

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Verantwoorde epilepsiezorg

Acceptance & Commitment Therapy in de behandeling van epilepsie | 3
Heleen Kruitbosch, Dorien Leenders

Wetenschappelijk onderzoek

Diepe hersenstimulatie bij refractaire epilepsie: huidige praktijk en innovatie | 6
Felix Gubler, Rob Rouhl, Albert Colon, Linda Ackermans en Pieter Kubben

Kunnen absences voorspeld en voorkomen worden? | 8
Gilles van Lijjtelaar

Transcraniële magnetische stimulatie bij patiënten met epilepsie | 11
Robert Helling, Gerhard Visser, Roland Thijs, Else Tolner, Nico Jansen

Historische wetenswaardigheden

Adolf Meyer: beroemd psychiater en neuroanatom achter Meyer's loop | 14
Olaf Schijns, Peter Koehler

Proefschriftbesprekingen

Een nieuw perspectief op hoogfrequente EEG-activiteit | 18
Geertjan Huiskamp

Risico-inschatting bij het staken van een epilepsiebehandeling | 20
Wim Otte

Ingezonden berichten

Joost Wijnhoud nieuwe directeur Epilepsiefonds | 22
Joost Wijnhoud

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 Ligalid kunt u

Netwerk

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 Iterson
Govert Hoogland
Marian Majoie
Patricia Pennink, bladmanager

Redactieraad:

Lydia van den Berg, Eva Brilstra,
Dederieke Festen, Nico Jansen,
Richard Lazeron, Bea Martens,
Vincent Roelfsema, Sandra van der Salm,
Jurgen Schelhaas, Chantal Scherders

Aan dit nummer werkten verder mee:

Linda Ackermans, Albert Colon,
Felix Gubler, Robert Helling,
Geertjan Huiskamp, Peter Koehler,
Heleen Kruitbosch, Pieter Kubben,
Dorien Leenders, Gilles van Luijtelaar,
Wim Otte, Rob Rouhl, Olaf Schijns,
Roland Thijs, Else Tolner, Gerhard Visser,
Joost Wijnhoud

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

Er is meer en meer belangstelling voor neuromodulatie als behandelingsoptie voor mensen die aanvallen blijven houden, ondanks het gebruik van anti-epileptica. Het klinkt zo eenvoudig: implanteer diep in de hersenen een meet- en regelsysteem waarmee aanvalsactiviteit wordt gedetecteerd en breek als reactie de aanval af door een stimulus aan te bieden. Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat dit bij ratten relatief succesvol kan worden gedaan. Ook bij mensen met epilepsie wordt diepe hersenstimulatie toegepast. Het succes hiervan hangt, zoals u kunt lezen in dit nummer van 'Epilepsie', sterk samen met medisch-technologische ontwikkelingen. Implanteren van microchips die het brein kunnen uitlezen en bijsturen, is geen science fiction meer. Investeer nu in een constructieve samenwerking tussen professionals, klinici en technici om deze innovatie tot een succes te maken, ook voor het onderdrukken van epileptische aanvallen. Hebt u hier een mening over, laat dit dan weten aan de redactie van 'Epilepsie'.

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

Door: Heleen Kruitbosch (hkruitbosch@sein.nl), medisch maatschappelijk werk, Dorien Leenders, psychologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Zwolle.

Acceptance & Commitment Therapy in de behandeling van epilepsie

In deze bijdrage wordt beschreven wat *Acceptance & Commitment Therapy* inhoudt en wordt een onderzoek naar het effect hiervan in de behandeling van epilepsie beschreven. Daarna wordt een casus beschreven waarin een beeld wordt gegeven van de toepassing van *Acceptance & Commitment Therapy* in de praktijk. Deze therapie blijkt een waardevolle aanvulling bij de behandeling en begeleiding van mensen met een chronische aandoening, zoals epilepsie.

Acceptance and Commitment Therapy (ACT, spreek uit als één woord 'ekt') is een vorm van gedragstherapie die aan het eind van de twintigste eeuw is ontwikkeld door de Amerikaanse psychologen Hayes, Wilson en Strosahl. In de kern gaat ACT ervan uit dat psychisch lijden wordt veroorzaakt door de neiging van de mens om controle uit te willen oefenen op moeilijke gevoelens, gedachten en sensaties door middel van vermijding (experientiële vermijding). Het theoretisch fundament van ACT is *Relational Frame Theory* (RFT). RFT stelt dat mensen niet alleen leren door directe ervaringen, maar ook indirect kunnen leren door het leggen van verbanden middels taal. Het doel van een ACT-behandeling is niet zozeer gericht op het reduceren van klachten, maar op het vergroten van de psychologische flexibiliteit. Men leert zich open te stellen voor obstakels die men tegenkomt in het leven (Acceptatie) en keuzes te maken die bijdragen aan een waardevol leven (Commitment).

De relatie met epilepsie

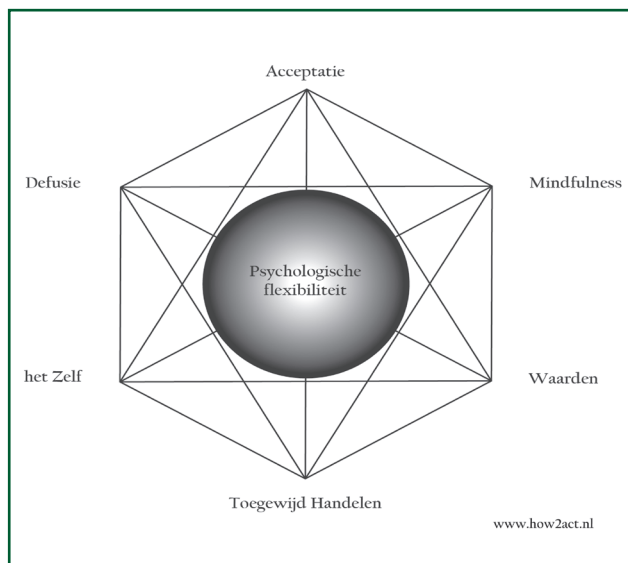
Ongeveer een derde van de patiënten met epilepsie heeft

te kampen met terugkerende aanvallen, ondanks medicatie. Tevens is er vaak sprake van psychiatrische comorbiditeit. In vergelijking met mensen met andere chronische aandoeningen, is er bij mensen met epilepsie ook sprake van een lagere kwaliteit van leven. Uit twee gerandomiseerde onderzoeken kwam naar voren dat mensen na de inzet van ACT bij de behandeling van epilepsie een significant lagere aanvalsfrequentie, kortere aanvalsduur en een verbeterde kwaliteit van leven hadden (Lundgren, 2011). Lundgren is voorstander van een gecombineerde medicamenteuze en gedrags-therapeutische behandeling bij patiënten met refractaire epilepsie.

Het ACT-model bestaat uit zes zuilen, waarbij de samenhang van deze zuilen wordt weergegeven in figuur 1 (Jansen & Batink, 2018). Onderstaand is per zuil omschreven hoe hier in de behandeling van Arjan vorm aan is gegeven. De oefeningen die in de behandeling zijn gebruikt zijn vrij vertaald van A-Tjak (2015) en Harris (2010).

Casus

De 24-jarige Arjan is bekend met een hemiparese rechts. Hij heeft epilepsie met focale en generaliseerde kenmerken, die lange tijd met medicatie onder controle is geweest. De laatste vier jaren heeft hij in wisselende frequentie weer aanvallen. Zijn aanvallen brengen angsten met zich mee en er zijn depressieve klachten ontstaan die vooral voort lijken te komen uit zorgen over de toekomst. Arjan blijkt zeer prestatiegericht; hij legt voor zichzelf de lat erg hoog. Arjan is ontevreden over zichzelf en zijn leven en voelt zich onvoldoende competent, hij zou graag zijn leven willen kunnen regisseren. Wanneer hij tegen spanningen aanloopt, zoals bij aanvallen, is hij met name geneigd hierover te gaan nadenken en piekeren. Daarbij trekt hij zich terug en raakt passief om stress te voorkomen. In het algemeen heeft hij weinig aandacht voor zijn emoties en neigt tot rationaliseren. Behandeling in het kader van acceptatie van zijn beperkingen werd geïndiceerd.



Figuur 1 ACT-model, te vinden op www.how2act.nl.

- 1 Acceptatie** is gericht op het ontwikkelen van bereidheid; het actief toelaten van alle (ook negatieve) gedachten, ervaringen en gevoelens in het leven zonder moeilijke zaken te willen controleren of vermijden.

Arjan ontwikkelde verschillende vermijdingsstrategieën om met zijn spanningen en epilepsieaanvallen om te gaan, zoals piekeren en passiviteit. Bij aanvallen ging hij in bed liggen, om meer aanvallen te voorkomen. Met het piekeren, analyseren en terugtrekken vermeed hij ook andere gevoelens zoals stress, vermoeidheid en de angst om het niet goed te doen. Door hem te vragen wat het gevolg van zijn aanpak was, zag hij in dat hij door het in bed liggen nog passiever en afhankelijker werd, weinig contacten meer had met vrienden, verschillende kleine conflicten had met zijn ouders en zichzelf somberder en angstiger ging voelen. De primaire pijn (aanvallen, spanningen) bleek zich als een olievlek onbewust en ongewenst te vergroten in andere pijnen (afhankelijkheid, somberheid, eenzaamheid). In de therapie sessies is daarom imaginair stilgestaan bij situaties van 'zich rot voelen'. Er is stilgestaan bij wat dit allemaal oproept aan fysieke gevoelens en welke gedachten er opkwamen. Deze zijn gezamenlijk onderzocht. Arjan merkte tijdens deze oefening dat hij het wel aankon om bij deze gevoelens stil te staan en er ruimte voor te maken.

- 2 Het proces van defusie** is gericht op het creëren van een ruimte tussen een persoon en zijn/haar gedachten en gevoelens. Bij defusie gaat het om gedachten en gevoelens als zodanig te zien in plaats van als waarheden.

Arjan bleek veel regels voor zichzelf te hebben, zoals 'ik moet mij helemaal goed voelen, anders kan ik niet bezig zijn met fotografie, want dan maak ik slecht werk', en 'een foto moet helemaal perfect en af zijn, voordat ik stop met de fotobewerking'. Arjan heeft ontdekt wat deze 'regels' met hem doen, door te ervaren welke impact deze zin op hem heeft als hij deze als feit tot zich door laat

dringen. Arjan voelde zich rot en klein worden, machteloos en het voelde hopeloos. Er kwam stress naar voren omdat een foto perfect moest zijn. Er werd ruimte tussen de zin en de werkelijkheid gebracht door dezelfde regel uit te spreken met verschillende stemmetjes, of door het op te nemen en af te luisteren. Arjan ontdekte dat deze zin alleen maar een zin was, de boodschap kwam niet meer zo binnen. Dit gaf hem de ruimte om korter bezig te zijn met fotografie en van het proces te genieten in plaats van alleen toe te werken naar het perfecte plaatje. We gaven zijn gedachten een naam: Jannetje. Wanneer er een gedachte herhaaldelijk langskwam vroegen we ons af of het Jannetje was. Door voor zo'n 'regel' of gedachte letterlijk te zeggen 'ik heb de gedachte dat...' lukte het Arjan beter om van een afstand naar deze gedachten te kijken. Al met al kreeg Arjan helderder voor ogen dat zijn gedachten niet 'waar' of 'behulpzaam' waren ten aanzien van thema's die voor hem wel belangrijk waren.

- 3 Mindfulness** helpt de patiënt om in contact te komen met het hier en nu. Het richt zich op de vaardigheid om ervaringen te observeren en te ondergaan in het hier en nu, in plaats van in gedachten bij de toekomst of het verleden te zijn.

Voor Arjan is het wandelen met de hond een manier om met zijn aandacht in het nu te komen; hij kan zich dan richten op het wandelen, zijn omgeving, de hond en komt meer los van gedachten van wat er allemaal nog moet gebeuren of gedachten over zaken uit het verleden.

- 4 De zuil het Zelf** heeft betrekking op het zelfbeeld en het vermogen om hier flexibel mee om te gaan. De patiënt leert om van perspectief te veranderen; zichzelf te observeren vanuit verschillende perspectieven en daarmee los te komen van de strenge, rigide en negatieve overtuigingen die hij over zichzelf heeft.

Arjan sprak graag over zijn tijd in het buitenland. Dit had hem goed gedaan, hier had hij meer buiten de gebaande paden moeten lopen en zich kunnen ontwikkelen tot een meer zelfstandig persoon. Echter nu voelt hij zich onzeker en afhankelijk. Arjan merkte op dat Arjan daar in Australië dezelfde Arjan is als nu in Nederland, al leek het een groot verschil. Zijn 'zelf' neemt hij overal mee naar toe als een stabiele factor, ondanks dat alles zo anders lijkt in andere omstandigheden, zoals met de aanvallen.

- 5 Bij waarden** gaat het om het verkrijgen van zicht op dingen die echt belangrijk voor iemand zijn.

Arjan heeft diverse werkbladen ingevuld die inzicht gaven in wat voor hem belangrijk is op verschillende levensgebieden. Hij kwam er achter dat creativiteit voor hem belangrijk is, naast sociale contacten, gezondheid, ontspanning/genieten, zelfontwikkeling en zelfredzaamheid.

6 Toegewijd handelen is gericht op de bereidheid om keuzes te maken en stappen te zetten die bijdragen aan een waardevol leven.

Arjan leerde grote doelen om te zetten in kleine stappen. Hij bedacht zelf een methode waarin hij elke maand iets wilde gaan doen wat passend was bij zijn waarden. Hij kon dit omzetten in toegewijd handelen, door de taken te concretiseren. Zo heeft hij vrienden voorgesteld van elkaar een portretfoto te maken en deze samen te bekijken, te bespreken en te analyseren. Hij ging op zichzelf wonen en kwam er achter dat diverse zaken hem lastig afgingen. Hij vroeg actief om hulp op diverse vlakken, zowel praktisch als op psychosociaal gebied. Daardoor kon hij weer meer aandacht hebben voor de dingen die echt belangrijk voor hem zijn. Het concretiseren van doelen en zetten van kleine stappen, gaven hem veel succeservaringen.

Al met al heeft Arjan de therapie in eerste instantie als vreemd ervaren. Het was minder concreet dan wat hij van andere therapieën kende. Hij vond het regelmatig lastig om de zaken vanuit de sessies ook thuis te herkennen. Hij kreeg gerichte huiswerkopdrachten waardoor dit beter lukte. Ook het bijhouden van de dingen die goed gingen of fijn waren (die hij deed in het kader van zijn waarde 'genieten') hielpen hem bij positieve zaken stil te staan, waar 'Jannetje' hem daar eerder niet op wees.

Conclusie

ACT blijkt een zinvol model voor therapie en begeleiding van mensen met epilepsie. Het hebben van epilepsie is voor patiënten ook psychologisch erg complex. Middels ACT wordt er gewerkt met verschillende invalshoeken die de psychologische flexibiliteit van patiënten vergroot. De strijd van het willen controleren van symptomen/aanvallen kan omgezet worden naar een leven vanuit acceptatie en bereidheid om ook moeilijke gedachten en gevoelens toe te laten. Hierdoor ontstaat voor de epilepsiepatiënt ruimte om zich te bewegen naar de invulling van een waardevol leven. Uitgebreid wetenschappelijk onderzoek naar het effect van ACT in de behandeling van epilepsie levert naar verwachting een meerwaarde op bij de inzet van deze vorm van therapie.

Referenties

- A-Tjak J (2015) *Acceptance & Commitment Therapy. Theorie in praktijk*. Bohn Stafleu van Loghum, Houten.
- Harris R (2010) *Acceptatie en commitment therapie in de praktijk; een heldere en toegankelijke introductie op ACT*. Hogrefe uitgevers, Amsterdam.
- Jansen G & Batink T (2018) *Time to ACT!*; Het basisboek voor professionals. Uitgeverij Thema, Zaltbommel.
- Lundgren, T (2011) *ACT Treatment of Epilepsy. Time for a behavioral model?* Acta Universitatis Upsalensis, Uppsala.

Epilepsie Magazine

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

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

Neem nu een abonnement!

Abonnees ontvangen het kwartaalblad voor € 20,- per jaar. Als u vragen of opmerkingen hebt, kunt u uiteraard bellen of mailen met Annelies Bakker, hoofdredacteur van Epilepsie Magazine: 030 634 40 63 of bakker@epilepsiefonds.nl.



Door¹: Felix Gubler (felix.gubler@mumc.nl), Rob Rouhl (R.Rouhl@mumc.nl), Albert Colon, Linda Ackermans en Pieter Kubben, neurologie en neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht en Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, Maastricht.

Diepe hersenstimulatie bij refractaire epilepsie: huidige praktijk en innovatie

Neuromodulatie voor de behandeling van epilepsie staat momenteel in de *spotlights*, ook vanwege de potentie voor een minimaal invasieve behandeling van refractaire epilepsie. De ontwikkeling van deze toepassing richt zich op de samenhang met andere innovatieve technieken en behandelingsopties.

In Nederland werd de eerste diepe hersenstimulator voor de behandeling van refractaire epilepsie in 2011 in Maastricht geïmplant. Sindsdien zijn er tientallen patiënten met diepe hersenstimulatie (DBS) behandeld in het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, maar ook in SEIN in combinatie met AUMC locatie AMC en Medisch Spectrum Twente. De individuele resultaten voor de patiënten zijn wisselend, echter over het geheel gezien is ook de ervaring in Nederland dat de behandeling effectief kan zijn. In deze bijdrage gaan wij in op de huidige klinische praktijk, de plaatsbepaling van de behandeling ten opzichte van de andere technieken met neuromodulatie bij refractaire epilepsie en de innovatieve ontwikkelingen op het gebied van neuromodulatie.

Achtergrond

De toepassing van DBS bij epilepsie volgt uit meerdere *case reports* en *case series* waarin patiënten met zeer frequente epileptische aanvallen en doorgaans forse comorbiditeit zijn beschreven die baat hebben bij stimulatie van verschillende hersengebieden, waaronder cerebellum en verschillende kerngebieden in de thalamus. De effectiviteit werd echter definitief aangetoond in een gerandomiseerde dubbelblinde klinische studie, de SANTE-studie (Fisher et al., 2010), waarin na drie maanden de patiënten die met stimulatie werden behandeld een reductie van 40.4% hadden van hun aanvallen, versus 14.5% in de niet-gestimuleerde groep. In de open verlenging van de studie, waarin zowel patiënten als behandelaren op de hoogte waren dat de stimulator aan stond nam de aanvalsreductie nog verder toe:

mediaan 56% na twee jaar en 69% na vijf jaar (Salanova et al., 2015). De veronderstelde werkingsmechanismen zijn zeer uiteenlopend: van directe inhibitie, het genereren van een omkeerbare laesie in het netwerk, tot het meenemen van het netwerk in de kunstmatig opgelegde vuurfrequentie en de gevolgen daarvan op neurochemisch niveau op eiwit- en genexpressie (Laxpati et al., 2014).

Selectie van patiënten

Op dit moment zijn de criteria voor de behandeling met DBS nog zeer sterk gelijkend op die voor de SANTE-studie, een patiënt moet refractaire focale epilepsie hebben, dat wil zeggen ondanks behandeling met twee verschillende, adequaat gedoseerde en goed verdragen anti-epileptica blijft een patiënt nog aanvallen houden. De lijdenslast (onder andere afgemeten aan de aanvalsfrequentie en/of de aanvalsernst, denk bijvoorbeeld aan gerelateerde traumata bij aanvallen) moet in verhouding staan tot de risico's van de ingreep. Verder moet een patiënt niet in aanmerking komen voor of onvoldoende baat hebben gehad bij een resectieve chirurgische procedure (epilepsiechirurgie). Het is niet noodzakelijk dat andere behandelingen binnen het neuromodulatie spectrum, zoals nervus vagus stimulatie (NVS) geprobeerd zijn. Voorzichtigheid wordt betracht bij patiënten met (ernstige) psychiatrische co-morbiditeit en verstandelijke beperking, al zijn er hier geen absolute contra-indicaties te noemen. Belangrijk is dat de aanvallen goed gemonitord worden, wat wel betekent dat alle aanvallen ook juist herkend moeten worden door de patiënt zelf of door de begeleiders.

¹ Namens de klinische werkgroep DBS bij epilepsie van het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+ Heeze en Maastricht: Mariëlle Vlooswijk en Rob Rouhl, neurologen, Fred Schaper, arts-onderzoeker, Govert Hoogland, neurowetenschapper, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Danny Hilkmann, Albert Colon en Louis Wagner, klinisch neurofysioloog/neurologen, Erik Gommer, klinisch fysicus, Felix Gubler, Linda Ackermans, Pieter Kubben, Yasin Temel, neurochirurgen

Behandelingsopties

De behandelingsmogelijkheden voor patiënten met refractaire epilepsie zijn fors toegenomen in de laatste jaren. Als resectieve epilepsiechirurgie niet mogelijk of wenselijk is, is neuromodulatie een van de behandelingsopties. De reeds genoemde NVS en DBS worden doorgaans gelijktijdig met patiënten besproken, waarbij sommige behandelaars en patiënten de voorkeur geven aan NVS omdat deze behandeling minder invasief is. Echter, een directe vergelijkende studie die een dergelijke voorkeur zou kunnen onderbouwen heeft nooit plaatsgevonden. Wanneer de data uit de eerste studies voor NVS en DBS naast elkaar worden gezet, is het gedeelte patiënten dat in ieder geval 50% aanvalsreductie heeft (op relatief korte termijn gemeten) minimaal groter bij DBS (43%) dan bij NVS (35%), maar onder de streep is geen van de twee behandelingen superieur (Rolston et al., 2012). Wat bijwerkingen betreft verschillen de behandelingen wel. Bij NVS komen vooral heesheid en kortademigheid voor, bij DBS eerder stemmingsklachten, geheugenklachten en slaapproblemen (Rouhl et al., 2018). Responsieve neurostimulatie (NeuroPace®) is een behandeling die in Nederland niet in de reguliere zorg wordt toegepast, in de Verenigde Staten echter wel. De resultaten van deze behandeling, die gebruikmaakt van een sensor (er is dus een goede hypothese nodig over de epileptogene zone) en een stimulatie-electrode, lijkt ongeveer dezelfde resultaten te geven als DBS (Bergey et al., 2015). Opnieuw zijn er geen vergelijkende studies gedaan.

Targeting

Het succes van DBS is sterk afhankelijk van hoe precies de *targeting* van de cilindrische elektrode is, met vier contactpunten die elk afzonderlijk omni-directionele stroom voor stimulatie kunnen geven. De huidige *targeting* gebeurt met een 1,5 of 3 Tesla (T) MRI, maar verbetert met de toepassing van een ultrahoge veldsterkte voor beeldvorming van de hersenen (Lozano et al., 2019). In enkele centra, waaronder Maastricht, wordt al in onderzoeksverband gebruik gemaakt van beeldvorming met behulp van een 7T MRI. Voordelen van deze nieuwe techniek zijn niet alleen het beter weergeven van diepe hersenkernen en delen van bijvoorbeeld thalamische structuren (ANT), maar ook een kortere scantijd. Bovendien kan men met behulp van een 7T MRI de functionele of structurele onderverdeling van hersenkernen in beeld brengen, waardoor een patiëntspecifieke preciezere *targeting* mogelijk is met een beter effect en minder bijwerkingen.

Stimulatie-gebonden bijwerkingen zoals stemmingsstoornissen (depressie), tintelingen, dysarthrie en/of geheugenstoornissen zijn het gevolg van beïnvloeding van nabijgelegen hersenstructuren. Met een aanpassing van de instellingen, meestal het verlagen van de stimulatiesterkte, ver-

dwijnen deze bijwerkingen. Echter, het therapeutisch venster van DBS en dus het effect, kan hierdoor minder worden. Met een nieuwe techniek genaamd *directional steering* kan een directionele stimulatie alleen gericht op de *target* gegeven worden, waarbij andere anatomische structuren die bijwerkingen geven worden vermeden (Timmermann et al., 2015). Afhankelijk van de ligging van de elektrode ten opzichte van de *target* wordt de stimulatie-richting gekozen. Dit kan leiden tot een beter therapeutisch effect met minder bijwerkingen. Deze techniek is reeds klinisch geïmplementeerd.

Adaptieve diepe hersenstimulatie

Naast *open-loop* stimulatie, waarbij per patiënt de stimulatieparameters worden ingesteld, wordt in onderzoeksverband ook *closed-loop* DBS toegepast. Hierbij heeft het DBS-systeem zelf de mogelijkheid bepaalde signalen te registreren en hierop automatisch de stimulatie parameters af te stemmen. Met adaptieve DBS zou in het geval van epilepsie de elektrofyysiologisch gemeten epileptische activiteit gebruikt kunnen worden voor terugkoppeling. Beoogde voordelen zijn een efficiëntere, effectievere en patiëntspecifieke *real-time* stimulatie. Het ultieme doel is een zelfregulerende vorm van stimulatie zonder tussenkomst van mensen (Habets et al., 2018). Dit vereist echter een nog te ontwikkelen microchip die energie-efficiënt al de input automatisch kan verwerken en op basis hiervan *feedback* kan geven.

Alternatieven voor diepe herenstimulatie

Alternatieve, niet-invasieve transcraaniële neuromodulatie-technieken zijn transcraaniële magneetstimulatie (TMS) of *direct current* (tDC) stimulatie. Beide technieken moduleren onderliggende hersenactiviteit door het moduleren van elektromagnetische velden van de hersenen. TMS laat wisselende resultaten zien voor de behandeling van epilepsie (Gschwind & Seeck, 2016) terwijl er nog weinig ervaring is met de behandeling van epilepsie met behulp van tDC. Niet-invasieve neuromodulatie zoals *Transcranial Focused Ultrasound* (FUS) is een nieuwe vorm van neuromodulatie. Afhankelijk van de intensiteit kan er een gerichte permanente laesie gemaakt worden (*high-intensity*) of het reversibel inhiberen/exciteren van neurale activiteit (*low-intensity*) (Darrow, 2019).

Conclusie

DBS is een bewezen effectieve behandeling voor patiënten met epilepsie. Door gebrek aan vergelijkende studies is het niet mogelijk om deze effectiviteit af te wegen tegen de behandeffecten van andere nieuwe en oudere technieken. Los daarvan is DBS een waardevolle aanvulling op de behandelingsmogelijkheden voor patiënten met refractaire epilepsie en het dient zeker overwogen te worden als epilepsiechirurgie niet mogelijk is of onvoldoende baat heeft

gegeven. Dit geeft DBS een plek als wetenschappelijk bewezen effectieve behandeling bij refractaire focale epilepsie, voorafgaand aan alle andere behandelingen (neuromodulatie of nieuwe chirurgische technieken) maar ook indien de betreffende behandelingen onvoldoende resultaat hebben geboden. Niet-invasieve neuromodulatie (zoals transcraniële elektrische of magnetische stimulatie) levert op dit moment nog geen consistente resultaten op voor patiënten.

Referenties

- Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, Goldman A, King-Stephens D, Nair D, Seale CG (2015) Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology*, 84(8), 810-817.
- Darrow DP (2019) Focused Ultrasound for Neuromodulation. *Neurotherapeutics*, 16(1), 88-99.
- Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Graves N (2010) Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51(5), 899-908.
- Gschwind M & Seeck M (2016) Transcranial direct-current stimulation as treatment in epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 16(12), 1427-1441.
- Habets JGV, Heijmans M, Kuijff ML, Janssen MLF, Temel Y, Kubben PL (2018) An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 33(12), 1834-1843.
- Laxpati, NG, Kasoff WS, Gross RE (2014) Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: circuits, targets, and trials. *Neurotherapeutics*, 11(3), 508-526.
- Rolston JD, Englot DJ, Wang DD, Shih T, Chang EF (2012) Comparison of seizure control outcomes and the safety of vagus nerve, thalamic deep brain, and responsive neurostimulation: evidence from randomized controlled trials. *Neurosurg Focus*, 32(3), E14.
- Rouhl RPW, Schaper F, Ackermans L, Vlooswijk MCG, van Kranen-Mastenbroek, VH, Wagner GL, Temel Y (2018) Gevolgen van diepe hersenstimulatie van de voorste thalamuskern bij epilepsie: focus op bijwerkingen. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 16, 25-27.
- Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, Group SS (2015) Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*, 84(10), 1017-1025.
- Timmermann L, Jain R, Chen L, Maarouf M, Barbe MT, Allert N, Alesch F (2015) Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol*, 14(7), 693-701.

Door: Gilles van Luijtelaar (g.vanLuijtelaar@donders.ru.nl) Donders Centre for Cognition, Radboud Universiteit, Nijmegen.

Kunnen absences voorspeld en voorkomen worden?

Het tijdig voorspellen van een epileptische aanval is om twee redenen belangrijk: er is gelegenheid om voorzorgsmaatregelen te nemen tegen mogelijke verwondingen en er is gelegenheid om maatregelen te nemen die de naderende aanval kunnen voorkomen of stoppen, bijvoorbeeld door stimulatie van de hersenen. Tot op heden is men er niet in geslaagd om aanvallen betrouwbaar te voorspellen. Toepassing hiervan voor patiënten met een refractaire epilepsie is daarom nog niet mogelijk.

Voorspellen van aanvallen

Rond de eeuwwisseling was er veel aandacht voor het voorspellen van aanvallen bij patiënten met een refractaire temporaalkwabepilepsie. Aanvankelijk was men enthousiast omdat het in sommige gevallen mogelijk bleek om aanvallen minuten en zelfs uren van tevoren te voorspellen. Later bleken de voorspellingen voor andere patiëntenpopulaties teleurstellende resultaten te geven (Mormann et al., 2007). Uit een studie waarin verschillende benaderingen voor het voorspellen van aanvallen werden vergeleken, bleek dat er

niet één algoritme was dat optimaal presteerde. Echter, sommige algoritmes presteerden wel optimaal voor bepaalde patiënten (Kuhlmann et al., 2018). Hieruit kan worden afgeleid dat alleen patiënt-specifieke algoritmes gebruikt kunnen worden voor het voorspellen van aanvallen. Mogelijk kunnen methoden die zijn gebaseerd op artificiële intelligentie (*deep learning prediction modelling*) en langdurende EEG-registraties de betrouwbaarheid van het voorspellen van aanvallen verder vergroten. Echter, voor het trainen van dergelijke algoritmes zijn grote datasets

met veel aanvallen nodig. Omdat deze niet altijd in voldoende mate voorhanden zijn, worden dergelijke algoritmes nog niet systematisch in de kliniek gebruikt.

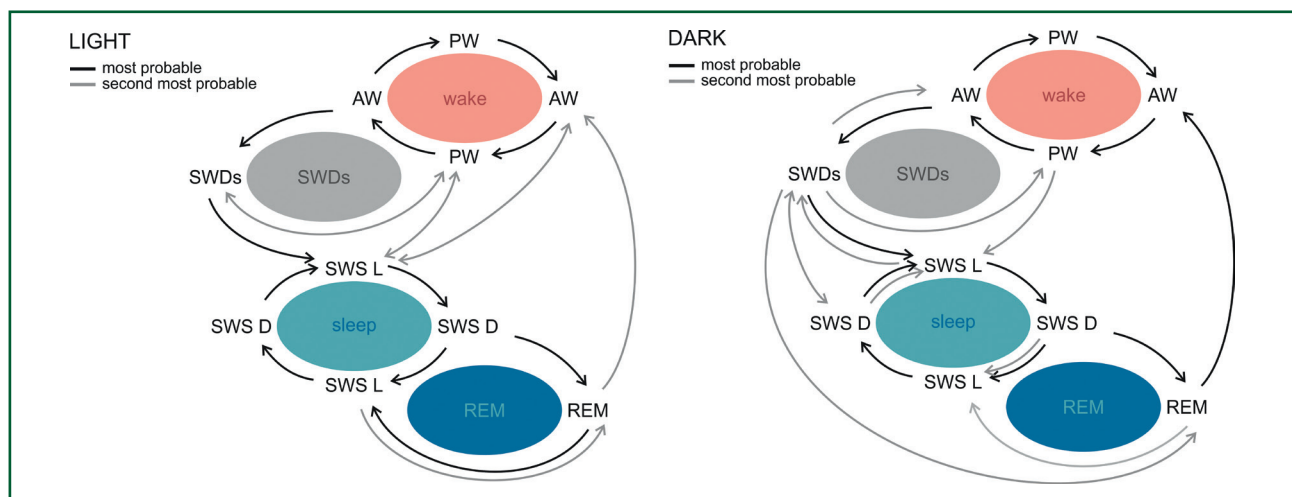
Voorspellen van gegeneraliseerde aanvallen

De voorspelbaarheid van verschillende soorten gegeneraliseerde aanvallen is nauwelijks onderzocht gezien de wijdverbreide opvatting dat deze plotseling optreden en daarom onvoorspelbaar zijn. Uit onderzoek in een diermodel voor *childhood absence epilepsy*, ratten van de WAG/Rij-stam, bleek dat de voor absence-epilepsie kenmerkende piek-golf ontladingen afgebroken kunnen worden door (sub)corticale structuren gedurende 1 s elektrisch te stimuleren met een lage intensiteit en hoge frequentie (van Heukelum et al., 2016; van Luijteleaer et al., 2016). Het afbreken van aanvallen leidde in de dag daarna tot een aanvalsreductie. De controlegroep, die even vaak en even lang gestimuleerd werd als de experimentele groep maar op willekeurige tijdstippen, vertoonde de volgende 24 uur geen aanvalsreductie (van Heukelum et al., 2016). Ook is bekend dat piek-golf ontladingen vooral optreden op de overgang tussen waak en lichte slaap. De vraag hierbij was of aanvallen voorspeld kunnen worden vanuit een opeenvolging van deze stadia van waakzaamheid. Op basis van het 24 uurs-EEG van de WAG/Rij-ratten werden de waarschijnlijkheden van de overgang van waak naar slaap en het optreden van piek-golf ontladingen met een temporele resolutie van 2 s berekend. De meest waarschijnlijke overgang van interictaal of pre-ictaal naar piek-golf ontladingen was de overgang van waak naar lichte slaap (figuur 1). Dit beeld is het meest duidelijk tijdens de lichtperiode (LIGHT) waarin de rat slaapt. In de donkerperiode (DARK) is er voorafgaand aan de piek-golf ontladingen wat meer variatie in het niveau van waakzaamheid. Ook

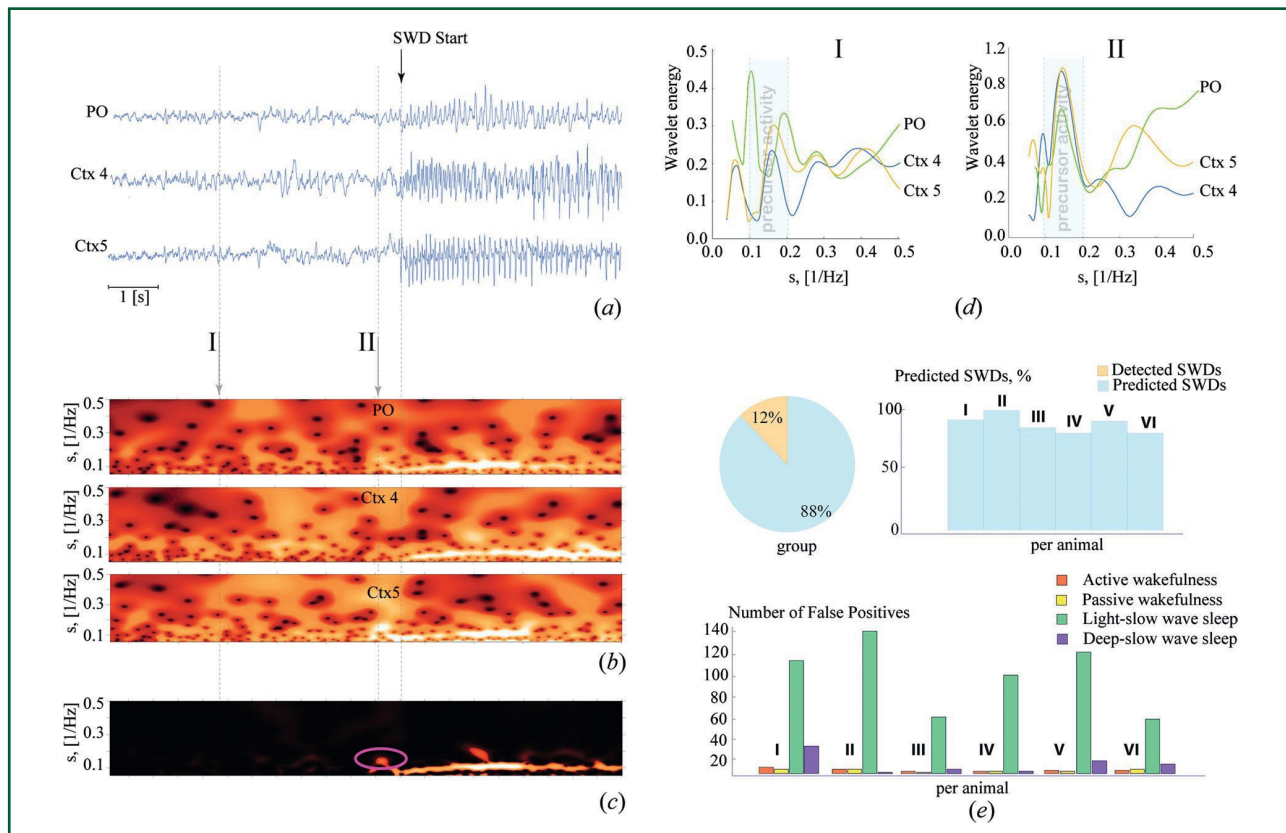
werd vastgesteld dat actief wakker en diepe slaap het beste te voorspellen zijn uit de voorafgaande stadia, maar dat de piek-golf ontladingen op basis van waakzaamheid niet eerder dan 4 s voorafgaand aan de aanval te voorspellen zijn (Smyk et al., 2018). Echter, de mate van voorspelbaarheid van de piek-golf ontladingen was te gering om als basis te fungeren voor een *closed-loop* preventie systeem. Deze studie laat wel zien dat het bepalen van het niveau van waakzaamheid een bijdrage kan leveren aan het voorspellen van piek-golf ontladingen in de rat.

Netwerkanalyse

Uit eerder onderzoek bleek ook dat de voor absence-epilepsie kenmerkende piek-golf ontladingen te voorspellen zijn. De vraag was of er voorafgaand aan de piek-golf ontladingen typerende veranderingen binnen de cortex en tussen cortex en thalamus optreden, die voorspellen of er een aanval ophanden is. Met behulp van een *real time* frequentieanalyse werden de gelijktijdig optredende veranderingen berekend in de frequentiebanden van het EEG gemeten in verschillende corticale en thalamische gebieden (figuur 2a,b). Het EEG dat gelijktijdig werd gemeten in de cortex en thalamus vertoonde ongeveer 0.5 s voorafgaand aan het begin van de piek-golf ontladingen in meer dan 85% van de aanvallen een vrijwel simultane toename van delta- en theta-activiteit (figuur 2c (van Luijteleaer et al., 2011)). Analyse van het netwerk toonde verder aan dat er 2 s voor de gegeneraliseerde ontlading sprake was van een toename van de onderlinge communicatie in de verschillende lagen van de cortex. Dit gebeurde voordat de reciproke communicatie tussen cortex en thalamus toenam (Luttjohann & van Luijteleaer, 2015). Op basis van deze simultane en synchroon optredende preictale veranderingen kon ongeveer 88% van de piek-golf ontladingen goed voorspeld worden



Figuur 1 Weergegeven zijn de overgangen tussen piek-golf ontladingen en diverse slaap-waak stadia tijdens de slaapperiode (links) en de waakperiode (rechts) van de rat (de dikte van de pijlen geeft een indicatie van de waarschijnlijkheid). [N.B. LIGHT = licht, de slaapperiode van de rat, DARK = donker, de actieve, wakkere periode van de rat]. SWDs = piek-golf ontladingen, AW= actief wakker, PW=, passief wakker, SWS L = lichte slow wave slaap, SWS D= diepe slow wave slaap, REM = REM-slaap (naar Smyk et al., 2020).



Figuur 2 (a) Ruwe EEG signalen van een WAG/Rij-rat gemeten in de posterieure thalamische kern (PO) en van de somatosensorische cortex (Ctx, laag 4 en 5) met na 5,5 s het begin van een gegeneraliseerde piek-golf ontlasting (SWD start). (b) tijd-frequentieanalyse (wavelet) van het EEG zoals getoond in (a) en (c) van het rekenkundig product van de energie per frequentieband van de drie kanalen. Ongeveer 0,5 sec voorafgaand aan het begin van de piek-golfontlasting is in het omcirkelde gebied een toename te zien in energie tussen 0,1 en 0,3 s (1/Hz). (d) De energie in drie frequentiebanden in tijdsdomein I en II (zie (a)). Alleen in gebied II is de gesommeerde wavelet energie in alle EEG kanalen verhoogd en dit leidt tot een predictie. (e) Groepsgemiddelde van het percentage correcte predicties (cirkel) en het percentage correcte predicties van zes individuele ratten en van het aantal fout-positieven (staafdiagram). Deze laatste komen vooral voor tijdens de lichte slow wave slaap (naar Maksimenko et al., 2017).

(figuur 2e). Een nadeel was wel dat een groot aantal fout-positieve voorspellingen gedaan werden (figuur 2d,e). Aanpassing van het algoritme resulteerde in een aanzienlijke vermindering (83%) van het aantal fout-negatieven, maar ook in een lager percentage correcte voorspellingen (Maksimenko et al., 2017). Ons inziens zijn de mogelijkheden om te komen tot een klinisch relevant systeem met een grotere sensitiviteit en selectiviteit van het predictie-systeem nog niet uitgeput, en in vervolgonderzoek met de Westfalische Wilhelms Universiteit in Münster zijn onder andere de meest geschikte combinaties van kanaal-paren onderzocht. Hierbij werd vastgesteld dat corticale kanalen in het focale gebied de beste voorspellingen opleveren. Ander vervolgonderzoek met dezelfde groep maakt gebruik van *deep learning prediction modelling*. Voorlopige resultaten hier-van geven aan dat deze methode goed in staat is om onderscheid te maken tussen interictale, preictale en ictale activiteit. Daardoor wordt circa 90% van de piek-golf ontlasting correct voorspeld en zijn er beduidend minder fout-positieve voorspellingen.

Tot slot

Uit dierexperimenteel onderzoek bleek dat de piek-golf-ontlasting, die karakteristiek zijn voor absence-epilepsie, middels corticale stimulatie zijn te voorkomen en/of af te breken met korte elektrische pulsjes met een lage stroomsterkte.

Referenties

Kuhlmann L, Karoly P, Freestone DR, Brinkmann BH et al. (2018) Epilepsyecosystem.org: crowd-sourcing reproducible seizure prediction with long-term human intracranial EEG, *Brain* 2018; 141: 2619–2630
 Lüttjohann A, van Luijckelaar G (2015) Dynamics of networks during absence seizure's on- and offset in rodents and man. *Front Physiol.* 2015;6:16.
 Maksimenko VA, van Heukelum S, Makarov VV et al. (2017) Absence Seizure Control by a Brain Computer Interface. *Sci Rep.* 2017;7(1):2487.
 Mormann F, Andrzejak RG, Elger CE, Lehnertz K (2007) Seizure prediction: the long and winding road. *Brain* 2007;130(Pt 2):314-333.

Smyk MK, Sysoev IV, Sysoeva MV, van Luijtelaar G, Drinkenburg WH (2019) Can absence seizures be predicted by vigilance states?: Advanced analysis of sleep-wake states and spike-wave discharges' occurrence in rats. *Epilepsy Behav.* 2019;96:200-209.

van Heukelum S, Kelderhuis J, Janssen P, van Luijtelaar G, Lüttjohann A (2016) Timing of high-frequency cortical stimulation in a genetic absence model. *Neuroscience* 2016;324:191-201.

van Luijtelaar G, Hramov A, Sitnikova E, Koronovskii A (2011) Spike-wave discharges in WAG/Rij rats are preceded by delta and theta precursor activity in cortex and thalamus. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(4):687-695. doi:10.1016/j.clinph.2010.10.038

van Luijtelaar G, Lüttjohann A, Makarov VV, Maksimenko VA, Koronovskii AA, Hramov AE (2016) Methods of automated absence seizure detection, interference by stimulation, and possibilities for prediction in genetic absence models. *J Neurosci Methods* 2016;260:144-158.

Door: Robert Helling (rhelling@sein.nl), Gerhard Visser, Roland Thijs, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede, Else Tolner, Nico Jansen, Humane Genetica en Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Transcraniële magnetische stimulatie bij patiënten met epilepsie

Transcraniële magnetische stimulatie kan gebruikt worden om corticale exciteerbaarheid in vivo te meten. Deze techniek is daarmee potentieel waardevol voor toekomstige epilepsiezorg.

Het normaal functioneren van corticale netwerken hangt kritisch af van een goed afgestemde balans tussen excitatie en inhibitie. Een systeem dat niet goed in balans is, kan door een verstoring plotseling veranderen en in een andere toestand raken, zoals gebeurt bij een epileptische aanval. Met behulp van biomarkers voor het bepalen van de balans tussen excitatie en inhibitie kan mogelijk een klinische inschatting gemaakt worden van het risico op een overgang naar een epileptische toestand.

Combinatie met het elektromyogram

Transcraniële magnetische stimulatie (TMS) is een techniek waarbij door middel van niet-invasieve stimulatie een deel van de cortex geactiveerd kan worden. TMS wordt toegevend middels enkelvoudige stimuli (single pulse TMS; spTMS), of gepaarde stimuli (*paired pulse TMS*; ppTMS) waarbij een conditionerende stimulus en een teststimulus worden gegeven, met een kort tijdsinterval. SpTMS van de motorische cortex wordt veelal gebruikt in combinatie met het elektromyogram (EMG), waarmee de TMS-geïnduceerde contractie van de contralaterale spiergroep kan worden geregistreerd. De *resting motor threshold* (rMT) is de stimulusintensiteit waarbij nog net een respons van de spier wordt gemeten. De rMT is een maat voor de globale exciteerbaarheid van het piramidale systeem. Anti-epileptica

die spanningsafhankelijke natriumkanalen blokkeren, of kaliumkanalen openen, verhogen de rMT (Ziemann et al., 2015). De verhouding van de ppTMS geconditioneerde respons (CR) ten opzichte van de spTMS ongeconditioneerde respons (OR) dient als maat voor inhibitie (Badawy et al., 2010). Wanneer een *subthreshold* conditionerende stimulus wordt gevolgd door een *suprathreshold* teststimulus met een interval van twee tot vijf ms, leidt dit tot een kleinere CR en daarmee tot een verlaagde CR/OR-ratio. Dit fenomeen heet *short interval cortical inhibition* (SICI), wat een maat is voor snelle GABA_A gemedieerde post-synaptische inhibitie van corticale neuronnen. Positieve allosterische GABA_A modulators zoals lorazepam leiden in gezonde proefpersonen tot een afname van de SICI CR/OR-ratio, wat overeenkomt met een toename van de inhibitie (Di Lazzaro et al., 2006). Een andere parameter is de *long interval cortical inhibition* (LICI), waarbij twee *suprathreshold* stimuli worden toegediend met een interval van 100-250 ms. Dit lijkt een afspiegeling van tragere GABA_B gemedieerde inhibitie: GABA_B agonisten zoals baclofen leiden in gezonde proefpersonen tot een afname van de LICI CR/OR-ratio (Florian et al., 2008).

Toepassing bij pre-chirurgische screening

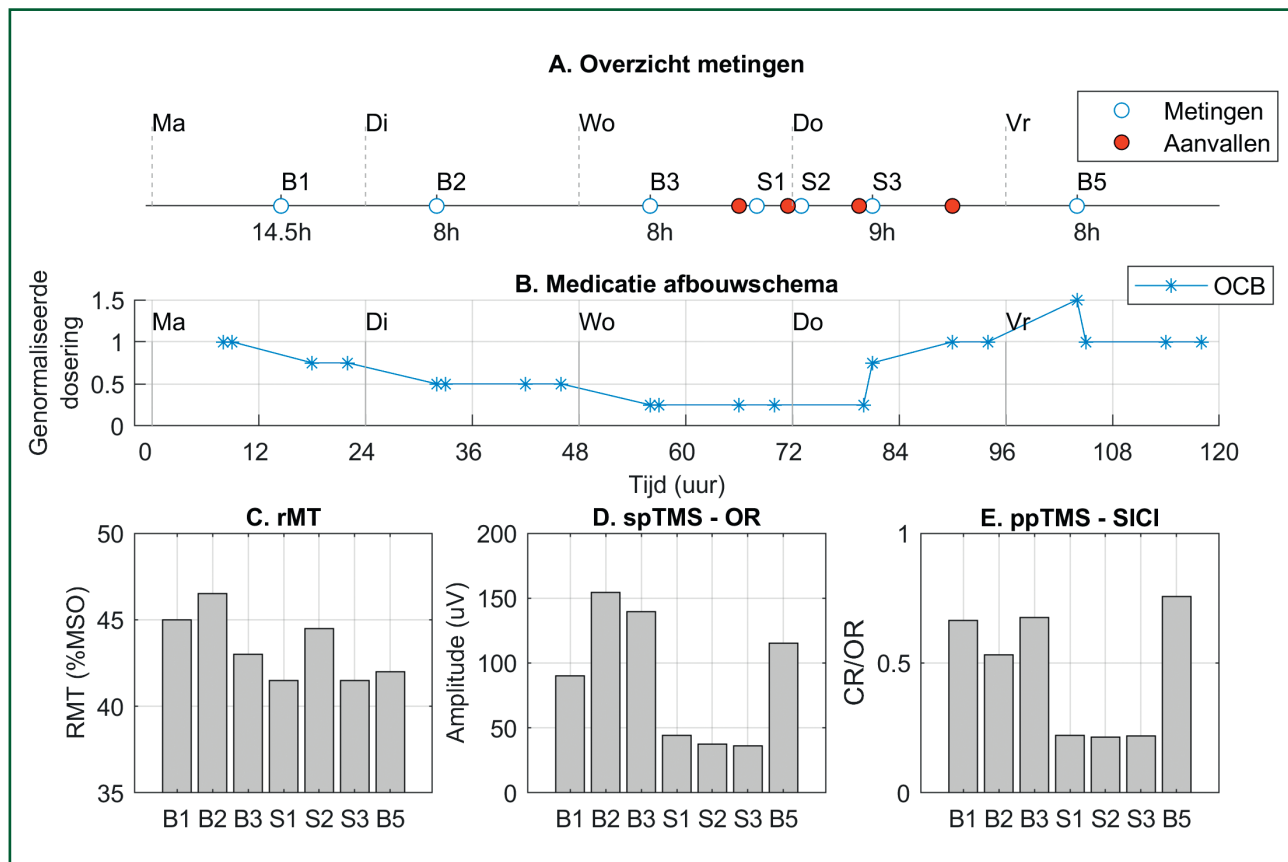
Recent werd bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

(SEIN) onderzoek verricht naar de dynamische veranderingen in corticale exciteerbaarheid door middel van TMS-EMG-metingen bij patiënten tijdens hun pre-chirurgische screening. Naast dagelijkse baseline metingen werden ook kort na het optreden van epileptische aanvallen metingen verricht. In figuur 1 is een voorbeeld weergegeven van metingen bij een proefpersoon met meerdere focaal naar bilateraal spreidende tonisch clonische (FBTC) aanvallen. Op groepsniveau resulteerde afbouw van de anti-epileptica in een significante afname van de rMT (figuur 1C). Na FBTC aanvallen was de SICI CR/OR-ratio verlaagd, met daarbij een verlaging van de spTMS OR ten opzichte van de baseline metingen (figuur 1D en E). Beide zijn aanwijzingen voor een toename van GABA_A gemedieerde inhibitie kort na het optreden van FBTC aanvallen. In geval van focale aanvallen met verminderd bewustzijn werd een tegengesteld beeld gevonden; kort na de aanvallen werd een significante verlaging van de rMT gezien met een significante verhoging van de CR/OR-ratio voor zowel SICI als LICI, wat duidt op een afname van GABA gemedieerde inhibitie. Dit suggereert een toename in de balans tussen excitatie en inhibitie, wat mogelijk pre-ictale consequenties heeft. Wij speculeren dat een dergelijke toename een mogelijk verband heeft met het clusteren van aanvallen.

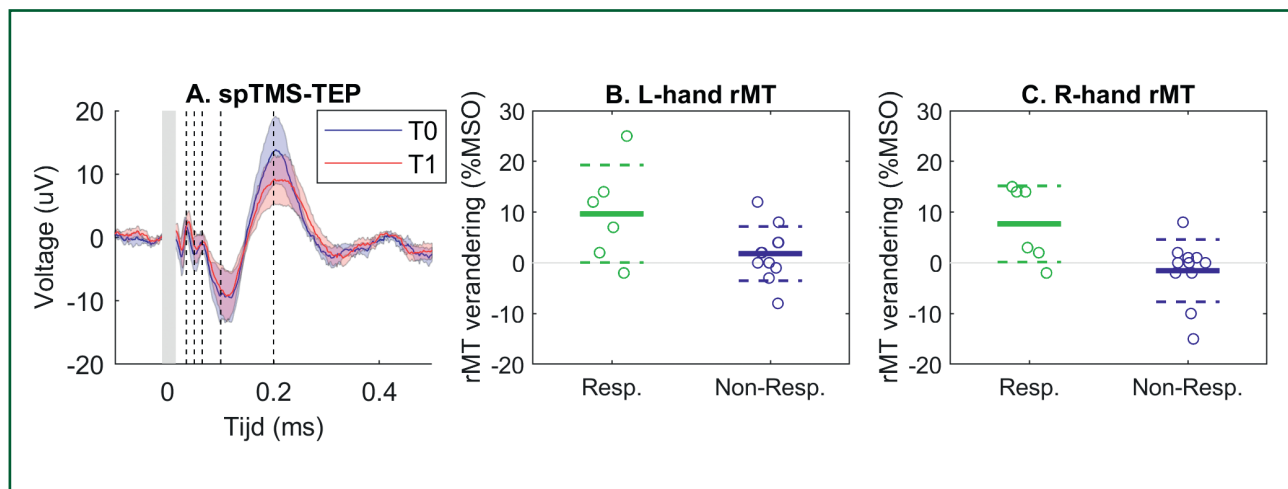
Combinatie met het elektro-encefalogram

Het combineren van TMS met het elektro-encefalogram (EEG), waarbij de EEG-respons over 50-150 trials wordt gemiddeld tot een TMS-evoked potential (TEP), biedt een nieuwe scala aan potentiële biomarkers voor corticale exciteerbaarheid. De TEP heeft een karakteristiek patroon van positieve en negatieve deflecties opgewekt door de TMS-stimulus, welke een directe afspiegeling zijn van de corticale activatie.

In een studie van Bauer et al. (2019) werd de TEP en de visual evoked potential (VEP) bestudeerd bij patiënten met juveniele myoclonische epilepsie (JME) met en zonder medicatie in vergelijking met gezonde controles. De vroege positieve deflectie van de TEP, die ongeveer 70 ms na de stimulus werd gemeten, was significant hoger in de JME-subgroep zonder medicatie ten opzichte van deze respons bij gezonde controles. Bij JME-patiënten met medicatie was de TEP vergelijkbaar met die van gezonde controles. Daarnaast is gekeken naar de fase-coherentie van de respons tussen trials voor verschillende frequenties. Zowel de TEPs als VEPs lieten een verhoging van de gamma-band fase clustering ten opzichte van de alpha band fase clustering zien in patiënten met JME ten opzichte van gezonde controles. Een interessante observatie was dat bij één



Figuur 1 Dynamische veranderingen in exciteerbaarheid bij een proefpersoon met meerdere focaal naar bilateraal spreidende tonisch-clonische aanvallen. A) Tijdsverloop van de metingen. Iedere ochtend vond er een baseline meting plaats (aangeduid met B1, B2 en B3) en daarnaast werden er metingen na een aanval verricht (aangeduid met S1, S2 en S3). B) Medicatie-afbouwschema. C-E) Dynamiek van de TMS-EMG maten tijdens de verschillende metingen.



Figuur 2 A) Single pulse TEP van een patiënt met epilepsie gemeten vóór de start van add-on perampanel (T₀) en twee maanden na start van de add-on perampanel (T₁) bij een dosis van vier mg perampanel. Een deel van het signaal is verwijderd vanwege het TMS-puls artefact (grijze vlak). De verticaal gestreepte lijnen komen overeen met de locatie van veelgebruikte TEP-pieken (respectievelijk P₃₀, N₄₅, P₇₀, N₁₀₀, P₁₈₀). B-C) Verandering in de linker en rechter hand rMT op T₁ ten opzichte van baseline T₀ voor responders (groen) en non-responders (blauw).

patiënt een afname in faseclustering gerelateerd was aan een hogere dosering van levetiracetam.

In een samenwerking tussen SEIN en het Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe is onderzoek gedaan naar de non-competitieve AMPA-receptor antagonist perampanel bij patiënten met medicatie-resistente epilepsie. AMPA-receptoren zijn vooral betrokken bij de snelle excitatoire synaptische signaaloverdracht. In figuur 2A zijn de TEPs weergegeven voor spTMS voorafgaand (baseline T₀) en twee maanden na start van add-on perampanel (T₁). Op groepsniveau werden geen significante veranderingen gevonden tussen de TEP-metingen op tijdstip T₀ en T₁. Er werd wel een significant effect van perampanel op de rMT gevonden, met een dosis-afhankelijke verhoging van de rMT. In figuur 2B-C is te zien dat de verhoging meer uitgesproken is in de proefpersonen die goed reageerden op de medicatie (aanvalsreductie van 50% of meer) in vergelijking met de proefpersonen die geen verandering in aanvalsfrequentie lieten zien (non-responders).

Het meten en de interpretatie van de TEP is uitdagend: de metingen zijn zeer gevoelig voor artefacten en de nabewerking van het gemeten EEG is ingewikkeld. De interpretatie van de verschillende TEP-deflecties wordt bemoeilijkt doordat, naast de directe corticale respons, ook auditieve en somatosensorische potentialen uit dieper gelegen hersenstructuren bijdragen aan het signaal (Conde et al., 2019). In toekomstige studies zal gecorrigeerd moeten worden voor de somatosensorische component door middel van realistische sham stimulatie, ofwel door de somatosensorische component op te nemen in de experimentele procedures als potentiële confounder van de TEP.

Concluderend

TMS is een niet-invasieve techniek waarmee een inschatting kan worden gemaakt van de exciteerbaarheid van de cortex. Het is mogelijk om met behulp van TMS in combinatie met EMG of EEG veranderingen ten gevolge van epileptische aanvallen of toediening van anti-epileptica te meten. Peri-ictale en medicatiegerelateerde veranderingen in TMS-EMG en/of EEG suggereren dat deze methoden potentieel klinisch relevante biomarkers kunnen opleveren voor de epilepsiezorg.

Referenties

- Bauer PR, Helling RM, Perenboom MJL et al. (2019) Phase clustering in transcranial magnetic stimulation-evoked EEG responses in genetic generalized epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav* 93:102-112.
- Badawy RAB, Macdonell RAL, Berkovic SF, Newton MR, Jackson GD (2010). Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication. *Ann neurol*, 67(1), 64-73.
- Conde V, Tomasevic L, Akopian I et al. (2019) The non-transcranial TMS-evoked potential is an inherent source of ambiguity in TMS-EEG studies. *Neuroimage* 185:300-312.
- Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M et al. (2006) GABA_A receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 575:721-726.
- Florian J, Muller-Dahlhaus M, Liu Y, Ziemann U (2008) Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex: a pharmacological TMS study. *J Physiol* 586:495-514.
- Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P et al. (2015) TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol* 126:1847-1868.

Door: Olaf Schijns, neurochirurg, Maastricht Universitair Medisch Centrum en Peter Koehler, neuroloog, Faculty of Medicine, Health & Life Sciences MUMC+, Maastricht.

Adolf Meyer: beroemd psychiater en neuroanatom achter Meyer's loop

Adolf Meyer is alom bekend als grondlegger van de Noord-Amerikaanse psychiatrie en tevens hoogleraar/directeur van het eerste universiteitsziekenhuis voor psychiatrie aan het Johns Hopkins instituut in Baltimore. Veel minder bekend is zijn levenslange diepgaande interesse in de neuroanatomie en zijn niet-aflatende inzet om deze te delen met medisch studenten.

Adolf Meyer

Adolf Meyer (1866-1950), grondlegger van de Noord-Amerikaanse psychiatrie, werd geboren in Niederwengen, een voorstad van Zürich, Zwitserland. Hij groeide op in een harmonieus gezin en na zijn eindexamen gymnasium twijfelde hij tussen de studies geneeskunde en theologie (zijn vader was dominee). Hij koos uiteindelijk voor de studie geneeskunde aan de universiteit van Zürich, alwaar zijn interesse in de neuroanatomie gewekt werd door zijn leermeesters Constantin von Monakow en Auguste-Henri Forel. Na zijn artsexamen in 1890 studeerde hij verder in Frankrijk, Schotland en Engeland alwaar hij de bekende neurologen Jean-Martin Charcot, Joseph Jules Dejerine en John Hughlings Jackson en de neurochirurg Victor Horsley ontmoette. In die periode ontstond ook zijn interesse om wetenschappelijk onderzoek binnen de anatomie en neurologie op te starten, gesuperviseerd door Auguste-Henri Forel, hetgeen culmineerde in zijn proefschrift over de anatomische structuur van de voorhersenen van reptielen. In 1892, 26 jaar oud, besloot hij te emigreren naar de Verenigde Staten, alwaar hij als patholoog ging werken in een ziekenhuis in de staat Illinois. Drie jaar later verhuisde hij naar Massachusetts, alwaar hij in het Worcester State ziekenhuis als patholoog begon en uiteindelijk geneesheer-directeur werd. In deze periode publiceerde hij binnen de vakgebieden neurologie en psychiatrie, begon met een klinische classificatie van zijn eigen patiënten, maar verloor ook de anatomie niet uit het oog, blijkens zijn studies over het verloop van vezelbanen bij patiënten met afasie. In 1902 werd hij benoemd tot directeur van het pathologie-instituut van het *State Hospital for the Insane* in New York en trouwde met Mary Brooks, die het prototype van een psychiatrisch sociaal werker was. Weer twee jaar later, in 1904, werd hij geïnaugureerd als

hoogleraar psychiatrie, verbonden aan het Cornell University Medical College in New York.

In 1905 sprak William Osler in zijn afscheidsrede van het Johns Hopkins ziekenhuis over de desolate toestand van



Adolf Meyer (1866-1950)

de klinische psychiatrie in Noord-Amerika, waarna een rijke staalmagnaat, Henry Phipps, een groot geldbedrag ter beschikking stelde voor de oprichting van een eerste universiteitsziekenhuis voor psychiatrie in de Verenigde

Staten. De positie van hoogleraar /directeur van dit ziekenhuis werd aangeboden aan Adolf Meyer en zijn benoeming aan het Johns Hopkins ziekenhuis in Baltimore volgde in 1910, alwaar hij zou blijven tot zijn pensioen in 1937, 70 jaar oud. In die 27 jaren bouwde hij een klinische en wetenschappelijke afdeling op en werd hij vanwege zijn kennis veel gevraagd als adviseur van meerdere regerings- en onderwijsinstellingen (Lamb, 2012). In feite was Adolf Meyer in die periode de meest invloedrijke psychiater in Noord-Amerika en leidde talloze assistenten op. Maar ook in die periode bleef hij actief in het anatomisch laboratorium, publiceerde anatomische artikelen en organiseerde praktisch anatomie-onderwijs voor medisch studenten. Zijn manuscripten over neurodegeneratie, apraxie en afa-



Harvey Cushing

sie en het anatomisch verloop van de radiatio optica zijn bijzonder interessant. Met name het derde deel van een drieluik over het *Neurological Work at Zurich* (Meyer, 1893) ging over de anatomie van de radiatio optica en het werk van Constantin von Monakow over de neurale connecties tussen oog, corpus geniculatum laterale en de occipitale cortex. Vooral Von Monakow en Forel, beiden alumni van de universiteit van Zürich, hebben vroegtijdig zijn neuro-anatomische interesse geprikkeld.

Ontstaan van het eponym 'Meyer's loop'

In 1907 publiceerde Meyer voor het eerst over het 'eigenaardige verloop van het ventrale deel van de tractus geniculocalcarinus', hetgeen we tegenwoordig benoemen als Meyer's loop van de radiatio optica in de temporaalkwab.

Hij beschreef dat de calcarine cortex een bijzondere structuur is, ontdekt en beschreven door de bekende Duitse neuroanatom Korbinian Brodmann, en dat het ventrale deel van de tractus geniculocalcarinus eerst een bocht maakt naar de ventrale temporaalkwab, deel wordt van de fasciculus longitudinalis inferior, vervolgens naar dorsaal ombuigt en eindigt in het anterieure deel van de lower lip van de calcarine cortex. Hier beschreef hij ook 'dat er een duidelijke somatotopische structuur bestaat in de vezelbundels van de radiatio optica en de calcarine cortex'; hij combineerde zijn eigen klinische bevindingen (Meyer, 1907) met de theorie van Von Monakow en concludeerde dat de dorsale tracti een representatie hebben in de superieure retina en corresponderen met de onderste gezichtsveldkwadranten en dat de ventrale tracti (wat de Meyer's loop is) een representatie hebben in de inferieure retina en corresponderen met de contralaterale bovenste gezichtsveldkwadranten. De centrale visus wordt in geval van laesies lateraal van het corpus geniculatum laterale vrijwel altijd gespaard aangezien de macula vezels een mesiale representatie hebben in de radiatio optica in de pariëtale kwabben en hoog-dorsaal in de temporale kwabben.

In 1910, toen hij net in Baltimore was, werd Meyer om advies gevraagd op de neurochirurgische afdeling van Harvey Cushing, voor een patiënt die een kogelwond had in zijn linkeroog en inferieure temporaalkwab. Aldaar adviseerde Meyer om het perimetrie-protocol aan te passen met hoekintervallen, kleiner dan 30 graden, waarna een contralaterale kwadrantanopsie in het rechteroog werd vastgesteld (figuur 1). Deze ontmoeting tussen Meyer en Cushing is van cruciaal belang geweest voor de ontdekking en het verder beschrijven van het anatomisch traject van de radiatio optica, het interpreteren van gezichtsvelddefecten en het anatomisch lokaliseren van laesies, in een tijd zonder geavanceerde neuro-beeldvorming. Cushing concludeerde daarna dat Meyer's publicatie uit 1907 te weinig belang is toegekend en hij beschreef twaalf jaar later (Cushing, 1922) tien patiënten met tumoren in de temporaalkwab en vermeldde in dat manuscript dat de perimetrie 'of paramount diagnostic value' was voor de correcte anatomische lateralisatie en lokalisatie van pathologische laesies en met name temporale tumoren. Harvey Cushing was feitelijk de eerste die de term Meyer's loop geïntroduceerd en toegepast heeft. Een latere belangrijke studie is die van Van Buren et al. (1958) met een beschrijving van 41 patiënten die allen een temporale lobectomie voor chronische epilepsie ondergingen. Zij concludeerden dat het meest waarschijnlijke gezichtsvelddefect na een anterieure temporale lobectomie een contralaterale, superieure kwadrantanopsie is die meestal groter is aan de zijde waaraan geopereerd is (van Buren, 1958). Dit werd

ook bevestigd in de recente studie door Van Lanen et al. (2018), echter controversie bleef bestaan over in welk oog de uitval het grootst was. Tot slot publiceerde Murray Falconer in 1958 een serie van 50 geopereerde epilepsiepatiënten die vrijwel altijd een superieure, contralaterale kwadrantanopsie dicht tegen de verticale meridiaan aan hadden. Verder werd geconcludeerd dat als er binnen een dorsale resectiegrens van 8 cm temporaal werd geopereerd, er niet-significante verschillen in de mate van kwadrantanopsie zouden optreden, terwijl de kansen op een (partiële) hemianopsie contralateraal toenemen bij resecties van meer dan 8 cm (Falconer, 1958).

een zogenaamde *pie in the sky*, kan een complicatie van deze ingreep zijn. Het gerapporteerde percentage gezichtsvelduitval na een dergelijke ingreep varieert tussen de 15-90% (Barton, 2005). Deze uitval wordt veroorzaakt door iatrogene beschadiging van het ventrale deel van de radiatio optica in de temporaalkwab nadat deze, komende vanuit het corpus geniculatum laterale, naar anterior draait (dat is de Meyer's loop) in de temporaalkwab om vervolgens latero-inferieur ten opzichte van de temporale ventrikel naar dorsaal te verlopen richting calcarine cortex (Yogarajah et al, 2009). De afstand tussen de voorpunt van de temporaalpool en de meest ventrale

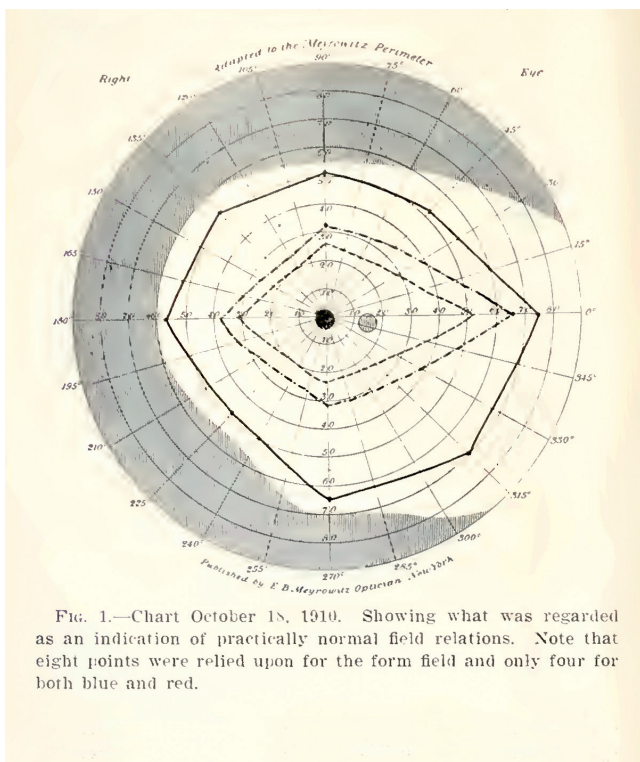


FIG. 1.—Chart October 18, 1910. Showing what was regarded as an indication of practically normal field relations. Note that eight points were relied upon for the form field and only four for both blue and red.

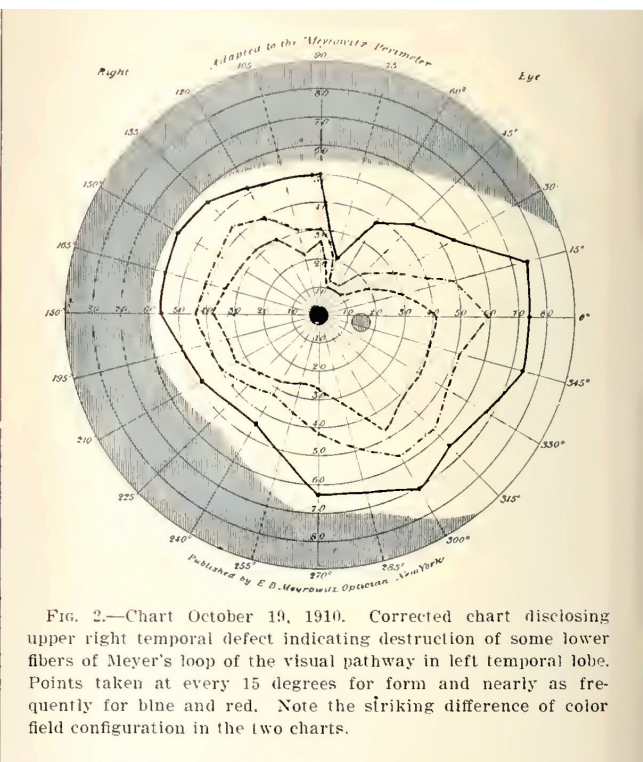


FIG. 2.—Chart October 19, 1910. Corrected chart disclosing upper right temporal defect indicating destruction of some lower fibers of Meyer's loop of the visual pathway in left temporal lobe. Points taken at every 15 degrees for form and nearly as frequently for blue and red. Note the striking difference of color field configuration in the two charts.

Figuur 1 Resultaat van een visueel veldonderzoek: links vóór de aanpassing door Meyer en rechts ná de aanpassing, waarmee een contralaterale kwadrantanopsie in het rechteroog werd vastgesteld.

Relevantie van Meyer's loop bij temporaalkwabchirurgie

De meest voorkomende indicaties voor temporaalkwabchirurgie zijn tumoren of medicatie-resistente epilepsie. Bij de meeste patiënten in deze laatste categorie bestaat er een normale anatomische verhouding tussen grijze en witte stof zonder verdrukking van de radiatio optica door oedeem of tumor. Om deze reden is de meest 'zuivere' groep patiënten om de gezichtsvelden pre- en postoperatief te onderzoeken en te relateren aan de chirurgische ingreep, de groep van patiënten met medicatie-resistente epilepsie, zoals dat werd gedaan in de studie van Meesters et al. (2017). Temporaalkwabchirurgie houdt in dat de anterieure temporaalkwab verwijderd wordt met of zonder amygdalohippocampectomie, dan wel varianten hierop. Een partiële superieure contralaterale gezichtsvelduitval,

uitbocht van Meyer's loop varieert interindividueel tussen de 22 en 44 mm (Barton et al., 2005). Aangezien temporale lobectomieën tot 8 à 9 cm naar dorsaal uitgebreid kunnen zijn, is er dus een aanzienlijke kans op enigermate beschadiging van Meyer's loop. Er blijft echter nog controversie of de mate van resectie correleert met de mate van gezichtsvelduitval. Recent publiceerden we een nieuwe methode om de postoperatieve gezichtsvelduitval na temporaalkwabchirurgie te kwantificeren en stelden een nieuw scoringssysteem voor onafhankelijk van de gebruikte perimetrie-methode (van Lanen et al., 2018). In overeenstemming met andere studies vonden we een correlatie tussen resectielengte (anterieure-posterieure resectie minus afstand tussen anterieure temporale en occipitale pool) en gezichtsvelduitval, alleen voor de rechtszijdig geopereerde patiënten. De suggestie in de

literatuur van een meer anterior gelegen Meyer's loop in de linker temporaalkwab verklaart wellicht waarom deze relatie niet significant was voor linkszijdig geopereerde patiënten. Ten gevolge hiervan kan een kleinere resectie links temporaal een groter gezichtsvelddefect tot gevolg hebben.

Tot slot

Deze bijdrage is een reflectie op het manuscript van Schijns en Koehler in *Brain* (2020). Het doel van dit historische manuscript was niet zozeer het beschrijven van Adolf Meyer's verdiensten voor de psychiatrie, maar meer om aandacht te schenken aan zijn minder algemeen bekende voorliefde voor de neuroanatomie, aan de daaruit voortgekomen ontdekking en beschrijving van het bijzondere verloop van de radiatio optica in de temporaalkwab, door Harvey Cushing het eponym 'Meyer's loop' gegeven, en aan de betekenis hiervan in de huidige neurochirurgische praktijk.

Referenties

- Barton JJ, Hefter R, Chang B, Schomer D, Drislane F (2005) The field defects of anterior temporal lobectomy: a quantitative reassessment of Meyer's loop. *Brain* 2005; 128: 2123-33.
- Cushing H (1922) Distortions of the visual fields in cases of brain tumor: the field defects produced by temporal lobe lesions. *Brain* 1922;44: 371-96.
- Falconer MA, Wilson JL (1958) Visual field changes following anterior temporal lobectomy: their significance in relation to 'Meyer's loop' of the optic radiation. *Brain* 1958;81: 1-14.
- Lamb S (2012) 'The most important professorship in the English-speaking domain': Adolf Meyer and the beginnings of clinical psychiatry in the United States. *J Nerv Ment Dis* 2012;200:1061-1066
- Meesters S, Ossenblok P, Wagner L, Schijns OEMG, Boon P, Florack L, Vilanova A, Duits R (2017). Stability metrics for optic radiation tractography: Towards damage prediction after resective surgery. *J Neurosci Methods*. 2017;288:34-44
- Meyer A (1893) Neurologists and Neurological Laboratories. III. Neurological Work at Zurich. *J Comp Neurol* 1893;3:41-4.
- Meyer A (1907) The connections of the occipital lobes and the present status of the cerebral visual affections. *Transactions of the Association of American physicians* 1907; 22: 7-16.
- Van Buren JM, Baldwin M (1958) The architecture of the optic radiation in the temporal lobe of man. *Brain* 1958;81: 15-40.
- Van Lanen RHGJ, Hoeberigs MC, Bauer NJC, Haeren RHL, Hoogland G, Colon A et al. (2018) Visual field deficits after epilepsy surgery: a new quantitative scoring method. *Acta Neurochir* 2018;160: 1325-36.
- Yogarajah M, Focke NK, Bonelli S, Cercignani M, Acheson J, Parker GJ, et al. (2009) Defining Meyer's loop-temporal lobe resections, visual field deficits and diffusion tensor tractography. *Brain* 2009; 132: 1656-68.
- Schijns OEMG, Koehler PJ (2020) Adolf Meyer: the neuroanatomist and neuropsychiatrist behind Meyer's loop and its significance in neurosurgery. *Brain* 2020; 143(3):1039

Epilepsie en risico's

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

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



Door: Geertjan Huiskamp (g.j.m.huiskamp@umcutrecht.nl), neurologie en neurochirurgie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Een nieuw perspectief op hoogfrequente EEG-activiteit

Op 14 januari 2020 verdedigde Anne Mooij succesvol haar proefschrift *'High frequency activity from different perspectives'* aan de Universiteit van Utrecht¹. In haar onderzoek verbreedt zij het perspectief op hoogfrequente EEG-activiteit door de beschrijving hiervan in het EEG van kinderen zonder epilepsie. Dat is relevant omdat deze fysiologische activiteit ook bij epilepsiepatiënten kan voorkomen. Het opent ook nieuwe onderzoekspaden.

Tot nu toe richtte onderzoek naar hoogfrequente EEG-activiteit (HFA, >80 Hz) zich vooral op pathologische hoogfrequente oscillaties (HFOs) in de diagnostiek en behandeling van epilepsie. Anne Mooy beschrijft in haar proefschrift verschillende perspectieven van waaruit zij hoogfrequente activiteit bekijkt: klinisch of meer fundamenteel neurofysiologisch, registratie met invasieve methoden of in normaal oppervlakte-EEG, en het optreden tijdens waak of slaap. In de opeenvolgende hoofdstukken komen de studies aan bod die ieder een combinatie van de perspectieven representeren. De laatste, voor lezers van Epilepsie zeker interessante, studie in het proefschrift combineert het klinische perspectief met het meer basale neurofysiologische, in oppervlakte-EEGs van kinderen tijdens slaap.

Klinische vraagstellingen

Als eerste wordt een studie met een klinische vraagstelling beschreven in de context van invasieve metingen tijdens waak. Bij patiënten voor wie epilepsiechirurgie een goede behandeloptie lijkt, kan HFA waarschijnlijk helpen om vast te stellen welke hersengebieden gespaard moeten worden en welke verwijderd moeten worden. De studie onderzoekt of fysiologische HFA, direct op de hersenen geregistreerd, kan bijdragen tot het lokaliseren van taalgebieden die gespaard moeten worden tijdens een operatie. Het blijkt dat de resultaten erg afhankelijk zijn van het gevolgde protocol en de manier van vergelijken met de huidige gouden standaard. Hierin bestaan in de literatuur grote verschillen (Mooij et al., 2018a). Een eenduidige vergelijking met die literatuur is daardoor moeilijk.

Pathologische HFA, HFOs genoemd, wordt gezien als biomarker voor epilepsie, maar het herkennen van HFOs

(ripples, 80-250 Hz, en fast ripples, 250-500 Hz) kan lastig zijn. In een tweede studie ontwikkelt Mooij een methode om te herkennen welke van de in de hersenen registrerende, dus invasieve, EEG-kanalen tijdens slaap HFOs bevatten (Mooij et al., 2020). Hiervoor hoeven de HFOs zelf niet herkend te worden. De methode blijkt epileptische van niet-epileptische kanalen te kunnen onderscheiden met hoge specificiteit en voldoende sensitiviteit om ingezet te worden voor klinische doeleinden.

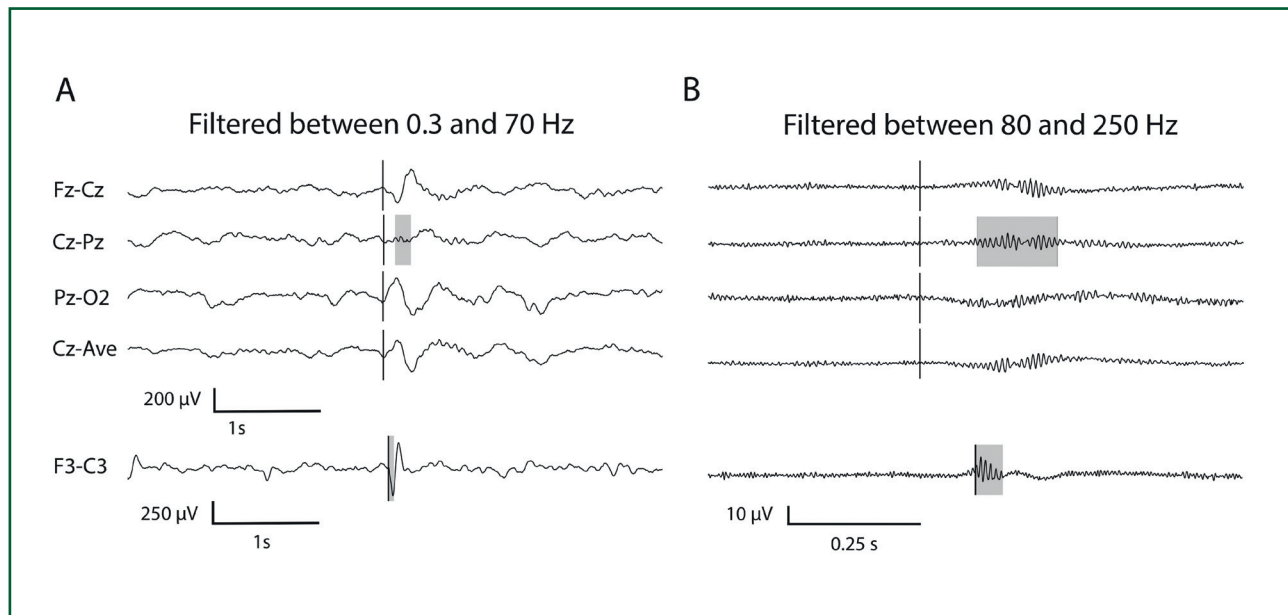
Nieuwe bevindingen

Pathologische HFOs kunnen geregistreerd worden op de hoofdhuid, maar voor fysiologische HFOs was dit nog niet bekend. In twee studies worden fysiologische ripples in het oppervlakte-EEG tijdens slaap bij kinderen beschreven, waarbij wordt vastgesteld dat zij vaak samen optreden met specifieke EEG-slaapfenomenen (Mooij et al., 2017, Mooij et al., 2018b). Die bevindingen worden gecombineerd in de belangrijke laatste studie van het proefschrift. Daarin worden bij kinderen mét en zonder epilepsie verschillen in karakteristieken tussen ripples onderzocht, met name verschillen in de specifieke tijdsrelatie tussen de ripples en de klassieke fysiologische (vertexgolven) en pathologische interictale EEG-fenomenen (spikes). Ripples die samen met spikes optreden blijken dat vooral aan het begin van de spike te doen, terwijl ripples bij vertexgolven volgend zijn (figuur 1). Er zijn ook verschillen in duur, frequentie en met name amplitude. Dit alles suggereert dat er verschillen zijn in de onderliggende mechanismen, waar deze fysiologische en pathologische ripples door gegenereerd worden.

Toekomstperspectief

De studies met een klinische vraagstelling bieden een aanknopingspunt bij de afbakening van zowel functionele

¹ Promotor(es): Prof. K.P.J. Braun, Prof. J. Gotman. Co-promotor(es): Dr. G.J.M. Zijlmans, Dr. G.J.M. Huiskamp



Figuur 1 (A,B) Voorbeeld van ripple volgend na het eerste maximum van een vertexgolf (bovenste vier EEG traces) en ripple bij het begin van een interictale piek (onderste trace). In grijs het interval waarin de ripple is gemarkeerd. (A) normale EEG-instellingen. (B) Gefilterd EEG met aangepaste tijd- en amplitudeschaling, waarin de betreffende ripple zichtbaar is.

als epileptogene gebieden ten behoeve van epilepsiechirurgie. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of fysiologische ripples betrokken zijn bij het opslaan van herinneringen tijdens slaap, en de mogelijke verstoring daarvan door epilepsie. Dit is eerder aangetoond bij fysiologische ripples die gemeten zijn in proefdieren (Gelinas et al., 2016). Eenzelfde soort onderzoek zou gedaan kunnen worden op basis van hoogfrequente activiteit in humaan oppervlakte-EEG.

Referenties

- Gelinas J, Khodagholy D, Thesen T et al. (2016) Interictal epileptiform discharges induce hippocampal–cortical coupling in temporal lobe epilepsy. *Nature Medicine* 22:641-648
- Mooij AH, Rajimann RCMA, Jansen FE et al. (2017) Physiological ripples (± 100 Hz) in spike-free scalp

EEGs of children with and without epilepsy; *Brain Topography*, 30:739-746.

- Mooij AH, Sterkman RCM, Zijlmans M et al. (2018a) Electrocorticographic high-gamma language mapping: Mind the pitfalls of comparison with electrocortical stimulation. *Epilepsy & Behavior* 82:196-199.
- Mooij AH, Frauscher B, Goemans SAM et al. (2018b) Ripples in scalp EEGs of children: co-occurrence with sleep-specific transients and occurrence across sleep stages *SLEEP* 41:1-9.
- Mooij AH, Frauscher B, Gotman J et al. (2020) A skew-based method for identifying iEEG channels with epileptic activity without detecting spikes, ripples, or fast ripples. *Clinical Neurophysiology* 131:183-192

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

Risico-inschatting bij het staken van een epilepsiebehandeling

Herm Lamberink promoveerde cum laude op 15 oktober 2019 bij de Universiteit Utrecht¹. Lamberink beschrijft in zijn proefschrift *'Antiepileptic drug withdrawal'* hoe het risico van staken van de medicamenteuze behandeling beter en meer toegespitst ingeschat kan worden. Hij past deze risico-inschatting ook toe op kinderen die epilepsiechirurgie hebben ondergaan en in aanmerking komen om te stoppen met anti-epileptica.

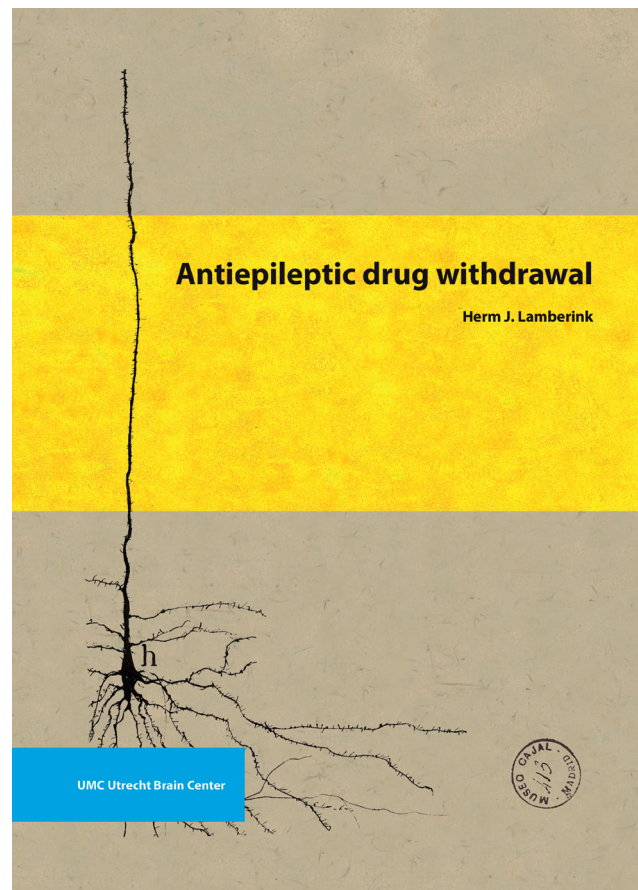
Anti-epileptica kunnen bij veel mensen met epilepsie de aanvallen voorkomen. Soms kan na verloop van tijd de medicatie weer gestopt worden, zonder dat de aanvallen terugkomen. Het staken van de medicamenteuze behandeling verlost van de vaak aanwezige bijwerkingen. Er is echter ook een risico op terugkeer van aanvallen.

Waarom dit proefschrift

De voor- en nadelen van anti-epilepticagebruik hebben invloed op de beslissing om al dan niet te stoppen met de medicatie. Aanvalsvrijheid is essentieel, maar op de langere termijn wordt een terugkeer naar een normaal leven eveneens belangrijk. Het liefst zonder de dagelijkse inname van medicijnen. In de afweging om daadwerkelijk te stoppen is een over-de-groep-gemiddeld risico op terugkeer van de aanvallen van beperkt belang. Dat risico verschilt namelijk van persoon tot persoon. Iemand met epilepsie wil daarom met zijn of haar behandelaar een antwoord op de vraag: 'Wat is mijn individuele risicoprofiel als ik stop met anti-epilepticagebruik?' Deze klinisch-relevante vraag is de rode draad door Lamberinks proefschrift.

Hoe is het gedaan

In het proefschrift is een hele verzameling aan studies en methodiek ingezet om het onderzoeksveld in kaart te brengen en een antwoord te geven op de vraag. Hiervoor is onderscheid gemaakt tussen kinderen en volwassenen - al dan niet na een hersenoperatie. Een belangrijke hypothese om te stoppen met medicijnen bij kinderen wordt specifiek onderzocht, namelijk het mogelijk negatieve effect van anti-epileptica op de intelligentie van kinderen. Verder is over de landsgrenzen heen gekeken naar het beleid rond het afbouwen van en stoppen met anti-epileptica. Door het combineren van tien groepen met patiënten, afkomstig uit verschillende Europese landen, zijn uitein-



delijk persoonlijke risico-inschattingen gemaakt en gevalideerd.

Het resultaat

Een uitgebreide literatuurstudie laat zien dat een derde van de mensen met epilepsie opnieuw aanvallen krijgt na het stoppen van anti-epileptica (Lamberink et al., 2015). Bij individuen die geopereerd zijn is dat lager, namelijk een op de vier. Het langdurige gebruik van anti-epileptica blijkt nadelig te zijn voor de ontwikkeling van intelligentie (Stevering et al., *under review*). Dit onderstreept het

¹ Promotor: prof.dr. K.P.J. Braun, co-promotores: dr. W.M. Otte en dr. C.P.W. Geleijns.

AED withdrawal risk calculator

Duration of epilepsy before remission (first to last seizure, range 0-40 years)
 years

Time since last seizure (seizure free interval, range 0-24 years)
 years

Number of AEDs (range 1-9)

Age at onset of epilepsy (range 0-80)
 years old

Sex
 Male Female

Family history of epilepsy (1st or 2nd degree)
 Negative Positive

Figuur 1 Voor het inschatten van risico's zijn online apps beschikbaar op <http://epilepsypredictiontools.info>. Dit is een voorbeeld van een invoerpagina.

belang van gedegen risico-inschatting rond het afbouwen en stoppen van medicatie.

Uit de Europese gegevens blijkt dat de oorzaak en de duur van de epilepsie twee belangrijke voorspellers zijn van de terugkeer van aanvallen. Kinderen laten een gunstiger patroon zien ten opzichte van volwassenen (Lamberink et al., 2017). Verder is het beleid rond het afbouwen van anti-epileptica na een hersenoperatie in de laatste paar jaar drastisch veranderd. In heel Europa heeft een versneld stoppen van medicatie de voorkeur gekregen. Beide voorspellingsmodellen blijken een klinisch-relevante gevoeligheid te hebben voor het inschatten van persoonlijk risico's (Lamberink et al., 2018).

Belang voor de epileptologie

Het proefschrift van Herm Lamberink presenteert klinisch-buikbare voorspellingsmodellen die ingezet kunnen worden bij de advisering van kinderen en volwassenen. Deze modellen maken het mogelijk om voor de individuele patiënt te berekenen wat het risico is dat de aanvallen terug zullen keren. De beschikbare apps, zoals weergegeven in figuur 1, kunnen voor een objectieve onderbouwing zorgen in het vroegtijdig afbouwen van medicatie bij kinderen en volwassenen met epilepsie.

Referenties

- Lamberink HJ, Otte WM, Geleijns K, Braun KP (2015) Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors. *Epileptic Disord.* 2015 Sep;17(3):211-28.
- Stevering CH, Lamberink HJ, Woodfield J, van Schooneveld MM, Otte WM, Geleijns K, Braun, KP (2020) Cumulative effects of antiepileptic drugs on IQ and brain structure in children with focal epilepsy. *Under review.*
- Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, Overweg J, Sauma L, Specchio LM, Tennison M, Cardoso TM, Shinnar S, Schmidt D, Geleijns K, Braun KP (2017) Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017 Jul;16(7):523-531.
- Lamberink HJ, Boshuisen K, Otte WM, Geleijns K, Braun KP; TimeToStop Study Group. Individualized prediction of seizure relapse and outcomes following antiepileptic drug withdrawal after pediatric epilepsy surgery (2018) *Epilepsia.* 2018 Mar;59(3):e28-e33.

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

www.epilepsie.nl

Door: Joost Wijnhoud, directeur Koninklijk Epilepsiefonds, Houten.

Joost Wijnhoud nieuwe directeur Epilepsiefonds

Graag stel ik me in deze editie aan u voor. Op 1 april jl. ben ik begonnen als directeur van het Epilepsiefonds als opvolger van Martin Boer, die na ruim 18 jaar bij het Epilepsiefonds te hebben gewerkt, met pensioen is gegaan. Deze start viel tijdens de coronacrisis; een bijzondere tijd om te beginnen in een nieuwe baan. De afgelopen maanden ben ik aan de slag gegaan met onder meer verkennende gesprekken, inlezen en onderzoeken wat er allemaal speelt en leeft in de wereld van epilepsie.

Achtergrond

Ik heb ervaring met het werken in de non-profitsector en voor goede doelen. In het verleden werkte ik onder andere als directeur bij stichting Spieren voor Spieren. Ik heb altijd veel affiniteit gehad met werk met een duidelijk maatschappelijke relevantie en vind het mooi om dit nu te kunnen voortzetten bij het Epilepsiefonds.

Ambitie

In het speelveld van goede doelen en de wereld van epilepsie is het onze ambitie om door het financieren van wetenschappelijk onderzoek doorbraken te realiseren in de genezing van epilepsie. Het Epilepsiefonds wil dat epilepsie een beter begrepen en beter behandelbare aandoening wordt. Het Epilepsiefonds wil als autoriteit mensen met epilepsie en hun omgeving toerusten en adviseren in hun specifieke situatie en behoeften, zodat ze beter in staat zijn om met hun situatie en de gevolgen van epilepsie om te gaan. Dit doen wij door zoveel mogelijk fondsen te werven om:

- wetenschappelijk onderzoek te financieren;
- voorlichting, informatie en advies op maat te geven;
- activiteiten voor mensen met epilepsie te organiseren.

Samenwerking

Onlangs is het Epilepsiefonds samengegaan met de Epilepsie Vereniging Nederland en Stichting ZIE. Er is daarmee één loket gerealiseerd voor iedereen die met epilepsie te maken heeft. Ik hecht aan een goed netwerk van samenwerkende organisaties in de epilepsiewereld. Hierdoor kunnen we mensen met epilepsie en hun omgeving steeds sneller en beter van dienst zijn. Naar mijn mening mag de aandoening epilepsie meer aandacht krijgen. Toen ik in mijn privékring vertelde dat ik in deze functie zou starten, bleken er in mijn omgeving vijf mensen epilepsie te hebben van wie ik dat niet wist. Er wordt blijkbaar nog niet altijd even gemakkelijk over epilepsie gesproken. Ik ben ervan overtuigd dat we met de epilepsie-

centra, de neurologen, de wetenschap, ons team en onze vrijwilligers een hoop kunnen winnen, en ik ben dan ook blij dat ik een bijdrage mag leveren aan deze mooie orga-



Joost Wijnhoud

nisatie. Tot slot wens ik dat we met elkaars hulp de zichtbaarheid en de bekendheid van onze activiteiten gaan vergroten. Dit zal resulteren in meer opbrengsten, waardoor we grotere stappen kunnen zetten om onze doelstellingen te realiseren.



Subsidies voor epilepsieonderzoek startend in 2022

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. 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 2022 beginnen kunnen bij het Epilepsiefonds worden ingediend tot en met **15 januari 2021**. In het voorjaar 2021 wordt uit de ontvangen subsidieaanvragen de eerste selectie gemaakt door de Wetenschappelijke Adviesraad van het Epilepsiefonds. In juni 2021 wordt een besloten hoorzitting gehouden. Subsidieaanvragers die door de eerste selectieronde heen zijn, kunnen voor deze hoorzitting worden uitgenodigd om hun onderzoeksvoorstel nader toe te lichten aan de Wetenschappelijke Adviesraad.

Een aanvraag indienen?

Subsidieaanvraagformulieren kunt u in najaar 2020 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

Opmerking: veel congressen en cursussen in 2020 zijn afgezegd, verplaatst, of worden online gegeven. Voor zover geactualiseerde data voorhanden waren, zijn deze hieronder weergegeven. U doet er goed aan om - zoals altijd - de informatie te verifiëren.

14 - 16 september 2020

AMIE & SuSIE - Annual Meeting & Summer School on Imaging in Epilepsy, Epilepsy Surgery, Epilepsy Research, and Cognitive Neurosciences

Locatie: online

Informatie: www.ilae.org/congresses/annual-meeting-on-imaging-in-epilepsy-epilepsy-surgery-epilepsy-research-and-cognitive-neurosciences-amie-2020

16 - 17 september 2020

Summer School on Imaging in Epilepsy, Epilepsy Surgery, Epilepsy Research, and Cognitive Neurosciences (SuSIE 2020)

Locatie: online

Informatie: www.imaging-in-epilepsy.org/susie.html

20 - 26 september 2020

7th Residential International Course on Drug Resistant Epilepsies

Locatie: Tagliacozzo, Italië

Informatie: www.ilae.org/files/dmfile/Tagliacozzo-Announcement-2020-V2.pdf

25 - 27 september 2020

North American Virtual Epilepsy Meeting

Locatie: online

Informatie: www.epilepsycongress.org/naec

2 - 5 oktober 2020 (verplaatst van eerdere datum)

14th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

Locatie: Londen, Verenigd Koninkrijk

Informatie: www.ilae.org/congresses/14th-world-congress-on-controversies-in-neurology-cony

8 - 10 oktober 2020

4th ILAE British Branch Epilepsy Neuroimaging Course

Locatie: Chalfont St Peter, Verenigd Koninkrijk

Informatie: www.ilae.org/congresses/4th-ilae-british-branch-epilepsy-neuroimaging-course

Oorspronkelijk: 8 - 11 oktober 2020; wordt verplaatst naar 2021

13th Asian and Oceanian Epilepsy Congress

Locatie: Fukuoka, Japan

Informatie: <https://www.epilepsycongress.org/>

22 - 25 oktober 2020

(oorspronkelijk: 10 - 13 juni 2020)

38^o Congresso da Liga Brasileira de Epilepsia - Curitiba 2020

Locatie: Curitiba, Brazilië

Informatie: www.ilae.org/congresses/38-congresso-da-liga-brasileira-de-epilepsia-curitiba-2020

18 - 23 oktober 2020

2nd Bologna EPIPED-EEG Course: EEG Interpretation in Pediatric Epilepsies

Locatie: Bologna, Italië

Informatie: www.epiped-eeg-course.com

12 - 13 november 2020

4th Dianalund International Conference on Epilepsy

Locatie: Comwell, Korsør, Denemarken

Informatie: www.ilae.org/congresses/4th-dianalund-international-conference-on-epilepsy

21 - 24 april 2021

Treatment Strategies in Pediatric Epilepsies EPIPED Course

Locatie: Girona, Spanje

Informatie: www.ilae.org/congresses/treatment-strategies-in-pediatric-epilepsies-epiped-course/

18 - 24 juli 2021

5th Dianalund Summer School on EEG and Epilepsy

Locatie: Dianalund, Denemarken

Informatie: www.ilae.org/congresses/5th-dianalund-summer-school-on-eeg-and-epilepsy

28 augustus - 1 september 2021

34th International Congress on Epilepsy

Locatie: Parijs, Frankrijk

Informatie: www.epilepsycongress.org/iec

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

Epilepsiefonds

UCB Pharma B.V.

Liva Nova Nederland N.V.

Eisai B.V.

