

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Themanummer: Precisiegeneeskunde bij epilepsie

One size doesn't fit all!
Kees Braun

| 3

Prognose, follow-up en behandelkeuze bij kinderen met tubereuze sclerose en epilepsie
Floor Jansen, Marie Claire de Wit

| 6

Intra-operatieve electrocorticografie bij tumorerelateerde epilepsie
Sem Hoogteijling, Dongqing Sun

| 11

Netwerkactiviteit in een gekweekt hersenbiopt: Hoe analyseer je dat?
Michel Hu, Kim Rijkers, Jim Dings, Olaf Schijns, Arn van den Maagdenberg, Regina Luttge, Govert Hoogland, Jean-Philippe Frimat

| 14

Epilepsiechirurgie: psychiatrische ontwikkelingsproblemen bij kinderen
Eveline Hagebeuk, Lydia van den Berg

| 17

De Noordzeeziekte, een unieke progressieve myoclonus epilepsie
Roald Lambrechts en Sjoukje Polet, Marina de Koning-Tijssen, Tom de Koning

| 22

Pyridoxine Afhankelijke Epilepsie
Levinus Blok

| 25

Medicamenteuze behandeling van de oudere patiënt met epilepsie
Emmeke Wammes, Anneke Rampen

| 28

Een onderzoek naar post-stroke epilepsie
Rob Rouhl

| 31

'Epilepsie' 100% open access
Pauly Ossenblok en Janny Niessen

| 34

Agenda | 36

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
Janny Niessen, bladmanager

Redactieraad:

Lydia van den Berg, Eva Brilstra,
Dederieke Festen, Sarah Jacobs,
Maryse van 't Klooster, Richard Lazeron,
Bea Martens, Anne-Marthe Meppelink,
Charlotte van Asch, Suzanne Vrij

Aan dit nummer werkten verder mee:

Levinus Blok, Kees Braun, Jim Dings,
Jean-Philippe Frimat, Eveline Hagebeuk,
Sem Hoogteijling, Michel Hu, Floor Jansen,
Tom de Koning, Marina de Koning-Tijssen,
Roald Lambrechts, Regina Luttege,
Arn van den Maagdenberg, Sjoukje Polet,
Anneke Rampen, Rob Rouhl, Kim Rijkers,
Dongqing Sun, Olaf Schijns,
Emmeke Wammes, Marie-Claire de Wit.

Bladmanagement:

Yanns Marketing & Communicatie
Adviesbureau, Oisterwijk

Lay-out:

studio dop, Utrecht

Lithografie en drukwerk:

Muller Print & Sign, 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 dit jaar € 25,-. 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

Dit is het eerste nummer van 'Epilepsie' dat via het open access platform OpenJournals.nl wordt aangeboden. Het is het jaarlijks terugkerende themanummer, dat u ook per post krijgt, met een duidelijke uitleg hoe u zich kunt registreren, zodat u in de toekomst direct toegang hebt tot de digitale uitgave van 'Epilepsie'. Het thema is dit jaar "Precisiegeneeskunde bij epilepsie". Kees Braun (hoogleraar kinderneurologie) legt uit waarom we beter kunnen spreken van *precision medicine* in plaats van bijvoorbeeld *personalized medicine* of *targeted treatment*. Dit geldt met name voor epilepsie, omdat uitingsvormen en behandeling hiervan specifiek zijn voor de individuele patiënt. Wat ook blijkt uit de overige bijdragen, met voorbeelden van zeldzame vormen van epilepsie, die moeilijk te diagnosticeren en behandelen zijn, maar ook van steeds vaker voorkomende vormen, zoals epilepsie bij ouderen als gevolg van een beroerte. Wilt u meedoen aan de succesvolle transitie naar open access, laat dit dan weten aan de redactie.

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

One size doesn't fit all!

Precision medicine, personalized medicine en targeted treatment: termen met een deels overlappende betekenis, allen verwijzend naar een groeiend besef in de geneeskunde: *one size doesn't fit all*. Wat betekent dit voor onze epilepsiezorg?

Van oudsher wordt bij de behandeling van een patiënt met epilepsie gestart met een breedwerkend anti-epilepticum – liever: *antiseizure drug* – ongeacht de onderliggende etiologie. In een proces van *trial and error* wordt de meest effectieve en best verdragen medicatie gezocht, met bij ongeveer twee derde van de patiënten aanvalsvrijheid tot gevolg. De effectiviteit van alle middelen ontloopt elkaar nauwelijks. De keuze van het middel wordt slechts deels gestuurd door het elektroclinische epilepsiesyndroom, maar veel meer door het bijwerkingenprofiel of de mogelijke interacties met andere medicatie. De Nederlandse richtlijn epilepsie (<https://epilepsie.neurologie.nl>) helpt ons hier goed bij. Tot nu toe werden veel behandelkeuzes – en voorspellingen van behandelresultaten – vooral gebaseerd op gemiddelden van groepen personen met epilepsie. Precisiegeneeskunde gaat echter uit van de specifieke kenmerken van één patiënt.

Wat betekent precisiegeneeskunde?

'Behandeling-op-maat' wordt vaak als synoniem gebruikt, maar is wel erg modieus, allesomvattend en daarmee weinigzeggend. Proberen we immers niet aan elke patiënt een behandeling te bieden die aansluit op zijn of haar noden, wensen en verwachtingen? Precisiegeneeskunde wordt door de *National Institutes of Health* (NIH) gedefinieerd als een 'opkomende behandel- en preventiebenadering die rekening houdt met de individuele variabiliteit in genen, omgeving en levensstijl' (<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/precisionmedicine/initiative>). Na de lancering van het *Precision Medicine Initiative* door president Obama in 2015 wint dit medisch model snel aan populariteit. In eerste instantie werd met de term vrijwel alleen verwezen naar nieuwe behandelingen die gericht aangrijpen op een specifieke en meestal genetische etiologie.

Precisiegeneeskunde wordt tegenwoordig echter gezien in een veel breder perspectief, binnen het gehele continuüm van zorg; van preventie tot diagnostiek en behandeling (Josephson & Wiebe, 2021). Hierbij richten we ons op de behoeften van een individuele patiënt op basis van diens genetische, fenotypische of psychosociale kenmerken en biomarkers, met als doel het verloop van de aandoening te modificeren, de uitkomst te verbeteren, en de bijwerkingen te minimaliseren (Jameson & Longo, 2015).

Precisiegeneeskunde is het kernaspect van de zogenaamde '4P-benadering' (Nabbout & Kuchenbuch, 2020). De 4 P's staan voor *Personalized, Predictive, Preventive* en *Participatory*. Deze benadering wordt ook binnen de epilepsiebehandeling steeds meer gevolgd en omvat:

- het vroeg stellen van de diagnose epilepsie;
- het aantonen van een specifiek pathofysiologisch mechanisme;
- het voorspellen van het ontstaan van epilepsie bij een bekende predisponerende aandoening;
- het stoppen van epileptogenese en dus voorkomen van epilepsie;
- het aanbieden van een behandeling die precies aansluit bij de etiologie en bij de eventuele comorbiditeit;
- het betrekken van de patiënt bij elke diagnostische en behandelstap, liefst rekening houdend met uitkomstmaten die voor dat individu het meest relevant zijn.

Voorbeelden van precisiegeneeskunde bij epilepsie

Genetische epilepsie; sommige zeldzame – en meestal ernstige – monogenetische epilepsiesyndromen kunnen baat hebben bij een gerichte medicatiekeuze (Guerrini et al., 2021). Het kan dan gaan om al geregistreerde anti-epileptica (denk aan natriumkanaalblockers bij *gain-of-function* SCN2A en SCN8A mutaties en het juist vermijden van deze middelen bij het syndroom van Dravet), of om het *off-label* gebruik van medicijnen die voor een andere indicatie dan epilepsie geregistreerd zijn, zoals memantine bij GRIN2A/B mutaties, kinidine bij KCNT1 mutaties, en everolimus bij mTOR-gerelateerde aandoeningen. Daarnaast worden nieuwe (epi)genetische behandelstrategieën ontwikkeld om genmutaties te corrigeren of genexpressie te beïnvloeden (Guerrini et al., 2021). Ook de farmacogenetica kan een rol spelen bij een gerichte medicatiekeuze. Bekende voorbeelden zijn de associatie tussen POLG-mutaties en valproaat-geïnduceerde hepatotoxiciteit en de verhoogde kans op carbamazepine-gerelateerde ernstige huidreacties en HLA-B*1502 en HLA-A*3101.

Metabole epilepsie; denk aan het ketogeen dieet bij Glut1-deficiëntie syndroom, pyridoxine bij vitamine B6-afhankelijke epilepsievormen, en aan diverse andere supplementen of

dieetrestricties bij specifieke metabole ziekten (Dulac et al., 2014).

Epilepsiechirurgie is bij uitstek een vorm van precisiegeneeskunde. Nieuwe beeldvormende en bronlokaliserende technieken en het gebruik van geavanceerde neurofysiologische biomarkers – zoals intraoperatieve HFO (*high-frequency oscillations*) detectie – maken een geïndividualiseerde omlijning van de te verwijderen epileptogene zone steeds beter mogelijk (van 't Klooster et al., 2017). In plaats van 'standaard resecties' wordt een meer gepersonaliseerde vorm van prechirurgische diagnostiek en resectiestrategie de norm (Zijlmans et al., 2019).

Diagnostische en predictiemodellen; de kans op de diagnose epilepsie, op aanvalsvrijheid na een behandeling, of op een aanvalsrecidief na staken van medicatie, werd voorheen altijd gebaseerd op groepsgegevens. Er bestaat echter geen 'gemiddelde' patiënt met epilepsie en de spreiding tussen personen in ziektevariabelen en uitkomsten is enorm. Voorlichting van, en *shared decision making* met een patiënt vraagt om geïndividualiseerde predictiemodellen, die mogelijk gemaakt worden door grote multicenter studies en meta-analyses op basis van individuele data van patiënten. Voorbeelden zijn de modellen die werden ontwikkeld bij de Cleveland Clinic – naar de kans op aanvalsvrijheid na epilepsiechirurgie en naar de cognitieve uitkomst van temporaalkwabresecties (<https://riskcalc.org/>). In het Universitair Medisch Centrum Utrecht werden modellen ontwikkeld die de kans bepalen op de diagnose epilepsie bij kinderen na een eerste aanval, het risico op een aanvalsrecidief na medicatie-afbouw bij aanvalsvrije patiënten, en de cognitieve uitkomst na epilepsiechirurgie bij kinderen (www.epilepsypredictiontools.info).

De tijd van zowel *big data* als *n-of-1*?

Is de gelijktijdige opkomst in de wetenschap van *big data* en precisiegeneeskunde een paradox? Ook binnen de epileptologie worden steeds meer studies verricht die gebaseerd zijn op genetische, beeldvormende en neurofysiologische data van honderden tot tienduizenden personen (Lhatoo et al., 2020). Tegelijkertijd vraagt precisiegeneeskunde juist om het individualiseren van diagnostiek en behandeling voor een enkele patiënt. *Machine-learning* algoritmes en andere vormen van AI (*artificial intelligence*) met *big data* worden onder andere gebruikt om biomarkers te vinden die significant verschillen tussen ziek en gezond (of tussen gewenste en ongewenste uitkomst), en daarmee een onderscheidende diagnostische of prognostische betekenis voor een individu kunnen hebben. Idealiter

worden meerdere biomarkers en klinische predictoren binnen één model gecombineerd. Een mooi voorbeeld is de gewogen optelsom van variaties in meerdere risicogenen voor het krijgen van epilepsie, de zogenaamde polygene risicoscores (PRS). Op basis van genoom-brede associatiestudies (GWAS) van duizenden personen kan de voorspellende waarde van PRS voor focale of gegeneraliseerde epilepsie worden berekend (Leu et al., 2019). In hoeverre deze scores – alleen, of toegevoegd aan andere ziektevariabelen binnen een model – bij een enkel individu kunnen bijdragen aan het voorspellen van de diagnose epilepsie, of de reactie op medicatie, dient verder te worden onderzocht.

N-of-1 trials

De schijnbare tegenstelling dringt zich ook op bij de vergelijking tussen grote gerandomiseerde medicatietrials en zogenaamde *n-of-1 trials*. Beide zijn bedoeld om de effectiviteit van een geneesmiddel aan te tonen, beide met het hoogst mogelijke niveau van wetenschappelijk bewijs. De *n-of-1 trial* – waarin de patiënt zijn of haar eigen controle is en tijdens herhaalde afgebakende periodes al dan niet geblindeerd een placebo of actieve medicatie gebruikt – is bij uitstek een methode om bij een individu te besluiten of de behandeling effectief is en doorgezet moet worden (Kane et al., 2021). Bij de eerdergenoemde zeldzame monogenetische epilepsiesyndromen die zich lenen voor precisiebehandelingen, en waarbij grote gerandomiseerde studies ontbreken, kan een *n-of-1 trial* een uitkomst bieden. Er wordt gewerkt binnen een landelijke¹ en Europese samenwerking aan het ontwikkelen van methodologische, statistische en ethische kaders voor dergelijke *n-of-1 trials*. Een belangrijk onderdeel van dit type gepersonaliseerde behandelingen zijn PROM's (*patient-reported-outcome-measures*); de gewenste uitkomst van een behandeling kan immers per persoon verschillen. De ernst van de aandoening kan binnen PROM's wellicht het beste worden gescoord op meerdere assen: aanvalsfrequentie en -ernst, cognitieve en gedragsmatige comorbiditeit, en activiteiten in het dagelijkse leven.

Tot slot

Kortom, voor vooruitgang op het gebied van precisiegeneeskunde is behoefte aan fundamentele (epi)genetische en pathofysiologische studies, goede geno- en fenotypering van patiënten, het gestructureerd verzamelen, opslaan en delen van grote aantallen patiëntgegevens, het samenwerken tussen centra, het ontwikkelen van nieuwe *trial*-methodologie, en het betrekken van de patiënt in zowel wetenschappelijk onderzoek als klinische besluitvorming. Het

¹ Het onderzoek naar *precision medicine* bij epilepsie wordt mogelijk gemaakt door financiële steun van het MING Fonds, Stichting Vrienden UMC Utrecht & Wilhelmina Kinderziekenhuis.

Europese Referentie Netwerk voor complexe en zeldzame epilepsie EpiCARE biedt een waardevol klinisch en wetenschappelijk platform voor deze precisiegeneeskundige ontwikkelingen (Baumgartner et al., 2021).

Referenties

- Baumgartner T, Carreno M, Rocamora R, et al. (2021) A survey of the European Reference Network EpiCARE on clinical practice for selected rare epilepsies. *Epilepsia Open*. 6:160-179
- Dulac O, Plecko B, Gataullina S, et al. (2014) Occasional seizures, epilepsy, and inborn errors of metabolism. *Lancet Neurol*. 13(7):727-739
- Guerrini R, Balestrini S, Wirrell EC, et al. (2021) Monogenic epilepsies: disease mechanisms, clinical phenotypes, and targeted therapies. *Neurology*. doi: 10.1212/WNL.00000000000012744
- Josephson CB, Wiebe S. (2021) Precision medicine: academic dreaming or clinical reality? *Epilepsia*. 62 Suppl 2: S78-S89
- Jameson JL, Longo DL. (2015) Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *New Engl J Med*. 372(23):2229-2234

- Lhatoo SD, Bernasconi N, Blümcke I, et al. (2020) Big data in epilepsy: clinical and research considerations. Report from the Epilepsy Big Data Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 61(9):1869-1883
- Leu C, Stevelink R, Smith AW, et al. (2019) Polygenic burden in focal and generalized epilepsies. *Brain*. 142(11):3473-3481
- Kane PB, Bittlinger M, Kimmelman J. (2021) Individualized therapy trials: navigating patient care, research goals and ethics. *Nat Med*. 27(10):1679-1686
- Nabbout R, Kuchenbuch M. (2020) Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 16(12):674-688
- Van 't Klooster MA, van Klink NEC, Zweiphenning WJEM, et al. (2017) Tailoring epilepsy surgery with fast ripples in the intraoperative electrocorticogram. *Ann Neurol*. 81(5):664-676
- Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N. (2019) Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery. *Nat Rev Neurol* 15(10):594-606



Gratis webinars

EpilepsieNL Podcast

Persoonlijk en kwetsbaar vertellen Lian, Judith, Rob en Louis over hun ervaringen en emoties. De vijfde en zesde aflevering is neuroloog Frans Leijten aan het woord.



<https://epilepsie.nl/podcast>



<https://epilepsie.nl/webinars>

Prognose, follow-up en behandelkeuze bij kinderen met tubereuze sclerose en epilepsie

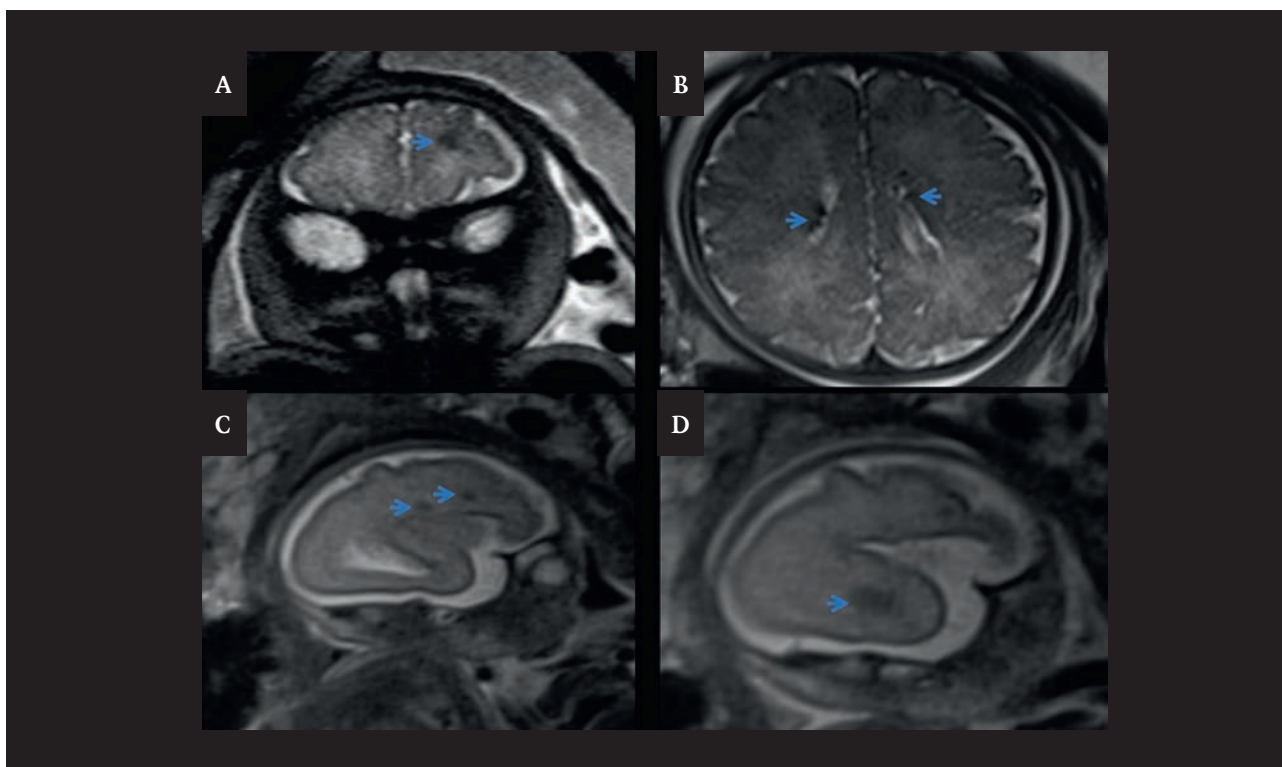
Patiënten en ouders van kinderen bij wie de diagnose tubereuze sclerose complex gesteld wordt, worden geconfronteerd met een onzekere toekomst, waarbij er een hoog risico is op de ontwikkeling van epilepsie, een ontwikkelingsachterstand en gedragsproblemen. In deze bijdrage worden de prognose en de keuze van behandeling gedurende het ziekteverloop van kinderen met het tubereuze sclerose complex besproken.

Casus

Een 30-jarige zwangere vrouw wordt verwezen naar de kinderneuroloog voor prenatale counseling. Bij een amenorroeduur van 29 weken wordt met behulp van echografie bij de foetus een afwijking gevonden ter plaatse van de tricuspidaalklep verdacht voor een cardiaal rhabdomyoom.

Een cardiaal rhabdomyoom is een van de hoofdkenmerken van de aandoening tubereuze sclerose complex

(TSC). Bij 80-90% van de foetussen bij wie een cardiaal rhabdomyoom wordt gevonden, wordt later de diagnose TSC bevestigd. De kans op TSC is afhankelijk van grootte en aantal cardiale rhabdomyomen. De diagnose kan bevestigd worden met DNA-onderzoek, door een vlokkentest of een vruchtwaterpunctie te verrichten, of door aantonen van cerebrale afwijkingen met een prenatale MRI-scan. Bij deze zwangere werd een prenatale MRI-scan verricht bij 35 weken amenorroeduur. De MRI van de foetus toonde aanwijzingen voor subependymale laesies waarmee de diagnose TSC werd bevestigd.

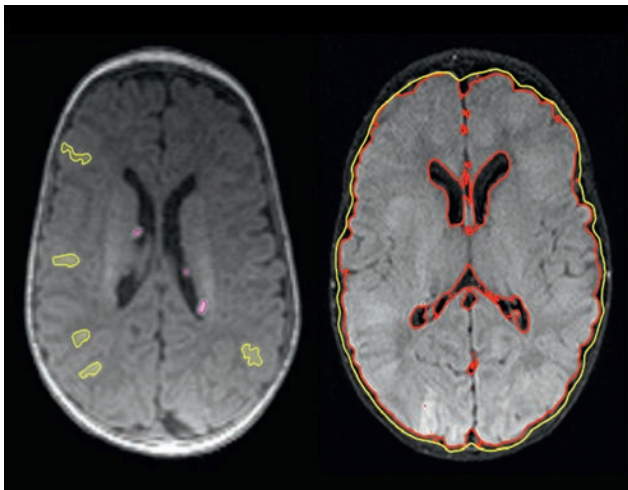


Figuur 1 foetale MRI met de volgende TSC-gerelateerde afwijkingen: subcorticale laesies verdacht voor tubers of dysplasie (A en D), subependymale laesies verdacht voor subependymale noduli (B en C).

Prognose

De klinische manifestaties kunnen bij kinderen met TSC enorm variëren. Tot voor kort was er weinig bekend over de neurologische prognose van kinderen bij wie prenatiaal de diagnose TSC werd gesteld, mede doordat er steeds vaker gekozen wordt voor beëindiging van de zwangerschap, als een hoge verdenking op TSC is vastgesteld voorafgaand aan een zwangerschapstermijn van 24 weken.

Hulshof et al. (2021) verrichtte een retrospectieve multicentrum studie waarin onderzocht werd wat de relatie is tussen foetale MRI-afwijkingen en voorkomen van epilepsie en ontwikkeling op de leeftijd van twee jaar. Foetale MRI's werden gescoord om een zogenaamde cerebrale laesie somscore (exclusief subependymale laesies) te bepalen (range 0-20). In het onderzoek werden de foetale MRI's van 41 kinderen geanalyseerd. Een foetale MRI werd verricht bij een mediane zwangerschapsduur van 33 weken. De gemiddelde laesie somscore was viereneenhalf. Op de leeftijd van twee jaar had 58% van de kinderen epilepsie, bij 22% was deze moeilijk behandelbaar, en had respec-



Figuur 2 Postnatale FLAIR MRI bij zuigeling van drie maanden waarin in geel tuber segmentatie is weergegeven (links) Op het rechter beeld een voorbeeld van de totale brein segmentatie waarmee de ratio tuber/brein volume werd bepaald.

tievelijk 38%, 81% en 50% een achterstand in cognitieve, taal of motorische ontwikkeling. Een verhoogd risico op een autismespectrumstoornis (gedefinieerd als een ADOS-score van tien of hoger) werd gevonden bij 20% van de kinderen. De foetale MRI-laesie somscore was gerelateerd aan zowel de cognitieve en motorische ontwikkelingsindex, als het risico op autisme, maar was niet gerelateerd aan het voorkomen van (refractaire) epilepsie of aan de debuutleeftijd van epilepsie.

Met dit onderzoek werd aangetoond dat de foetale MRI-laesie somscore een belangrijke rol kan spelen bij prenatale counseling.

Bij een groot aantal kinderen met TSC zal geen foetale MRI beschikbaar zijn. Hulshof et al. (2021) verrichtte een prospectieve multicentrum studie (als onderdeel van de zogenaamde Europese EPISTOP studie) waarin de MRI-karakteristieken bij zuigelingen met TSC jonger dan zes maanden gerelateerd werden aan epilepsie-karakteristieken en ontwikkeling op de leeftijd van twee jaar. Deze studie toonde dat aanwezigheid van tubers (62 van de 77 kinderen) en een hogere ratio tuber/brein volume geassocieerd is met het optreden van klinische aanvallen op de leeftijd van twee jaar. Een hogere ratio tuber/brein volume is op deze leeftijd bovendien geassocieerd met een lagere cognitieve en motorische ontwikkelingsindex, onafhankelijk van voorkomen van epilepsie en het genmutatie type (Hulshof et al., 2021). Naast MRI-karakteristieken is het type TSC genmutatie een belangrijke voorspeller voor de ontwikkeling van epilepsie en het verloop hiervan. Pathogene veranderingen in het TSC2 gen zijn geassocieerd met ernstiger neurologische symptomen en meer MRI-afwijkingen (Ogórek et al., 2020).

Timing van behandeling

We weten dat vigabatrine bij jonge kinderen met epilepsie in het kader van TSC verreweg het meest effectieve medicijn is. Gezien het zeer hoge risico op epilepsie werd in 2014 de EPISTOP-studie gestart, waarin het effect van preventieve behandeling met vigabatrine, dat wil zeggen behandeling bij aanwezigheid van epileptiforme EEG-afwijkingen voorafgaand aan het ontstaan van klinische aanvallen, werd vergeleken met standaard behandeling, dat wil zeggen start vigabatrine op het moment van het optreden van klinische aanvallen. Deze studie bij 94 zuigelingen met TSC, toonde dat kinderen die preventief behandeld werden met vigabatrine op latere leeftijd klinische aanvallen kregen en minder vaak een moeilijk behandelbare epilepsie hadden op de leeftijd van twee jaar (Kotulska et al., 2021). Het wordt daarom nu aanbevolen, door een Europees panel van experts, om kinderen, bij wie de diagnose TSC bekend is, voordat er klinische aanvallen worden gezien, maandelijks te vervolgen met klinisch- en EEG-onderzoek en vigabatrine te starten zodra het EEG epileptiforme activiteit vertoont.

Behandeladviezen

Bij veel kinderen zal de diagnose TSC pas gesteld worden na presentatie met klinische aanvallen. Uit studies naar het natuurlijk verloop van deze ziekte blijkt dat 70% van de pasgeborenen met TSC epileptische aanvallen hebben voor de tweede verjaardag. Zuigelingen presenteren zich meestal met focale aanvallen of met epileptische spasmen. Verschillende aanvalstypen kunnen ook gelijktijdig of na elkaar voorkomen. Een vroeg debuut van epileptische aanvallen is een sterke voorspeller voor vertraging van de

ontwikkeling (Overwater et al., 2017). Snelle adequate behandeling is noodzakelijk. In een Europese consensus bijeenkomst werden aangepaste aanbevelingen voor epilepsie behandeling geformuleerd (Curatolo et al., 2018a). Vigabatrine wordt aanbevolen als eerste keus medicament voor zowel focale aanvallen als epileptische spasmen bij kinderen met TSC onder de leeftijd van twee jaar.

Effectiviteit van vigabatrine is met name beschreven bij infantiele spasmen en leidt tot aanvalscontrole bij 90% van de patiënten. Indien vigabatrine niet effectief is bij epileptische spasmen dan is prednison of ACTH-therapie de tweede keuze voor behandeling van zuigelingen.

Veel kinderen met TSC zijn niet langdurig aanvalsvrij. Ook op latere kinderleeftijd of in de adolescentie is vigabatrine een effectief anti-epilepticum. Uit een retrospectieve studie onder 49 kinderen en volwassenen met TSC bleek 25% aanvalsvrij te worden of een aanvalsreductie te hebben van > 90% en 6% had een aanvalsreductie van 50 tot 90% na toevoeging van vigabatrine (Friedman et al., 2013).

Bij 71 kinderen met TSC en epilepsie werd effectiviteit van behandeling op lange termijn onderzocht. Hoewel 77% van de kinderen aanvalsvrij werd met één of twee anti-epileptica, duurde dat slechts bij 38% langer dan 24 maanden. Ongeveer de helft van de laatste groep kreeg alsnog later een terugval. De kans op langdurige remissie is dus niet groot (Overwater et al., 2015).

Bij alle patiënten met TSC met moeilijk behandelbare epilepsie dient al in een vroeg stadium prechirurgische evaluatie overwogen te worden (Specchio et al., 2021). Echter, bij TSC is in het algemeen sprake van multiple wijdverspreide tubers en dit maakt het vaak lastig een epileptogene zone te identificeren. Soms is er een te uitgebreid epileptisch netwerk, maar bij een relevante groep kan met behulp van aanvullend prechirurgisch onderzoek, bestaande uit meerdaagse aanvalsregistratie, MRI-beeldvorming met 3D-FLAIR en T1-opnames, hoge resolutie EEG of MEG, of SPECT, de epileptogene zone geïdentificeerd worden. Invasieve registratie, Stereo-EEG of GRID-registratie, kan nodig zijn om de epileptogene zone af te grenzen of de relatie met eloquente cortex te bepalen. Aanvalsvrijheid wordt bereikt bij 55 tot 60% van de patiënten die geselecteerd worden voor epilepsiechirurgie. Ook bij multiple typen aanvallen kan met epilepsiechirurgie een belangrijke verbetering bereikt worden. Met succesvolle epilepsiechirurgie wordt niet alleen een betere aanvalscontrole bereikt, maar vaak ook een verbetering van de ontwikkeling en zeker een verbetering van kwaliteit van leven.

Effectiviteit van behandeling met mTOR-remmers zoals everolimus werd als eerste aangetoond voor groeiende

hamartomen, te weten renale angiomyolipomen (AML) en subependymale giant cel astrocytomen (SEGA). Epileptogenese wordt ook verondersteld het gevolg te zijn van de dysregulatie van de zogenoemde mTOR-sigtaalroute (Proietti Onori et al., 2021). Na behandeling met everolimus voor een renaal AML en SEGA werd een vermindering van aanvalsfrequentie gerapporteerd. Deze observatie was mede aanleiding voor het verrichten van een internationale gerandomiseerde multicentrum-medicatie trial waarin het effect van toevoegen van everolimus vergeleken werd met de standaard anti-epileptische behandeling (French et al., 2016). Uit deze industriegeïnitieerde studie, waarin 366 patiënten met TSC werden gerandomiseerd naar placebo en behandeling met respectievelijk een lage en hoge dosering everolimus, blijkt dat everolimus een positief effect heeft op TSC-geassocieerde epileptische aanvallen met respectievelijke daling van mediane aanvalsfrequentie van 14.9%, 29.3% en 39.6%. Aanvalsvrijheid werd bereikt bij respectievelijk 0.8%, 5.1% en 3.8% van de onderzoekspopulatie. Er werden veel bijwerkingen gemeld in de groep die behandeld werd met everolimus, maar dit leidde zelden tot stoppen van de medicatie. Een post-hoc analyse toonde dat vergelijkbare effectiviteit werd gezien in een subgroep van jonge kinderen en adolescenten. Ook werd in deze analyse aangetoond dat het effect voortduurde na een jaar behandeling en dat everolimus goed verdragen werd op jonge leeftijd (Curatolo et al., 2018b). Er werd bovendien een retrospectieve observationele studie verricht om de veiligheid van behandeling met everolimus bij kinderen jonger dan twee jaar te evalueren (Krueger et al., 2018). Epilepsie was de meest voorkomende indicatie voor behandeling met everolimus bij de 45 kinderen die in deze studie worden beschreven (45%). De meeste bijwerkingen waren mild. Bij 20% van de kinderen waren de bijwerkingen aanleiding om de behandeling te staken, maar levensbedreigende bijwerkingen ten gevolge van everolimus werden niet gerapporteerd. Vooralsnog is er onvoldoende bewijs dat behandeling met everolimus een gunstig effect heeft op de cognitie en het gedrag. Studies naar het effect van everolimus op autisme bij TSC lieten geen verbetering zien, hoewel diermodellen hier wel hoop op gaven (Krueger et al., 2017, Overwater et al., 2019). Het is echter waarschijnlijk dat timing van behandeling hierbij veel zal uitmaken. Een mogelijk gunstig effect van behandeling bij kinderen die op zeer jonge leeftijd met everolimus worden behandeld moet verder worden onderzocht.

In het Nederlands zorgpad voor kinderen met TSC en moeilijk behandelbare epilepsie heeft het ketogeen dieet een plek in de behandeling en wordt toegepast vanaf het falen van twee anti-epileptica, indien epilepsiechirurgie geen optie is. Ook kan een nervus vagus stimulator

worden overwogen bij inacceptabele aanvalscntrole.

De laatste jaren komt in de spreekkamer steeds vaker de vraag naar voren of behandeling met cannabidiol effectief is. Eerder werd effectiviteit van epidyolex, een pure CBD olie, reeds aangetoond bij kinderen met Dravet syndroom en met het Lennox Gastaut syndroom. Recent werd effectiviteit aangetoond bij patiënten met TSC (Thiele et al., 2021). Deze RCT van 224 patiënten met TSC toonde dat behandeling van TSC-geassocieerde aanvallen met cannabidiol effectiever is dan een placebo, waarbij de aanvalsfrequentie daalde met 48,6% en 47,5% na behandeling met respectievelijk 25mg/kg/dag en 50mg/kg/dag CBD versus 26,5% daling bij patiënten die behandeld werden met een placebo. Bijwerkingen kwamen vooral voor bij de patiënten die behandeld werden met een hogere dosis CBD.

Conclusie

Epilepsie is een zeer veel voorkomend en bedreigend symptoom bij patiënten met TSC en een negatieve prognostische factor voor cognitie en gedrag. Klinische (MRI, EEG) en niet-klinische markers (moleculaire bevindingen, waaronder DNA-onderzoek) dragen in belangrijke mate bij aan herkennen van patiënten met een toegenomen risico op het vroege ontstaan van epilepsie. Adequate monitoring van patiënten met een hoog risico maakt vroegtijdige, zelfs pre-symptomatische, behandeling mogelijk. Vigabatrine is de eerste keuze bij kinderen onder de leeftijd van twee jaar. Bij moeilijk behandelbare epilepsie dient epilepsiechirurgie al vroeg overwogen te worden. Bij patiënten met moeilijk behandelbare epilepsie die niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie behoren ketogeen dieet, mTOR-remmers, nervus vagus stimulatie en CBD, naast reguliere anti-epileptica, tot de behandelingsmogelijkheden.

Referenties

Curatolo P, Franz DN, Lawson JA, et al. (2018a).

Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex: post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2(7):495-504

Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. (2018b)

Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018 Sep;22(5):738-748

French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. (2016) Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 2016, 29;388(10056):2153-2163

Friedman D, Bogner M, Parker-Menzer K, et al. (2013) Vigabatrin for partial-onset seizure treatment in patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav.* 27(1):118-20

Hulshof HM, Slot EMH, Lequin M, et al. (2021) EPISTOP consortium. Fetal Brain Magnetic Resonance Imaging Findings Predict Neurodevelopment in Children with Tuberous Sclerosis Complex. *J Pediatr.* 233:156-162.

Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, et al. (2021) EPISTOP Investigators. Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial. *Ann Neurol.* , 89(2):304-314

Krueger DA, Capal JK, Curatolo P, et al. (2018) Research Group. Short-term safety of mTOR inhibitors in infants and very young children with tuberous sclerosis complex (TSC): Multicentre clinical experience. *Eur J Paediatr Neurol.* 22(6):1066-1073

Krueger DA, Sadhwani A, Byars AW, et al (2017).

Everolimus for treatment of tuberous sclerosis complex-associated neuropsychiatric disorders. *Ann Clin Transl Neurol.* Nov 12;4(12):877-887.

Specchio N, Pepi C, de Palma L, et al (2021). Surgery for drug-resistant tuberous sclerosis complex-associated epilepsy: who, when, and what. *Epileptic Disord.* Feb 1;23(1):53-73.

Ogórek B, Hamieh L, Hulshof HM, et al., (2020) EPISTOP Consortium members, TSC2 pathogenic variants are predictive of severe clinical manifestations in TSC infants: results of the EPISTOP study. *Genet Med.* 22(9):1489-1497.

Overwater IE, Bindels-de Heus K, Rietman AB, et al.

(2015) Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to anti-epileptic drugs. *Epilepsia.* 56(8):1239-45

Overwater IE, Verhaar BJ, Lingsma HF, et al (2017).

Interdependence of clinical factors predicting cognition in children with tuberous sclerosis complex. *J Neurol.* Jan;264(1):161-167.

Overwater IE, Rietman AB, Mous SE, et al. (2019)

ENCORE Expertise Centre for Neurodevelopmental Disorders. A randomized controlled trial with everolimus for IQ and autism in tuberous sclerosis complex. *Neurology.* 9;93(2):e200-e209.

Proietti Onori M, Koene LMC, Schäfer CB, et al (2021).

RHEB/mTOR hyperactivity causes cortical malformations and epileptic seizures through increased axonal connectivity. *PLoS Biol.* 26;19(5):e3001279.

Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, et al. (2021) Add-on

Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial.; GWPCARE6 Study Group. *JAMA Neurol.* 1;78(3):285-292

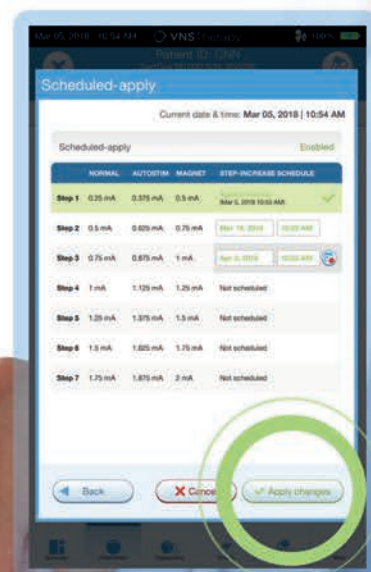
SENTIVA[®]

? Are your patients:

- > Concerned about visiting the hospital for appointments?
- > Missing dosing appointments?
- > Having difficulties with travel to appointments?

Consider **Scheduled Programming** with SenTiva to minimise appointments by safely programming a titration schedule in advance to deliver up to 7 titration steps.

Speak with your VNS Therapy representative to discover more.
www.vnstherapy.nl



LIVANOVA USA INC.,
 100 Cyberonics Boulevard
 Houston
 Texas 77058 USA

LIVANOVA BELGIUM NV
 Ikaroslaan 83
 1930 Zaventem
 Belgium

INTENDED USE / INDICATIONS:

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

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

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

Not approved in all geographies, consult your labelling.

Please refer to the VNS Therapy System Epilepsy Physician's Manual August 2020 OUS version for complete information on programming and diagnostics. VNS Therapy Physician's Manuals. LivaNova USA, Inc.; Houston, Texas.

©2020 LivaNova USA, Inc. a wholly-owned subsidiary of LivaNova PLC. All rights reserved. LivaNova[®], SenTiva[™], AspireSR[®] and VNS Therapy[®] are registered trademarks of LivaNova USA, Inc. IM-7600269-EPI

Intra-operatieve elektro-cortico-grafie bij tumongerelateerde epilepsie

Bij patiënten met een tumongerelateerde epilepsie kan een operatie overwogen worden met als doel de behandeling van refractaire epilepsie, de verbetering van de oncologische prognose of voor oncologische diagnostiek. Gegeven dat het epileptogene weefsel niet alleen in de tumor zit maar vaak juist ook daaromheen, is een patiënt-specifieke pre-operatieve planning essentieel voor deze operatie. Intra-operatieve elektro-cortico-grafie kan deze persoonlijke aanpak bieden door de hersenactiviteit direct op de cortex te meten¹.

Een epileptische aanval is één van de meest voorkomende presentaties van hersentumoren. Voor 30% tot 50% van de patiënten met hersentumoren is een insult zelfs de eerste manifestatie, 10% tot 30% ontwikkelt epilepsie in een later stadium (van Breemen et al., 2007). De behandeling van deze tumongerelateerde epilepsie is complex vanwege de twee verschillende ziektebeelden. Bij epilepsie geassocieerde laaggradige tumoren is het chirurgisch weghalen van de tumor een optie wanneer insulten persisteren ondanks farmacotherapie. Deze operatie zorgt voor aanvalsvrijheid in 67% tot 83% van de gevallen (Englot et al., 2012). Operaties van infiltratieve tumoren zijn vooral gericht op het verwijderen van tumorweefsel, waarmee aanvalsvrijheid gerealiseerd wordt in 77% van de patiënten met preoperatieve insulten (Chaichana et al., 2009). Dit percentage kan waarschijnlijk toenemen als de operatie niet alleen gericht is op het verbeteren van de oncologische prognose, maar ook op het behalen van aanvalsvrijheid, wat ook de kwaliteit van leven van de patiënt verbetert (Hamer & Hong, 2013).

Het identificeren en afgrenzen van de epileptogene gebieden is echter geen sinecure, gegeven dat deze gebieden ook in de peritumorale omgeving of zelfs centimeters van de tumor kan liggen (Yao et al., 2017). Bovendien kan het epileptogene gebied dichtbij functionele gebieden liggen, zoals de eloquente gebieden, wat de chirurgische bepaling van het te reseceren gebied bemoeilijkt.

Tumongerelateerde epilepsiechirurgie vraagt daarom om een patiënt specifieke aanpak, die geboden kan worden door intra-operatieve elektro-cortico-grafie (ECoG), waarbij

een grid van elektroden direct op de cortex geplaatst wordt (figuur 1). Op deze manier kan nauwkeurig de epileptische activiteit en daarmee het epileptogene weefsel worden gelokaliseerd (Yao et al., 2017).

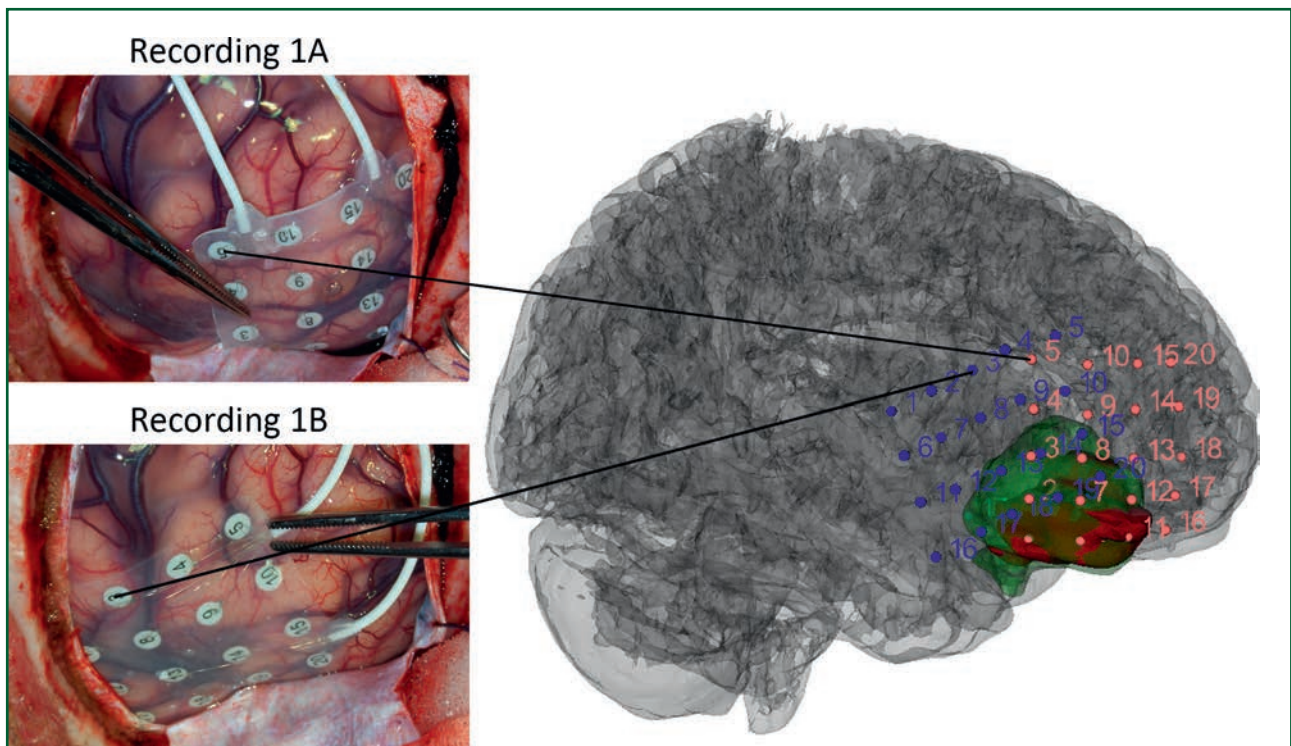
Tumongerelateerde epilepsiechirurgie

Het gebruik van ECoG bij tumongerelateerde epilepsie is niet onomstreden, ondanks studies die aantoonen dat aanvalsvrijheid vaker bereikt wordt als intra-operatieve ECoG gebruikt wordt (Yao et al., 2017). Andere studies pleiten ervoor dat het volledig weghalen van de tumor belangrijker is dan het gebruik van ECoG (Lee et al., 2019). Echter, er is een selectiebias voor deze laatste studies, omdat in veel centra ECoG alleen gebruikt wordt bij complexe casussen. Bovendien wordt ECoG vaak alleen ingezet wanneer de tumor dicht bij functionele gebieden ligt, wat mogelijk een complete resectie onhaalbaar maakt en daarmee de a priori kans op aanvalsvrijheid aanzienlijk verkleint. Het is aannemelijk dat de uitkomsten van ECoG bij tumongerelateerde epilepsiechirurgie kunnen verbeteren wanneer het ECoG-signaal van omliggend weefsel verder onderzocht wordt.

Epileptogene biomarkers rondom tumoren

Ondanks het feit dat patiënten met tumongerelateerde epilepsie na epilepsiechirurgie vaker aanvalsvrij zijn dan veel andere epilepsiepatiënten met een andere etiologie, is er nog ruimte voor verbetering. Interictale epileptiforme pieken zijn van oudsher dé biomarker voor het identificeren van epileptogeen weefsel met behulp van ECoG. Een meer recent onderzochte en meer specifieke biomarker zijn

¹ Onderzoek hiernaar wordt mogelijk gemaakt dankzij de ERC starting grant 803880.



Figuur 1 De grid met elektroden bedekt de cortex waaronder de tumor zich bevindt (rechts). De tumor (rood) en het geresecteerde gebied (groen) zijn ingetekend op basis van respectievelijk de preoperatieve *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) MRI en de postoperatieve T1 MRI. Links: Door de grid te verplaatsen kan het EEG van meerdere hersengebieden gemeten worden (*recording 1A en 1B*) [N.B. figuur uit van Klink et al. (2021)].

de high-frequency oscillations (HFO's) (Zijlmans et al., 2012). HFO's zijn oscillatoire events in het ECoG met meer dan vier oscillaties en een frequentie hoger dan 80 Hz. Het zijn elektrofyysiologische biomarkers van focale epilepsie, te categoriseren in ripples (80-250 Hz) en fast ripples (>250 Hz). Een recent retrospectief onderzoek bij 41 patiënten met een laaggradige tumor (\leq World Health Organization graad II) toont aan dat fast ripples vaker voorkomen in tumor en peritumoraal weefsel in vergelijking met omliggend weefsel (van Klink et al., 2021). De aanwezigheid van fast ripples buiten het resectie-gebied is bovendien gerelateerd aan het optreden van postoperatieve insulsten. Het onderzoek toont ook aan dat het ECoG-signaal van en rondom tumoren er anders uitziet dan van omliggend weefsel. Of intra-operatieve ECoG ook gebruikt kan worden om tumorweefsel te identificeren, is daarom een interessante en relevante onderzoeksrichting.

Lokaliseren van tumorweefsel

In de afgelopen jaren zijn de verschillen tussen de signalen van tumoraal, peritumoraal en normaal hersenweefsel onderzocht. Daarbij werd onder meer vastgesteld dat de frequentie-inhoud van ECoG-signalen uit tumorale en peritumorale gebieden significant verschilde bij de transitie van waak naar slaap (Ghinda et al., 2021). Uit operaties die in het Universitair Medisch Centrum Utrecht werden gedaan blijkt ook dat hersengebieden met epileptiforme

afwijkingen soms tumorcellen bevatten, terwijl er macroscopisch geen tumorweefsel zichtbaar was. Dit laat zien dat ECoG wellicht gebruikt kan worden om tumoraal weefsel te traceren. Een pilotstudie toonde aan dat de frequentie waarin ripples voorkomen gerelateerd is aan neuroinflammatoire markers zoals T-cel infiltratie (Sun et al., 2021). ECoG kan in de toekomst dus wellicht ook gebruikt worden om tumoraal weefsel en tumormarkers als inflammatie te traceren. Het is dan ook waarschijnlijk dat, ondanks het feit dat een operatie neuro-oncologische en epileptische doeleinden kan hebben, meer multidisciplinair onderzoek naar de mechanismes die leiden tot tumor-gerelateerde epilepsie kan bijdragen aan inzichten over tumorgenese en epileptogenese.

Toekomstige ontwikkelingen

ECoG heeft potentie voor een patiënt specifieke aanpak bij tumorerelateerde epilepsiechirurgie. Meer onderzoek naar de ECoG-signalen zal leiden tot een steeds betere afgrenzing van het epileptogene gebied. Mogelijk kan ECoG ook bijdragen aan het afgrenzen van de tumor en helpen in het onderzoek naar inflammatoire markers rondom tumoren. De nauwkeurigheid van afgrenzing wordt mogelijk nog beter met het gebruik van hoge-resolutie ECoG. Naast de analyse van de signalen gemeten met ECoG, kan ECoG ook onderliggende verbindingen tussen de hersengebieden onder de elektroden blootleggen met

behulp van *single pulse electrical stimulation* (SPES). Momenteel wordt SPES alleen preoperatief uitgevoerd vanwege de tijdsduur van de procedure. Wellicht dat onderzoek naar een verkort protocol, SPES geschikt kan maken voor intra-operatief gebruik. De metingen van SPES kunnen ook gekoppeld worden aan een wiskundig model dat de verbanden tussen populaties van neuronen beschrijft (Hebbink et al., 2020). In de toekomst kunnen deze modellen inzicht geven in het patiënt specifieke epileptogene netwerk en wellicht verklaren waarom bepaalde tumoren wel tot insulden leiden en andere niet. Een dergelijk model zou dan zelfs een patiënt specifieke aanbeveling kunnen genereren over het te reseceren gebied voor aanvalsvrijheid.

Conclusie

ECoG heeft zeker de potentie om de uitkomst van tumorgerelateerde epilepsiechirurgie te verbeteren en biedt een gepersonaliseerde behandeling aan patiënten met hersentumoren.

Referenties

Chaichana, KL, Parker, SL, Olivi, A, et al. (2009) Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. *Journal of Neurosurgery* 111:282–292.

Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, et al. (2012) Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia* 53:51–57.

Ghinda DC, Lambert, B, Lu J, et al. (2020) Scale-Free Analysis of Intraoperative ECoG During Awake

Craniotomy for Glioma. *Frontiers in Oncology* 10:1.

Hamer HM, Hong SB (2013) Is an epilepsy presurgical evaluation necessary for mid-grade and high-grade brain tumors presenting with seizures? *Epilepsia* 54:56–60.

Hebbink J, Huiskamp G, van Gils SA, et al. (2020) Pathological responses to single-pulse electrical stimuli in epilepsy: The role of feedforward inhibition. *European Journal of Neuroscience* 51:1122–1136.

Lee C., Jeong W, Chung CK (2019) Clinical Relevance of Interictal Spikes in Tumor-Related Epilepsy: An Electrographic Study. *Journal of Epilepsy Research* 9:126.

Rosenow F, Menzler K (2013) Invasive EEG studies in tumor-related epilepsy: When are they indicated and with what kind of electrodes? *Epilepsia* 54:61–65.

Sun D, van Klink NEC, Bongaarts A, et al. (2021) High frequency oscillations associate with neuroinflammation in low-grade epilepsy associated tumors. *Clinical Neurophysiology*; doi: 10.1016/J.CLINPH.2021.08.025

van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ (2007) Epilepsy in patients with brain tumors: epidemiology, mechanisms, and management. *The Lancet Neurology* 6:421–430.

van Klink NEC, Zweiphenning WJEM, Ferrier CH, et al. (2021) Can we use intraoperative high-frequency oscillations to guide tumor-related epilepsy surgery? *Epilepsia* 62:997–1004.

Yao PS, Zheng SF, Wang F, et al. (2017) Surgery guided with intraoperative electrocorticography in patients with low-grade glioma and refractory seizures. *Journal of Neurosurgery* 128:840–845.

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op
www.epilepsieliga.nl

Door: Michel Hu ^{1,2}, Kim Rijkers ^{3,4}, Jim Dings ^{3,4}, Olaf Schijns ^{3,4}, Arn van den Maagdenberg ^{1,2}, Regina Luttge⁵, Govert Hoogland (g.hoogland@maastrichtuniversity.nl) ^{3,4}, Jean-Philippe Frimat (j.p.m.s.frimat@lumc.nl) ^{1,2,3,5}
¹Humane Genetica en ²Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum; ³Neurochirurgie, School for Mental Health and Neuroscience en ⁴Academisch Centrum voor Epileptologie, MUMC+; ⁵Neuro-Nanoscale Engineering, Mechanical Engineering/Microsystems, Institute for Complex Molecular systems, Technische Universiteit Eindhoven

Netwerkactiviteit in een gekweekt hersenbiopt: Hoe analyseer je dat?

Analyse van grote hoeveelheden data om daarmee verbanden te kunnen leggen, bijvoorbeeld verbanden binnen een netwerk van neuronen, is door recente technische ontwikkelingen (snellere computers, ontwikkeling van algoritmen, etc.) toegankelijker geworden voor onderzoekers. Onderstaande beschrijft een systeem voor de acquisitie en analyse van netwerkactiviteit in een gekweekt hersenbiopt.

Big data

Het verzamelen van steeds grotere hoeveelheden digitale data neemt snel toe, bijvoorbeeld omdat de opslag van gegevens de afgelopen jaren steeds goedkoper is geworden. Neurofysiologische signaalmetingen aan mensen, dieren en *in vitro* hersenplakjes resulteren door de hoge spatiële en temporele resolutie –afhankelijk van de duur van de signalen– al snel in vele gigabytes aan data.

Hierdoor is er in toenemende mate behoefte aan snelle en efficiënte verwerking van zulke data (Amado et al., 2018). Voor preklinisch onderzoek bestaan echter nauwelijks protocollen om grote hoeveelheden elektrofysiologische data op een systematische wijze te analyseren op netwerkverbanden. Voor een deel komt dit doordat de methoden in wetenschappelijke publicaties onvolledig of niet duidelijk zijn gepubliceerd. De ontwikkeling van een gebruiksvriendelijk systeem waarmee op een gestandaardiseerde wijze grote hoeveelheden elektrofysiologische data kunnen worden verwerkt is van belang voor preklinisch epilepsieonderzoek.

Alternatief voor dierexperimenteel onderzoek

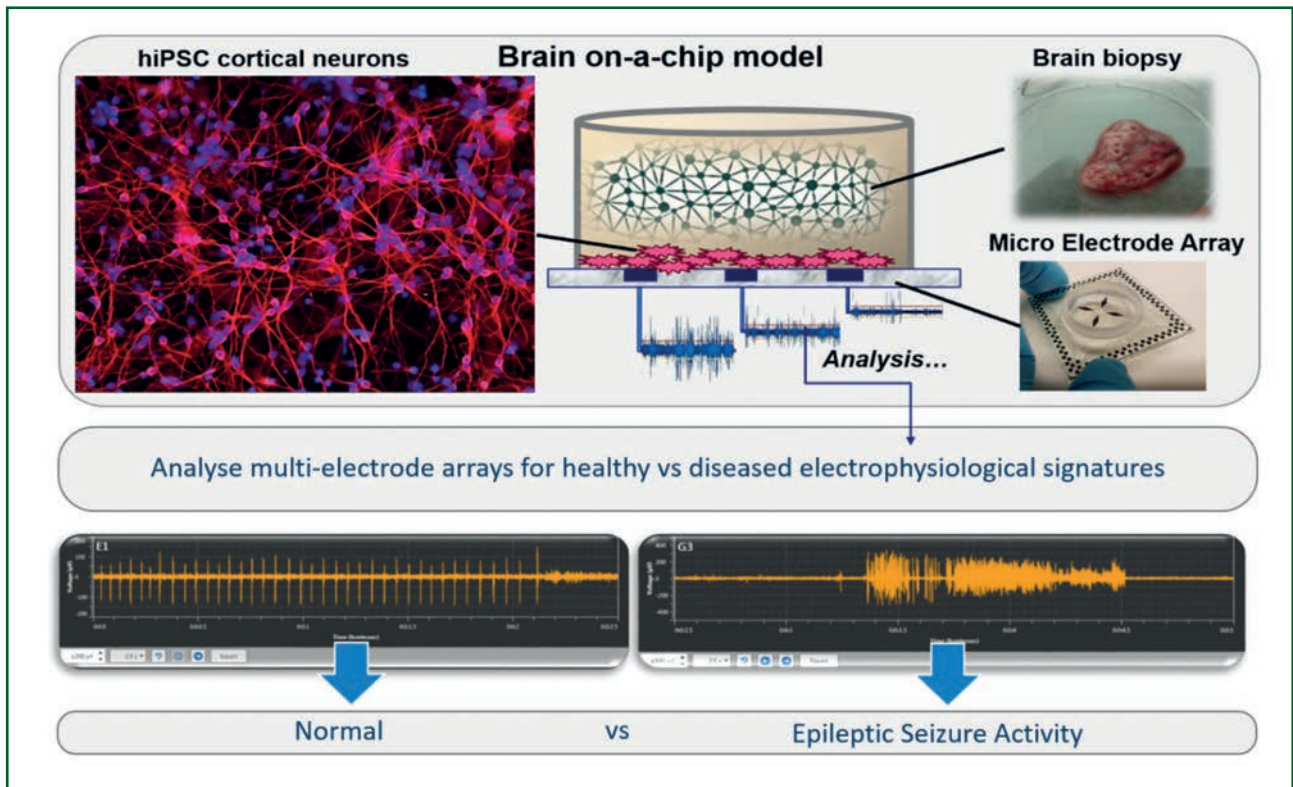
Preklinisch epilepsieonderzoek maakt traditioneel gebruik van proefdiermodellen. Echter, door een toenemend maatschappelijk debat over de noodzaak van het gebruik van proefdieren voor medisch onderzoek is er steeds meer belangstelling voor de ontwikkeling van alternatieve modellen. Voorbeelden daarvan zijn het gebruik van stamcellen van mensen (met name *human induced pluripotent stem cells*; hiPSC) en het kweken van organen (Takahashi & Yamanaka, 2006; Hubrecht & Carter, 2019). Een tweede reden om niet-dierlijke modellen te ontwikkelen is dat ongeveer

90% van het onderzoek naar nieuwe geneesmiddelen in de klinische trial fase faalt, terwijl resultaten uit voorafgaand dierexperimenteel onderzoek juist de aanleiding waren voor een trial (Akhtar, 2015). Een voorwaarde voor de nieuwe modellen is daarom dat ze een betere externe validiteit hebben dan de bestaande modellen.

De hiPSC cellen kunnen op verschillende manieren worden verkregen. Cellen van een patiënt, bijvoorbeeld uit een huidbiopt, kunnen in het lab worden omgezet naar hiPSCs, die daarna in vrijwel elk weefselspecifiek celtype kunnen worden gedifferentieerd, gekweekt en bestudeerd. Bij een eventuele genetische oorzaak van een aandoening kan dan worden onderzocht wat het effect van de genmutatie is op het functioneren van weefselspecifieke cellen. Door gedifferentieerde weefselspecifieke cellen onder speciale kweekomstandigheden in een externe 3D-structuur te kweken, kan zelfs een orgaan worden nagebootst. Hoewel veel van deze modellen zich nog in de ontwikkel-/validatie fase bevinden, kunnen ze op langetermijn mogelijk bijdragen aan het efficiënt *ex vivo* testen van een patiëntspecifieke behandeling. In Nederland bestaan verschillende consortia, zoals het *human organ and disease model technologies* (hDMT; <https://www.hdmt.technology>) en het *Netherlands organ-on-a-chip initiative* (NOCI; <https://noci-organ-on-chip.nl/>), waarin wetenschappers van verschillende disciplines met elkaar samenwerken om de *in vitro* ontwikkeling van verschillende organen mogelijk te maken.

Brain-on-a-chip

In een samenwerking tussen de Technische Universiteit Eindhoven en het Maastricht en Leids Universitair



Figuur 1 Meetsysteem (*brain-on-a-chip*) voor de acquisitie van elektrofyysiologische activiteit uit een gekweekt hersenbiopt. Het systeem is opgebouwd uit:

1. Een chip, een dun schijfje waarop 120 elektroden zijn aangebracht (*micro/multi-electrode array, MEA*).
2. Een laag humane neuronen, gekweekt op de chip (*hiPSC cortical neurons*).
3. Een humaan hersenbiopt van ongeveer 0,15 mm³.

Medisch Centrum wordt een *in vitro* epilepsiemodel ontwikkeld¹, het zogenaamde *brain-on-a-chip* (figuur 1). Hierbij wordt een menselijk neocortex biopt (verkregen tijdens de chirurgische behandeling van epilepsie) geplaatst op een laagje gekweekte neuronen (verkregen door hiPSCs zo te differentiëren dat zij neuronen vormen), die gekweekt zijn op een plaatje met elektroden (*multi-electrode array of MEA*). Een MEA is een veelgebruikte chip waarmee met een hoge spatiële resolutie elektrofyysiologische activiteit in een *in vitro* opstelling kan worden gemeten (Bradley et al., 2018). Door de hoge spatiële resolutie in combinatie met een hoge *sampling* frequentie en de duur van de opname wordt in korte tijd veel data verzameld (ongeveer één GB per minuut). Om deze grote hoeveelheid data snel en gestandaardiseerd te verwerken, werd een softwareprogramma ontwikkeld (MEAtoolbox, <https://github.com/mhyhu/Toolbox>). Hiermee kan via een semi-geautomatiseerd proces de elektrofyysiologische activiteit in tijd en plaats worden geanalyseerd.

Elektrofyysiologische activiteit kan middels een MEA interface worden opgenomen met een *sampling* frequentie van 20 Hz. Tussen de metingen wordt de *brain-on-a-chip*

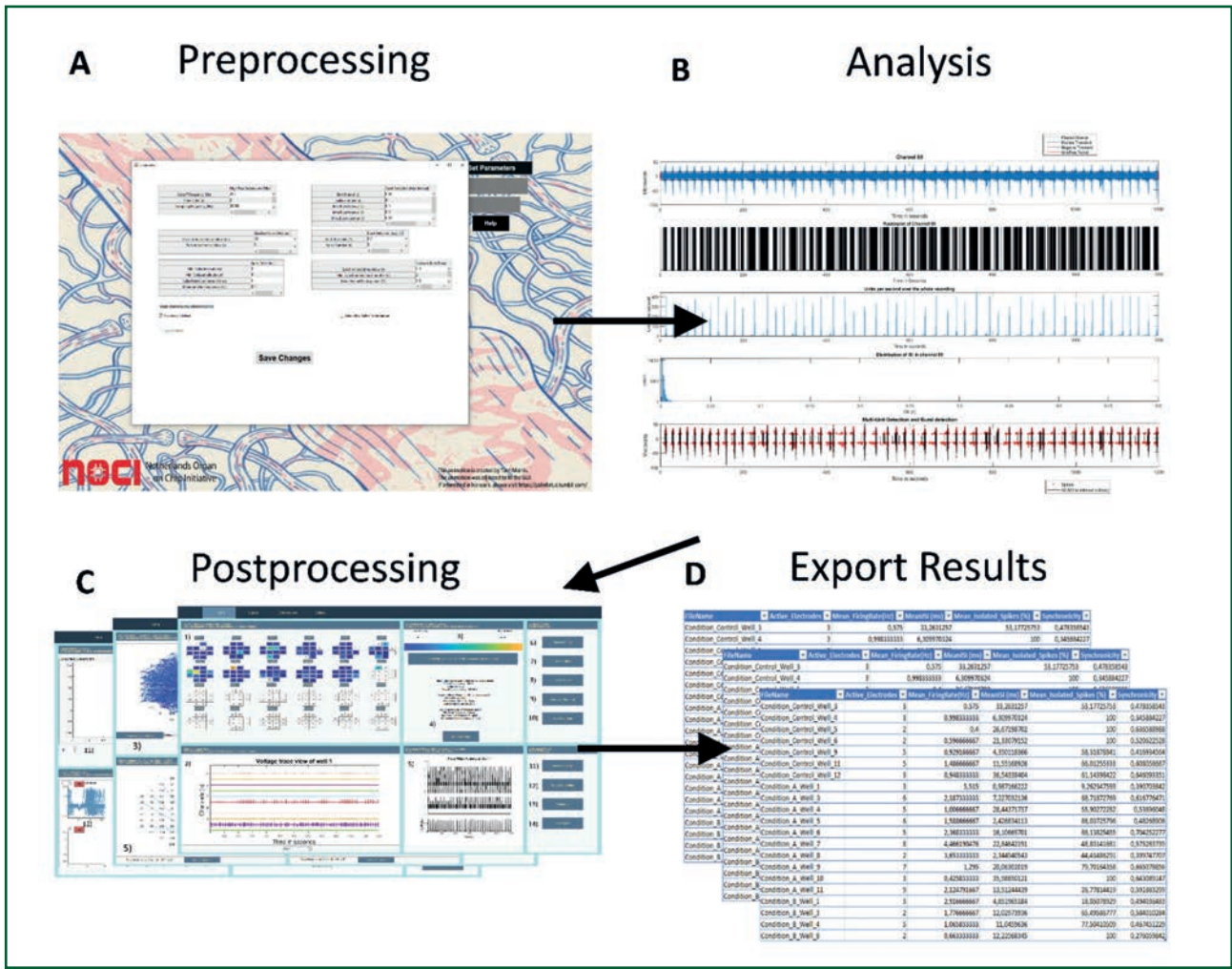
bewaard in een kweekmedium en in een incubator op 37°C gehouden.

MEAtoolbox

De MEAtoolbox (figuur 2A) is ontworpen om in de elektrofyysiologische activiteit *spikes*, *bursts* en *network bursts* te detecteren. Daarnaast is het mogelijk hiermee een analyse van functionele connectiviteit en *spike sorting* uit te voeren. Alle analysemogelijkheden zijn via een *graphical user interface (GUI)* overzichtelijk en intuïtief te gebruiken (figuur 2B), waardoor MEA-data vrijwel direct kunnen worden geanalyseerd. Nadat de signalen zijn geanalyseerd, opent een GUI waarin de gebruiker een controle en eventueel correcties kan uitvoeren (figuur 2C). Ten slotte kunnen de resultaten naar een Excel-bestand worden geëxporteerd (figuur 2D). In deze file worden twintig karakteristieken, waaronder *firing rate*, *burst number and duration*, *inter-spike intervals*, *inter-burst intervals*, *network activity*, opgeslagen.

De eerste experimenten waarin de MEAtoolbox is gebruikt voor de analyse van een *brain-on-a-chip* zoals hierboven beschreven, laten zien dat het hersenbiopt tot zes dagen na het begin van de meting epileptiforme activiteit vertoonde.

¹ Dit werk is financieel mede mogelijk gemaakt door NOCI (NWO subsidie 024.003.001) en ZonMW OffRoad (subsidie 40-08125-98-160).



Figuur 2 Verwerking van elektrofyysiologische activiteit afkomstig van het **brain-on-a-chip** systeem. De **sampling** frequentie van 20 Hz en 120 elektroden leidt tot acquisitie van data van ongeveer één GB per min. De MEAtoolbox is een vrij verkrijgbaar programma (<https://github.com/mhyhu/Toolbox>), waarbij de gebruiker de mogelijkheid heeft de elektrofyysiologische activiteit verkregen met de MEA deels geautomatiseerd te verwerken. Hierbij wordt de data achtereenvolgens voorbereid (A), geautomatiseerd geanalyseerd (B), visueel gecontroleerd en eventueel handmatig gecorrigeerd (C) en tenslotte geëxporteerd naar een Excel-bestand (D).

Zo werd een toename in *fire rate*, *burst rate*, *burst duration*, *coefficient of variation of inter-spike interval* en *network burst durations rate* en een afname van *isolated spikes* en *inter-spike intervals* gemeten, vergelijkbaar met observaties uit een eerdere studie (Bradley et al., 2018). Als controle diende een chip met daarop de neuronale cellaag zonder het hersenbiopt. Het testen van een gezond hersenbiopt bleek niet haalbaar.

Conclusie

De ontwikkelde MEAtoolbox is vrij verkrijgbaar, eenvoudig in gebruik en in staat epileptiforme eigenschappen in een humaan hersenbiopt te detecteren. Daarmee draagt het bij aan standaardisering en een efficiënte verwerking van de grote hoeveelheid data die via een MEA wordt verzameld. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of de algoritmen ook epileptiforme activiteit bij herhaling in dit en in andere modellen kunnen detecteren. Mogelijk is verdere verfijning van de algoritmen nodig om de specificiteit en

sensitiviteit van detectie van epileptiforme activiteit te verbeteren.

Referenties

Akhtar A. (2015) The flaws and human harms of animal experimentation. *Camb Q Health Ethics* 24(4):407–419.
 Amado A, Cortez P, Rita P, Moro S. et al. (2018) Research trends on big data in marketing: A text mining and topic modeling based literature analysis. *Eur Res Manag Bus Econ* 24:1–7.
 Bradley JA, Luithardt HH, Metea MR, Strock CJ et al. (2018) In vitro screening for seizure liability using microelectrode array technology. *Toxicol Sci* 163:240–253.
 Hubrecht RC, Carter E. (2019) The 3Rs and humane experimental technique: Implementing change. *Animals (Basel)* 2019;9(10):754.
 Takahashi K, Yamanaka, S. (2006) Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 26:663–676.

Epilepsiechirurgie: psychiatrische ontwikkelingsproblemen bij kinderen

Aan de hand van een tweetal cases wordt het voorkomen van psychiatrische ontwikkelingsproblemen bij kinderen met epilepsie besproken, en de veranderingen hierin na epilepsiechirurgie. Ook wordt een relatie gelegd met de preoperatieve psychiatrische problematiek van het kind. De cases illustreren het belang om in het epilepsiechirurgietraject, naast de algehele ontwikkeling, ook de (psychiatrische) risicofactoren in kaart te brengen en te begeleiden.

Classificatie van epilepsie is van groot belang om de beste behandeling te kiezen. De kans dat een focale epilepsie, met een onderliggend structurele laesie of een genetische en metabole stoornis, vanzelf overgaat is zeer klein. Het vroegtijdig evalueren van de mogelijkheid van epilepsiechirurgie heeft in eerste instantie de voorkeur. Naast uitgebreide bronlokalisatie van de epilepsie, wordt de (psychiatrische) ontwikkeling van het kind geëvalueerd en wordt een inschatting gemaakt van de belastbaarheid van het kind en de draagkracht van het gezin. Zowel kind als ouders worden multidisciplinair begeleid. De eventuele aanwezigheid van een psychiatrische co-morbiditeit moet meegenomen worden in deze pre-, en ook postoperatieve, evaluatie van het epilepsiechirurgietraject.

Casus 1

Een meisje, deel van een eeneiige tweeling krijgt haar eerste aanval op driejarige leeftijd. De aanval treedt op als het kind een oorontsteking heeft en een temperatuur van 38,3 graden. Zij reageert niet op aanspreken en heeft gedurende twintig minuten ritmische trekkingen in rechterarm en been, met weggedraaide ogen, speekselvloed en tongbeet. De diagnose koortsstuip wordt gesteld. In de familie komen geen epilepsie of koortsstuipen voor. Na deze aanval geeft zij meerdere keren per dag aan dat zij gedurende één minuut buikpijn heeft, waarbij zij stopt met handelen. Daarnaast is zij misselijk en heeft braakneigingen. De bevindingen van het neurologische onderzoek zijn niet afwijkend. Onder verdenking van een focale epilepsie wordt elders een EEG na slaap-deprivatie gedaan, dat een normaal achtergrondpatroon laat zien en trage activiteit links temporaal.

Omdat de diagnose epilepsie niet bevestigd kan worden, wordt zij naar Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) in Zwolle verwezen. Een 24-uurs video-EEG toont

interictale epileptiforme activiteit links frontolateraal en temporaal links. Ook wordt een epileptische aanval geregistreerd uitgaande van links (laag) achter- en midden temporaal. Er wordt gestart met carbamazepine. De vele en soms langdurige aanvallen persisteren. Beeldvormend onderzoek (MRI) van de hersenen laat een aankleurende laesie zien, verdacht voor een ganglioglioom. Vanwege de hoge aanvalsfrequentie en verwachte gunstige prognose van epilepsiechirurgie, volgt in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) op driejarige leeftijd een laesionectomie links temporaal. Het corticale EEG-onderzoek peroperatief toont geen mesiotemporale betrokkenheid. De diagnose desmoplastisch infantiel ganglioglioom graad I, wordt door middel van pathologisch onderzoek bevestigd. De postoperatieve MRI van de hersenen laat een resectieholte en gliose links temporaal zien. Postoperatief is en blijft zij aanvalsvrij en de anti-epileptica worden in één jaar afgebouwd.

Veranderend beeld

Een jaar na de operatie krijgt patiënte aanvalsgewijze korte momenten van buikpijn, ruikt vieze geur, houdt de hand voor haar mond, heeft verstrakte kaken en slikt herhaaldelijk. Ook heeft zij grote bange ogen en een rood gelaat. Ze kan geen antwoord geven op vragen. Er worden soms focale motorische verschijnselen in de rechter lichaamshelft waargenomen. Het resultaat van een 24-uurs video-EEG toont een recidief van de epileptische aanvallen vanuit de regio links temporaal. De MRI van de hersenen laat nu een afwijkende signaalintensiteit en volumeverlies van de hippocampus zien, passend bij mesiotemporale sclerose links temporaal. Er is geen aanwijzing voor een recidief ganglioglioom. Een mesiotemporale resectie (hippocampus) volgt op ruim zesjarige leeftijd. De aanvallen die na enkele maanden terugkeren worden

bestreden door uitgebreide aanpassing van de medicatie. De presentatie van de aanvallen in de spreekkamer verandert en is duidelijk anders dan voorheen. Ze valt stil, smakt, heeft een droevige blik en reageert niet op de omgeving. Zij meldt achteraf dat de geursensaties wisselend aanwezig zijn. Bij het andere type aanval, probeert zij te gaan staan, ervaart ze minder kracht in haar benen en laat een breed-basisch looppatroon zien, waarbij zij half door haar benen zakt. Tijdens het video-EEG onderzoek dat met spoed wordt gedaan heeft zij zeventien van dergelijke aanvallen zonder dat er ictale epileptiforme afwijkingen in het EEG voorkomen. De diagnose Psychogene Niet Epileptische Aanvallen (PNEA) wordt gesteld, naast de bekende diagnose epilepsie.

Ontwikkeling kind

Aanvankelijk is haar vroege ontwikkeling op niveau, zij spreekt de eerste woordjes bij tien maanden en gaat los lopen bij vijftien maanden. Preoperatief intelligentie onderzoek toont bij een kleutertest gemiddelde tot bovengemiddelde prestaties, met postoperatief vergelijkbare resultaten. Wel zijn er postoperatief gedragsproblemen, zich uitend in boosheid en opstandig gedrag, waarvoor speltherapie wordt gestart. In retrospect, worden wel bijzonderheden gezien qua emotiebeleving, omgaan met veranderingen en aangaan van nieuwe situaties. Pre- en postoperatief intelligentie onderzoek rondom de tweede operatie (op zesjarige leeftijd) bevestigen deze resultaten. Echter, na de tweede operatie krijgt ze steeds meer en gevarieerdere tics. Qua gedrag is ze verlegen en zijn er problemen in de sociale interactie. Wederom wordt speltherapie ingezet met voldoende effect.

Herhalingsonderzoek in verband met PNEA en tics (ze is dan inmiddels ruim negen jaar) laat weer gemiddelde resultaten zien, conform schoolresultaten en voldoende ontwikkeling ten opzichte van eerder onderzoek. Anamnestic zijn er meerdere gedragsbijzonderheden. Ze heeft moeite met overgangsmomenten en heeft veel behoefte aan duidelijkheid, regels en structuur. Ook vallen problemen op in de sociale context qua taal. Haar PNEA lijkt te ontstaan op overgangsmomenten of onduidelijkheid, evenals haar tics. Er ontstaat een verdenking op een (lichte vorm van een) Autisme Spectrum Stoornis. Diagnostiek en multidisciplinaire begeleiding van de PNEA door de psycholoog, psychomotore therapeut en speltherapeut van SEIN is inmiddels afgerond. Ze is verwezen naar de kinderpsychiater voor diagnostiek en begeleiding van haar Autisme Spectrum Stoornis en tics, wat hopelijk ook een gunstig effect op de PNEA zal hebben.

Casus 2

De tweede casus is een tiener, bekend met het attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) syndroom en een stoornis in het autisme spectrum. De familieanamnese voor epilepsie is negatief. Op tweeëneenhalfjarige leeftijd is zij van de trap gevallen, op de stenen vloer. Toen zij drie jaar was had zij haar eerste aanval. De aanval begint met het ruiken van een geur. Zij ziet een gekleurde bol, beginnend boven, steeds dichterbij komend en verspreidend, tot zij deze met beide ogen ziet. Dit fenomeen is altijd hetzelfde, meerdere keren per dag, enkele seconde durend, zonder hoofdpijnklasten. Aanvankelijk wordt dit geduid als migraine, maar vanwege een toenemende dagelijkse aanvalsfrequentie, verwijst de kinderarts haar op vijftienjarige



Figuur 1 Het EEG gemeten tijdens een video-EEG onderzoek weergegeven ten opzichte van de gemiddelde referentie (AVG), plus het ECG, de ademhaling (oz, lz, i1 en i2 ten opzichte van AVG) en het EMG. Vanaf de marker 'Seizure' begint de epileptiforme activiteit rechts occipitaal/parieto-occipitaal.

leeftijd naar SEIN. De verdenking op een focale epilepsie wordt bij SEIN bevestigd door middel van een 24-uurs video-EEG, dat interictaal epileptiforme afwijkingen rechts achter temporaal-parieto-occipitaal laat zien en aanvallen (ictaal) beginnend rechts occipitaal/parieto-occipitaal (figuur 1).

Onderzoeken

Het resultaat van neurologisch, oogheelkundig en gezichtsveldonderzoek is normaal. De 3T-MRI van de hersenen toont gliose rechts parieto-temporaal met ter plaatse weefselverlies, waarschijnlijk ten gevolge van het doorgemaakte hoofdtrauma. Er wordt gestart met carbamazepine. Maar vanwege persistenten van dagelijkse aanvallen wordt lamotrigine toegevoegd, helaas met onvoldoende effect. De mogelijkheid van epilepsiechirurgie wordt geëvalueerd. Positron Emissie Tomografie (PET) toont een hypometabolisme rechts parieto-occipitaal. Onderzoek met een elektrodengrid dat enkele dagen onder de schedel geplaatst wordt voor onderzoek naar de locatie van de epilepsiehaard bevestigt het rechts parieto-occipitale begin van de epileptische aanvallen. Een succesvolle resectie volgt op de leeftijd van achttien jaar. Patiënte blijft aanvalsvrij en na zes maanden wordt gestart met een langzame afbouw van de medicatie.

Ontwikkeling kind

De vroege ontwikkeling verloopt naar tevredenheid. Zij behaalt op het speciaal onderwijs, waar ze vanwege haar ADHD en Autisme Spectrum Stoornis terecht kwam, haar VMBO-TL diploma.

De preoperatief neuropsychologische evaluatie toont een cognitief profiel passend bij haar schoolniveau en eerder gestelde diagnose. Wel is er een verhoogde psychische lijdensdruk, waaronder angst en somberheid, waarvoor uitgebreide begeleiding wordt verzorgd door SEIN. Ondanks de succesvolle epilepsiechirurgie, gaat het aanvankelijk helemaal niet goed met patiënte. Zij heeft aanvalsgewijze visuele verschijnselen, maar met een andere presentatie dan voor de operatie. Ook een enkele keer heeft zij trillingen over het gehele lichaam, wat niet geduid wordt als epilepsie. Postoperatief toont perimetrisch oogheelkundig onderzoek, zoals te verwachten, een defect van het onderkwadrant links voor beide ogen. Een herhaling van het 24-uurs video-EEG toont geen epileptiforme afwijkingen. De postoperatieve neuropsychologische evaluatie toont resultaten conform preoperatief onderzoek. Na de operatie start zij met een mbo-opleiding niveau 3, maar zij doubleert het eerste jaar, ondanks extra begeleiding. De psychische lijdensdruk is hoger dan preoperatief. De angst, en de depressieve en vermoeidheidsklachten blijven lange tijd voortbestaan. Ondanks voldoende cognitieve vermogens lukt het haar

nog niet om een opleiding goed af te ronden danwel een baan te vinden. Haar behandeling richt zich nu op acceptatie van beperkingen en omgaan met autisme.

Achtergrond

Voor kinderen met therapieresistente focale epilepsie is epilepsiechirurgie de meest effectieve en veilige behandeling. Na zorgvuldige selectie biedt epilepsiechirurgie de meeste kans op aanvalsvrijheid (Baud et al., 2018). In Europa wordt epilepsiechirurgie bij kinderen, sinds de start veertig jaar geleden, op een jongere leeftijd en na kortere duur van de epilepsie toegepast en met steeds groter succes. De kans op aanvalsvrijheid is nu ca. 70%. De inclusiecriteria zijn verruimd en ook worden steeds gecompliceerdere operaties verricht in gespecialiseerde centra (Baud et al., 2018). Tegenwoordig is het advies bij een focale epilepsie, zeker bij een structurele focale afwijking, om altijd de mogelijkheden van epilepsiechirurgie te evalueren, of te verwijzen naar een daarin gespecialiseerd (epilepsie)centrum en dit zo vroegtijdig mogelijk te doen (Braun et al., 2020).

Het is al langer bekend dat het langdurig bestaan van een actieve epilepsie bij kinderen invloed heeft op de cognitieve ontwikkeling (van Ittersson et al., 2014). Steeds meer onderzoeken tonen aan dat epilepsie, ontstaan op de vroege kinderleeftijd, een grote invloed heeft op de ontwikkeling, naast het gebruik van (de vaak combinaties) van anti-epileptica (Reilly et al, 2019a). Nederlands onderzoek laat zien dat bij succesvolle epilepsiechirurgie, na afbouwen en geheel staken van deze anti-epileptica, het postoperatieve IQ en de ontwikkeling verbetert. Dit effect is groter als er meerdere anti-epileptica werden gebruikt (Boshuisen et al., 2015).

Postoperatieve depressie en angst

Psychiatrische co-morbiditeit in de voorgeschiedenis is bij volwassenen na epilepsiechirurgie de belangrijkste risicofactor voor het krijgen van postoperatieve depressie en angst (Fasano & Kanner, 2019). Over kinderen is minder informatie bekend. De ontwikkeling van kinderen met epilepsie wordt ook beïnvloed door de vaak voorkomende co-morbiditeit, zoals autisme en ADHD (Lin et al., 2012). Autisme is bij ca. 30% van de kinderen met epilepsie aanwezig, met name als er ook cognitieve stoornissen zijn (Tuchman et al., 2010). Dit is niet gekoppeld aan specifieke epilepsiesyndromen (Lin et al., 2012). Bij kinderen met epilepsie komen ook ADHD-kenmerken in hoge mate voor, tot ca 70% (Williams et al., 2016), evenals depressie (8%) en angststoornissen (17%) (Russ et al., 2012). Deze vormen van co-morbiditeit zijn niet altijd bekend bij het begin van de epilepsie, zeker niet als de epilepsie op heel jonge leeftijd ontstaat. Bij de prechirurgische screening in

SEIN wordt behalve de algehele en cognitieve ontwikkeling, ook uitgebreid het psychologisch en psychiatrisch functioneren alsook de draagkracht van het steunsysteem geëvalueerd. Deze onderzoeken worden herhaald na de operatie. McLellan et al. (2005) toonden bij kinderen met een temporaalkwabepilepsie een hoge mate van co-morbiditeit aan, vaak ADHD en een autisme spectrum stoornis, die in gelijke mate aanwezig blijft na de operatie. Er zijn enige aanwijzingen dat het emotioneel functioneren en gedrag verbetert na epilepsiechirurgie, maar dit is met name gebaseerd op vragenlijsten ingevuld door de ouders en kon niet worden bevestigd in de studies die klinische diagnoses rapporteerden (Reilly et al., 2019b).

De kwaliteit van leven verbetert na epilepsiechirurgie, met name bij aanvalsvrijheid, maar psychiatrische co-morbiditeit zoals depressie- en angstklachten blijven bestaan (Tavares et al., 2015). Het gebruik van anti-epileptica lijkt geen invloed te hebben op deze vormen van co-morbiditeit. In enkele gevallen ontstaat na de operatie psychiatrische co-morbiditeit. Het is mogelijk dat de epilepsie en de anti-epileptica, deze psychiatrische co-morbiditeit eerder maskeerde, of dat met het ouder worden de psychiatrische diagnose duidelijker wordt (Reilly et al., 2019b). Duidelijke risicofactoren voor het ontwikkelen van psychiatrische co-morbiditeit zijn nu niet aan te wijzen. Goede studies die na epilepsiechirurgie de psychiatrische co-morbiditeit evalueren, samen met de verandering van de anti-epileptica (Reilly et al., 2019b), ontbreken. Ook een genetische kwetsbaarheid voor deze psychiatrische co-morbiditeit moet in de beoordeling betrokken worden.

Beschouwing

Terug naar onze patiënten. In de algemene bevolking komen psychiatrische stoornissen op kinderleeftijd regelmatig voor, en deze nemen toe met de leeftijd. Een Engelse epidemiologische studie toonde aan dat 2% tot 4% van de vierjarigen een psychiatrische stoornis heeft, toenemend tot 16,9% van de zeventien tot negentienjarigen (Reilly et al., 2019b). Deze prevalentie is zoals eerder genoemd, verhoogd bij kinderen met epilepsie. Bij onze eerste patiënte komen de psychiatrische problemen in de loop van het ouder worden steeds meer naar voren, terwijl haar sociaal-emotionele ontwikkeling duidelijk anders is dan die van haar tweelingzus. Anderzijds blijken een aantal gedragingen al langer te bestaan, maar werden deze eerder altijd aan de epilepsie geweten. De presentatie van haar aanvallen in de spreekkamer veranderde en de verdenking op PNEA wordt met hernieuwde langdurige video-EEG registratie bevestigd. De psychiatrische evaluatie naar een autisme spectrum stoornis is nog in volle gang. Op een jonge leeftijd is het moeilijk om deze diagnose te stellen en waarschijnlijk maskeerden de vele aanvallen, zie-

kenhuisopnames en het gebruik van de anti-epileptica dit beeld.

Casus 2 illustreert dat ondanks de behaalde aanvalsvrijheid na epilepsiechirurgie en vergelijkbaar cognitieve scores pre- en postoperatief, het niet lukt een vervolgopleiding te doen en goed mee te komen in de maatschappij. Bij de pre- en postoperatieve neuropsychologische evaluatie worden behalve de cognitieve scores ook uitgebreid psychiatrische co-morbiditeit en algemeen welbevinden geëvalueerd. Haar pre-existente psychiatrische co-morbiditeit is onveranderd aanwezig. Haar angsten nemen zelfs toe. De multidisciplinaire begeleiding door een psycholoog en medisch maatschappelijk werk bij SEIN moeten worden geïntensiveerd. Ondanks dat het in de loop van de tijd beter gaat is behandeling nog steeds geïndiceerd.

Conclusie

Allereerst is het zeer van belang om bij een kind met een focale therapieresistente epilepsie, zeker met een onderliggende structurele laesie, op zo jong mogelijke leeftijd aan de mogelijkheden van epilepsiechirurgie te denken en te verwijzen naar een daarin gespecialiseerd (epilepsie) centrum.

Bij kinderen met epilepsie (met en zonder epilepsiechirurgie) komt psychiatrische co-morbiditeit veelvuldig voor, die soms pas op oudere leeftijd duidelijker aanwezig is. Pre- en postoperatieve neuropsychologische evaluatie is daarmee geïndiceerd, niet alleen om de algehele ontwikkeling in kaart te brengen, maar ook om (psychiatrische) risicofactoren te beschrijven voor een operatie en de juiste begeleiding te bieden voor ouders en kind rondom het epilepsiechirurgietraject. Verder is bij terugkeer van klachten na succesvolle epilepsiechirurgie hernieuwde diagnostiek noodzakelijk, zeker als de presentatie anders is dan voorheen.

Referenties

- Baud MO, Perneger T, Rácz A et al. (2018). European trends in epilepsy surgery. *Neurology*, 91(2):96-106.
- Boshuisen K, van Schooneveld MM, Uiterwaal CS, JH et al. (2015); TimeToStop cognitive outcome study group. Intelligence quotient improves after antiepileptic drug withdrawal following pediatric epilepsy surgery. *Ann Neurol*.75:104-14.
- Braun KPJ. (2020) Influence of epilepsy surgery on developmental outcomes in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 24:40-42.
- Fasano RE, Kanner AM (2019). Psychiatric complications after epilepsy surgery...but where are the psychiatrist. *Epilepsy Behav*.98 (pt B) :318-321.

- Lin JJ, Mula M, Hermann BP (2012). Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over lifespan. *Lancet* 380 (9848):1180-92.
- McLellan A, Davies S, Heyman I, et al. (2005). Psychopathology in children with epilepsy before and after temporal lobe resection. *Dev Med Child Neurol.* 47(10):666-72.
- Reilly C, Atkinson P, Memon A, et al (2019a). Global development and adaptive behaviour in children with early-onset epilepsy: a population-based case-control study. *Dev Med Child Neurol.* 61(2):145-151.
- Reilly C, Baldeweg T, Stewart N et al. (2019b). Do behavior and emotions improve after pediatric epilepsy surgery? A systematic review. *Epilepsia.* 60(5):885-897.
- Russ SA., Larson K, Halfon N (2012). A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics.* 129(2):256-64.
- Tavares TP, Puka K, Smith ML, (2015). Emotional functioning: Long-term outcomes after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia.* 56(5):745-53.
- Tuchman R., Alessandri M, Cuccaro M (2010). Autism spectrum disorders and epilepsy: moving towards a comprehensive approach to treatment. *Brain Dev.* 32(9):719-30.
- Van Ittersson L, Zijlstra B.J, Augustijn PB et al (2014). Duration of epilepsy and cognitive development in children: a longitudinal study *Neuropsychology;* 28(2):212-221.
- Williams AE, Giust JM, Kronenberger WG, et al. 2016. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat;*(12):287-96.

EpilepsieNL

Subsidies voor epilepsieonderzoek startend in 2023

EpilepsieNL 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 2023 beginnen kunnen bij EpilepsieNL worden ingediend tot en met **15 januari 2022**. In het voorjaar 2022 wordt uit de ontvangen subsidieaanvragen de eerste selectie gemaakt door de Wetenschappelijke Adviesraad van EpilepsieNL. In juni 2022 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 2021 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.

EpilepsieNL

Secretariaat Wetenschappelijke Adviesraad

Postbus 270

3990 GB HOUTEN

Telefoon: 030 63 440 63

E-mail: patricia@epilepsie.nl

De Noordzeeziekte, een unieke progressieve myoclonus epilepsie

De zogenaamde Noordzeeziekte is een zeer zeldzame progressieve myoclonus epilepsie, met een uniek fenotype en, vergeleken met de meeste andere progressieve myoclonus epilepsieën, een zeer vroeg debuut rond het tweede levensjaar met een langzaam progressief verloop. In deze bijdrage wordt stilgestaan bij de genetische en pathofysiologische rol van de causale mutatie in het *GOSR2* gen en worden enkele aspecten van de behandeling besproken.

De Noordzeeziekte of ook wel *North Sea progressive myoclonus epilepsy*, is een zeldzame neurologische aandoening die wordt gekarakteriseerd door een combinatie van *early-onset* ataxie, myoclonus en epilepsie, waarvan de klachten met het ouder worden toenemen en die moeilijk te behandelen is. Alle patiënten hebben een mutatie in het *GOSR2* gen, dit betreft in de meerderheid van de patiënten een homozygote variant (c.430G>T, p.Gly144Trp). Opvallenderwijs zijn de geboorteplaatsen van alle voorouders terug te leiden naar landen grenzend aan de Noordzee: vermoedelijk is er bij het ontstaan van de aandoening sprake geweest van een stichter (*founder*) effect (Corbett et al., 2011). Het onderliggende ziektemechanisme is momenteel onduidelijk, al lijken de gliacellen belangrijke spelers te zijn in de pathofysiologie (Lambrechts et al., 2019). De Noordzee-ziekte is een zeer zeldzame aandoening, wereldwijd zijn er tot nu toe 28 patiënten beschreven (Polet et al., 2020).

Overeenkomsten met Unverricht-Lundborg

Fenotypisch heeft de Noordzeeziekte veel overeenkomsten met de ziekte van Unverricht-Lundborg, een andere vorm van Progressieve Myoclonus Epilepsie (PME). Kenmerkend voor PME is het progressieve verloop van myoclonus en epilepsie (Berkovic et al., 1991). Bij sommige vormen van PME (bijvoorbeeld de ziekte van Lafora) is sprake van cognitieve achteruitgang: dit staat bij de Noordzeeziekte echter niet op de voorgrond. Daarnaast is ataxie bij de Noordzeeziekte meer prominent aanwezig dan bij de meeste vormen van PME. De combinatie van ataxie en myoclonus met weinig tot geen cognitief verval wordt ook beschreven bij actiemyoclonus nierfalen syndroom en Myoclonus Epilepsie en Ataxie ten gevolge van Kalium kanaal mutaties (MEAK), die onder het Progressieve Myoclonus Ataxie (PMA) spectrum vallen (van der Veen, 2018). De Noordzee-ziekte heeft met weinig tot geen cognitief verval, prominente ataxie en progressieve myoclonus en epilepsie kenmerken van zowel PME en PMA, en neemt daarmee een bijzondere positie in op het grensvlak tussen beide entiteiten.

Fenotype

Uit een relatief groot cohortonderzoek van zeventien Noordzeeziekte patiënten (5 tot 46 jaar) blijkt aan de hand van retrospectieve data en gestructureerde interviews een kenmerkend scala aan symptomen en uitlokkende factoren die de klachten verergeren (Polet et al., 2020). Deze auteurs beschreven een zeer homogeen en karakteristiek verloop van de Noordzeeziekte, gekenmerkt door een vroeg debuut van ataxie, gevolgd door het ontstaan van corticale myoclonus en epilepsie (figuur 1). De klachten beginnen al heel vroeg. Tussen het eerste en vierde levensjaar ontstaan de eerste symptomen gepaard gaande met coördinatiestoornissen, wat zich vooral uit in een vertraagde motorische ontwikkeling, onhandigheid en vaak vallen. Bij lichamelijk onderzoek is er daarnaast ook sprake van areflexie en frequent hypotonie. Differentiaal diagnostisch wordt daarbij soms aan een spierziekte gedacht, ook omdat bij veel patiënten het Creatine Kinase (CK) verhoogd is (Polet et al., 2020). Rond het vijfde levensjaar ontstaan spierschokken (myoclonus): deze zijn initieel distaal het meest prominent, met name in de handen en rond de mond. Naarmate patiënten ouder worden verspreidt dit zich en spreekt men van gegeneraliseerde myoclonus. De myoclonieën zijn aanwezig in rust, nemen toe bij actie en zijn stimulus-sensitief (aanraking, geluid, lichtflitsen) (van Egmond et al., 2014). De myoclonus is een corticale myoclonus en staat aanvankelijk los van epileptische fenomenen, maar uiteindelijk ontwikkelen patiënten epilepsie, doorgaans al vóór de leeftijd van tien jaar. De aanvallen zijn gegeneraliseerd met een motorisch begin (tonisch-clonisch en myocloon) alsmede gegeneraliseerd met een niet-motorisch begin (absences). Een aantal patiënten rapporteren een toename in myoclonieën in de dagen vóór een epileptische aanval, gevolgd door een afname in myoclonieën na de epileptische aanval. Dit laat zien dat er een belangrijke samenhang is tussen het hyperkinetische fenotype met myoclonieën en de epilepsie. Echter, het grootste verschil is dat de myoclonieën constant

doorsluimeren, terwijl de epileptische aanvallen acuut optreden in episodes. De ernst van de epilepsie in de Noordzeeziekte varieert: een deel van de Noordzeeziekte patiënten heeft dagelijks moeilijk te behandelen epileptische aanvallen, daarentegen zijn er ook patiënten met slechts sporadisch epileptische aanvallen (Polet et al., 2020). Naast ataxie, myoclonus en epilepsie wordt bij een aantal patiënten syndactylie, pes cavus en/of scoliose gevonden, wat kan helpen in het stellen van de juiste diagnose.

Stress, koorts, maar ook ‘externe’ warmte zoals douchen of een warme omgevingstemperatuur lijken de klachten te verergeren (Lambrechts et al., 2019). Infecties leiden vaak ook tot verslechtering van het algemeen functioneren: bij een aantal patiënten is beschreven dat zij na een infectie een terugval in motorische ontwikkeling doormaakten (Polet et al., 2020). Het verloop van de Noordzeeziekte is progressief: over de jaren heen worden de schokken grover, kunnen de epileptische aanvallen zich ontwikkelen tot een status epilepticus en ontstaat er dysarthrie en soms ook dysfagie. Verder krijgen sommige patiënten te maken met *drop attacks*, vermoedelijk ten gevolge van negatieve myoclonieën in de onderste extremiteiten. De combinatie van evenwichtsproblemen, toenemende myoclonieën en *drop attacks* zorgt er voor dat patiënten vaak rond de puberleefijd een rolstoel moeten gebruiken (Polet et al., 2020).

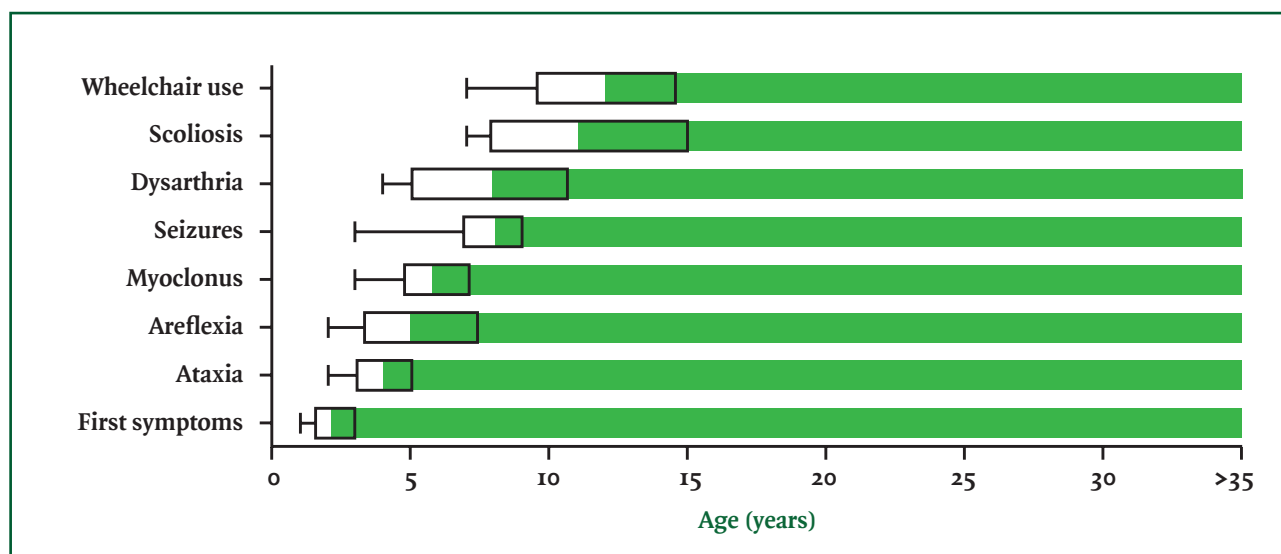
Neurofysiologisch en beeldvormend onderzoek

In het EEG van patiënten met de Noordzeeziekte komt focale (vooral occipitaal) en multifocale gegeneraliseerde epileptiforme activiteit voor in de vorm van pieken, golven, piekgolfcomplexen en poly-piekgolfcomplexen. Vaak is er sprake van een traag achtergrondpatroon en een fotopa-

roxysmale respons (Polet et al., 2020). De bevindingen bij het zenuwgeleidingsonderzoek en EMG zijn meer uiteenlopend; variërend van: geen opvallende afwijkingen, behoudens een afwezige H-reflex; bevindingen passend bij sensibele neuronopathie; bevindingen wijzend op motorisch voorhoornlijden; of een combinatie van deze afwijkingen. De afwezige H-reflex en het voorhoornlijden kunnen samenhangen met de afwezige reflexen en suggereren betrokkenheid van het perifere zenuwstelsel bij de Noordzeeziekte (Polet et al., 2020). Polymyografie toont een burstduur van minder dan 100 ms en karakteristieken van zowel positieve als negatieve myoclonus: deze bevindingen bevestigen de corticale myoclonus (Polet et al., 2020). Beeldvorming met behulp van MRI toont in essentie geen afwijkingen, behoudens geringe cerebellaire atrofie bij een aantal patiënten (Polet et al., 2020). Er is éénmaal een autopsie beschreven, met als bevinding enige atrofie van het cerebrum en gliose van de basale kernen, zonder structurele afwijkingen passend bij neurodegeneratie (Corbett et al., 2011).

Pathofysiologie

De oorzaak van de Noordzeeziekte is gelegen in mutaties in het GOSR2-gen. Vrijwel alle tot op heden bekende patiënten hebben bovendien dezelfde homozygote mutatie, die in het eiwit leidt tot een enkele aminozuursubstitutie (glycine naar tryptofaan op positie 144, G144W) (Corbett et al, 2011; Polet et al., 2020). Er is één patiënt beschreven met het klinisch beeld van de Noordzeeziekte die naast heterozygotie voor deze mutatie, op het andere allel een deletie van drie baseparen had die leidt tot deletie van één aminozuur (K164del) (Praschberger et al., 2015). Hoe de genetische veranderingen in het GOSR2-gen precies leiden tot de Noordzeeziekte is voorsnog onbekend. De aminozuurveranderingen G144W en K184del, die bij alle



Figuur 1 Het verloop van de Noordzeeziekte: weergegeven is op welke leeftijd in jaren het betreffende symptoom voor het eerst werd gerapporteerd bij veertien van de zeventien patiënten die werden onderzocht (Uit: Polet et al., 2020)

tot op heden gerapporteerde patiënten met de Noordzeeziekte gevonden worden, bevinden zich in het functionele SNARE-domein van het eiwit en leiden tot een *partial loss of function* van het eiwit (Corbett et al., 2011; Weiss et al., 2019): wat aannemelijk maakt dat de SNARE-functie van GOSR2 beïnvloed wordt (Praschberger et al., 2017).

Onderzoek

Op het niveau van de cel of van het organisme is onderzoek naar het ziektemechanisme minder vergevorderd. Om dit deel van de pathofysiologie beter te begrijpen, is door meerdere onderzoeksgroepen gebruik gemaakt van de fruitvlieg (*Drosophila melanogaster*) als modelorganisme (Praschberger et al., 2017). De fruitvlieg bevat een aan GOSR2 ortholoog eiwit genaamd membrin: het volledig uitschakelen (*knockout*) van membrin in de fruitvlieg leidt tot vroege lethaliteit in het larvale stadium, maar dit wordt deels hersteld door overexpressie van het humane GOSR2 gen. Dit toont aan dat GOSR2 in de mens en membrin in de vlieg elkaars functionele tegenhangers zijn. Als in de fruitvlieg het eigen membrin vervangen wordt door GOSR2 met mutaties die bij patiënten voorkomen, ontstaan afwijkingen in neuronen, waaronder veranderingen in dendritische morfologie en in het axonaal transport van bepaalde eiwitten (Praschberger et al., 2017).

Fruitvliegen met een *knockdown* van membrin in alle lichaamscellen (maar niet volledig uitgeschakeld) neigen tot ontwikkelen van epileptiform gedrag in respons op hitte, vergelijkbaar met wat bij patiënten optreedt (Lambrechts et al., 2019). *Knockdown* van membrin beperkt tot alleen neuronen leidt verbazingwekkend genoeg in het geheel niet tot epileptiform gedrag; in plaats daarvan leidt *knockdown* in uitsluitend gliacellen wel tot epileptiforme verschijnselen, waarbij de gevoeligheid hiervoor toeneemt naarmate de vliegen ouder worden (Lambrechts et al., 2019). Dit laatste weerspiegelt de progressieve aard van de Noordzeeziekte bij patiënten.

Deze laatste bevindingen ondersteunen een model waarin GOSR2 zijn functie primair in glia uitoefent, en waarbij dysfunctie hiervan indirect effect heeft op het functioneren van neuronen. Er is slechts beperkte literatuur over gliale bijdragen aan epileptogenese: hierbij betreft het dan vaak verlies van controle over het neuronale micromilieu door onvoldoende klaring van ionen of neurotransmitters. Soortgelijke mechanismen zijn ook aangetoond in de fruitvlieg (Striano & Belcastro, 2017). Dit rechtvaardigt het onderzoek naar het celbiologisch mechanisme achter de Noordzeeziekte met de fruitvlieg als model, waarbij gebruik gemaakt kan worden van een welontwikkelde toolbox van technieken op het gebied van genetica en moleculaire imaging. Daarnaast biedt het model de mogelijkheid om groepen medicijnen te screenen op effectiviteit.

Behandeling

De bovengenoemde kennis van de onderliggende pathofysiologie is nog niet vergevorderd genoeg om een gerichte behandeling of *precision treatment* te kunnen voorstellen. Vooralsnog is de behandeling van de Noordzeeziekte symptomatisch, waarbij een combinatie van verschillende anti-epileptica gebruikt wordt met als doel om myoclonus en epileptische aanvallen te onderdrukken. Gemiddeld krijgen patiënten drie tot vijf verschillende anti-epileptica, veelgebruikte medicijnen zijn clonazepam, levetiracetam en valproïnezuur waarvan bekend is dat ze effectief zijn tegen myoclonieën (Polet et al., 2020). Voorzichtigheid is geboden bij de keuze van anti-epileptica, omdat een aantal anti-epileptica zoals fenytoïne en carbamazepine bekend staan om het verergeren van myoclonus (Striano & Belcastro, 2017). Ondanks een combinatie van meerdere anti-epileptica blijven de myoclonieën vaak zeer uitgesproken aanwezig en is het lastig om de epileptische aanvallen geheel onder controle te krijgen. Het ketogeen dieet kan aan de behandeling worden toegevoegd, wat bij enkele patiënten uitkomst heeft geboden (van Egmond et al., 2017). Ook is in Zuid-Afrika bij drie patiënten diepe hersenstimulatie (DBS) van de caudale zona incerta toegepast, wat bij alle drie patiënten leidde tot minder gegeneraliseerde motor aanvallen, en in één patiënt een gunstig effect had op staan en lopen (Anderson et al., 2016). Vanzelfsprekend vormt de progressieve aard van de aandoening een voortdurende uitdaging voor elk van deze behandelingen.

Conclusie

De Noordzeeziekte wordt gekenmerkt door een progressief en invaliderend verloop, met het ontstaan van ataxie en myoclonus rond de peuterleeftijd, gevolgd door epilepsie vóór het tiende levensjaar, met areflexie en scoliose als bijkomende kenmerken. Hoewel *precision medicine* voor deze groep patiënten helaas nog niet binnen handbereik is, biedt de stand van het nog jonge onderzoek hoop voor de toekomst.

Referenties

- Anderson DG, Németh AH, Fawcett KA, et al., Krause A. (2016) Deep Brain Stimulation in Three Related Cases of North Sea Progressive Myoclonic Epilepsy from South Africa. *Mov Disord Clin Pract.* 1;4(2):249–53.
- Berkovic SF, So NK, Andermann E. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and neurophysiological diagnosis. (1991) *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 8(3):261–74.
- Corbett MA, Schwake M, Bahlo M, et al. (2011) A mutation in the Golgi Qb-SNARE gene GOSR2 causes progressive myoclonus epilepsy with early ataxia. *Am J Hum Genet.* 13;88(5):657–63.

- Lambrechts RA, Polet SS, Hernandez-Pichardo A, et al. (2019) North Sea Progressive Myoclonus Epilepsy is Exacerbated by Heat, A Phenotype Primarily Associated with Affected Glia. *Neuroscience*. 15;423:1-11.
- Polet, SS, Anderson DG, Koens LH, et al. (2020) A detailed description of the phenotypic spectrum of North Sea Progressive Myoclonus Epilepsy in a large cohort of seventeen patients. *Parkinsonism & Related Disorders*. 72 (2020), 44-48 PMID: 32105965.
- Praschberger R, Balint B, Mencacci NE, et al. (2015) Expanding the Phenotype and Genetic Defects Associated with the GOSR2 Gene. *Mov Disord Clin Pract*. 2(3):271-3.
- Praschberger R, Lowe SA, Malintan NT, et al. (2017) Mutations in Membrin/GOSR2 Reveal Stringent Secretory Pathway Demands of Dendritic Growth and Synaptic Integrity. *Cell Rep*. 3;21(1):97-109.
- Striano P, Belcastro V. (2017) Update on pharmacotherapy of myoclonic seizures. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Feb;18(2):187-193. 10.1080/14656566.2017.1280459. 23. PMID: 28067060.
- Van Egmond ME, Verschuuren-Bemelmans CC, Nibbeling EA, et al. (2014) Ramsay hunt syndrome: Clinical characterization of progressive myoclonus ataxia caused by GOSR2 mutation. *Mov Disord*. 29(1):139-43.
- Van Egmond ME, Weijenberg A, Van Rijn ME, et al. (2017) The efficacy of the modified Atkins diet in North Sea Progressive Myoclonus Epilepsy: An observational prospective open-label study. *Orphanet J Rare Dis*. 12(1).
- Van der Veen S, Zutt R, Elting JWJ, et al. (2018) Progressive myoclonus ataxia: Time for a new definition? *Mov Disord*. 33(8):1281-6.
- Weiss S, Melom JE, Ormerod KG, et al. (2019) Glial Ca²⁺-signaling links endocytosis to K⁺-buffering around neuronal somas to regulate excitability. *Elife*. 2019 Apr 1;8.

Door: Levinus Bok (l.bok@mmc.nl), kindergeneeskunde, Maxima Medisch Centrum, Veldhoven

Pyridoxine Afhankelijke Epilepsie

Pyridoxine afhankelijke epilepsie is een zeer zeldzame vorm van epilepsie die zich openbaart in de eerste uren na de geboorte. Als een pasgeborene met aanhoudende epilepsie ondanks toediening van meerdere anti-epileptica reageert op pyridoxine is dat bij uitstek een voorbeeld van succesvolle precisiegeneeskunde. Deze bijdrage beschrijft een Nederlands onderzoek¹ naar de zeldzame stofwisselingsziekte die deze epilepsievorm veroorzaakt.

Epilepsie bij pasgeborenen is een ernstige aandoening die ongeveer 300 keer per jaar gediagnostiseerd wordt in Nederland. Nederland heeft een uitstekend protocol voor de behandeling van pasgeborenen met epilepsie. Meestal wordt epilepsie bij pasgeborenen veroorzaakt door zuurstoftekort bij de geboorte, een hersenbloeding rond de geboorte, of een meningitis. Heel soms (vijftien keer per jaar in Nederland) wordt de epilepsie veroorzaakt door een stofwisselingsziekte, waarvan er ruim 600 verschillende zijn. Eén van deze zeldzame stofwisselingsziekten die epilepsie bij pasgeborenen kan veroorzaken, is pyridoxine afhankelijke epilepsie, een vorm van epilepsie die niet reageert op de gewone anti-epileptica, maar wel reageert op een stevige dosering pyridoxine (vitamine B6). Pyridoxine afhankelijke epilepsie is voor het eerst beschreven in 1954 door Hunt. De oorzaak bleef jaren een

raadsel, tot in 2006 werd ontdekt dat pyridoxine afhankelijke epilepsie veroorzaakt wordt door een stoornis in de afbraak van het aminozuur lysine; een stofwisselingsziekte (Mills et al., 2006).

Epidemiologie

Het onderzoek naar de zeldzame stofwisselingsziekte startte in 2005 door te analyseren hoe vaak pyridoxine afhankelijke epilepsie voorkomt in Nederland. Dankzij de medewerking van alle collega's kinderartsen, neonatologen, kinderneurologen en ouders in Nederland, werden er in 2005 tien kinderen met pyridoxine afhankelijke epilepsie opgespoord (Been et al., 2005). Inmiddels zijn er in Nederland 30 kinderen met deze diagnose. Uit onderzoek bleek dat pyridoxine afhankelijke epilepsie ongeveer eenmaal per jaar, bij één op de 200.000 pasgeborenen voor-

¹ Een consortium vanuit het Maxima MC Veldhoven samen met het Radboud ziekenhuis (Prof van Karnebeek), in dit consortium - waar de deur open staat - participeren het UMCG, het AUMC, het UMCU en het Erasmus Ziekenhuis.

komt in Nederland. In vergelijking met andere landen in de wereld is dit relatief vaak; bijvoorbeeld in Engeland komt het slechts bij één op de 800.000 pasgeborenen voor.

In Nederland heeft 85% van de Nederlandse patiënten met pyridoxine afhankelijke epilepsie dezelfde mutatie in het ALDH7A1-gen, c.1279G>C, p.Glu427Gln (historische naam p.Glu399Gln). Deze specifieke mutatie wordt in andere landen bij slechts 10 tot 30% van de pyridoxine afhankelijke epilepsiepatiënten gevonden. Een dergelijk hoog percentage in Nederland berust op een zogenaamd founder effect. Dat wil zeggen dat het waarschijnlijk is dat de Nederlandse patiënten eeuwen geleden één verre gemeenschappelijke voorouder hebben.

Pathogenese en diagnostiek

De afbraak van het aminozuur lysine verloopt in stappen door enzymen. Bij pyridoxine afhankelijke epilepsie ontbreekt het enzym alfa-Amino Adipine SemiAldehyde (α -AASA) dehydrogenase. Daardoor stapelt het tussenproduct α -AASA, die zich bindt aan pyridoxine zich op, door deze binding ontstaat een ernstig tekort aan pyridoxine. Dit ernstige tekort aan pyridoxine veroorzaakt epilepsie. De meeste patiënten met pyridoxine afhankelijke epilepsie presenteren zich met epilepsie kort na de geboorte; maar ongeveer een vierde van de patiënten heeft een atypische presentatie, dat wil zeggen het eerste symptoom is niet epilepsie, of de epilepsie start pas na de derde levensmaand of, wat ook mogelijk is, de epilepsie reageert aanvankelijk wel op een 'gewoon' anti-epilepticum (Coughlin et al., 2021).

Het metaboliet α -AASA in de urine is heel specifiek om pyridoxine afhankelijke epilepsie aan te tonen. Voorwaarde is dat de urine goed bewaard wordt in een diepvries, want bij kamertemperatuur verdwijnt dit α -AASA geleidelijk. Helaas worden hielprikkkaartjes in Nederland maximaal vijf jaar bewaard op kamertemperatuur. Dit bemoeilijkt eventuele screening bij de geboorte via het stofje α -AASA bemoeilijkt. Gelukkig is in het Radboud recent een nieuwe methode ontwikkeld die hielprik screening technisch mogelijk maakt (Engelke et al., 2021).

Uit Nederlands onderzoek is gebleken dat het EEG niet het optimale onderzoek is om met voldoende zekerheid pyridoxine afhankelijke epilepsie aan te tonen of uit te sluiten. De reactie die te zien is in het EEG kan verdacht zijn en passen bij pyridoxine afhankelijke epilepsie, maar de veranderingen die te zien zijn, zijn niet specifiek genoeg. Daarom moet de diagnose worden gesteld met urine-onderzoek van α -AASA, of DNA-onderzoek. En pyridoxine moet toegediend blijven worden totdat deze uitslag bekend is.

Prognose

De individuele prognose kan slechts beperkt worden voorspeld. Niet voorspellend zijn de mutatie, het EEG, de MRI of de pyridoxine dosering. Helaas is de prognose van kinderen met pyridoxine afhankelijke epilepsie niet goed, 75% van de kinderen loopt pas na het tweede levensjaar, het gemiddeld IQ is 72, drievierde van de kinderen volgt speciaal onderwijs of krijgt extra ondersteuning in het reguliere onderwijs en een kwart van de kinderen krijgt naast pyridoxine ook aanvullende anti-epileptica (Bok et al., 2012). Ondanks het feit dat de laatste jaren in Nederland vaak snel de diagnose wordt gesteld en de behandeling met pyridoxine vaak vroeg is gestart is deze prognose de laatste jaren niet veranderd. Gelukkig is heel recent in een kleine groep kinderen na een follow-up van gemiddeld twee jaar gezien dat het vroeg starten van een dieet met lysiner restrictie voor de derde levensmaand de uitkomst niet normaliseert maar wel significant verbetert (Coughlin CR 2nd, submitted).

Conclusie en toekomstig onderzoek

Verdere studies zijn nodig om de prognose van kinderen met pyridoxine afhankelijke epilepsie te verbeteren. Deze studies zouden zich moeten richten op de verdere ontrafeling van het ziektemechanisme, de effecten van een dieet met beperking van (lysine) eiwit, arginine suppletie en op de hoogte van de dagdosering pyridoxine B6. Momenteel vindt dit onderzoek plaats vanuit het expertisecentrum pyridoxine afhankelijke epilepsie.

Referenties.

- Been JV, Bok LA, Andriessen P, et al. (2005) Epidemiology of pyridoxine dependent seizures in the Netherlands. Arch Dis Child 90: 1293– 6.
- Bok LA, Halbertsma FJ, Houterman S, et al. (2012) Long-term outcome in pyridoxine-dependent epilepsy. Dev Med Child Neurol. 54(9):849-54
- Coughlin CR 2nd, Tseng LA, Bok LA, et al. (2021) Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to alpha-amino adipic semialdehyde dehydrogenase deficiency. J Inher Metab Dis. 44(1):178-192
- Coughlin CR 2nd, et al (submitted) Lysine reduction therapies and cognitive outcomes in patients with PDE-ALDH7A1.
- Engelke UF, Bok LA, van Karnebeek CD, et al. (2021) Untargeted metabolomics and infrared ion spectroscopy identify biomarkers for pyridoxine-dependent epilepsy. J Clin Invest 2;131(15)
- Mills PB, Struys E, Jakobs C, et al. (2006) Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. Nat Med 12: 307– 9.



Even spelen

Epilepsie
verstooft
levens

Doneer nu op
epilepsie.nl

Epilepsie verstoort levens. Van 200.000 mensen in Nederland. Overdag, 's nachts, tijdens het boodschappen doen, klussen, onderweg naar school of tijdens het koken. Voor sommigen iedere dag, voor anderen tweemaal per jaar. Maar altijd onverwachts. **Ga naar epilepsie.nl en doneer nu!**

EpilepsieNL

Medicamenteuze behandeling van de oudere patiënt met epilepsie

De diagnosestelling van epilepsie bij de oudere patiënt is minder voor de hand liggend omdat de oorzaak (onderliggende etiologie) en het klinische beeld af kunnen wijken. De medicamenteuze behandeling van deze patiënten vereist daarom speciale aandacht. De balans tussen effectiviteit en bijwerkingen bij ouderen, veranderingen in farmacokinetiek en -dynamiek, co-morbiditeit en polyfarmacie beïnvloeden de keuze en dosering van het anti-epilepticum.

Na cerebrovasculaire ziekte en dementie is epilepsie de meest voorkomende neurologische ziekte onder oudere patiënten (meestal gedefinieerd als ouder dan 60 jaar of ouder dan 65 jaar). De incidentie en prevalentie van epilepsie op latere leeftijd zal gezien de demografische veranderingen in de bevolking geleidelijk verder stijgen.

Balans effectiviteit en bijwerkingen

Er is meestal sprake van een focale epilepsie bij nieuw gediagnosticeerde epilepsie op latere leeftijd. Dit heeft in principe invloed op de keuze van het anti-epilepticum. De richtlijn epilepsie van de Nederlandse Vereniging van Neurologie (<https://epilepsie.neurologie.nl>) geeft de voorkeur aan levetiracetam (LEV) en lamotrigine (LTG) voor de behandeling van epilepsie bij ouderen. Twee recente meta-analyses geven geen aanleiding dit te veranderen. In een meta-analyse van Lezaic et al. (2019) worden achtien studies met twaalf anti-epileptica vergeleken en komt naar voren dat LTG beter wordt verdragen dan carbamazepine (CBZ). Daarbij heeft LTG een beperkter negatief effect op cognitie bij oudere patiënten en is er mogelijk een stabiliserend effect op de stemming. Anderzijds was de kans op aanvalsvrijheid kleiner bij gebruik van LTG ten opzichte van LEV. LEV kan echter ook op oudere leeftijd tot potentieel zeer hinderlijke bijwerkingen leiden, zoals concentratieklachten, depressie en gedragsveranderingen (agressie). In een meta-analyse van Lattanzi et al. (2019) werden vijf randomised controlled trials (RCT) gericht op oudere patiënten met een nieuw gediagnosticeerde epilepsie vergeleken. De onderzochte anti-epileptica (monotherapie) waren CBZ, fenytoïne (PHT), gabapentine (GBP), lacosamide (LCM), LTG, LEV en valproaat (VPA). Hoewel geen significant verschil in aanvalsvrijheid bij zes en twaalf maanden, gaven LEV, LTG en LCM de grootste kans op aanvalsvrijheid. CBZ werd slechter verdragen.

Voor de toepassing van nieuwere anti-epileptica zoals LCM, brivaracetam (BRV) en perampanel (PMP) bij de oudere patiënt met epilepsie zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar, omdat oudere patiënten ondervertegenwoordigd zijn in RCT's.

LCM heeft reeds een plaats in de richtlijn epilepsie van de NvN. Deze keuze wordt mede ondersteund door de eerder genoemde meta-analyse (Lattanzi et al., 2019). De beschikbare data bij ouderen suggereren een goede effectiviteit en vergelijkbaar bijwerkingenprofiel als bij de jongere patiënten. Gegevens over de effecten van LCM op de cognitie, stemming en *quality of life* van ouderen zijn echter zeer gering. In verband met mogelijk cardiale bijwerkingen (verlenging PR interval, AV block) kan voor start met LCM een ECG gemaakt worden. LCM geeft nauwelijks interacties met andere geneesmiddelen en is ook in een stroop en intraveneuze toedieningsvorm beschikbaar (Rohracher et al., 2021).

De beperkte gegevens over de toepassing van BRV bij ouderen laten een goede balans tussen effectiviteit en bijwerkingen zien. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren hoofdpijn, paresthesiën en somnolentie. Gegevens over de effecten op cognitie ontbreken echter. BRV heeft een laag interactiepotentiël. Er zijn tevens drank en een intraveneuze toedieningsvorm beschikbaar (Rohracher et al., 2021).

Ook de zeer beperkte gegevens over gebruik van PMP bij ouderen laten bemoedigende resultaten zien op zowel het gebied van effectiviteit als verdraagzaamheid. De meest gerapporteerde bijwerkingen zijn duizeligheid en somnolentie. Evenals bij volwassenen wordt derhalve aanbevolen PMP voor de nacht in te nemen. Men dient ook alert te zijn op gedragsmatige bijwerkingen. De eenmaaldaagse toediening kan de therapietrouw bevorderen (Rohracher et al., 2021). Aangezien PMP grotendeels gemetaboliseerd

wordt door CYP_{3A4}, kan de concentratie beïnvloed worden door comediatie die dit enzym remt of induceert. Het heeft derhalve een minder gunstig interactieprofiel dan LCM en BRV. Er is ook een suspensie beschikbaar.

Voor een nauwkeurige plaatsbepaling van deze anti-epileptica ten opzichte van de huidige eerste keuze anti-epileptica uit de richtlijn (LEV en LTG) is meer onderzoek nodig, bij voorkeur RCT's, die gericht zijn op oudere mensen met epilepsie. Deze onderzoeken worden onder andere bemoeilijkt door de heterogeniteit onder ouderen met epilepsie vooral met betrekking tot etiologie, zoals neurodegeneratieve en cerebrovasculaire ziekten.

Farmacokinetiek en farmacodynamiek

Door fysiologische en pathofysiologische veranderingen bij veroudering kunnen de farmacokinetiek (wat doet het lichaam met het geneesmiddel) en -dynamiek (wat doet het geneesmiddel met het lichaam) veranderen.

De belangrijkste farmacokinetische verandering bij veroudering is afname van de nierfunctie. Het verschil in achteruitgang van de nierfunctie tussen patiënten is echter groot (Bootsma et al., 2019). Bij onveranderd renaal geklaarde anti-epileptica (GBP, pregabaline (PGB)) en anti-epileptica die grotendeels onveranderd renaal worden geklaard (LEV, topiramaat (TPM), beide ca 66%), dient men er bij een verminderde nierfunctie alert op te zijn dat het middel langzamer uit het lichaam wordt verwijderd en er dus een lagere dosering nodig is (www.knmpkennisbank.nl). Daarnaast dient in dat geval de nierfunctie blijvend gecontroleerd te worden, aangezien verdere afname kan leiden tot een toename van bijwerkingen. Zo is een nierfunctiestoornis een risicofactor voor het ontstaan van (niet-epileptische) myoclonieën bij gebruik van GBP en PGB (Desai et al., 2019).

Vermindering van de nierfunctie kan ook bij middelen die voor minder dan de helft onveranderd renaal geklaard worden tot een klinisch relevante toename van de spiegel leiden (zoals LCM, oxcarbazepine (OXC) en zonisamide (ZNS)). Bij CBZ kan een toename van de epoxide metaboliet leiden tot een toename van bijwerkingen (www.knmpkennisbank.nl).

De schatting van de nierfunctie wordt veelal berekend met de MDRD- of de CKD-EPI formule. Men dient er rekening mee te houden dat beide formules uitgaan van een standaard normaal gewicht (lichaamsoppervlakte van 1.73m²) en het werkelijke gewicht niet meenemen bij de berekening. Als er sprake is van ondergewicht, wordt hierdoor de nierfunctie met beide formules overschat. In dat geval is het beter om de creatinineklaring te schatten met behulp van de Cockcroft-Gault formule. Deze formule houdt er wel rekening mee dat de gemeten creatininespiegel hoort bij een laag lichaamsgewicht. De formules, inclusief

een verwijzing naar de achtergrondinformatie van de formules en rekenmogelijkheden zijn terug te vinden op <https://www.knmp.nl/rekenmodules>.

De lever heeft een grote overcapaciteit om geneesmiddelen te metaboliseren. Veroudering lijkt geen klinisch relevant effect te hebben op het geneesmiddelmetabolisme door de lever. Pas wanneer een chronische leverziekte gevorderd is tot cirrose, zijn de veranderingen dermate groot dat dosisaanpassingen noodzakelijk kunnen zijn (Weersink et al., 2020). In dat geval dient niet gekozen te worden voor anti-epileptica die uitgebreid gemetaboliseerd worden in de lever zoals CBZ, PHT en VPA. Voorzichtigheid is geboden voor anti-epileptica die deels worden gemetaboliseerd door de lever. Overleg zo nodig met een apotheker of klinisch farmacoloog.

Ten gevolge van bijvoorbeeld ziekte, ondervoeding of lever- en nierfunctiestoornissen kan hypoalbuminemie optreden. Dit kan klinisch relevante gevolgen hebben voor anti-epileptica die sterk aan plasma-eiwitten gebonden zijn zoals PHT, VPA en PMP. Een toename van de vrije (werkzame) fractie kan bij deze middelen leiden tot toxiciteit (bij een totaalspiegel in het therapeutisch gebied) (Kemper et al., 2007; Ruiten-Visser et al., 2018). Ter verduidelijking, indien normaliter slechts 5% ongebonden (en dus werkzaam) is, betekent een vrije fractie van 10% ten gevolge van hypoalbuminemie direct een toename van 100% van de werkzame hoeveelheid van het anti-epilepticum. Het is nooit aangetoond dat het bepalen van bloedspiegels van anti-epileptica leidt tot een betere behandeling.

Bloedspiegels kunnen echter wel een beeld geven van de invloed van farmacokinetische veranderingen in de tijd. Het (regelmatig) bepalen van een individuele therapeutisch waarde, dus een bloedspiegel (dalspiegel) wanneer de patiënt goed is ingesteld, kan ook helpen bij de interpretatie van verandering van het klinisch beeld.

Er is weinig onderzoek verricht naar het effect van veroudering op de farmacodynamiek. Bij veroudering neemt voor veel receptoren de receptor-dichtheid af en de receptor-affiniteit toe. Ouderen zijn in het algemeen gevoeliger voor de effecten en bijwerkingen van medicatie. Dit geldt zeker ook voor anti-epileptica (Bootsma et al., 2019). Bovenstaande farmacokinetische en -dynamische veranderingen vragen een langzame titratie (*start slow*) en een lagere einddosering (*stay low*). Over het algemeen wordt een halvering van het titratieschema geadviseerd en de uiteindelijke dosering zou ook halverwege die van de jongere patiënt uit kunnen komen.

Co-morbiditeit en bijwerkingen

Mensen met epilepsie hebben een verhoogd risico op co-morbiditeit op verschillende terreinen, die vrijwel allen worden versterkt op latere leeftijd. Voorbeelden hiervan

zijn cognitieve, psychische, psychosociale en systemische co-morbiditeit. Bij de keuze van een anti-epilepticum dient rekening gehouden te worden met de co-morbiditeit. Bijwerkingen kunnen een positief, negatief of neutraal effect hebben op de co-morbiditeit. In Sen et al. (2020) is een tabel opgenomen met een overzicht van de specifieke overwegingen waarmee rekening gehouden dient te worden bij het voorschrijven van individuele anti-epileptica aan ouderen. Deze tabel is volgens ons goed bruikbaar in de klinische praktijk.

Bijna de helft van de patiënten met een hoge leeftijd bleek al voor de start met één anti-epilepticum stoornissen in de executieve functies te hebben (Witt et al., 2014). Bij deze kwetsbare groep heeft het de voorkeur anti-epileptica die de cognitieve negatieve beïnvloeden te vermijden (CBZ, topiramaat (TPM), ZNS, VPA) (Griffith HR et al., 2006). Het hebben van (ongecontroleerde) epileptische aanvallen leidt zeer vaak ook tot cognitieve achteruitgang, waarbij er geen scherp onderscheid kan worden gemaakt tussen de negatieve effecten van de epilepsie zelf en de bijwerkingen van gebruik van de anti-epileptica. Ten aanzien van de behandeling van epilepsie bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is er nog weinig doorslaggevend bewijs. Een zeer recente klinische trial naar het gebruik van LEV bij patiënten met de ziekte van Alzheimer toonde ongeacht optreden van epileptiforme afwijkingen geen verbetering in cognitief functioneren (Vossel et al., 2021).

Over psychiatrische co-morbiditeit bij oudere patiënten met epilepsie is weinig bekend. In een beperkte *case-control* studie (Haut et al., 2009) werden hogere scores voor zowel depressie als angst gezien bij oudere patiënten met epilepsie ongeacht gebruik van anti-epileptica. Psychosociale effecten omvatten op latere leeftijd onder andere eenzaamheid/isolatie, stigma en beperkingen in autonomie, waardoor keuze van een anti-epilepticum beïnvloed kan worden. Denk hierbij aan beperkte therapietrouw bij eenzaamheid (vergeten van medicatie, verlies van overzicht) en beperkingen in rijgeschiktheid bij bepaalde anti-epileptica.

Systematische co-morbiditeit

Systemische co-morbiditeit komt vaker voor bij de oudere patiënt met epilepsie, waardoor de keuzemogelijkheid van een anti-epilepticum beperkt is. Een voorbeeld hiervan zijn natriumkanalblokkers die de kans op cardiale ritmestoornissen vergroten. Hier moet aan worden toegevoegd dat het risico op cardiovasculaire ziekte ook wordt verhoogd door gebruik van een enzyminducerend anti-epilepticum ten gevolge van dyslipidemie. CBZ en OXC vergroten ook de kans op hyponatriëmie bij gebruik van een diureticum voor cardiovasculaire ziekte. In maart 2021 werd door de

Food and Drug Administration (FDA) een veiligheidswaarschuwing uitgebracht in verband met een verhoogd risico op hartritmestoornissen bij gebruik van LTG bij mensen met een cardiovasculaire ziekte.

Daarnaast leidt gebruik van verschillende anti-epileptica, vooral de anti-epileptica met een sterk enzyminducerend effect, tot een afname in botmineraaldichtheid, wat in combinatie met vallen (door epilepsie dan wel door bijwerkingen van gebruikte anti-epileptica of andere medicatie) leidt tot een verhoogd fractuurrisico. Vitamine D supplementie wordt geadviseerd, echter er ontbreken strikte richtlijnen met betrekking tot de hoeveelheid en toedieningsduur hiervan.

Door het frequenter optreden van systemische co-morbiditeit en meestal bijbehorende polyfarmacie is er een verhoogde kans op interacties tussen anti-epileptica en andere medicatie. Anti-epileptica met sterk enzyminducerende eigenschappen (CBZ, PHT, fenobarbital (PB), primidon (PRM)) kunnen het metabolisme van veel geneesmiddelen versnellen, waaronder kritische medicatie als anti-stollingsmedicatie, oncolytica en immunosuppressiva, psychofarmaca, antimicrobiële middelen en anti-aritmica. Na starten met toediening van een enzyminducerend middel, duurt het enkele weken tot het enzyminducerend effect maximaal is. Na staken duurt het ook weer enkele weken tot het inducerend effect helemaal verdwenen is. Dit maakt het instellen op een combinatie met een interacterend middel erg lastig. Bij enzymremming, zoals bijvoorbeeld remming van het enzym CYP2C9 door VPA, vindt de remming direct plaats. Na staken van de remmer, stopt de remming ook vrijwel direct (uiteraard mede afhankelijk van de halfwaardetijd van het remmende middel). Aangezien veel anti-epileptica in meer of mindere mate gemetaboliseerd worden door enzymen, kan de concentratie van verschillende anti-epileptica ook zelf beïnvloed worden door enzyminducerende/remmende comedicatie.

Bij de start van toediening van een enzyminducerend of -remmend middel gaan alarmbellen af in de elektronische voorschrijfsystemen en bij de apotheek, bij staken echter niet. Het staken van een middel wordt ook niet altijd direct vermeld of opgemerkt. Dit kan leiden tot ongewenste situaties, zoals het optreden van extrapyramidale bijwerkingen na staken van CBZ bij een patiënt die ingesteld was op de combinatie CBZ met risperidon (Takahashi et al., 2001). Daarom wordt geadviseerd om bij staken van een middel, dit ook ALTIJD duidelijk op het recept te vermelden. Ook kan de apotheker worden gevraagd of het staken van het betreffende inducerende of remmende middel invloed heeft op de comedicatie.

Indien sprake is van polyfarmacie kan behandeling met één van de nieuwere anti-epileptica, waarvoor vooralsnog

weinig tot geen drug-drug interacties bekend zijn, zeker overwogen worden (Motika et al., 2016).

Conclusie

Over de effectiviteit en bijwerkingen van anti-epileptica bij ouderen zijn beperkte gegevens beschikbaar. Men dient rekening te houden met farmacokinetische en -dynamische veranderingen, co-morbiditeit en polyfarmacie. LEV en LTG zijn een goede eerste keuze. Vanwege de slechte verdraagzaamheid, hoge kans op geneesmiddelinteracties en metabole bijwerkingen dienen de sterk enzyminducerende anti-epileptica vermeden te worden. Ondanks beperkt beschikbare gegevens kunnen LCM en BRV, mede gezien het gunstige farmacokinetische- en interactieprofiel, een goede keuze na LEV en LTG zijn. Om het risico op bijwerkingen zo laag mogelijk te houden geldt *start slow en stay low*.

Referenties

- Bootsma JEM, Cornelissen P et al (2019). Medicamenteuze behandeling van pijn bij ouderen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 163:D2984.
- Desai A, Kherallah Y et al (2019). Gabapentin or pregabalin induced myoclonus: A case series and literature review. *Journal of Clinical Neuroscience* 61: 225–234
- Griffith HR, Martin RC, et al (2006). Older adults with epilepsy demonstrate cognitive impairments compared with patients with amnesic mild cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 8(1):161-8.
- Haut SR, Katz M, et al. (2009) Seizures in the elderly: impact on mental status, mood, and sleep. *Epilepsy Behav* 14(3):540-4.
- Kemper EM, Kan van HJM et al (2007). Ernstige fenytoïne-intoxicatie bij patiënten met hypoalbuminemie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 151:138-141.
- Lattanzi S, Trinka E, et al. (2019) Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy in the elderly: A systematic review and network meta-analysis. *Epilepsia* 60(11):2245-2254.
- Lezaic N, Gore G, et al. (2019) The medical treatment of epilepsy in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 60(7):1325-1340.
- Motika PV, Spencer DC. (2016) Treatment of Epilepsy in the Elderly. *Curr Neurol Neurosci Rep* 16(11):96.
- Rohracher A, Kalls G et al (2021). New anti-seizure medication for elderly patients – a critical narrative review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 22: 621-634.
- Ruiter-Visser R, Dols A et al (2018). Valproïnezuurintoxicatie door misinterpretatie van plasmaspiegel. Verhoogde ongebonden fractie door nierfunctiestoornis. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 162:D2719.
- Sen A, Jette N, et al. (2020) Epilepsy in older people. *Lancet* 395(10225):735-748.
- Takahashi H, Yoshida K et al (2001). Development of parkinsonian symptoms after discontinuation of carbamazepine in patients concurrently treated with risperidone: two case reports. *Clinical Neuropharmacology* 24:358-360.
- Vossel K, Ranasinghe KG, et al. (2021) Effect of Levetiracetam on Cognition in Patients With Alzheimer Disease With and Without Epileptiform Activity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 27:e213310.
- Weersink RA, Drenth JPH et al (2020). Veilig voorschrijven bij levercirrose: 5 misvattingen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 164:D4952.
- Witt JA, Werhahn KJ, et al. (2014) Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta Neurol Scand* 130(3):172-7.

Door: Rob Rouhl (r.rouhl@mumc.nl), neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Maastricht

Een onderzoek naar post-stroke epilepsie

Op 16 april 2021 promoveerde Julia van Tuijl aan de Universiteit Maastricht op het proefschrift *Post-stroke epilepsy*¹. Haar klinisch gerichte onderzoek geeft nieuwe inzichten in de epilepsie zoals deze kan ontstaan na een beroerte (herseninfect of hersenbloeding), de post-stroke epilepsie.

In Nederland krijgen per jaar rond de 43.000 mensen een beroerte, van wie tussen de 2% en 14% epileptische aan-

vallen krijgt. Het risico op het krijgen van epileptische aanvallen en epilepsie na een beroerte is afhankelijk van

de grootte, aard (bloeding of infarct) en plaats (is er betrokkenheid van de hersenschors?) van de beroerte. Aangezien beroerte meer voorkomt bij toenemende leeftijd, zorgt de vergrijzing ervoor dat ook het voorkomen van post-stroke epilepsie toeneemt. Julia van Tuijl onderzocht de gevolgen van post-stroke epilepsie, hoe post-stroke epilepsie behandeld wordt en of het ook voorkómen kan worden.

Invloed op het overlijden

Om te bepalen of er een verband is tussen het optreden van epileptische aanvallen na een beroerte en overlijden op langere termijn onderzocht zij 444 patiënten met een herseninfarct. Daarvan kregen er zestien vroege aanvallen (binnen één week na de beroerte) en 32 late aanvallen (meer dan één week na de beroerte). In beide gevallen vond zij geen onafhankelijk verband tussen aanvallen en mortaliteit (van Tuijl et al., 2018).

Invloed op handicap en kwaliteit van leven

In een case-control studie werden 36 patiënten met epilepsie na een beroerte onderzocht en vergeleken met patiënten met zo goed mogelijk gematchte patiënten van dezelfde leeftijd en geslacht, en met dezelfde aard, grootte en zijde van de beroerte, echter zonder epilepsie (van Tuijl et al., 2020). De patiënten met epilepsie hadden lagere scores op neurologische uitvalsverschijnselen (gemodificeerde Rankin score, NIHSS), lagere scores bij een cognitieve test die informatieverwerkingssnelheid meet, en een lagere ziekte-specifieke kwaliteit van leven. Mogelijk speelt het herstelproces en de invloed van de epilepsie daarbij ook een rol, al kon dit niet verder onderzocht worden.

Behandeling

In een groep van 53 patiënten met post-stroke epilepsie werd onderzocht welke medicatie zij gebruikten en of zij wisselden van medicatie. In deze studiegroep waren carbamazepine, levetiracetam, fenytoïne en valproaat de gebruikte middelen. Bij een opvolgingsduur van mediaan 62 maanden wisselden in totaal 21 patiënten (40% van de gehele groep) van medicatie, van wie zeven vanwege onvoldoende aanvalsreductie wisselden en zestien vanwege bijwerkingen (twee vanwege beide), vaak waren de doseringen niet hoog (Bekelaar et al., 2020).

Uit deze zeer relevante klinische studies wordt duidelijk dat post-stroke epilepsie een behoorlijke impact heeft op het leven van patiënten, zowel qua kwaliteit van leven als mate van invaliditeit. In de navolgende studies heeft Julia van Tuijl daarom uitgezocht of er preventie mogelijk is van post-stroke epilepsie.

De ETLAS-studie

In deze gerandomiseerde placebogecontroleerde dubbelblinde studie, werd onderzocht of het geven van levetiracetam na een corticaal gelegen bloeding of infarct epilepsie voorkómt (van Tuijl et al., 2011). Het preventief gebruik bestond uit tweemaal daags 750 mg levetiracetam gedurende de eerste twaalf weken. De studie is echter voortijdig beëindigd vanwege een lage inclusiesnelheid. Dit onderzoek is een duidelijk voorbeeld van de problemen die bij studies in deze populatie optreden. Dit zijn:

- 1 Overschatting van het aantal patiënten die geschikt zijn voor de studie (mede omdat er weinig zicht is op factoren die daar invloed op hebben, zoals comorbiditeit of exclusiecriteria).
- 2 De uitkomstmaat (epileptische aanval) is zeer lastig om betrouwbaar te registreren.
- 3 Het registreren van bijwerkingen (vanwege de comorbide problemen door de beroerte zijn vaak lastig te onderscheiden).
- 4 Trialmedicatie werd vaak gestopt buiten het ziekenhuis om (waardoor de twaalf weken behandelduur niet werden voltooid).

Dit deel van het proefschrift legt heel duidelijk de vinger op de zere plek: onderzoek doen naar dit belangrijke klinische probleem in een kwetsbare patiëntenpopulatie is bijzonder lastig en kent vele haken en ogen die het welhaast onmogelijk maken om methodologisch gedegen onderzoek uit te voeren.

De EGASIS-studie

Om toch een uitspraak te doen over de vraag of het mogelijk is om epileptische aanvallen na een beroerte te voorkomen, maakte van Tuijl gebruik van de data van een grote multicenter studie, de EGASIS-studie, waarin (dubbelblind en gerandomiseerd) een driedaagse kuur met diazepam na een beroerte werd onderzocht op neuroprotectieve eigenschappen. Het optreden van epileptische aanvallen was een geregistreerd eindpunt van deze studie. Het bleek dat patiënten in de groep die diazepam gebruikten in de eerste drie maanden minder vaak epileptische aanvallen hadden, met name wanneer de beroerte zich bevond in het deel van de hersenen dat van bloed wordt voorzien door de voorste circulatie (0,9% van deze patiënten kreeg een aanval bij gebruik diazepam versus 4,6% in de placebogroep; IRR 0,20; 95%-BI 0,05-0,78, $p=0,02$). Deze studie lijkt erop te wijzen dat een korte behandeling met diazepam net na de beroerte gunstige effecten kan hebben op de langere termijn (drie maanden) als het gaat om het vóórkomen van epileptische aanvallen (van Tuijl et al., 2021).

¹ Promotor: Prof. Dr. A.P. Aldenkamp, Co-promotoren: Dr. R.P.W. Rouhl en Dr. E.P.M. van Raak, neurologie, Maastricht UMC+

Conclusie

In haar proefschrift beschrijft Julia van Tuijl haar uitstekend en consciëntieus uitgevoerde klinische onderzoek. Ze toont zich een kritisch wetenschapper die haar onderzoek goed op de juiste waarde kan schatten. Haar studies tonen ook mooi het voortschrijdend inzicht in het veld van de post-stroke epilepsie, maar helaas blijkt ook dat studies naar medicatie ter preventie van het ontstaan van epilepsie na een beroerte zeer lastig uitvoerbaar zijn.

Referenties

Bekelaar, K., Van Tuijl, J. H., Van Raak, et al. 2020.

Medication use in poststroke epilepsy: A descriptive study on switching of antiepileptic drug treatment. *Epilepsy Behav*, 104, 106434.

Van Tuijl, J. H., Van Raak, E. P., De Krom, M. C., et al.

2011. Early treatment after stroke for the prevention of late epileptic seizures: a report on the problems performing a randomised placebo-controlled double-blind trial aimed at anti-epileptogenesis. *Seizure*, 20, 285-91.

Van Tuijl, J. H., Van Raak, E. P. M., Van Oostenbrugge, et al. 2018. The occurrence of seizures after ischemic stroke does not influence long-term mortality; a 26-year follow-up study. *J Neurol*, 265, 1780-1788.

Van Tuijl, J. H., Van Raak, E. P. M., Van Oostenbrugge, et al. 2020. Cognition and quality of life in patients with poststroke epilepsy: A case-control study. *Epilepsy Behav*, 104, 106444.

Van Tuijl, J. H., Van Raak, E. P. M., Van Oostenbrugge, et al. 2021. Treatment with Diazepam in Acute Stroke Prevents Poststroke Seizures: A Substudy of the EGASIS Trial. *Cerebrovasc Dis*, 50, 216-221.

Nieuws > Open access platform voor Nederlandse wetenschappelijke tijdschriften gelanceerd

Open access platform voor Nederlandse wetenschappelijke tijdschriften gelanceerd

29 januari 2021

Met zeven wetenschappelijke tijdschriften op het gebied van sociale en geesteswetenschappen is vandaag het open access platform Openjournals.nl van start gegaan. Dit nieuwe, laagdrempelige platform biedt in Nederland uitgegeven tijdschriften de mogelijkheid open access te publiceren. De realisatie van dit platform wordt mede mogelijk gemaakt dankzij een subsidie van NWO.



100 procent Open Access

In het streven naar 100% open access ging afgelopen jaren veel aandacht uit naar de grote internationale uitgevers die zich met name richten op de technische, natuur- en levenswetenschappen. Vooral in de geestes- en sociale wetenschappen bestaan in Nederland ook nog een groot aantal zelfstandige wetenschappelijke tijdschriften. Voor deze kwalitatief hoogwaardige tijdschriften is het vaak lastig gebleken om de overgang naar open access te maken. Daarvoor biedt Openjournals.nl een oplossing.

'Epilepsie' 100% open access

'Epilepsie' wordt vanaf nu in open access uitgegeven. Open access zorgt ervoor dat epilepsieonderzoek toegankelijker wordt voor een breder publiek en draagt daarmee bij aan de zichtbaarheid hiervan. Het platform OpenJournals biedt 'Epilepsie' online aan via de URL www.epilepsiejournal.nl.

De Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen (KNAW) stimuleert open access publiceren van wetenschappelijke tijdschriften en werkt hierin samen met de Nederlandse Onderzoeksraad (NWO) en Stichting OPUS. Dit heeft geresulteerd in OpenJournals.nl, een professioneel open access publicatieplatform voor wetenschappelijke, peer-reviewed tijdschriften. Het platform biedt volledige professionele begeleiding in het open access maken van zowel nieuwe nummers als van het archief van 'Epilepsie'. We zijn er trots op dat we als Nederlandse Liga tegen Epilepsie voortaan gebruikmaken van het meest gebruikte open source publicatieplatform voor wetenschappelijke tijdschriften.

Wat verandert er voor u als lid van de Liga?

'Epilepsie, periodiek voor professionals' blijft met dezelfde regelmaat verschijnen. We zorgen er voor dat u viermaal per jaar de meest recente informatie ontvangt over diagnostiek en behandeling van epilepsie en de inbedding hiervan in het Nederlandse zorgstelsel. Dit gebeurt vanaf maart 2022 niet meer 'op papier', maar digitaal. Het themanummer wordt op papier verzonden aan alle leden van de Nederlandse Liga en alle in Nederland geregistreerde neurologen én wordt digitaal aangeboden. Voor toegang tot de digitale uitgave van 'Epilepsie' dient u zich eerst te registreren via www.epilepsiejournal.nl. U kunt dit vanaf

heden doen. Tijdens het inschrijven kunt u ervoor kiezen om op de hoogte gehouden te worden van publicaties en nieuwsberichten. Op deze manier bent u altijd up-to-date wat betreft het laatste nieuws omtrent wetenschappelijk epilepsieonderzoek. Voor nadere informatie of hulp kunt u een mail sturen naar info@epilepsieliga.nl.

We streven ernaar om bij het online gaan van een nieuw nummer u hierover te berichten met een nieuwsbrief. Het is daarom belangrijk dat uw e-mailadres bij ons bekend is (u kunt zich hiervoor via onderstaande QR code inschrijven).

Redactie

We hopen dat u, net zoals wij, enthousiast bent over deze nieuwe verschijningsvorm. Door de samenwerking met het OpenJournals platform gaan we verder met het professionaliseren van 'Epilepsie'. Hiervoor zijn we afhankelijk van de professionals in de epilepsiezorg. Iedereen die mee wil denken en werken aan de transitie naar een blad dat in open access wordt uitgegeven, dat met enthousiasme wordt gemaakt en met plezier door een breed publiek wordt gelezen, is welkom. Mocht u hierin interesse hebben, of een bijdrage willen leveren, dan horen wij dit graag via info@epilepsieliga.nl.

Gebruik de URL www.epilepsiejournal.nl en registreer of gebruik de QR-code:



Vergeet vooral niet om de volgende opties aan te vinken:

- Ja, ik stem ermee in dat mijn gegevens worden verzameld en verwerkt volgens de [privacy verklaring](#).
- Ja, ik wil op de hoogte worden gehouden van publicaties en nieuwsberichten.
- Ja, ik zou graag worden gecontacteerd om inzendingen voor dit tijdschrift te reviewen.

Epilepsie
Periodiek voor professionals

HUIDIG NUMMER ARCHIEVEN NIEUWSBERICHTEN OVER ▾

Q ZOEK

Over dit tijdschrift
'Epilepsie, periodiek voor professionals' is het kwartaalblad van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Nederlandse afdeling van de 'International League Against Epilepsy'.

ARTIKEL INDIENEN



Een service die informatie over UCB activiteiten in epilepsie en de ziekte van Parkinson voor neurologen samenbrengt op een online platform.



Connect

Kom in contact met UCB en uw collega's voor medische vragen en onderwerpen van de laatste wetenschappelijke bijeenkomsten.



Learn

Leer meer over epilepsie en Parkinson alsook hoe producten van UCB een aantal van uw patiënten zouden kunnen helpen.



Inspire

Inspireer en wordt geïnspireerd door patiëntencasuïstiek en de laatste ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling.

Meer informatie? Ga naar:

www.ucbcaresforneurology.nl



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

24 – 28 januari 2022

11th EPODES - Epilepsy Surgery – Basic

Locatie: Brno, Tsjechië

Informatie: www.ilae.org/congresses/11th-epodes-epilepsy-surgery-basic

20 – 25 maart 2022

3rd International Training Course on Neuropsychology in Epilepsy

Locatie: Bordeaux, Frankrijk

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/3rd-international-training-course-on-neuropsychology-in-epilepsy>

3 – 8 april 2022

9th Eilat International Educational Course: Pharmacological Treatment of Epilepsy

Locatie: Jerusalem, Israel

Informatie: <https://www.eilatedu2021.com/>

10 – 13 april 2022

EEG in the First Year of Life

Locatie: Cambridge, Verenigd Koninkrijk en online

Informatie: neonataleeg@gmail.com.

26 – 28 april 2022

5th International Training Course on Neuroimaging of Epilepsy

Locatie: online

Informatie: <https://www.mcgill.ca/neuro/international-training-course-neuroimaging-epilepsy-virtual>

27 – 30 april 2022

60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

Locatie: Leipzig, Duitsland

Informatie: www.epilepsie-tagung.de

28 april– 2 mei 2022

14th Congress of the European Paediatric Neurology Society

Locatie: Glasgow, Schotland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/14th-congress-of-the-european-paediatric-neurology-society>

14– 15 mei 2022

ILAE British Branch 18th Specialist Registrar Epilepsy Teaching Weekend

Locatie: Birginham, Verenigd Koninkrijk

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/ilae-british-branch-18th-specialist-registrar-epilepsy-teaching-week-end>

22 -25 mei 2022

16th EILAT Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices

Locatie: Madrid, Spanje

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/16th-eilat-conference-on-new-antiepileptic-drugs-and-devices>

27 – 28 mei 2022

Neurophysiology, neuropsychology, and epilepsy, in 2022: hills we have climbed and hills ahead

Locatie: Montreal, Canada

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/neurophysiology-neuropsychology-and-epilepsy-in-2022-hills-we-have-climbed-and-hills-ahead>

17– 20 juni 2022

10th Migrating Course on Epilepsy

Locatie: Lviv, Oekraïne

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/10th-migrating-course-on-epilepsy>

9 – 13 juli 2022

14th European Congress on Epileptology

Locatie: Geneve, Zwitserland

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

16 – 23 juli 2022

5th Dianalund Summer School on EEG and Epilepsy

Locatie: Dianalund, Denemarken

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

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

EpilepsieNL

UCB Pharma B.V.

Liva Nova Nederland N.V.