings, Govert Hoogland, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Danny Hilkmann en Olaf Schijns

Historische wetenswaardigheden

Dieter Janz en zijn bijdrage aan de klinische kennis van kleine aanvallen | 17
Willy Renier en Paul Eling

Proefschriftbesprekingen

Genotyperen en fenotyperen van epilepsie bij kinderen | 19
Petra Callenbach en Patrick Rump

Ingezonden berichten

Vertaallijst en afkortingen ILAE classificatie 2017 | 22
Jorien van Hoey Smith, Janita Glastra-Zwiers, Claudia Kamsma-Moerman, Bianca Berghuis en Fieke Cox

Epilepsiezorg in Tanzania | 23
Marieke Dekker en Machiel Zwarts

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

Netwerk

Ligalid kunt u zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. Het Netwerk Epilepsie Zorg (NEZ) is een netwerk bestaande uit consultants, verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten die in diverse ziekenhuizen en gespecialiseerde centra werkzaam zijn.

Maar het Liga-lidmaatschap biedt meer:

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

Alle informatie over de Liga, het lidmaatschap en aanmelden als lid vindt u op www.epilepsieliga.nl.

Kennis

Colofon

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

Redactie:

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

Redactieraad:

Lydia van den Berg, Hilde Braakman,
Eva Brilstra, Dederieke Festen, Nico
Jansen, Daphne Konz, Richard Lazeron,
Bea Martens, Jolanda van Omme-van
Laarhoven, Vincent Roelfsema,
Sandra van der Salm, Jurgen Schelhaas

Aan dit nummer werkten verder mee:

Eleonora Aronica, Bianca Berghuis,
Diede Broekaart, Petra Callenbach,
Fieke Cox, Marieke Dekker, Jim Dings,
Paul Eling, Charlotte Germonpré,
Janita Glastra-Zwiers, Jan Gorter, Roel
Haeren, Veerle de Herdt, Marc Hendriks,
Danny Hilkmann, Jorien van Hoey Smith,
Nico Jansen, Luuke de Joode, Claudia
Kamsma-Moerman, Vivianne van Kranen-
Mastenbroek, Arn van den Maagdenberg,
Robrecht Raedt, Willy Renier Patrick Rump,
Olaf Schijns, Roland Thijs, Else Tolner,
Erwin van Vliet, Machiel Zwarts

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.



Van de redactie

Professionals werkzaam in de epilepsiezorg kunnen leren van ervaringen elders. Ook in dit nummer van 'Epilepsie' aandacht voor de epilepsiezorg in een ontwikkelingsland. In tegenstelling tot China waar, zoals u hebt kunnen lezen in het vorige nummer van 'Epilepsie', de epilepsiezorg een hoog niveau heeft, is de situatie in Afrika schrijnend. Elk initiatief - beginnend met het delen van kennis en ervaring - kan hier bijdragen aan een verbetering van de zorg. Professionals zijn vaak goed opgeleid en up to date met betrekking tot de laatste ontwikkelingen in de epilepsiezorg, zoals bijvoorbeeld in Indonesië waar het echter ontbreekt aan middelen, zoals de juiste anti-epileptica en voorzieningen voor diagnostiek en niet-medicatieve behandeling. De vraag is wat wij kunnen doen. Hebt u hier een mening over of ervaringen die u zou willen delen met de lezers van 'Epilepsie', laat dit dan weten aan de redactie.

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

Door: Nico Jansen (n.a.jansen@lumc.nl), humane genetica, Leiden Universitair Medisch Centrum, Roland Thijs, neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Heemstede, Arn van den Maagdenberg, Else Tolner, humane genetica en neurologie, Leiden Universitair Medisch Centrum.

Een mechanisme voor (post-)ictale apneus

Er is toenemend bewijs voor een belangrijke rol voor apneus in de pathofysiologie van *sudden unexpected death in epilepsy*. Recent preklinisch onderzoek beschrijft een potentieel mechanisme voor (post-)ictale apneus.

Patiënten met epilepsie hebben een verhoogd risico op vroegtijdig overlijden. Indien een patiënt met epilepsie plots overlijdt, er geen sprake was van trauma, verdrinking of een status epilepticus, en autopsie geen aanwijzingen geeft voor een andere doodsoorzaak, wordt dit gedefinieerd als *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP) (Lamberts et al., 2013). Gebrek aan autopsiedata belemmert het epidemiologisch onderzoek naar SUDEP. Studies tonen een wijde spreiding van de SUDEP-incidentie van 1 per 100 tot 1 per 10.000 persoonsjaren, waarbij patiënten met therapie-resistente en frequente tonisch-clonische aanvallen het hoogste risico hebben.

De pathofysiologie van SUDEP is onbekend. Video-EEG-registraties van patiënten met epilepsie ten tijde van het moment van overlijden zijn spaarzaam. In een groot deel van deze registraties trad overlijden op direct na een tonisch-clonische aanval, met post-ictale apneu voorafgaande aan asystole (Ryvlin et al., 2013). Daarmee is er toenemend aandacht voor de rol van respiratoire dysfunctie tijdens en na een epileptische aanval in het onderzoek naar SUDEP.

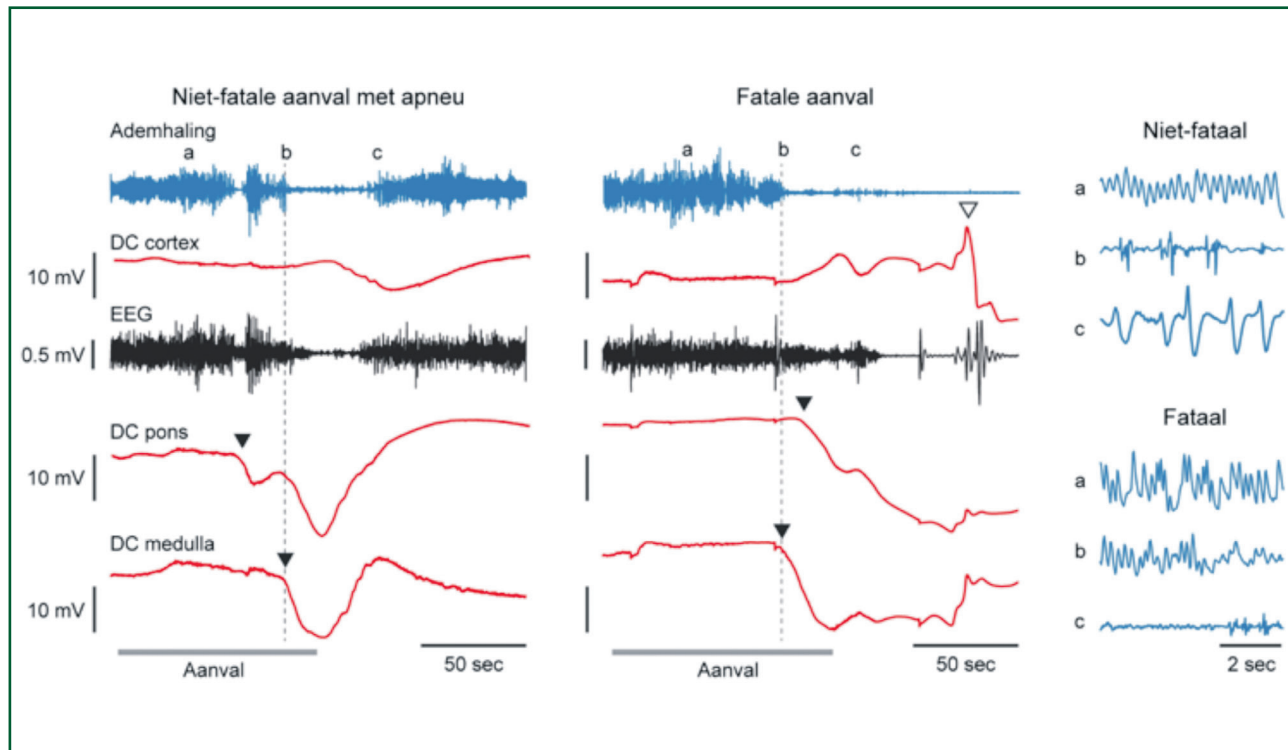
Een mechanisme voor (post-)ictale apneus

Apneus treden regelmatig op bij epileptische aanvallen, waardoor de vraag rijst waarom apneus incidenteel fataal kunnen zijn. SUDEP is waarschijnlijk multifactorieel (Devinsky et al., 2016): patiënten worden na SUDEP vaak in buikligging gevonden, wat in combinatie met een verminderd bewustzijn en een verminderde chemosensitiviteit (dat wil zeggen een verminderde respiratoire respons bij hypercapnie (Sainju et al., 2019)), mogelijk kan leiden tot apneu. Daarnaast kan spreiding van epileptische activiteit naar de amygdala en de ventrale hippocampus aanleiding geven tot een (kortstondige) apneu, hoewel dit waarschijnlijk op zichzelf geen fatale apneu zal veroorzaken. Vanuit recente bevindingen uit preklinisch onderzoek komen andere potentiële mechanismen naar voren. Veel van het onderzoek richt zich op de hersenstam. Zo is er

bewijs voor verminderde functie van serotonerge neuronen in de raphekernen, gelegen in de middenhersenen en medulla oblongata, ten tijde van een epileptische aanval. Dit kan een nadelige invloed op de ademhaling hebben, aangezien serotonine een stimulerend effect heeft op de respiratoire *pacemaker* in de hersenstam.

Spreidende depolarisatie in de hersenstam

Directe effecten van epilepsie-gerelateerde hyperexciteerbaarheid op de hersenstam zijn ook onderzocht in transgene muismodellen van monogenetische vormen van epilepsie veroorzaakt door mutaties in het *Scn1a*- of het *Kcna1*-gen (Aiba & Noebels, 2015). Na een corticaal geïnduceerde aanval trad ten tijde van cardiorespiratoir falen een daling op van de DC-potentiaal (een langzame potentiaal, weggefilterd tijdens conventioneel EEG) in de hersenstam. Hoewel niet eenduidig bleek of dit een oorzaak of een gevolg van cardiorespiratoir falen was, toonden vervollexperimenten een verlaagde drempel voor spreidende depolarisatie (SD) in de hersenstam aan. SD, in eerdere onderzoeken uitvoerig bestudeerd in de cortex als verklaring voor de migraine aura, gaat vooraf aan langdurige suppressie van neuronale activiteit. Deze SD-geïnduceerde suppressie van neuronale activiteit zou desastreuze gevolgen kunnen hebben, indien cardiorespiratoire centra in de hersenstam betrokken zouden zijn. Recent bestudeerden wij muizen met een mutatie in het *Ca_v1a*-gen om het optreden van hersenstam SD al dan niet te bevestigen (Loonen et al., 2019). De betreffende S218L aminozuurmutatie (een serine is vervangen door een leucine op positie 218) resulteert in een toegenomen functie van voltage-afhankelijke Ca²⁺-kanalen. Patiënten met de S218L-mutatie hebben hemiplegische migraine en (gegeneraliseerde) epileptische aanvallen. De mutatie leidt in homozygote muizen tot vroegtijdige sterfte, onmiddellijk voorafgegaan door een epileptische aanval. Het onvoorspelbaar en spontaan optreden van de fatale aanval, voorafgegaan door incidentele niet-fatale aanvallen, maakt dat dit model potentieel relevant is voor onder-



Figuur 1 Voorbeeld van een niet-fatale en fatale aanval in een *Cacna1a*S218L muis. SD is aangeduid met gesloten pijlpunten, te herkennen aan een verschuiving van DC-potentiaal op twee locaties (pons en medulla) in de hersenstam. Ten tijde van SD in de medulla (nabij het pre-Bötzinger complex) neemt de amplitude van het ademhalingssignaal abrupt af, welke niet meer herstelt na de fatale aanval (zie details a, b en c; rechter panels). Later treedt suppressie op van het EEG-signaal, waarop na de fatale aanval tevens een corticale terminale depolarisatie volgt (open pijlpunt).

zoek naar SUDEP. Middels MRI experimenten werd aangetoond dat SD in de hersenstam optrad gedurende fatale aanvallen in *Cacna1a*S218L muizen. Recente, chronische metingen in de hersenstam nabij de respiratoire pacemaker (het pre-Bötzinger complex), gecombineerd met EEG, ECG en ademhalingsmetingen, bevestigen dat SD dit gebied infiltreert gedurende spontane epileptische aanvallen. Dit fenomeen werd eveneens geobserveerd tijdens niet-fatale aanvallen met langdurige apneu (figuur 1).

Potentieel therapeutisch ingrijpen

Eerdere onderzoeken hebben aangetoond dat corticale SD voorkomen kan worden middels behandeling met NMDA-receptor antagonisten. Ter toetsing van het preventieve effect op hersenstam SD en apneu, behandelden wij *Cacna1a*S218L muizen met twee verschillende NMDA-receptor antagonisten. Beide middelen bleken weinig effect te hebben op de aanval, maar hadden een preventief effect op het optreden van hersenstam SD, apneu en de fatale afloop.

In conclusie: behoudens het streven naar aanvalsvrijheid is er momenteel geen therapie voorhanden die het risico op SUDEP aantoonbaar vermindert. Klinische aanwijzingen voor het optreden van hersenstam SD zullen de ontwikkeling van preventieve therapieën bespoedigen. Een

gedegen risicostratificatie zal echter ook noodzakelijk zijn, ter identificatie van een patiëntpopulatie waarbij de mogelijke nadelen van behandeling opwegen tegen het risico op SUDEP.

Referenties

- Aiba I, Noebels JL (2015) Spreading depolarization in the brainstem mediates sudden cardiorespiratory arrest in mouse SUDEP models. *Sci. Transl. Med.*; 7(282): 282ra46.
- Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ et al. (2016) Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol.*; 15(10): 1075-88.
- Lamberts RJ, Tan HL, Leijten QH et al. (2013) Plotse onverwachte dood bij epilepsie, ofwel 'SUDEP'. *Ned Tijdschr Geneeskd.*; 157:A6193.
- Loonen ICM, Jansen NA, Cain SM et al. (2019) Brainstem spreading depolarization and cortical dynamics during fatal seizures in *Cacna1a* S218L mice. *Brain*; 142(2): 412-25.
- Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD et al. (2013) Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol.*; 12(10): 966-77.
- Sainju RK, Dragon DN, Winnike HB et al. (2019) Ventilatory response to CO₂ in patients with epilepsy. *Epilepsia*; 60(3): 508-17.

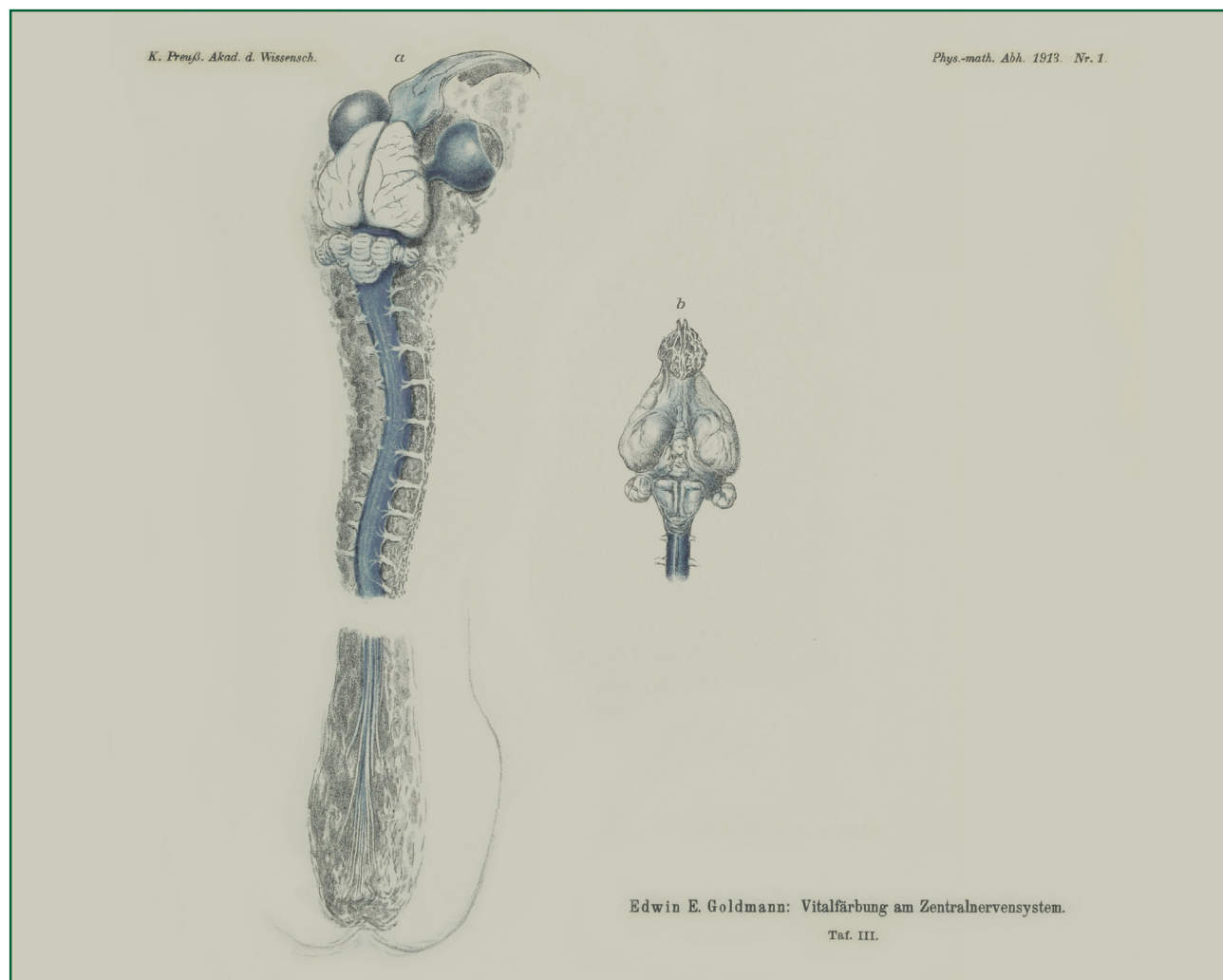
Door: Robrecht Raedt (robrecht.raedt@ugent.be), neurowetenschappen, Universiteit Gent, België en Erwin van Vliet, neurobiologie, Swammerdam Instituut voor Levenswetenschappen, Universiteit van Amsterdam.

Bloedvaten en epilepsie

De ontdekking dat er een speciale barrière aanwezig is tussen de hersenen en het bloed werd in het begin van de twintigste eeuw gedaan door Ewald Franke (een student werkzaam in de groep van Nobelprijswinnaar Paul Ehrlich) en Edwin Ellen Goldmann. Goldmann verbaasde zich over het feit dat na een lumbale injectie met een tripaanblauwoplossing het ruggenmerg en de hersenstam blauwkleurden, terwijl de kleine en grote hersenen geen blauwkleuring vertoonden (figuur 1).

Meer dan honderd jaar later weten we dat deze bevindingen verklaard kunnen worden door de aanwezigheid van

de bloed-hersenbarrière, die uiterst belangrijk is voor het normaal functioneren van hersencellen. De afgelopen jaren is binnen het epilepsieveld veel onderzoek verricht naar de functie en dysfunctie van de bloed-hersenbarrière. In de volgende twee bijdragen wordt verder ingegaan op de effecten van schade aan bloedvaten op epilepsie. Hierbij besteden we aandacht aan lekkage van de bloed-hersenbarrière bij temporaalkwabepilepsie, één van de meest voorkomende typen epilepsie bij volwassenen en aan hersenbloedingen, die net als temporaalkwabepilepsie veel voorkomen en een oorzaak kunnen zijn van epilepsie.



Figuur 1 Boven- en onderaanzicht (respectievelijk a en b) van de hersenen en ruggenmerg van het konijn dat lumbaal is ingespoten met een halve milliliter 0.5% tripaanblauwoplossing. Het ruggenmerg en de hersenstam kleuren blauw, net als de bulbus olfactorius, de nervus opticus en het bindweefsel van de ogen, terwijl de grote en kleine hersenen geen blauwkleuring vertonen. Uit: Vital-färbung am Zentralnerven-system. Beitrag zur Physio- Pathologie des plexus chorioideus und der Hirnhäute. E.E. Goldmann, Berlijn, 1913.

Door: Diede Broekaart (d.w.broekaart@amc.uva.nl), Jan Gorter, neurobiologie, Eleonora Aronica, neuropathologie, Erwin van Vliet, neurobiologie, Amsterdam UMC, Swammerdam Instituut voor Levenswetenschappen, Universiteit van Amsterdam.

Herstel van lekkende bloedvaten in de hersenen als nieuwe therapie voor epilepsie?

Lekkage van bloedvaten in de hersenen door ontstekingsreacties en veranderingen van de extracellulaire matrix kunnen bijdragen aan de ontwikkeling en instandhouding van epilepsie. Herstel van bloed-hersenbarrière-lekkage door het remmen van ontstekingsreacties en specifieke eiwitten in de extracellulaire matrix kan daarom een nieuwe therapie zijn voor epilepsie.

De bloed-hersenbarrière

De bloedvaten in de hersenen bestaan uit een aaneengesloten laag van endotheelcellen die sterk met elkaar verbonden zijn met behulp van *tight junctions* en andere eiwitten. Op deze wijze verzorgt de bloed-hersenbarrière (BHB) een belangrijke beschermende functie. In de directe nabijheid van de endotheelcellen bevinden zich diverse andere cellen, waaronder pericyten, astrocyten en neuronen (Sweeney et al., 2019). Tezamen wordt dit de neurovasculaire unit genoemd (figuur 1). Astrocyten zijn gliacellen met gespecialiseerde uitlopers die zich om de endotheelcellen heen vouwen en hiermee veel vasculaire processen zoals vasoconstrictie, water- en ionhomeostase en transport van en naar de endotheelcellen kunnen reguleren. Ook kunnen ze de neurotransmissie beïnvloeden en spelen ze een belangrijke rol bij ontstekingsreacties. Tussen de endotheelcellen en astrocyten bevinden zich pericyten: cellen die afstammen van de gladde spierweefselcellijn. Pericyten reguleren de capillaire bloedstroom, regelen de opruiming van restanten van cellen en de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière. Ook zijn ze verantwoordelijk voor de stabilisatie en rijping van endotheelcellen. Dit alles wordt bijegehouden door de basale membraan.

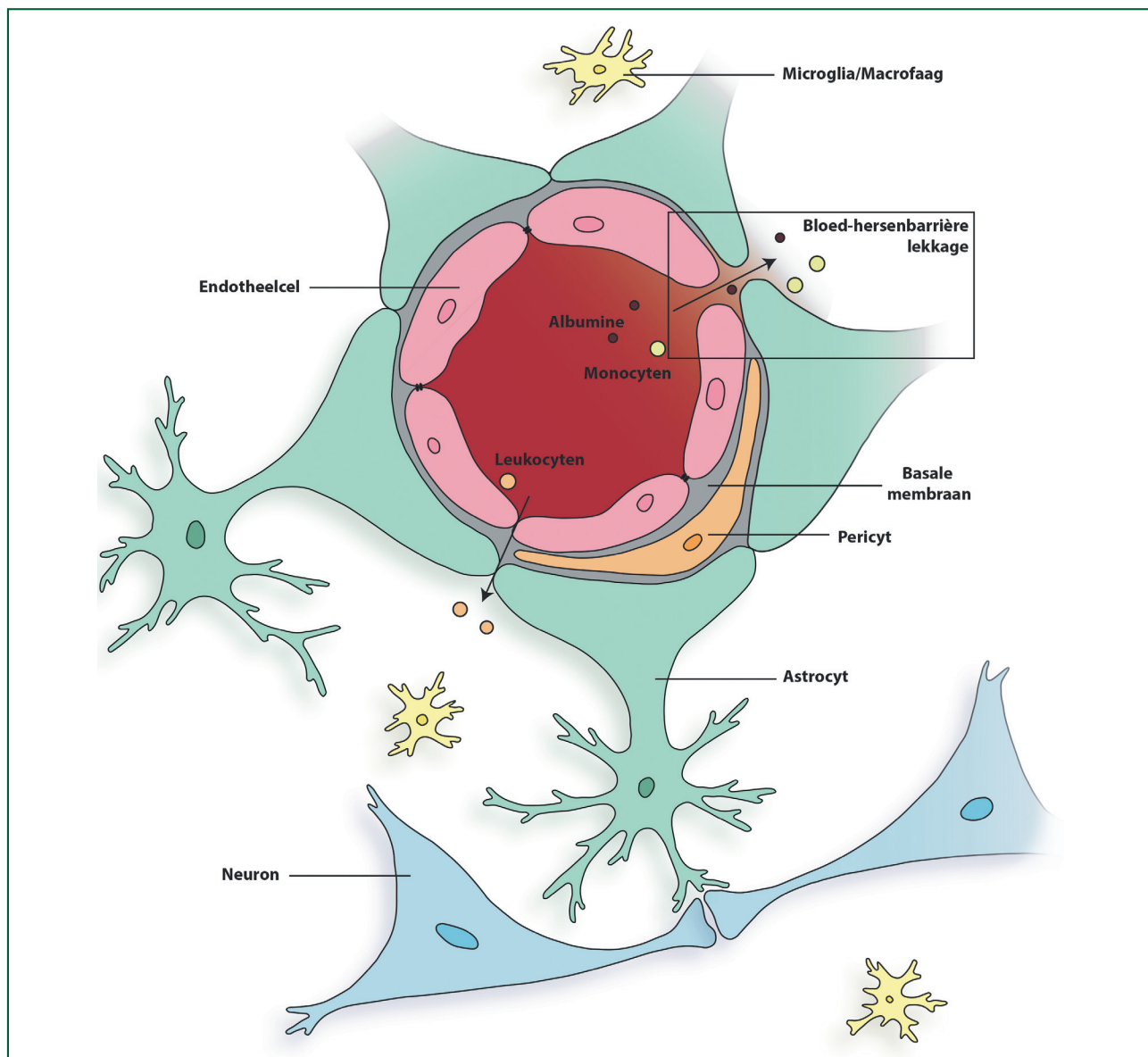
Ontstekingsreacties

Door de aanwezigheid van de bloed-hersenbarrière worden de hersenen beschouwd als een orgaan met een immuunsysteem dat onafhankelijk functioneert van de rest van het lichaam. Onderzoek in de afgelopen jaren heeft echter aangetoond dat er ook interactie plaatsvindt tussen het immuunsysteem van het centrale en perifere zenuwstelsel. Monocyten en macrofagen vertegenwoordigen samen met microglia het aangeboren immuunsysteem in de hersenen. In de hersenen van mensen met temporaalkwabepilepsie

zijn deze cellen geactiveerd en scheiden net als neuronen en astrocyten diverse pro-inflammatoire factoren uit die de bloed-hersenbarrière kunnen aantasten en neuronen frequenter kunnen laten vuren. Er is een positieve correlatie gevonden tussen het aantal geactiveerde monocyt en macrofagen en de duur van epilepsie (Broekaart et al., 2018). In een diermodel voor temporaalkwabepilepsie is vervolgens aangetoond dat deze cellen chronisch geactiveerd worden na een eerste epileptische aanval (Broekaart et al., 2018). Een interessante bevinding is dat de activatie van deze cellen positief correleert met de duur van de aanval, het aantal spontane aanvallen en de mate van lekkage van de bloed-hersenbarrière. Dit suggereert dat chronische ontstekingsreacties in de hersenen (als gevolg van een eerste insult) kunnen bijdragen aan epilepsie, maar of dit ook werkelijk een causaal verband is zal verder moeten worden onderzocht.

Veranderingen in de extracellulaire matrix

Naast ontstekingsreacties in de hersenen van mensen met temporaalkwabepilepsie zijn ook veranderingen waargenomen in de extracellulaire matrix. Deze matrix bestaat onder andere uit collageen en laminine en vormt een soort bindweefsel tussen hersencellen dat een belangrijke functie vervult in de regulatie van diverse processen, waaronder het in stand houden van de bloed-hersenbarrière en een goede communicatie tussen hersencellen. Er is onlangs gevonden dat de expressie en activiteit van zogenaamde matrix metalloproteïnases (MMPs) is toegenomen in de hersenen van mensen met temporaalkwabepilepsie (Broekaart et al., *submitted*). MMPs zijn eiwitten met een enzymatische functie die worden geproduceerd door onder andere neuronen, astrocyten en microglia. Ze kunnen onder normale omstandigheden andere eiwitten in de extra-



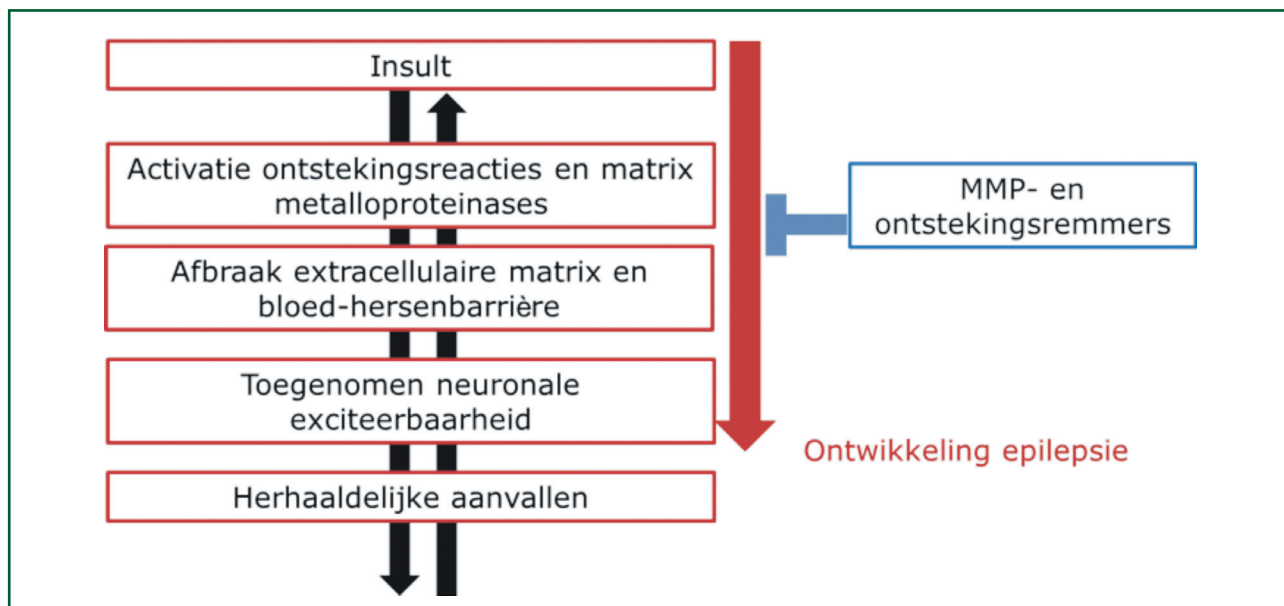
Figuur 1 De BHB wordt primair gevormd door een laag aaneengesloten endotheelcellen en wordt omgeven door pericyten, astrocyten en neuronnen. Tezamen wordt dit de neurovasculaire unit genoemd, die belangrijk is voor het normaal functioneren van de hersenen.

cellulaire matrix gecontroleerd afbreken en ervoor zorgen dat hersencellen optimaal functioneren. Overactiviteit van deze eiwitten kan echter nadelige gevolgen hebben: het leidt tot aantasting van de bloed-hersenbarrière, verlaagt de drempel voor epileptische aanvallen en bevordert ontstekingsprocessen. Interessant genoeg zijn ontstekingscellen die door de beschadigde bloed-hersenbarrière de hersenen binnendringen een belangrijke bron van MMPs en zo kan deze cyclus zichzelf versterken. In recent onderzoek is aangetoond dat niet alleen bij temporaalkwabepilepsie maar ook bij het tubereuze sclerose complex, een genetische stoornis waarbij 80% van de mensen epilepsie ontwikkelt, verhoogde expressie van MMPs te zien is die geassocieerd is met verhoogde lekkage van de bloed-hersenbarrière (Broekaart et al., 2019). In verschillende diermodellen voor epilepsie zijn soortgelijke resultaten gevonden. Net als de eerder beschreven bevindingen voor ontstekingsreacties, is in een diermodel voor temporaalkwabepilepsie

gevonden dat ook MMPs blijvend worden geactiveerd na een eerste epileptische aanval (Broekaart et al., *submitted*).

Herstel van bloedvaten om epilepsie te voorkomen

Het feit dat ontstekingsprocessen en verhoogde activiteit van MMPs in het diermodel optreden vóór de ontwikkeling van spontane aanvallen, biedt een kans om direct na een insult in te grijpen en wellicht de ontwikkeling van epilepsie te voorkomen of te remmen (figuur 2). Preklinische studies hebben inderdaad laten zien dat door het remmen van diverse ontstekings-eiwitten, waaronder interleukine / beta, cyclo-oxygenase-2 en tumor necrose / factor / alpha de ontwikkeling van epilepsie kan worden geremd of zelfs voorkomen (van Vliet et al., 2018). Het remmen van deze eiwitten blijkt het aantal aanvallen bij mensen met moeilijk behandelbare epilepsie te remmen (van Vliet et al., 2018). Dit zijn echter klinische studies in kleine groepen, vaak niet (dubbel-)blind en zonder placebo-



Figuur 2 Na een eerste insult treden activatie van ontstekingsreacties en matrix metalloproteïnases (MMPs) op, die de extracellulaire matrix en de bloed-hersenbarrière kunnen afbreken. Dit leidt tot een toename van de neuronale exciteerbaarheid en uiteindelijk tot herhaaldelijke aanvallen, die op hun beurt ontstekingsreacties en MMPs kunnen activeren, waardoor het epileptogene proces verder wordt versterkt. Ingrijpen in dit proces met behulp van MMP- en/of ontstekingsremmers kan mogelijk een nieuwe therapie zijn om de ontwikkeling van epilepsie te stoppen of te remmen.

groep, dus verder onderzoek is noodzakelijk. Of de ontwikkeling van epilepsie bij mensen kan worden voorkomen met deze remmers moet ook nog onderzocht worden.

Het remmen van MMPs is voor diverse hersenaandoeningen geprobeerd, maar de meeste MMP-remmers worden niet goed opgenomen in de hersenen en/of hebben ernstige bijwerkingen doordat ze niet selectief genoeg zijn. In een recente preklinische studie is in een aantal diermodellen voor temporaalkwabepilepsie een nieuwe, specifieke MMP-remmer getest (Broekaart et al., *submitted*). De remmer verminderde de duur, het aantal en de ernst van elektrisch opgewekte aanvallen en had een sterker effect dan de breedspectrumremmer minocycline. Ook kon het zonder ernstige bijwerkingen de progressie van epilepsie remmen en de met epilepsie geassocieerde cognitieve achteruitgang voorkomen. Momenteel wordt onderzocht of dit positieve effect blijvend is als de behandeling met de remmer wordt gestaakt. Op basis van deze resultaten en het feit dat er geen nadelige effecten zijn waargenomen in diverse diermodellen, wordt de remmer verder ontwikkeld met als uiteindelijk doel een klinische trial te starten.

Conclusie

Chronische ontstekingsreacties en veranderingen in de extracellulaire matrix door een toename van MMPs hebben een negatieve invloed op de beschermende functie van de bloed-hersenbarrière en kunnen bijdragen aan de ontwikkeling en progressie van epilepsie. Het remmen van ontstekingsreacties en MMPs blijkt in dierstudies acute, maar

ook herhaaldelijke spontane aanvallen als ook epileptogene effectief af te kunnen remmen. Studies waarbij mensen met epilepsie behandeld zijn met ontstekingsremmers laten in een aantal gevallen ook positieve resultaten zien. Verder onderzoek moet uitwijzen wat de effecten van lange termijn behandeling zijn en of deze nieuwe therapieën ook effectief zijn in het voorkomen van epilepsie bij mensen.

Referenties

- Broekaart DWM, Anink JJ, Baayen JC, Idema S, de Vries HE, Aronica E, Gorter J, van Vliet EA (2018) Activation of the innate immune system is evident throughout epileptogenesis and is associated with blood-brain barrier dysfunction and seizure progression. *Epilepsia* 59(10): 1931-1944.
- Broekaart DWM, van Scheppingen J, Anink JJ, Wierts L, van het Hof B, Jansen FE, Spliet WG, van Rijen, PC, Kamphuis WW, de Vries HE, Aronica E, van Vliet EA (2019) Increased matrix metalloproteinases expression in tuberous sclerosis complex: modulation by microRNA 146a and 147b in vitro. *Neuropath Appl Neurobiol*, early online, DOI: 10.1111/nan.12572.
- Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV (2019) Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev* 99(1): 21-78.
- Van Vliet EA, Aronica E, Vezzani A, Ravizza T (2018) Review: Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 44(1): 91-111.

Door: Charlotte Germonpré (charlotte.germonpre@ugent.be), Robrecht Raedt, neurowetenschappen, Veerle de Herdt, neurologie, 4BRAIN, Universiteit Gent, België.

Epileptische aanvallen in een ratmodel voor hersenbloeding

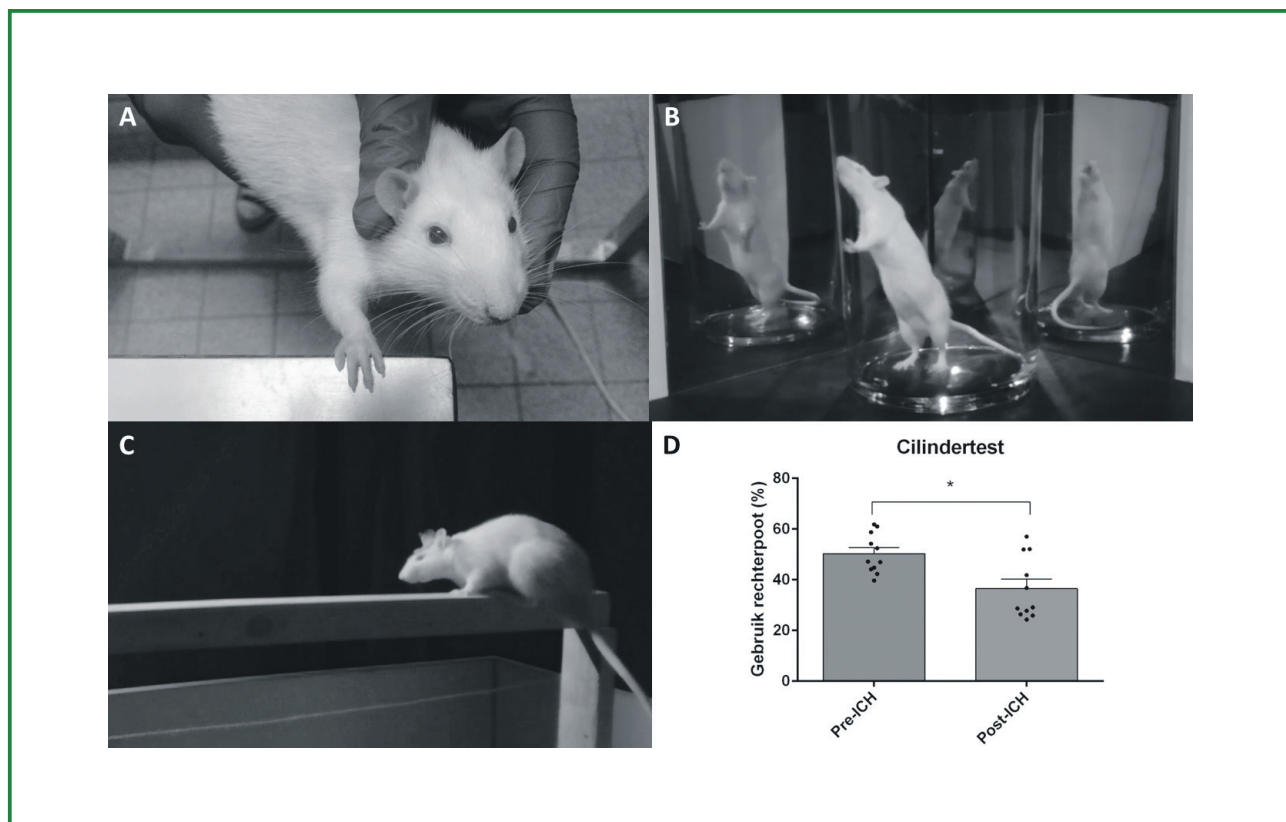
Het optreden van een hersenbloeding is een risicofactor voor het ontwikkelen van epilepsie. Tot op heden zijn er weinig preklinische studies die het mechanisme van aanvallen na een hersenbloeding onderzoeken. Het doel van deze studie was het ontwikkelen van een diermodel dat spontane aanvallen vertoont na een hersenbloeding. Met behulp van een dergelijk model kan het effect van deze aanvallen op functionele uitval en secundaire hersenschade onderzocht worden.

Beroertes of cerebrovasculair accidents (CVA's) kunnen worden onderverdeeld in twee verschillende categorieën; enerzijds als een ischemische beroerte en anderzijds als een hersenbloeding. Bij een ischemische beroerte wordt de bloedtoevoer naar de hersenen verhinderd door een trombus. Een hersenbloeding treedt op wanneer een bloedvat scheurt waardoor er bloed lekt in het hersenweefsel. Een frequente oorzaak is een onderliggende aandoening van de bloedvaten, die in de meerderheid van de gevallen gerelateerd is aan hypertensie. Hoewel een hersenbloeding slechts optreedt in 10-20% van de patiënten met een

beroerte, is dit de meest ernstige vorm met een hoge morbiditeit en mortaliteit: een van de drie patiënten overlijdt binnen een periode van 30 dagen (Pinho et al., 2019).

Epilepsie na een beroerte

Eén van de complicaties na een beroerte is het optreden van epileptische aanvallen. Ongeveer 14 tot 16% van de patiënten met een hersenbloeding ondervindt vroegtijdige epileptische aanvallen, dat wil zeggen tijdens de eerste dagen na de bloeding (De Herdt et al., 2011; Pinho et al., 2019). Deze aanvallen zijn mogelijk te wijten aan acute



Figuur 1 A) Forelimb placing test. B) Cilindertest. C) Mogelijkheid om over een houten balk te lopen, onderdeel van de neurological deficit scale. D) Resultaten van cilindertest, voor en na de bloeding.

metabole en fysiologische veranderingen in de hersenen ten gevolge van de bloeding en beschouwt men als acuut symptomatische epileptische aanvallen (Silverman et al., 2002). De corticale betrokkenheid van de bloeding is geassocieerd met een vergroot risico op dergelijke vroegtijdige aanvallen (De Herdt et al., 2011). De diagnose van epilepsie wordt pas gesteld bij aanvallen die meer dan één week na de beroerte optreden. Hier spelen permanente veranderingen in de exciteerbaarheid van de hersenen een rol. Ongeveer 10% van de patiënten met een hersenbloeding wordt uiteindelijk met epilepsie gediagnosticeerd (Pinho et al., 2019).

Het diermodel

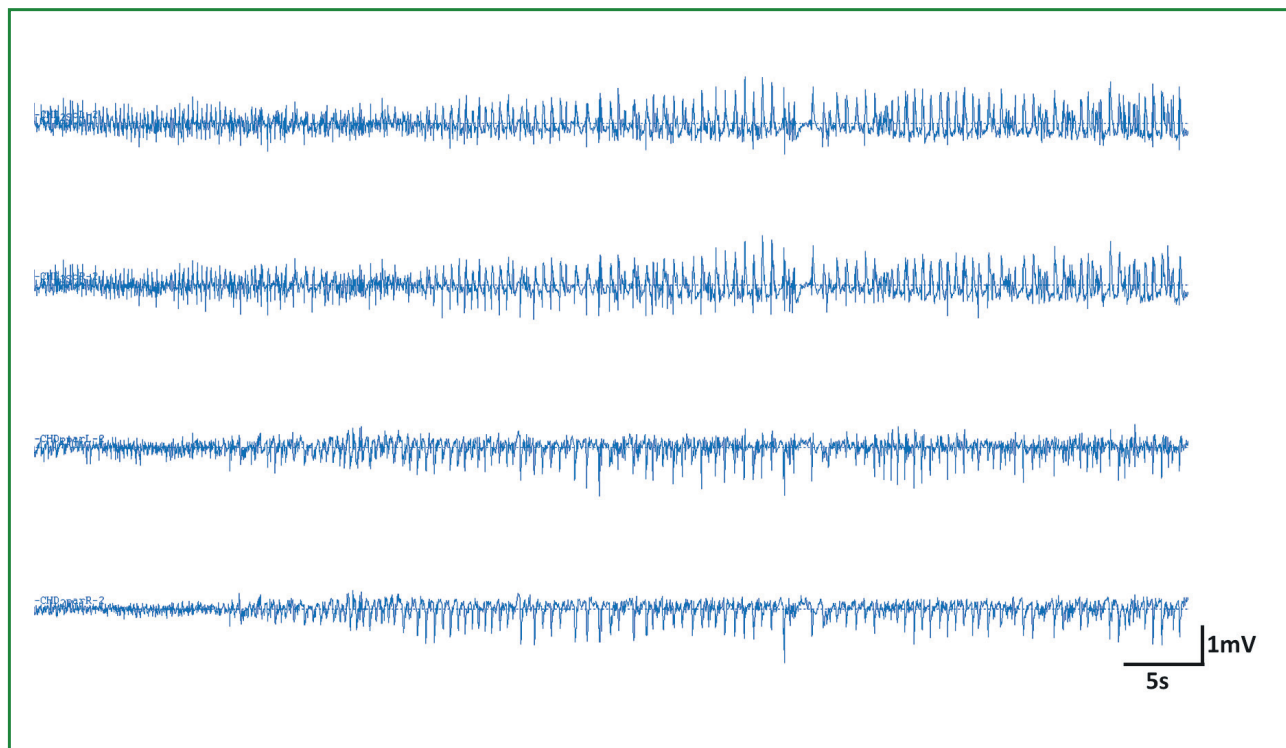
Het rat collagenase model is een model dat frequent gebruikt wordt om pathofysiologie van hersenbloedingen en potentiële neuroprotectieve behandelingen te bestuderen. In dit diermodel, dat in 1990 werd ontwikkeld door Rosenberg, wordt collagenase, een enzym, geïnjecteerd in

terwijl in het autoloog bloedmodel geen gebruik wordt gemaakt van een enzym dat op zich al een lokale inflammatoire reactie kan veroorzaken.

Epileptische aanvallen zijn frequent bestudeerd in diermodellen voor ischemische beroerte, maar nauwelijks in diermodellen voor hersenbloeding. Eén studie detecteerde geen epileptische aanvallen in het autoloog bloedmodel, maar vond epileptische aanvallen in 66% van de dieren geïnjecteerd met collagenase (Klahr et al., 2015). In deze studie werd enkel gekeken naar het optreden van aanvallen met behulp van elektro-encefalografie (EEG) zonder correlatie met gedrag.

De studie

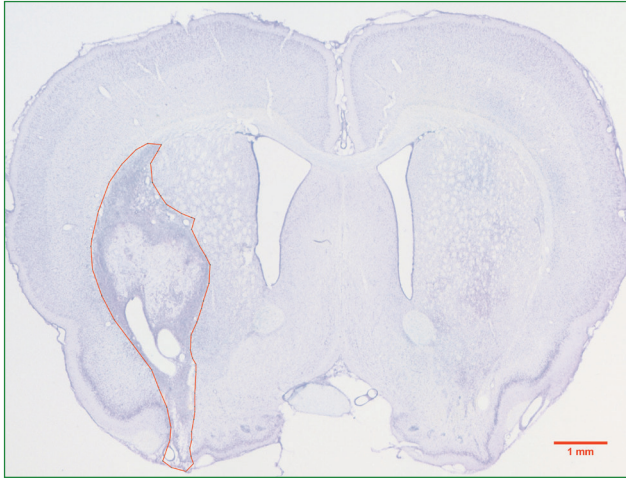
Het doel van deze studie was het ontwikkelen van een diermodel dat spontane epileptische aanvallen vertoont na inductie van een hersenbloeding door middel van collagenase injectie. Acuut symptomatische epileptische



Figuur 2 Voorbeeld van een EEG waarin een epileptische aanval zichtbaar is na een intracerebrale bloeding.

het hersenweefsel van een rat, waardoor het collageen in de bloedvatwand afgebroken wordt (Rosenberg et al., 1990). Na enkele uren ontstaat er een bloeding, waarbij de grootte dosisafhankelijk is. Een hersenbloeding kan ook geïnduceerd worden door autoloog bloed te injecteren in de hersenen van het dier, het zogenaamde autoloog bloedmodel (Bullock et al., 1984). Deze modellen hebben elk hun voor- en nadelen. Het collagenase model weerspiegelt de klinisch geobserveerde groei van het hematoom en oedeem tijdens de eerste uren en dagen na de bloeding,

aanvallen werden bestudeerd door middel van continue video-EEG monitoring. Tijdens deze studie werd gebruik gemaakt van dertien ratten en alle experimenten werden goedgekeurd door de Ethische Commissie Dierproeven van de Universiteit Gent (ECD 16/51). Corticaal EEG en het gedrag van de dieren werden gedurende één week continu opgenomen met video-EEG apparatuur, om eventuele epileptische aanvallen geïnduceerd door de operatie uit te sluiten. Vervolgens werden de dieren opnieuw verdoofd om collagenase (0.6 U) of een steriele zoutop-



Figuur 3 Voorbeeld van een intracerebrale bloeding. Bloeding is in het rood omlijnd.

lossing (n=2) te injecteren in het linker striatum, waarna ze gedurende één week verder werden gemonitord met video-EEG om het optreden van epileptische aanvallen door de hersenbloeding na te gaan. Om het effect van de hersenbloeding op motorische functies te meten werden er op verschillende tijdstippen na de bloeding gedragstesten uitgevoerd.

In dit onderzoek werd onder andere gebruik gemaakt van de *forelimb placing test*, waarbij getest wordt of de rat zijn voorpoot kan plaatsen op een tafelrand na prikkeling van de snorharen tegen de tafelhoek (figuur 1A). De cilindertest werd gebruikt om na te gaan of ratten hun beide voorpoten even veel tegen de wand van een glazen cilinder plaatsen, wat het geval is bij gezonde dieren (figuur 1B). Na inductie van de hersenbloeding gebruiken de ratten minder hun rechter voorpoot om de wand van de cilinder te exploreren (gepaarde t-test, $p = 0.001$). Ten slotte werd ook gebruik gemaakt van de *neurological deficit scale*. Deze evaluatie bestaat uit vijf verschillende testen, waarbij het dier onder andere over een smalle houten balk moet lopen (figuur 1C). Op het einde van het experiment werden de dieren geëuthanaseerd om het volume en de locatie van de bloeding te bepalen door middel van histologie.

Resultaten en discussie

Implantatie van elektroden op de hersenschors gaf geen aanleiding tot epileptische aanvallen. Inductie van een hersenbloeding door injectie van collagenase met een dosis van 0.6 U veroorzaakte epileptische aanvallen in 45% van de dieren in de eerste dagen na injectie. Het grootste deel van deze aanvallen (87%) was te zien op EEG en video, 13% van de aanvallen was enkel te zien op het EEG (figuur 2). Dit fenomeen, dat niet alle aanvallen na een hersenbloeding zich klinisch uiten, wordt ook gezien bij patiënten: in 28% van de patiënten werden aan-

vallen gedetecteerd met behulp van EEG (Pinho et al., 2019).

De inductie van een hersenbloeding door injectie met 0,6 U collagenase gaf in onze studie geen aanleiding tot mortaliteit. Histologie toonde aan dat in alle dieren een bloeding aanwezig was, met een gemiddeld volume van 27 mm en dat de bloeding zich in de meeste gevallen uitstrekte tot de piriforme cortex (figuur 3). Er kon echter geen significant verband aangetoond worden tussen het voorkomen van epileptische aanvallen en de corticale betrokkenheid van de bloeding (De Herdt et al., 2011). Een hersenbloeding heeft, zoals verwacht, ook negatieve effecten op de gedragstesten. Onder andere in de cilindertest werd een significant verschil aangetoond voor en na de bloeding: na de hersenbloeding in het linker striatum gebruiken de ratten hun rechterpoot minder dan hun linkerpoot (zie figuur 1D). Er werd geen verschil gevonden in motorische functie wanneer de dieren met epileptische aanvallen vergeleken werden met de dieren zonder epileptische aanvallen.

Conclusie

Het ratmodel waarbij 0.6 U collagenase wordt geïnjecteerd in het striatum is een bruikbare methode om acuut symptomatische aanvallen na een hersenbloeding te bestuderen. Dit model geeft aanleiding tot een hersenbloeding in alle dieren zonder mortaliteit te veroorzaken en veroorzaakt in 45% van de dieren epileptische aanvallen in de eerste dagen na de bloeding.

Referenties

- Bullock R, Mendelow AD, Teasdale GM et al. (1984) Intracranial haemorrhage induced at arterial pressure in the rat. Part 1: Description of technique, ICP changes and neuropathological findings. *Neurological Research*. 6:184–188.
- De Herdt V, Dumont F, Hénon H et al. (2011) Early seizures in intracerebral hemorrhage: Incidence, associated factors and outcome. *Neurology*. 77:1794–1800.
- Klahr AC, Dickson CT, Colbourne F (2015) Seizure activity occurs in the collagenase but not the blood infusion model of striatal hemorrhagic stroke in rats. *Translational Stroke Research*. 6:29–38.
- Pinho J, Costa A, Araújo J et al. (2019) Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update. *Journal of the Neurological Sciences*. 398:54–66.
- Rosenberg GA, Mun-Bryce S, Wesley M et al. (1990) Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke*. 21:801–807.
- Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC (2002) Poststroke seizures. *Arch Neurol*. 59:195–201.

Door: Luuke de Joode (l.dejoode@student.maastrichtuniversity.nl), geneeskunde¹, Roel Haeren, neurochirurgie^{2,4}, Marc Hendriks, neuropsychologie^{3,5}, Jim Dings, neurochirurgie^{2,3}, Govert Hoogland, neurochirurgie^{2,4}, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, klinische neurofysiologie^{2,3}, Danny Hilkmann, klinische neurofysiologie^{2,3} en Olaf Schijns, neurochirurgie^{2,3,4}

¹Maastricht University, ²Maastricht UMC+, ³Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Heeze/Maastricht; ⁴Onderzoeksschool Mental Health and Neuroscience (MHeNS), Maastricht University;

⁵Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universiteit, Nijmegen.

Wakkere hersenchirurgie voor epilepsie: preventie van taalstoornissen?

Tijdens een wakkere hersenoperatie worden hersengebieden in kaart gebracht die betrokken zijn bij taalfuncties. In een onderzoek waarvan hier verslag wordt gedaan, werden van patiënten die in aanmerking kwamen voor epilepsiechirurgie de expressieve en receptieve taalfunctie en de aanvalsfrequentie pre- en postoperatief onderzocht. De resultaten tonen dat deze operatietechniek leidt tot een hoge kans op complete aanvalsvrijheid zonder verslechtering van taalfunctie.

In 1886 vond de eerste epilepsiechirurgische ingreep plaats door neurochirurg Sir Victor Horsley (Schijns et al., 2015). In 1928 werd door de Amerikaanse neurochirurg dr. Wilder Penfield (1891-1976), die in Montreal (Canada) werkzaam was, een techniek ontwikkeld waarbij onder lokale anesthesie intra-operatieve elektrische stimulatie van de cortex toegepast werd voor het lokaliseren van eloquente hersengebieden. Deze techniek is later de Penfield-procedure gaan heten. Er wordt geopereerd volgens de Penfield-procedure, indien de indicatie gesteld wordt dat de epileptogene zone zich vermoedelijk bevindt in of nabij de hersengebieden waar de taalfuncties gerepresenteerd zijn. Doorgaans zijn dit locaties in de linker temporale en frontale hersengebieden. Op deze manier wordt getracht om een zo maximaal mogelijke resectie van de epileptogene zone te bewerkstelligen met minimale beschadiging van hersengebieden met belangrijke taalfuncties. Het doel van deze studie is het vergelijken van de pre- en postoperatieve taalfuncties in een patiëntencohort dat een Penfield-procedure heeft ondergaan voor de behandeling van chronische medicatieresistente epilepsie in de taaldominante temporaalkwab. De hypothese is dat er geen verschil is tussen de pre- en postoperatieve taalfuncties, terwijl de postoperatieve mate van aanvalsvrijheid vergelijkbaar is met wat hierover is gerapporteerd in de literatuur (Engel et al., 2012).

De studie

Patiënten die in verband met medicatieresistente tempo-

raalkwabepilepsie een Penfield-procedure ondergingen in het MUMC+ in de periode van 1 januari 2007 tot 1 januari 2015, werden geïncludeerd in deze studie. Deze patiënten werden retrospectief geanalyseerd uit een prospectief aangelegde database voor epilepsiechirurgie. Inclusiecriteria waren een medicatieresistente focale temporaalkwabepilepsie, een volledig afgeronde Penfield-procedure en complete pre- en postoperatieve neuropsychologische onderzoeksgegevens (zie hieronder). Deze studie werd goedgekeurd door de METC van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+). Alle geïncludeerde patiënten hebben toestemming gegeven voor het gebruik van hun gegevens. Alle gegevens zijn gepseudonimiseerd gebruikt.

Chirurgische interventie

De patiënten in deze studie werden in de taaldominante temporaalkwab, vastgesteld middels neuropsychologische testen en het tijdelijk uitschakelen van een hersenhelft (WADA-test), geopereerd. De procedure werd uitgevoerd door een team van neurochirurg, neuropsycholoog en klinisch neurofysioloog. De Penfield-procedure bestaat in MUMC+ uit drie fasen (*asleep-awake-asleep*):

- 1 Trepanatie onder lokale anesthesie en lichte sedatie.
- 2 Directe corticale elektrische stimulatie middels een stimulatieprobe met een maximale stimulatiersterkte van 14 mA (range 3-14 mA), 50Hz, gedurende zeven seconden. Deze stimulatie wordt uitgevoerd zonder sedatie zodat de functionele betrokkenheid van verschillende hersengebieden in kaart kan worden gebracht middels

gestandaardiseerde taaltesten. Tegelijkertijd wordt door middel van electrocorticografie gecontroleerd of er geen epileptische (na)ontladingen optreden. Na de lokalisatie van de corticale taalfuncties, vindt maximale resectie van de epileptogene zone plaats op basis van de peroperatieve neuropsychologische testen.

- Tot slot wordt de patiënt weer licht geseedeerd voor het sluiten van de schedel en de wond.

Neuropsychologisch onderzoek

Preoperatief werden alle patiënten op gestandaardiseerde wijze neuropsychologisch onderzocht. Voor deze studie werden testen geselecteerd welke, onder andere, taalbegrip, taalproductie, verbaal werkgeheugen en verbaal episodisch geheugen op korte en lange termijn representeren. Deze testen werden enkele maanden voorafgaand aan de operatief afgenomen en één jaar postoperatief herhaald. De volgende neuropsychologische testen werden afgenomen:

- Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-III-NL en WAIS-IV-NL). Beide testen meten het intelligentieniveau. De uitkomstmaten van deze testen die voor deze studie gebruikt zijn, betreffen totaal IQ (TIQ), verbaal IQ (VIQ), verbaalbegripsindex (VBI), perfoormaal IQ (PIQ), perceptueel redeneren index (PRI) en de subtesten Woordenschat en Cijferreeksen.
- Wechsler Memory Scale-IV-NL* (WMS-IV-NL): de WMS-IV-NL meet verschillende geheugen- en werkgeheugenvaardigheden op korte en lange termijn. De verbale subtesten die voor deze studie gebruikt zijn, zijn Logisch Geheugen 1 en Logisch Geheugen 2, waarbij reproductie van auditief aangeboden verhalen getest wordt.

- Tokenest: de tokentest is een test om taalbegrip en mogelijke fatische stoornissen in kaart te brengen.

Uitkomstmaten

Als primaire uitkomstmaat werd de score van de Verbaal Begrip Index (VBI) en het VIQ van de WAIS-III of de WAIS-IV-NL gebruikt (afhankelijk van het jaar van afname). Het VIQ meet de verbale intelligentie. De VBI meet verbaal begrip, redeneren en conceptualiseren. Als secundaire uitkomstmaat werden de scores van de Tokentest en de scores van de subtesten Woordenschat en Cijferreeksen van de WAIS-III, Logisch Geheugen 1 en 2 van de WMS-IV genomen. Als tertiaire uitkomstmaten werden het TIQ, PIQ en de PRI genomen, uit de WAIS-III en WAIS-IV. Het TIQ representeert het totale intelligentieniveau. Het PIQ meet de performale intelligentie. De subtesten die de PRI vormen, meten perceptuele organisatie en non-verbaal redeneren. Daarnaast werd van alle patiënten de effectiviteit van de operatie bepaald, uitgedrukt als de aanvalsreductie volgens de nieuwe classificatie van de *International League Against Epilepsy* (ILAE) twaalf maanden postoperatief (Wieser et al., 2001).

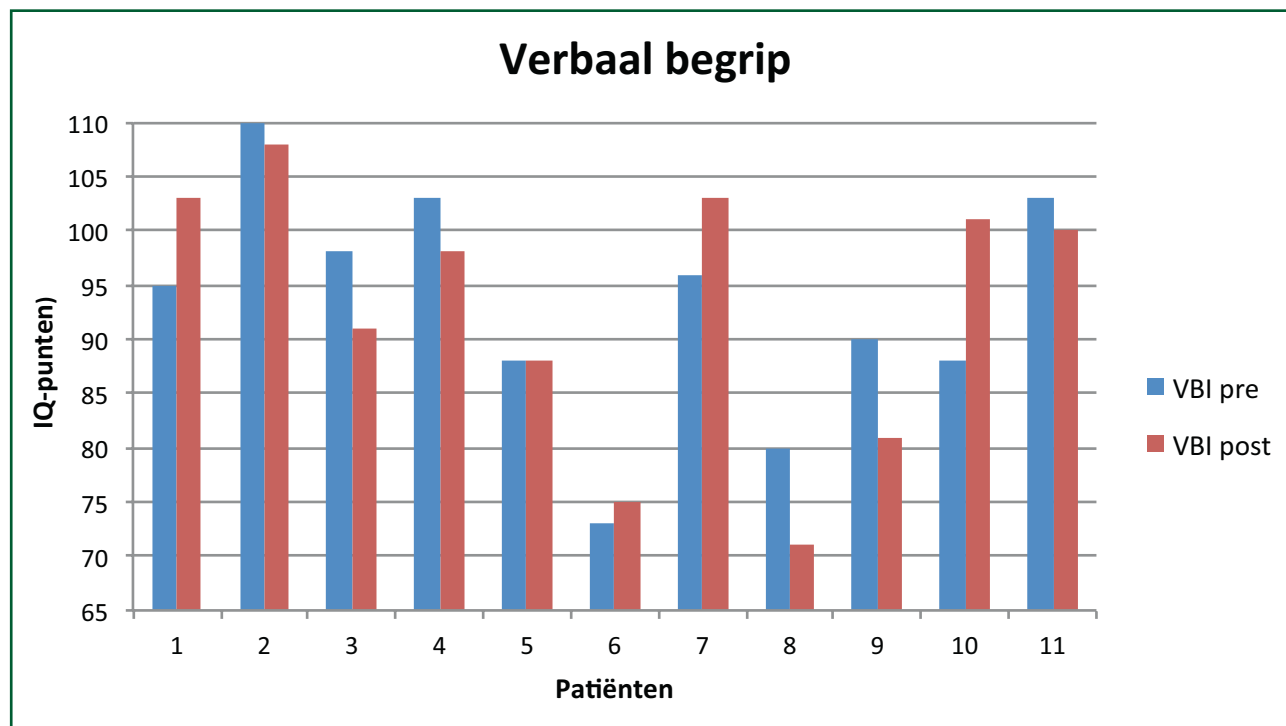
Voor de data-analyse werd SPSS (IBM SPSS statistics 25) gebruikt. Om de pre- en postoperatieve mediaanscores van de testen en de aanvalsfrequentie te vergelijken werden non-parametrische toetsen (*Wilcoxon Rank Test*) uitgevoerd. Een 95%-betrouwbaarheidsinterval werd gehanteerd voor alle analyses. Een p-waarde < 0.05 werd beschouwd als statistisch significant.

Resultaten

In totaal werden er zestien patiënten met een complete

Patiënt karakteristieken	Uitkomst totale populatie (n=16)	Uitkomst VBI groep (n=11)
Leeftijd	36 ± 16,1 jaar	29 ± 12.2 jaar
Geslacht	acht mannen	drie mannen
Onset epilepsie	24,5 ± 17,1 jaar	23.2 ± 19.6 jaar
Locatie epileptogene zone	15 ptn links, 1 pt rechts	10 ptn links, 1 pt rechts
Laesie MRI	13 ptn ja, 3 ptn nee	9 ptn ja, 2 ptn nee
Diagnose pathologie	8 ptn MTS 3 ptn Hippocampale sclerose 1 pt Ganglioglioom 1 pt Cavernoom 1 pt Leukoaraiose + gliose 1 pt Corticale dysplasie 1 pt Trauma	8 ptn MTS 2 ptn Hippocampale sclerose 1 pt Ganglioglioom 1 pt Corticale dysplasie
Resectie	12 ptn Temporaalkwabresectie zonder amygdalohippocampectomie (ATL-AH)	9 ptn Temporaalkwabresectie zonder amygdalohippocampectomie (ATL-AH)
	4 ptn Temporaalkwabresectie met amygdalohippocampectomie (ATL+AH)	2 ptn ATL met amygdalohippocampectomie (ATL+AH)

Tabel 1. Demografische gegevens. [Ptn: patiënten, pt: patiënt, MTS: mesiotemporale sclerose.]



Figuur 1 Pre- en postoperatieve ruwe scores verbaalbegripsindex (VBI) per patiënt.

neuropsychologische *follow-up* geïnccludeerd in de studie. De demografische gegevens van de patiënten zijn opgenomen in tabel 1. Van elf van de zestien patiënten waren complete pre- en postoperatieve testresultaten van de primaire uitkomstmaat VBI beschikbaar. In totaal werd er bij zeven van de zestien patiënten tijdens de operatie met corticale stimulatie taal gelokaliseerd: dat wil zeggen, tijdens het uitvoeren van neuropsychologische taaltesten werden er door stimulatie tijdelijke, voorziene taalstoornissen opgeroepen waardoor hersengebieden die voor taal zorgen in kaart gebracht werden. Bij drie van deze zeven patiënten gaf dit aanleiding tot het aanpassen van het resectieoppervlak. Bij de overige negen patiënten bij wie geen taal gelokaliseerd werd vond resectie plaats van het epileptogene focus, waarbij ervan uit werd gegaan dat in het gerecesseerde gebied geen taal aanwezig zou zijn.

Van de elf patiënten met complete pre- en postoperatieve testresultaten betreffende de VBI werd bij vier patiënten peroperatief taal gelokaliseerd wat aanleiding was om voor drie van deze patiënten het resectieoppervlak aan te passen. De drie patiënten bij wie het resectieoppervlak werd aangepast zijn patiënten uit de groep met een complete neuropsychologische *follow-up*.

Pre- en postoperatieve mediaanscores

De pre- en postoperatieve mediaanscores van alle elf geanalyseerde patiënten op de VBI bedroegen respectievelijk 96,0 en 98,0 IQ punten. Deze verschilden niet significant van elkaar ($p = 0,72$), net als het verschil in mediaanscores op de VIQ (VIQ pre = 96,0 en post = 99,5, $p = 0,61$). In

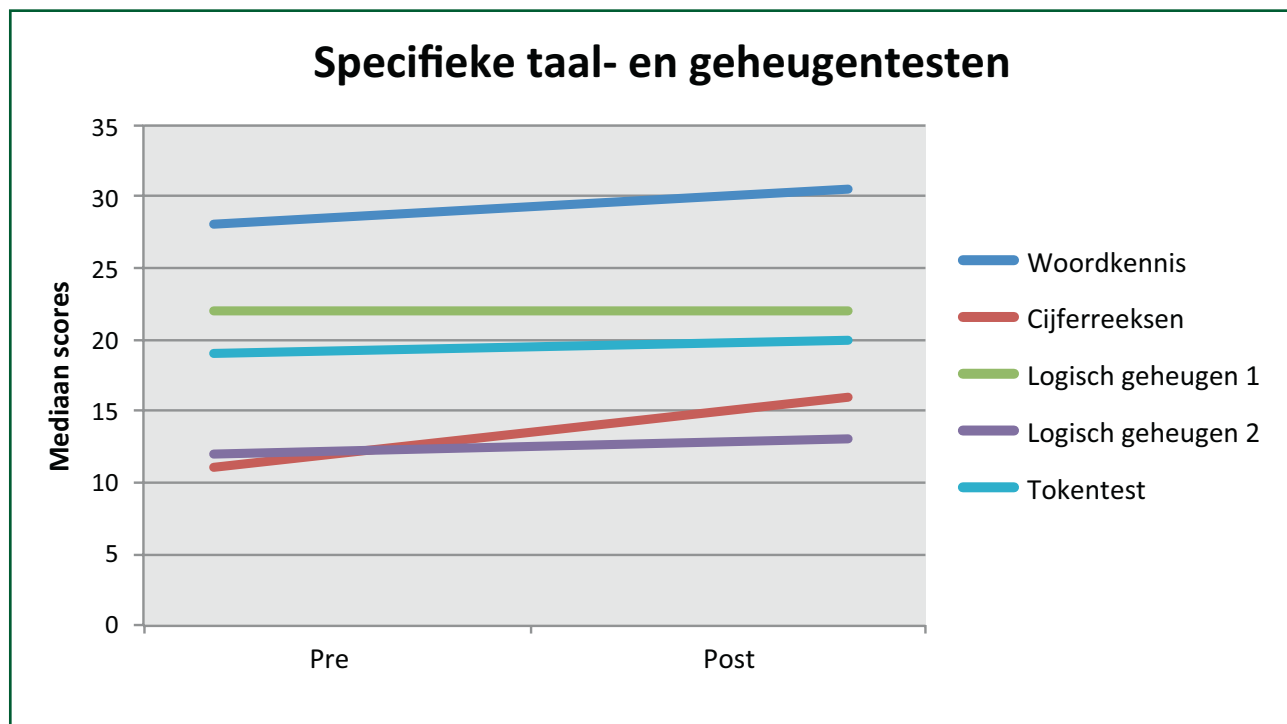
figuur 1 zijn de individuele scores op de VBI van de elf patiënten weergegeven. Individuele inspectie laat zien dat alleen bij patiënt 8 en 9 sprake was van een klinisch relevant verschil van meer dan vijf IQ punten tussen de preoperatieve en postoperatieve meting waarbij postoperatief lager gescoord werd (Martin et al., 2002). Enkel bij patiënt 8 werd taal gelokaliseerd waardoor het resectie-oppervlak werd aangepast. De Penfield-procedure verliep ongecompliceerd bij deze twee patiënten, net als bij de rest van de studipopulatie. Verder werden postoperatief geen spraaktaalproblemen gevonden.

Taal- en verbale geheugenfuncties

De pre- en postoperatieve mediaanscores op specifieke testen voor taal en verbaal geheugen zijn weergegeven in figuur 2. Hoe hoger de score, hoe positiever het resultaat. Er werd een significant verschil aangetoond tussen de pre- en postoperatieve scores op Cijferreeksen (voor verbaal werkgeheugen), waarbij de mediaan postoperatief toenam ($p = 0,01$). Er werden geen significante verschillen gevonden voor de mediaanscores pre- en postoperatieve scores van de Tokentest, Woordkennis en Logisch Geheugen 1 en 2 (respectievelijk $p=0,75$, $p=0,061$, $p=0,11$, en $p=0,06$). Er werden geen significante verschillen aangetoond voor TIQ ($p=0,70$), PIQ ($p=0,77$), en PRI ($p=0,81$).

Aanvalsfrequentie

Preoperatief was er een gemiddelde aanvalsfrequentie van drie aanvallen per week. Twaalf maanden postoperatief waren acht van de elf participanten (72,7%) aanvalsvrij (ILAE 1A). Alle patiënten hadden een ongecompliceerd



Figuur 2 Pre- en postoperatieve mediaanscore op specifieke taal- en geheugentests.

operatieverloop. Van de drie niet-aanvalsvrije personen was bij twee personen de taal niet te lokaliseren. Bij één persoon was de taal wel te lokaliseren en werd het resectieoppervlak aangepast.

Discussie

In deze studie werd onderzocht of veranderingen in taal-functies kunnen worden geobjectiveerd voor en na epilepsiechirurgie volgens de Penfield-procedure in de voor taal dominante temporaalkwab. Conform de hypothese zijn de gemeten taalvaardigheden bij deze patiënten die in functioneel risicovolle gebieden werden geopereerd niet verslechterd. Dit komt overeen met de studie van De Amorim et al. (2008).

De resultaten van onze studie tonen geen significante verschillen pre- en postoperatief op verbale intelligentie. Wel valt een significante verbetering op ten aanzien van het verbaal werkgeheugen (Cijferreeksen). De postoperatieve verbetering van het verbale werkgeheugen is waarschijnlijk bepaald door enerzijds de verkregen aanvalsvrijheid en anderzijds de postoperatieve afbouw van anti-epileptica (Siniscalchi et al., 2013). Het gaat hier echter om een specifieke verbetering van de taal, met name gericht op het verbale werkgeheugen, aangezien de brede verbale vaardigheden gemeten middels de andere testen onveranderd blijven.

Postoperatief was 72,7% van de geïncludeerde patiënten na een jaar volledig aanvalsvrij, hetgeen met de literatuur overeenkomt (Engel et al., 2012). Dit suggereert dat de Penfield-procedure een effectieve en veilige methode is om na epilepsiechirurgie taal-functies te behouden zonder

dat dit een negatieve invloed heeft op de postoperatieve aanvalsvrijheidsuitkomsten.

Conclusie

Deze retrospectieve studie toont aan dat in deze selecte groep patiënten een temporaalkwabresectie in de dominante hemisfeer volgens de Penfield-procedure leidt tot aanvalsvrijheid die vergelijkbaar is met de literatuur, mét behoud van taal- en geheugenfuncties.

Met dank aan de overige leden van de ACE werkgroep epilepsiechirurgie (AWEC).

Referenties

- De Amorim RL, Almeida AN, Aquiar PH et al. (2008) Cortical stimulation of language fields under local anesthesia: optimizing removal of brain lesions adjacent to speech area. *Neuro-psiquiatr.* 66;3.
- De Benedictis A, Moritz-Gasser S, Duffau H (2010) Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery* 66:1074-1084.
- Engel J, McDermott MP, Wiebe S et al. (2012) Early surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy: A Randomized Trial. *JAMA* 307(9):922-930. *Doi:10.1001/jama.2012.220*
- Hartmann DE (2009) Wechsler Adult Intelligence Scale IV (WAIS IV): return of the gold standard. *Appl Neuropsychol.* 16(1):85-87. *doi: 10.1080/09084280802644466.*
- Jarzebska E (2007) Validity of the Token test as a selective test in aphasia patients and in brain damaged patients without aphasia. *Pol Merkur Lekarski.* 22(129):196-9.

Kwan P, Brodie MJ (2000) Early identification of refractory epilepsy. *N Eng J Med.* 342:314-319.

Martin R, Sawrie S, Gilliam F et al. (2002) Determining Reliable Cognitive Change after Epilepsy Surgery: Development of Reliable Change Indices and Standardized Regression based Change Norms for the WMS III and WAIS III. *Epilepsia* 43(12):1551-1558.

Schijns OEMG, Hoogland G, Kubben PL et al., (2015) The start and development of epilepsy surgery in Europe: a historical review. *Neurosurg Rev.* 38(3):447-461. doi:

10.1007/s10143-015-0641-3.

Siniscalchi A, Gallelli L, Russo E et al. (2013) A review on antiepileptic drugs-dependent fatigue: pathophysiological mechanisms and incidence. *Eur J Pharmacol.* 718(1-3):10-16. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.09.013.

Wieser HG, Blume WT, Fish D et al. (2001) Proposal for a New Classification of Outcome with respect to Epileptic Seizures Following Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 42(2):282-286.



Subsidies voor epilepsieonderzoek startend in 2021

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

Uitgangspunt is dat de instelling waarbij de onderzoeker werkt een belangrijke inbreng heeft in het te subsidiëren onderzoek. De subsidie heeft in principe een aanvullend karakter. Belangrijke beoordelingscriteria zijn kwaliteit van het onderzoek en klinische en maatschappelijk relevantie. Projecten mogen in principe de duur van vier jaar niet overschrijden. De exacte hoogte van de subsidie wordt in najaar 2019 bekend. Bij een combinatie van een specialistenopleiding en wetenschappelijk onderzoek behoort een langere duur van het project, binnen eenzelfde budget, tot de mogelijkheden.

Subsidieaanvragen voor onderzoeken die in 2021 beginnen kunnen bij het Epilepsiefonds worden ingediend tot en met **15 januari 2020**. In het voorjaar 2020 wordt uit de ontvangen subsidieaanvragen de eerste selectie gemaakt door de Wetenschappelijke Adviesraad van het Epilepsiefonds. In juni 2020 wordt een besloten hoorzitting gehouden. Subsidieaanvragers die door de eerste selectieronde heen zijn, kunnen voor deze hoorzitting worden uitgenodigd om hun onderzoeksvorstel nader toe te lichten aan de Wetenschappelijke Adviesraad.

Een aanvraag indienen?

Subsidieaanvraagformulieren kunt u in najaar 2019 vinden op www.epilepsie.nl onder het kopje 'Onderzoek' en vervolgens 'Voor onderzoekers'. Daar kunt u ook alle informatie over het aanvragen van subsidie vinden.

Epilepsiefonds

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

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

Dieter Janz en zijn bijdrage aan de klinische kennis van kleine aanvallen

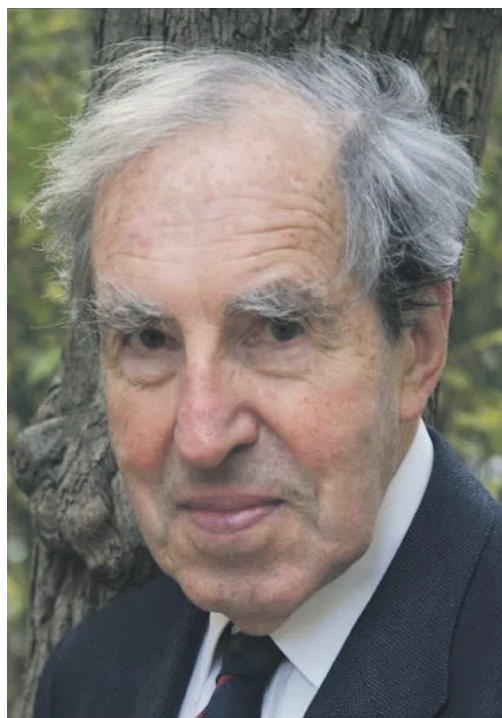
Het begrip ‘Petit Mal’, oorspronkelijk een Franse term die gedurende vele jaren in de internationale epilepsieliteratuur werd gebruikt, is tegenwoordig obsoleet omdat de uitdrukking alleen maar iets zegt over de zichtbare duur van een aanval. Een grote stap vooruit in de kennis over en de indeling van deze kleine aanvallen kwam door de gedegen klinische observaties van de Duitse neuroloog Dieter Janz (1920-2016).

Wolfgang Dietrich (Dieter) Janz studeerde geneeskunde aan de universiteiten van Marburg, Frankfurt, Praag en Freiburg. Vanaf 1946 specialiseerde hij zich in de neurologie aan de universiteit van Heidelberg met een korte uitstap naar Londen en Zürich. In 1969 werd hij buitengewoon hoogleraar in Heidelberg. In 1973 werd hij gevraagd voor de eerste leerstoel in de neurologie van de Freie Universität Berlin en hij bleef hoofd van deze afdeling tot zijn emeritaat in 1988. Als hoogleraar tilde hij de studie van de epilepsie op naar een universitair niveau. Enkele van zijn Berlijnse stafleden werden later ook internationaal bekende epileptologen, zoals Peter Wolf en Dieter Schmidt.

Zijn gespecialiseerde epilepsiekliniek in Heidelberg vormde de start voor de ontwikkeling van een netwerk van epilepsiecentra over heel Duitsland. Hij was de oprichter van de Duitse afdeling van de ILAE, van 1973 tot 1981 Vice-President van de ILAE en van 1985 tot 1993 voorzitter van meerdere ILAE-commissies over zwangerschap en genetica in de epilepsie.

Over epilepsie

In Heidelberg leerde hij Viktor von Weizsäcker (1886-1957) en Alexander Mitscherlich (1908-1982) kennen, die een grote invloed op zijn denken zouden hebben. Von Weizsäcker



Wolfgang Dietrich Janz (1920-2016)

was de grondlegger van de psychosomatische geneeskunde en de anthropologische geneeskunde. Mitscherlich was psychoanalyticus. In die periode was de assistentenopleiding neurologie-psychiatrie vooral klinisch georiënteerd. Het EEG behoorde in veel praktijken nog niet tot de neurologische routine. Janz was een goede observator maar ook een dokter die veel aandacht schonk aan het verhaal van de patiënt, later wel eens de ‘narratieve geneeskunde’ genoemd. Van hem komt de beroemde uitspraak: ‘De patiënt weet meer van zijn ziekte dan de arts’. Alhoewel hij zijn verdere carrière in Berlijn doorbracht, bleef de invloed van de Heidelbergse medische school merkbaar in

zijn benadering van de epileptologie. In de traditie van Hughlings-Jackson (1835-1911) bleef hij benadrukken dat een uitgebreide anamnese en klinische observatie de bouwstenen waren van de epilepsiekennis. In een tijd waarin technische ontwikkelingen de geneeskundige praktijk dreigen te overheersen bleef hij sereen de antropologische aspecten benadrukken met respect voor de waarde van deze nieuwe technische ontwikkelingen.

Zijn Habilitationsschrift, waarmee hij in 1955 gerechtigd werd om te doceren aan de universiteit van Heidelberg en dat handelde over Petit Mal-aanvallen (Janz, 1955), gaf reeds een aanduiding van zijn latere levenswerk. Op basis van zijn vele klinische observaties ontwikkelde Janz nieu-

we begrippen en een indeling van de zogenaamde 'kleine aanvallen' in de epileptologie. Die indeling werd eigenlijk alleen in het Duitse taalgebied gehanteerd.

Enkele door hem gebruikte begrippen waren: Pyknolepsie, Propulsiv Petit Mal en Impulsiv Petit Mal. Pyknolepsie werd door hem onderverdeeld in idiopathische Pyknolepsie (of genuïne, essentiële, cryptogene, 3Hz spike-wave epilepsie) en Retropulsiv Petit Mal of de idiopathische Pyknolepsie mit retropulsiver Symptomatik. De Franse term absences van Gastaut kreeg echter de overhand in de literatuur. Propulsiv Petit Mal gebruikte Janz om de Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe (BNS-Krämpfe) te beschrijven. Infantiele spasmen of salaamkrampen werden later de definitieve termen.

In lijn met deze Duitse indeling beschreef de Duitse kinderarts Herman Doose in 1964 nog een myoklonisch-astatisch Petit Mal (Doose, 1964), die later als een Lennox-epilepsie-variant werd geïdentificeerd.

Deze vier Petit Mal aanvalsvormen hadden de plotse heftige spierschokken als gemeenschappelijk klinisch kenmerk. Door het classificeren en bestuderen van die klinische epilepsie-entiteiten hoopten Janz en medewerkers een beter inzicht te krijgen in het onderliggend mechanisme van de epilepsie.

Aan de uitvoerige beschrijving van de Impulsiv Petit Mal is de naam van Janz blijvend verbonden. Deze bijzondere vorm van epilepsie begint meestal rond de adolescentie en gaat gepaard met typische kortdurende schokken van bovenarmen, soms bovenlijf en bovenbenen. Het zijn zogenaamd 'gegeneraliseerde' aanvallen, maar de ontladingen zijn zo kort van duur dat het bewustzijn ternauwernood wegvalt. De wijze waarop Janz deze aanvallen beschrijft is nog altijd onovertroffen (Janz & Cristian, 1957).

Het typeert Janz dat hij in zijn originele artikel (Janz & Fuchs, 1964) in eerste instantie verwijst naar voorgangers, die reeds dergelijke plotse kortdurende spierschokken beschreven hadden. Zo verwijst hij naar de *impulsions, secousses, commotions épileptiques* in het werk van Théodore Herpin (1799-1865) uit 1867 (Herpin, 1867), maar ook naar de beschrijvingen van *regionäre Zuckungen* uit 1926 door Louis Muskens (1872-1937). De term 'impulsief' introduceerde hij als een soort eerbetoon aan Herpin, die beschreef hoe zijn zoon de dingen die hij in de hand had liet vallen of wegslingerde tijdens een aanval.

Na stevige debatten in de in de ILAE *commission on classification* werden, mede onder invloed van de Deen Mogens

Dam, toenmalige President van de ILAE, in de nieuwe – Engelstalige – classificatie uit 1989 (*Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy*, 1989), de Duitse termen vervangen door de term *juvenile myoclonic epilepsy* (JME). Soms, en zeker in Duitse handboeken, wordt nog wel de term Janz-syndroom gebruikt.

Tot slot

Janz was een van de eersten om de polyfarmacie bij het bestrijden van aanvallen ter discussie te stellen. Reeds in zijn Heidelbergperiode verdedigde hij het standpunt om altijd te starten met monotherapie, tot maximale dosering, vooraleer over te stappen op het voorschrijven van meerdere middelen. Hij was ook een van de eersten die onderzoek deed naar een mogelijk teratogene werking van anti-epileptica (Janz & Fuchs, 1964) en het effect van de anticonceptiepill op de bloedspiegel van anti-epileptica (Janz & Schmidt, 1974).

Met zijn in 1969 gepubliceerde monografie *Die Epilepsien. Spezielle Pathologie und Therapie* (Janz, 1969), waarin hij zijn brede, op 20 jaar ervaring gebaseerde kennis neerschrijft, heeft hij waarschijnlijk het laatste - voor die tijd - allesomvattende handboek over epilepsie geschreven. Het is nog steeds een aanrader.

Referenties

- Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
- Doose H. Das akinetische Petit Mal. *Arch Psychiatr Nerven* 1964;205:625-654.
- Herpin Th. Des accès incomplets d'épilepsie. JB Ballière & Fils, Paris, 1867.
- Janz D. Die petit Mal Epilepsien. *Habilitationschrift, Heidelberg* 1955.
- Janz D, Christian W. Impulsiv-Petit Mal. *Dtsch ZNervenheilkd* 1957;178:346-386.
- Janz D, Fuchs U. Sind antiepileptische Medikamente während der Schwangerschaft schädlich? *Dtsch Med Wochenschr* 1964;89:241-248.
- Janz D, Schmidt D. Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives. *Lancet* 1974;1:1113.
- Janz D. Die Epilepsien. *Spezielle Pathologie und Therapie*. G Thieme, Stuttgart, 1969.
- Muskens, L. Epilepsie. Vergleichende Pathogenese, Erscheinungen, Behandlung. *J Springer Berlin* 1926.

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

Door: Petra Callenbach (p.m.c.tijink@umcg.nl), neurologie, Patrick Rump, klinische genetica, Rijksuniversiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen.

Genotyperen en fenotyperen van epilepsie bij kinderen

Op woensdag 5 december 2018 promoveerde Danique Vlaskamp aan de Rijksuniversiteit Groningen op het proefschrift *Genotyping and phenotyping epilepsies of childhood*¹ Haar proefschrift bestaat uit twee delen. In het eerste deel wordt de opbrengst van genetisch onderzoek beschreven, zowel vanuit het perspectief van artsen als van patiënten en hun ouders. In het tweede deel worden genotype-fenotype correlatiestudies beschreven.

Epilepsie kan het beste worden geclassificeerd op basis van klinische kenmerken (fenotypering). Daarnaast kan naar de genetische oorzaak van de epilepsie gezocht worden met behulp van verschillende moleculaire technieken (genotypering). Het combineren van fenotype en genotype is een waardevolle manier om meer te leren over genetische epilepsie.

De laatste jaren wordt genetisch onderzoek bij patiënten met epilepsie steeds vaker uitgevoerd. Het is echter nog onvoldoende duidelijk wat de diagnostische opbrengst en de psychologische gevolgen van genetisch onderzoek zijn. Ook is bij veel nieuwe epilepsiegenen nog onbekend wat het volledige spectrum van klinische kenmerken is en waarom het fenotype varieert tussen kinderen met varianten in hetzelfde gen.

Genetisch onderzoek: wat is het resultaat?

Vlaskamp beschrijft in haar proefschrift de resultaten van een onderzoek naar de diagnostische opbrengst van *microarray*-onderzoek bij kinderen met epilepsie die het Universitair Medisch Centrum Groningen bezochten. Bij 11% van de met *microarray* onderzochte kinderen werd een variant gevonden die de epilepsie kon verklaren; de meesten van hen hadden symptomatische focale epilepsie. Het bleek dat de kinderen vaker werden geselecteerd voor *microarray*-onderzoek als ze ontwikkelings- of gedragsproblemen hadden of opvallende uiterlijke kenmerken (Vlaskamp et al., 2017). *Microarray* kan dus een waardevolle test zijn voor het opsporen van de oorzaak bij kinderen met epilepsie, met name als bijkomende problemen voorkomen.

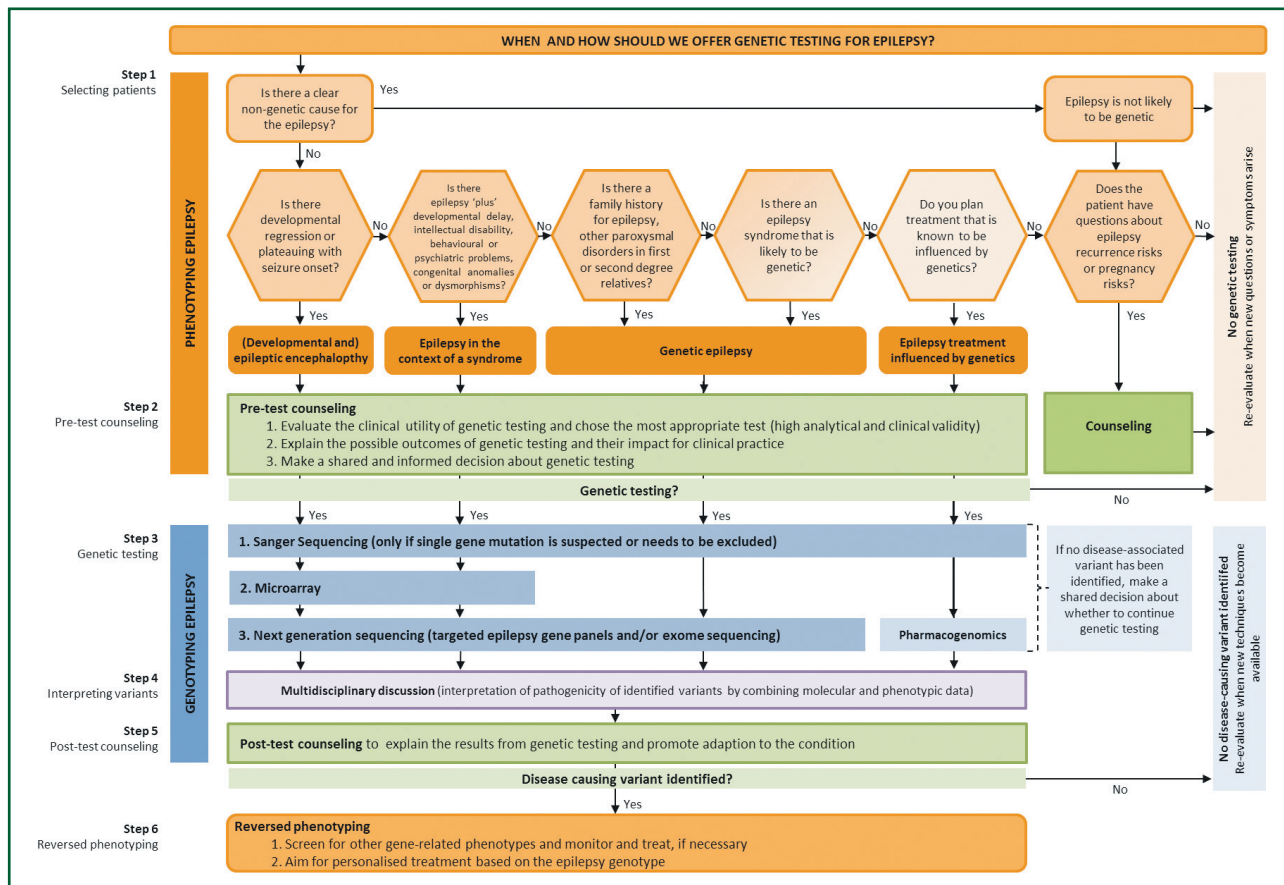
Daarnaast onderzocht Vlaskamp met behulp van vragenlijsten de impact van het in Groningen gebruikte genetische traject, waarbij zowel vooraf als na afloop van het genetische onderzoek genetische counseling plaatsvindt, op patiënten of hun ouders. De uitkomstmaat hierbij was

empowerment, een maat die weergeeft in hoeverre personen controle hebben over hun kennis, gedrag, emotie en besluitvorming ten aanzien van hun epilepsie. Ze vond dat patiënten en hun ouders meer *empowerment* hadden na het genetisch *counseling* traject. De *empowerment* bleek al toe te nemen na het eerste *counseling* gesprek voorafgaand aan het genetisch onderzoek, wat het belang van *pre-test counseling* benadrukt. Omdat het een kleine pilotstudie betrof is vervolgonderzoek nodig om verder na te gaan of de aard van de testuitslag nog van invloed hierop kan zijn.

Genotype-fenotype studies

In diverse genotype-fenotype correlatiestudies heeft Vlaskamp samen met anderen de verschillende fenotypes onderzocht van patiënten met een variant in de genen *SYNGAP1*, *GRIN2A* en *PCDH19* (Vlaskamp et al., 2019c, Strehlow et al. 2019, Vlaskamp et al., 2019a). Deze studies kunnen helpen bij het eerder herkennen van deze vormen van epilepsie aan de hand van het fenotype. *SYNGAP1*-mutaties leiden tot epileptische encefalopathie, waarbij epilepsie met ooglidmyoclonieën en myoclonisch-atone aanvallen samengaan, en aanvallen kunnen worden getriggerd door te eten (Vlaskamp et al., 2019c). Voor *GRIN2A* werd aangetoond dat de aard en locatie van de variant in het *GRIN2A*-gen de ernst van het fenotype bepaalt. Patiënten met een ernstiger fenotype (epileptische encefalopathie en afasie) hebben meestal specifieke missense varianten in bepaalde domeinen van het eiwit met een *gain-of-function* effect. Varianten in andere eiwitdomeinen, met een *loss-of-function* effect, werden voornamelijk gezien bij patiënten met een relatief milder fenotype (spraakstoornis en/of epilepsie met milde tot geen ontwikkelingsproblemen) (Strehlow et al., 2019). Deze kennis over genotype-fenotype relaties zou op termijn kunnen bijdragen aan het voorspellen van de ernst van het fenotype en het effect van medicatie. In een ander onderzoek bleek dat 21% van de

¹ Promotoren: Prof.dr. C.M.A. van Ravenswaaij-Arts en Prof.dr. O.F. Brouwer, copromotoren: Dr. P.M.C. Callenbach en Dr. P. Rump



Figuur 1 Voorstel voor een diagnostisch stappenplan voor genetische diagnostiek bij patiënten met epilepsie

onderzochte vrouwen met PCDH19-gerelateerde epilepsie een psychotische stoornis, waaronder schizofrenie, ontwikkelt op jongvolwassen leeftijd (Vlaskamp et al, 2019a). Het is belangrijk om dit in de counseling te benoemen bij patiënten met deze epilepsievorm.

Verder is onderzocht of het fenotype verschilde tussen mensen met een variant in het PRRT2-gen en mensen met een deletie van chromosoom 16p11.2 inclusief het PRRT2-gen (Vlaskamp et al., 2019b). Hierbij werd verwacht dat 16p11.2 deleties geassocieerd zijn met PRRT2-gerelateerde fenotypes, omdat deleties en de onderzochte sequentie varianten in het PRRT2-gen beide leiden tot loss-of-function. Het bleek dat de mensen met een deletie veel minder vaak PRRT2-gerelateerde symptomen hadden (benigne infantiele epilepsie en paroxysmale kinesioogene dyskinesie). Het is denkbaar dat verlies van andere genen in de deletie een beschermende werking heeft op het fenotype, maar daar bestaat geen bewijs voor. Het verschil wordt mogelijk verklaard door de wijze waarop de patiënten voor analyse zijn geselecteerd. Bij patiënten met een PRRT2-variant gebeurde dat op basis van hun epilepsie of bewegingsstoornis, terwijl bij degenen met een deletie meestal andere problemen, zoals een ontwikkelingsstoornis, de aanleiding waren. Het percentage van de patiënten bij wie een PRRT2-variant leidt tot klinische verschijnselen wordt mogelijk overschat door deze wijze van selectie.

Diagnostisch stappenplan

In het slothoofdstuk van haar proefschrift doet Vlaskamp een voorstel voor een diagnostisch stappenplan voor genetische diagnostiek bij patiënten met epilepsie (figuur 1) op basis van de onderzoeksresultaten uit haar proefschrift en ervaringen in de klinische praktijk. Dit kan artsen helpen in hun besluitvorming wanneer en hoe genetisch onderzoek kan worden ingezet bij patiënten met epilepsie. Het algoritme kan helpen bij het beantwoorden van drie belangrijke vragen: welke patiënten dienen geselecteerd te worden voor genetisch onderzoek, welke genetische onderzoeken dienen uitgevoerd te worden en hoe dient de counseling te verlopen? Vlaskamp adviseert een selectieproces van patiënten bij wie de opbrengst op basis van het fenotype waarschijnlijk het hoogst is (stap 1) en een goede counseling voorafgaand aan (stap 2) en volgend op (stap 5) het genetisch onderzoek (stappen 3 en 4). Post-test counseling (stap 5) is essentieel en helpt patiënten en hun families de medische, psychische en persoonlijke implicaties van de uitslag van het genetisch onderzoek te begrijpen en hiermee om te gaan. Wanneer een genetische verklaring voor de epilepsie gevonden is, dient opnieuw gekeken te worden naar het fenotype van de patiënt (reversed phenotyping, stap 6), inclusief eventuele comorbiditeit, om de juiste behandeling in te zetten en de prognose voor de patiënt en zijn/haar familie te verbeteren. Wanneer geen genetische verklaring is gevonden,

zou het nog steeds om een genetische epilepsie kunnen gaan.

Tot slot

Nieuwe lab-technische ontwikkelingen en toenemend inzicht in de betekenis van aanvankelijk als polymorfisme, variant of unknown significance geduide sequenties, kunnen later alsnog leiden tot een genetische diagnose. Andersom zou echter ook van een als oorzakelijk vastgestelde sequentievariant later kunnen blijken dat deze niet pathogeen is, of slechts een cofactor bij een andere hoofdoorzaak.

Referenties

Strehlow V, Heyne HO, Vlaskamp DRM, Marwick KFM, Rudolf G, de Bellescize J, Biskup S, Brilstra EH, Brouwer OF, Callenbach PMC et al. (2019) GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence

predict phenotype. *Brain*. 2019;142:80-92.

Vlaskamp DRM, Bassett AS, Sullivan JE, Robblee J, Sadleir LG, Scheffer IE, Andrade DM (2019)

Schizophrenia is a later-onset feature of PCDH19 Girls Clustering Epilepsy. *Epilepsia* 2019;60:429-440. (a)

Vlaskamp DRM, Callenbach PMC, Rump P, Giannini

LAA, Brilstra EH et al. (2019) PRRT2-related phenotypes in patients with a 16p11.2 deletion. *Eur J Med Genet*. 2019;62:265-269. (b)

Vlaskamp DRM, Callenbach PMC, Rump P, Giannini

LAA, Dijkhuizen T, Brouwer OF, van Ravenswaaij-Arts CMA (2017) Copy number variation in a hospital-based cohort of children with epilepsy. *Epilepsia Open* 2017;2:244-254.

Vlaskamp DRM, Shaw BJ, Burgess R, Mei D, Montomoli

M et al. (2019) SYNGAP1 encephalopathy: A distinctive generalized developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology* 2019;92:e96-e107. (c)

Tweede editie Epilepsiefonds Night Walk



Na een geslaagde editie in 2018 organiseert het Epilepsiefonds dit jaar de tweede editie van de Epilepsie Night Walk. Op zaterdagavond 2 november is het zover en gaan we in het donker wandelen in Bunnik. Deelnemers kunnen zich, net als vorig jaar, laten sponsoren om geld op te halen voor epilepsieonderzoek.

Vorig jaar was de Epilepsie Night Walk een groot succes. Toen maakten meer dan

350 mensen gezamenlijk een mooie wandeltocht door het donker. Daar bouwen we op voort, vanuit een nieuwe locatie.

Dit jaar vertrekken we vanuit Bunnik (bij Utrecht), wat ons de mogelijkheid biedt om door afwisselende landschappen te wandelen. Daarnaast kunnen we op deze locatie een groter aantal deelnemers ontvangen om de tocht mee af te leggen.

Loop jij 2 november mee?

Ga naar www.epilepsienightwalk.nl en schrijf je in! Je kunt kiezen voor 3, 6, 10 of 15 kilometer. Als deelnemer betaal je €19,95 p.p., kinderen betalen een gereduceerd tarief. Door je te laten sponsoren, help je mee geld in te zamelen voor wetenschappelijk epilepsieonderzoek.

Door: Jorien van Hoey Smith (jvhoeysmith@sein.nl), Janita Glastra-Zwiers, Claudia Kamsma-Moerman, Bianca Berghuis, Fieke Cox, neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Zwolle.

Vertaallijst en afkortingen ILAE classificatie 2017

In 2017 verscheen de nieuwe ILAE epilepsieclassificatie (Scheffer et al., 2017), die mede dankzij de aandacht die hieraan werd besteed in dit blad (Roelfsema et al., 2017) en tijdens presentaties bij nascholingen, inmiddels algemeen bekend is bij neurologen.

Het is niet alleen voor medici, maar ook voor paramedici en niet-medici heel belangrijk om dezelfde taal te spreken. Dit is niet alleen belangrijk in de communicatie tijdens multidisciplinair overleg maar ook in de communicatie

met de patiënt. Om de nieuwe ILAE classificatie voor iedereen toegankelijk te maken, is door SEIN voor intern gebruik een vertaallijst en een Nederlandstalige afkortingenlijst ontwikkeld. In figuur 1 een in vertaling weergegeven opsomming van de oude versus nieuwe classificatie van aanvallen en de hiervoor gebruikte afkortingen. De Nederlandstalige afkortingen zijn ontwikkeld om in de bestaande behoefte binnen SEIN aan eenvoudige en eenduidige afkortingen te voorzien, voor verpleging, begeleiders van bewoners met een

verstandelijke beperking en voor patiënten ten behoeve van het bijhouden van aanvvalskalenders. De afkortingenlijst is gebaseerd op de Nederlandse vertaling van de nieuwe ILAE classificatie; het betreffen geen officiële ILAE-afkortingen.

Referenties

- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 58(4):512-521.
- Roelfsema V, Leijten FSS, Jansen FE et al. (2017) Classificatie voor epileptische aanvallen en epilepsie: de Nederlandse versie van de ILAE classificatie. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 14(4):4-12.

SEIN Afkortingen aanvalsclassificatie 2017			
Focale aanvallen			
Oude classificatie	Nieuwe classificatie	Oude afkorting	Nieuwe afkorting*
Enkelvoudig partiële aanval Elementair partiële aanval Aura Prodroom	Focale aanval met intacte gewaarwording	E EPA P	F+
Complex partiële aanval	Focale aanval met verminderde gewaarwording	K CP CPA	F-
Secundair gegeneraliseerde aanval	Focaal naar bilateraal tonisch clonische aanval	TC	(F)TC
Gegeneraliseerde aanvallen			
Absence	Absence	A	A
Gegeneraliseerd tonisch clonische aanval	Gegeneraliseerde tonisch clonische aanval	TC	TC
Overige aanval met gegeneraliseerd begin	Aanval met gegeneraliseerd begin	C T M V --	C (Clonisch) T (Tonisch) M (Myoclonisch) V (Atoon) ES (Epileptische spasmen)
Aanvallen met onbekend begin			
Tonisch clonische aanval	Tonisch clonische aanval met onbekend begin	TC	TC
Epileptische spasmen	Epileptische spasmen met onbekend begin	--	ES
Aanval met gedragsonderbreking	Aanval met gedragsonderbreking met onbekend begin	--	AGO
Aanvullende coderingen			
Oude afkorting		Nieuwe afkorting	
EM (eigen melding)	AWA (akoestisch waargenomen aanval)	EM	AWA
PNEA (psychogene niet-epileptische aanval)	*	PNEA	*

Figuur 1 Schematische weergave van vertaling van aanvalstypen en afkortingen van aanvalstypen volgens de oude versus de nieuwe ILAE classificatie, zoals die bij SEIN wordt gebruikt.

Door: Marieke Dekker (marieke@zwets.com), neurologie, Kilimanjaro Christian Medical Centre, Moshi, Tanzania; Machiel Zwarts, neurologie/klinische neurofysiologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/ Maastricht UMC+, Heeze.

Epilepsiezorg in Tanzania

In Tanzania zijn in het verzorgingsgebied van het Kilimanjaro Christian Medical Centre, dat even groot is als Nederland, vier neurologen klinisch werkzaam. De epilepsiezorg is navenant onderbedeeld, het percentage patiënten met epilepsie dat niet behandeld wordt ligt tussen de 70 en 90%. In deze bijdrage wordt de achtergrond van de epilepsiezorg in deze regio nader toegelicht.

Eerder dit jaar vierde het Kilimanjaro Christian Medical Centre (KCMC) in Noord Tanzania zijn achtenveertigste verjaardag. Het centrum werd eind jaren zestig aan de voet van de Kilimanjaro gebouwd (figuur 1). Inmiddels is het KCMC uitgegroeid tot een conglomeraat van afdelingen, paviljoens en andere bijgebouwen. Het officiële beddengetal is 639, maar in werkelijkheid waarschijnlijk honderden meer omdat overal veldbedden in gangen en gangpaden geplaatst zijn. Het ontbreekt niet alleen aan middelen, maar er is ook te weinig personeel. In deze hectiek is het een uitdaging om naast de basale levensvoorzieningen en verpleegkundige zorg ook neurologisch onderzoek en behandeling uit te voeren, laat staan onderwijs te geven.

Treatment gap

Epilepsie is een ernstige aandoening die in Afrika ongeveer twee keer zo vaak voorkomt als in andere delen van de wereld. Het overgrote deel van de epilepsiepatiënten in Afrika (ter plaatse geschat op zeven van de tien patiënten) is niet onder behandeling (Meyer et al., 2010; Mbuba et al., 2008). In plaats daarvan is de patiënt 'onder behandeling' van een traditionele genezer en krijgt kruidenbrouwsels, gebeden of traditionele verminkingen zoals inkepingen in de huid en de tongriem of huig. De neuroloog ziet in zijn dagelijkse praktijk talloze tragische patiënten die on(der)behandeld zijn, soms wel een leven lang. Door een eenvoudige aanpassing van de soort of dosis anti-epileptica en een duidelijke uitleg zou hun levenskwaliteit aanzien-

lijk kunnen verbeteren. Het volgende probleem dat zich aandient is dat de meeste mensen in Tanzania niet zijn verzekerd tegen ziekte of ongevallen, terwijl de kosten voor de familie van een gezinslid met epilepsie hoog zijn.

Project Epilepsiebestrijding regio Moshi

Door de auteurs van deze bijdrage is in samenwerking met het KCMC en Kempenhaeghe een project gestart met als doel de epilepsiezorg in de regio Moshi te verbeteren, getiteld: 'De behandelkloof overbruggen... Epilepsiebestrijding in Tanzania!' Bij dit project worden de adviezen van de WHO gevolgd (*WHO Program on Reducing the Epilepsy Treatment Gap*) ten aanzien van de volgende te realiseren doelen:

- Integrate epilepsy care in primary care
- Stop stigma and discrimination
- Make available inexpensive and effective medications

In de loop van dit jaar wordt een begin gemaakt met het programma, dat beoogt om met relatief weinig middelen het verschil te gaan maken.

Referenties

- Meyer AC, Dua T, Ma J et al. (2010) Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2010;88:260–6.
- Mbuba CK, Ngugi AK, Newton CR et al. (2008) The epilepsy treatment gap in developing countries: a systematic review of the magnitude, causes, and intervention strategies. *Epilepsia*, 2008;49:1491–503.



Figuur 1 Aan de voet van de Kilimanjaro ligt Moshi en het Kilimanjaro Cristian Medical Centre.

19 - 22 september 2019

9th Migrating Course on Epilepsy

Locatie: Vrdnik, Servië

Informatie: www.ilae.org/congresses/9th-migrating-course-on-epilepsy

20 - 22 september 2019

Canadian League Against Epilepsy Annual Scientific Meeting 2019

Locatie: Winnipeg, Manitoba, Canada

Informatie: www.claegroup.org/2019-meeting

26 - 28 september 2019

Philippine League Against Epilepsy 10th Biennial Epilepsy Congress

Locatie: Manila, Filippijnen

Informatie: www.ilae.org/congresses/philippine-league-against-epilepsy-10th-biennial-epilepsy-congress

2 oktober 2019

Masterclass on Resistant Epilepsy (2)

Locatie: Boekarest; Roemenië

Informatie: www.ilae.org/congresses/masterclass-on-resistant-epilepsy-2

2 - 4 oktober 2019

2019 ILAE British Branch Annual Scientific Meeting

Locatie: Birmingham, Verenigd Koninkrijk

Informatie: www.ilaebritish.org.uk/events/2019-ilae-british-branch-annual-scientific-meeting

4 oktober 2019

SEIN symposium 'Epilepsie behandelen doen we samen'

Locatie: Vianen

Informatie: www.grandcanyon.nl/events/nl/aanmelden/sein-symposium-4-oktober-2019

6 - 8 oktober 2019

Park City Epilepsy Meeting 2019

Locatie: Park City, Utah, Verenigde Staten

Informatie: www.ilae.org/congresses/park-city-epilepsy-meeting-2019

11 - 13 oktober 2019

9th Caucasian Summer School on Clinical Epileptology (CSSCE-IX)

Locatie: Tbilisi, Georgië

Informatie: www.ilae.org/congresses/9th-caucasian-summer-school-on-clinical-epileptology-cssce-ix

25 - 26 oktober 2019

Epilepsy and Psychiatric Disorders throughout Life

Locatie: São Paulo, Brazilië

Informatie: www.ilae.org/congresses/epilepsy-and-psychiatric-disorders-throughout-life

6 - 10 december 2019

American Epilepsy Society Annual Meeting

Locatie: Baltimore, Verenigde Staten

Informatie: <https://meeting.aesnet.org>

17 januari 2020

SWO Midwinter Meeting 'Epileptic Networks'

Locatie: Amsterdam UMC, locatie AMC

Informatie: e.a.vanvliet@uva.nl

23 - 26 mei 2020

11th Latin American Congress on Epilepsy 2018 (LACE)

Locatie: Medellín, Colombia

Informatie: www.epilepsycongress.org/lace

4 - 8 juli 2020

14th European Congress on Epileptology (ECE)

Locatie: Genève, Zwitserland

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

18 - 20 september 2020

First North American Epilepsy Congress

Locatie: Toronto, Canada

Informatie: www.epilepsycongress.org

8 - 11 oktober 2020

13th Asian and Oceanian Epilepsy Congress

Locatie: Fukuoka, Japan

Informatie: www.epilepsycongress.org

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



UCB Pharma B.V.

