

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Casuïstiek

Eye Movement Desensitization and Reprocessing als anti-epileptische therapie | 3
Anne Marthe Meppelink

Wetenschappelijk onderzoek

Beeldvorming bij epilepsiechirurgie – ontwikkelingen | 6
Frans Leijten, Sandra van der Salm

MEG en EEG voor focusbepaling in epilepsiechirurgie | 7
Nicole van Klink

Metabole MRI bij Glioom-geassocieerde & focale Epilepsie - GliMEpi | 10
Sarah Jacobs

Historische wetenswaardigheden

Jelgersma's vroege ideeën over het ontstaan van epilepsie | 14
Carol Jan Klok

Verantwoorde epilepsiezorg

Centrum voor Consultatie en Expertise biedt perspectief in een vastgelopen situatie | 17
Anouk Broersma, Anouschka Jansen

Proefschriftbesprekingen

Epilepsiechirurgie voor Focale Corticale Dysplasie | 20
Pieter van Eijsden

Frontale epilepsie; impact op cognitie en gedrag bij kinderen | 22
Marieke Reuvekamp

Agenda | 24

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:

Redactieraad: Lydia van den Berg, Eva Brilstra, Dederieke Festen, Sarah Jacobs, Maryse van 't Klooster, Richard Lazeron, Bea Martens, Anne-Marthe Meppelink, Vincent Roelfsema, Jurgen Schelhaas, Chantal Scherders, Suzanne Vrij

Aan dit nummer werkten verder mee:

Anouk Broersma, Pieter van Eijdsden, Anouschka Jansen, Nicole van Klink, Frans Leijten, Marieke Reuvekamp, Sandra van der Salm, Jeroen Vermeulen.

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

Het internationale epilepsie congres kon dit jaar alleen virtueel worden bezocht. De kwaliteit was er niet minder om, integendeel. Wat viel mij op? Epilepsiechirurgie nam een groot gedeelte van het programma in beslag, samen met klinische neurofysiologie en neuroimaging, vaak in dezelfde sessie. Het thema van een sessie was Clinical Neurophysiology Neuroimaging als er toepassingen van bijvoorbeeld het EEG, is klinische neurofysiologie, mét bronlokalisatie, is beeldvorming, werden gepresenteerd. Is de tijd aangebroken om beeldvorming van neurofysiologische signalen onder te brengen in één term? In dit nummer van 'Epilepsie' wordt gekozen voor 'Beeldvorming' bij epilepsiechirurgie, als titel van de rubriek met bijdragen over beeldvorming van de bron van epilepsie op basis van EEG en MEG én over beeldvorming van het epileptogene gebied met metabole MRI. Hebt u hier een mening over, laat dit dan weten aan de redactie van 'Epilepsie'.

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

Eye Movement Desensitization and Reprocessing als anti-epileptische therapie

Psychologische behandeling, waaronder *Eye Movement Desensitization and Reprocessing*, kan een belangrijke plaats hebben bij de behandeling van mensen met epilepsie. Deze casus illustreert dit en beschrijft kort mogelijke mechanismen.

Casus

Een 35-jarige man werd verwezen naar de polikliniek in verband met de verdenking op focale temporale epilepsie. Het debuut van de aanvallen was op dertienjarige leeftijd, de aanvalsfrequentie was destijds meerdere malen per maand. Op zestienjarige leeftijd werd de diagnose 'kortsluiting bij overprikkeling' gesteld door zijn huisarts, er is destijds geen aanvullende diagnostiek verricht. De aanvalsfrequentie wisselde over de jaren en is ook lange tijd laag (eens per jaar) geweest.

De aanvallen beginnen altijd met een déjà vu gevoel, daarna wordt hij misselijk, waarbij hij vroeger ook moest braken. Vervolgens krijgt hij een vreemde smaak in de mond en wordt hij bleek. Er is vaak sprake van een licht angstig gevoel, vooral angst om de controle te verliezen. Er is tevens sprake van een inprentingsstoornis en van desoriëntatie in tijd. Op een video van een aanval is te zien dat hij opdrachten adequaat uitvoert en ook adequaat antwoordt op vragen, hetgeen doet vermoeden dat de gewaarwording intact is. Duur van de aanvallen is één tot drie minuten.

Bij verwijzing was de frequentie van de aanvallen toegenomen naar gemiddeld eens per één tot twee maanden met soms meerdere aanvallen per week. Er was een positieve familieanamnese voor epilepsie (vader). De tractusanamnese vermeldt milde geheugenklachten, die stabiel lijken te zijn over het afgelopen decennium. De stemming was goed, er was geen sprake van depressieve klachten of angstklachten.

Het EEG dat elders was verricht vertoonde sporadisch bitemporaal epileptiforme afwijkingen (scherpe golven). De MRI toonde kenmerken van mesiotemporale sclerose (MTS) rechts met atrofie en enige sclerose van hippocampus, een verwijde temporaalhoorn en atrofie van de fornix (figuur 1). De diagnose focale epilepsie vanuit rechts (mesio)temporaal werd gesteld en het voorstel was om te starten met anti-epileptische medicatie.

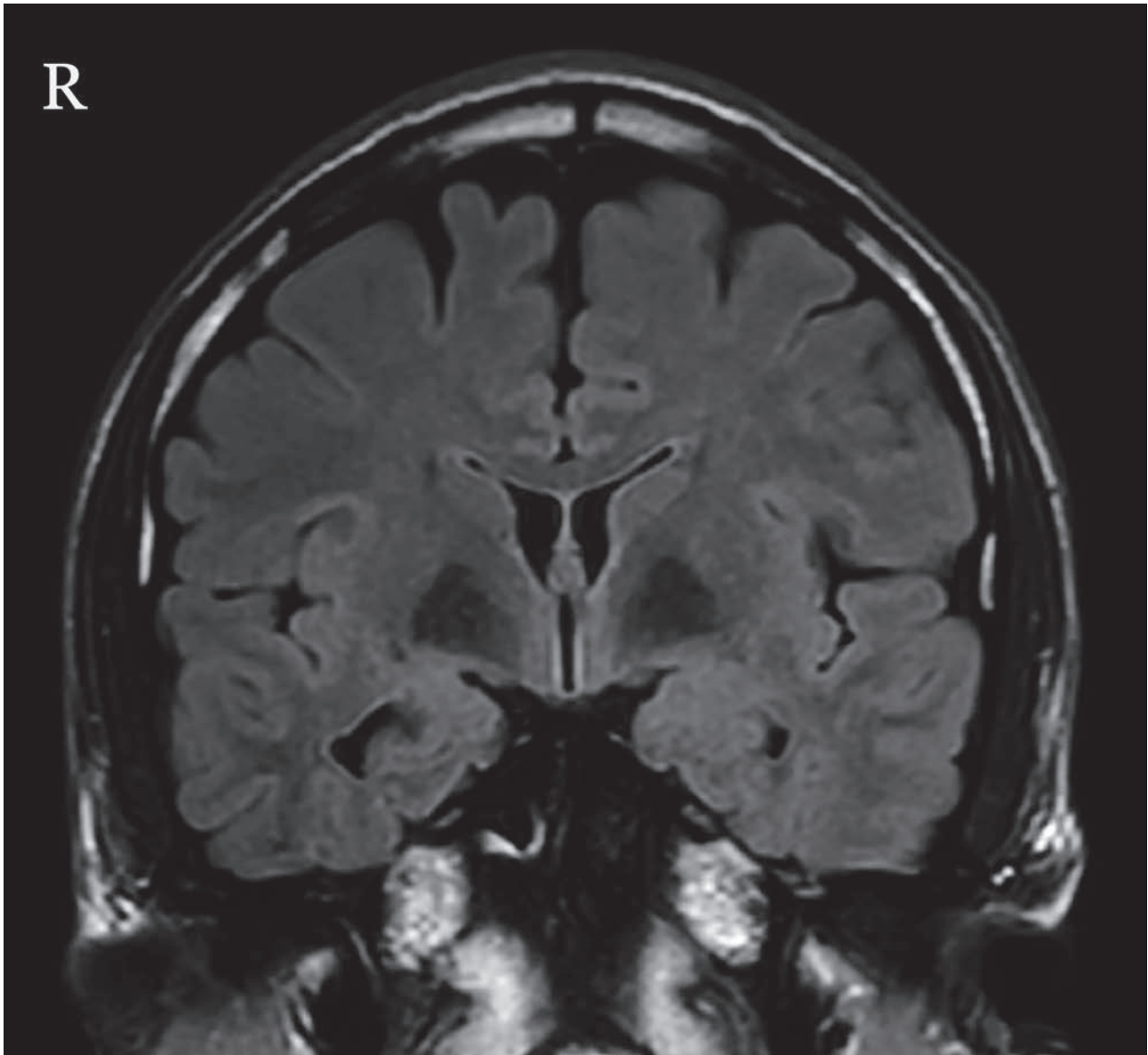
Vanwege angst voor bijwerkingen en het vermoeden van onverwerkte traumatische gebeurtenissen in zijn jeugd en mogelijke invloed hiervan op zijn epileptische aanvallen, werd hij op eigen verzoek eerst naar de afdeling psychologie verwezen voor diagnostiek en behandeling. De diagnose post-traumatische stressstoornis (PTSS) werd gesteld en behandeling met *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (EMDR) werd gestart.

Reeds na de eerste EMDR-sessies nam de duur van de aanvallen af naar enkele seconden, waarbij hij alleen het déjà vu gevoel en een lichte angst voelde, zonder dat het doorzette. Na acht sessies was de therapie afgerond en waren zijn klachten nagenoeg verdwenen. Hij bemerkte nog af en toe een licht voorgevoel, maar dit zette niet door in een déjà vu. Grotere aanvallen zijn sinds de psychologische begeleiding en therapie een jaar lang niet opgetreden. Recent heeft hij eenmalig een recidief aanval doorgemaakt, binnen 24 uur na vaccinatie voor COVID-19.

Beschouwing

Spanningen of angst worden door mensen met epilepsie vaak benoemd als provocerende factor voor epileptische aanvallen. Daarnaast treden angststoornissen vaak op bij mensen met epilepsie; een recente meta-analyse toonde een prevalentie van 20%, waarbij overigens geen verschillen werden gevonden tussen mensen met therapieresistente epilepsie en goed gecontroleerde epilepsie (Scott et al., 2017). Een deel van de angststoornissen hangt direct samen met de angst voor aanvallen, maar ook andere factoren kunnen een rol spelen, zoals in deze casus.

Angst voor aanvallen hangt vaak samen met onzekerheid wanneer de volgende aanval optreedt en kan leiden tot vermijdingsgedrag en sociale isolatie, met een negatief effect op de kwaliteit van leven (Johnson et al., 2004). Op een gegeven moment kan een vicieuze cirkel ontstaan, waarbij toename van angst tot meer aanvallen leidt en



Figuur 1 MRI-hersenen, coronale doorsnede. Atrofie van de rechter hippocampus met een verwijde temporaalhoorn, mogelijke mesiotemporale sclerose.

andersom. Psychologische behandeling, bijvoorbeeld met behulp van cognitieve gedragstherapie kan helpen om dit te doorbreken. De *International League against Epilepsy (ILAE)* adviseert om psychologische interventies te incorporeren in de behandeling van epilepsie, naast behandeling met anti-epileptica. Aanleiding voor dit advies is het *Cochrane review* van Michaelis et al. (2017), dat toonde dat psychologische interventies bij epilepsie leidden tot verbetering van de kwaliteit van leven en emotioneel welbevinden en afname van vermoeidheid. In negen van de 24 geïncludeerde cases werd gekeken naar het effect van psychologische interventies op de aanvalsfrequentie; drie toonden een afname van de aanvalsfrequentie en vijf lieten er geen effect zien (Michaelis et al., 2017).

Publicaties over EMDR als behandeling bij volwassenen met epilepsie zijn niet beschikbaar. Een studie waarin EMDR werd toegepast bij vijf kinderen met epilepsie liet

afname van angstklachten zien, maar geen effect op de aanvalsfrequentie (Dautovic et al., 2015). De meest bekende indicatie voor EMDR is PTSS (Chen et al., 2014). Het ligt derhalve voor de hand dat EMDR kan worden toegepast bij mensen met epilepsie en PTSS als comorbiditeit, zoals in bovenstaande casus. Dat dit vervolgens kan leiden tot verbetering van epileptische aanvallen is minder bekend en ook niet beschreven in de literatuur. Een mogelijk werkingsmechanisme zou kunnen zijn dat verbetering van negatieve (traumatische) associaties, die normaal gesproken een trigger zijn voor aanvallen, leidt tot een aanvalsreductie. Ook zouden de aura's zelf een negatieve associatie of herbeleving van aanvallen kunnen oproepen, waarbij de PTSS is ontstaan door de epilepsie. Behandeling van de angst die ontstaat door aanvang van het aura zou dan ook het aura zelf kunnen verminderen (minder intens, kortere duur), zoals het geval leek te zijn bij de casus.

Een aura of voorgevoel voor aanvallen komt regelmatig voor bij mensen met een focale vorm van epilepsie en biedt ruimte voor modulatie (een voorbeeld is toepassing van magneetstimulatie bij Nervus Vagus Stimulatie). Naast deze elektrische modulatie geven veel patiënten aan dat het mogelijk is om in dit stadium aanvallen te beïnvloeden en te onderdrukken, bijvoorbeeld door middel van ademhalingstechnieken of cognitie (de aandacht ergens anders op richten).

Bij 174 mensen met therapieresistente focale epilepsie met voorafgaand aura of langer durende voorgevoelens rapporteerde 50% respectievelijk 70% dat aanvallen konden worden voorkomen of gestopt door zelf aangeleerde technieken. In deze groep was het aantal aanvallen met uitbreiding naar bilateraal tonisch-clonisch significant lager dan in de groep mensen zonder deze mogelijkheid (Lee & No, 2005).

De hier gepresenteerde casus illustreert dat psychologische behandeling een belangrijke plaats kan hebben bij de behandeling van mensen met epilepsie. In theorie zou onder begeleiding van een psycholoog kunnen worden onderzocht of zelf aangeleerde technieken voor meer mensen een optie kunnen zijn, bijvoorbeeld met behulp van psychomotore therapie. Anderzijds kan het voor sommige mensen juist beter zijn om het willen controleren van de aanvallen meer los te laten. De *Acceptance & Commitment Therapie (ACT)*, een vorm van cognitieve gedragstherapie, zoals beschreven door Kruitbosch en Leenders (2020), kan hierbij behulpzaam zijn. *Personalized medicine* kan van toepassing zijn bij psychologische behandeling van mensen met epilepsie en ook door

psychologische interventies kunnen aanvallen mogelijk verminderen.

Conclusie

EMDR kan leiden tot verbetering van de aanvalsfrequentie bij mensen met epilepsie, mogelijk door vermindering van traumatische associaties/herbelevingen als trigger voor aanvallen of direct samenhangend met de epilepsie zelf, via aura-gerelateerde negatieve associaties.

Referenties

- Chen Y R et al. (2014). Efficacy of eye-movement desensitization and reprocessing for patients with posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 9(8), e103676.
- Dautovic E et al. (2016). Pediatric seizure-related post-traumatic stress and anxiety symptoms treated with EMDR: a case series. *Eur J Psychotraumatol*, 7, 30123.
- Johnson E K et al. (2004) The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia*, 45(5), 544-550.
- Kruitbosch H, Leenders D (2020) Acceptance & Commitment Therapy in de behandeling van epilepsie. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 18, 3-5.
- Lee SA, No YJ (2005) Perceived self-control of seizures in patients with uncontrolled partial epilepsy. *Seizure*, 14:100-105.
- Michaelis R et al. (2017). Psychological treatments for people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD012081.
- Scott AJ, Sharpe L, Hunt C, Gandy M (2017) Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsia*, 58(6):973-982.

Eerste Nederlandse patiënt in Londen behandeld voor hamartoom

Eind juni onderging de 13-jarige Xanne van Ham uit Terneuzen met succes een complexe hersenoperatie in Londen. Na een doorverwijzing van neuroloog Louis Wagner van het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe in Heeze werd bij Xanne een hamartoom uitgeschakeld. Voorheen kon deze operatie nog niet in Europa worden toegepast en werden kinderen verwezen naar Houston, Texas. Inmiddels heeft de behandeling de CE-markering gekregen, en worden de operaties ook in Londen uitgevoerd. Xanne was de eerste Nederlandse patiënt die hier is geopereerd.

Scan de QR-code voor het complete artikel:



Beeldvorming bij epilepsiechirurgie – ontwikkelingen

Nieuwe beeldvormende technieken worden in eerste instantie uitgetest bij mensen met focale epilepsie die voor epilepsiechirurgie in aanmerking willen komen. Voor deze mensen zijn aangetoonde afwijkingen op beeldvorming de belangrijkste factor of zij geopereerd kunnen worden en aanvalsvrij zullen worden. Zonder afwijking is vaak ingrijpend onderzoek met intracranieële elektroden nodig. In toenemende mate bepalen deze aanvullende onderzoeken het verloop van het prechirurgische evaluatietraject van een patiënt. Vandaar dat dit nummer in het teken staat van *image guided epilepsy surgery*.

Met beeldvorming wordt in eerste instantie de anatomische MRI bedoeld. De resolutie van een anatomische MRI wordt steeds hoger (7, 9 en 10,5 Tesla), maar zal op een gegeven moment een grens bereiken omdat de persoon die het ondergaat opwarmt tijdens scannen, of zenuwen geactiveerd gaan worden in het wisselend magneetveld. De meerwaarde van hogere veldsterktes neemt bovendien in de praktijk af. Er zijn niet zoveel mensen voor wie een 3T MRI geen zichtbare afwijkingen vertoont, die op 7T MRI duidelijke afwijkingen laten zien. Verbetering kan ook komen van getrainde algoritmes die plaatjes beoordelen en subtiele afwijkingen eruit halen die voor het menselijk oog moeilijk te herkennen zijn. Ook hieraan zit waarschijnlijk een grens. Bij veel MRI-negatieve mensen die geopereerd worden, blijkt ook bij pathologisch weefselonderzoek dat er geen afwijkingen zijn. Een anatomische afwijking is niet een *sine qua non* voor het hebben van focale epilepsie.

Beeldvorming van een focus kan ook met functie-onderzoek zoals PET (metabolisme), SPECT (hemodynamiek) en met hoge resolutie EEG en MEG, geprojecteerd op een MRI (elektromagnetische bronlokalisatie). Over dit laatste gaat de bijdrage van Nicole van Klink. In deze bijdrage benoemt Nicole de voordelen en nadelen van de lokalisatie van de epileptische bron van EEG versus MEG. De nieuwste ontwikkeling is een draagbare MEG scanner (<https://www.cercamagnetics.com/>), die MEG-onderzoek mogelijk laagdrempeliger gaat maken en breder toepasbaar. Dan is er het onderzoek naar de mogelijkheid om de epileptische bron met behulp van metabole MRI te lokaliseren. Over dit laatste gaat de bijdrage van Sarah Jacobs. Ook hier gaat het om spatiale resolutie, maar ook over

specifiekere acquisitie-methoden, algoritmes die ruis reduceren en nieuwe statistische methodes die een locatie in termen van waarschijnlijkheid weergeven.

Het einde van al deze ontwikkelingen is niet in zicht. Nieuwe biomarkers dienen zich al aan in de vorm van hoogfrequente oscillaties in het EEG en netwerkanalyses van EEG, MEG, functionele MRI of diffusion tensor imaging, die hun weg naar de klinische besluitvorming nog moeten vinden. Tenslotte wordt integratie van alle onderzoeken in één beeldruimte een uitdaging. Met al deze nieuwe en verbeterde technieken is de clinicus niet gebaat als niet vaststaat wat de praktische diagnostische (meer) waarde is van deze verbeteringen. Ontwikkelaars zijn echter meer gericht op het verbeteren van hun techniek dan op het klinisch testen ervan in de praktijk. Hun product is immers nooit af. De *a priori* kans op tegenstrijdigheden neemt ook toe met het aantal onderzoeken. Een tegenstrijdigheid leidt weer tot een volgend onderzoek, et cetera. Dit vraagt om een goed protocol om de volgorde van onderzoeken te bepalen, of misschien zelfs ooit om een Bayesiaans speltheoretisch model om het kansenspel van het geavanceerde aanvullend onderzoek beter te onderbouwen. Voor de patiënt is het van belang dat de clinici een goed begrip hebben van de mogelijkheden en tekortkomingen van deze nieuwe technieken, om aan de hand daarvan de patiënt goed te kunnen gidsen door de (tegenstrijdige) bevindingen tijdens het prechirurgische evaluatietraject.



Epilepsie  **NL**

MEG en EEG voor focusbepaling in epilepsiechirurgie

Zowel EEG als MEG kan behulpzaam zijn om de bron van focale epilepsie te lokaliseren. Deze technieken zijn met name interessant als er geen MRI-afwijking is, of de MRI-afwijking niet past bij de aanvallen. Beide technieken hebben voor- en nadelen en hebben een eigen plaats in het prechirurgische traject naar epilepsiechirurgie verworven. In deze bijdrage worden de principes en toepassing van MEG- en EEG-bronlokalisatie en de meest recente ontwikkelingen hiervan besproken.

Principes

EEG en MEG meten verschillende aspecten van dezelfde hersenactiviteit; de stroompjes waarmee neuronen communiceren. EEG meet de elektrische activiteit van deze stroompjes en MEG meet het magnetisch veld wat door deze elektrische activiteit ontstaat. Dit magnetische veld staat loodrecht op het elektrische veld: denk aan de rechterhandregel uit de natuurkunde les op de middelbare school. Het elektrische signaal wordt op de weg tussen de bron en de EEG-elektrode beïnvloed door de weefsels die het passeert: de grijze stof, de liquor, de schedel en de huid. Het magnetische veld is echter ongevoelig voor deze verschillende media, maar bronnen op de top van een gyrus worden door MEG minder goed gemeten door de richting van het magnetische veld aldaar. Dit maakt dat neurale activiteit niet precies hetzelfde wordt gemeten door MEG en EEG. De twee technieken zijn dus complementair aan elkaar.

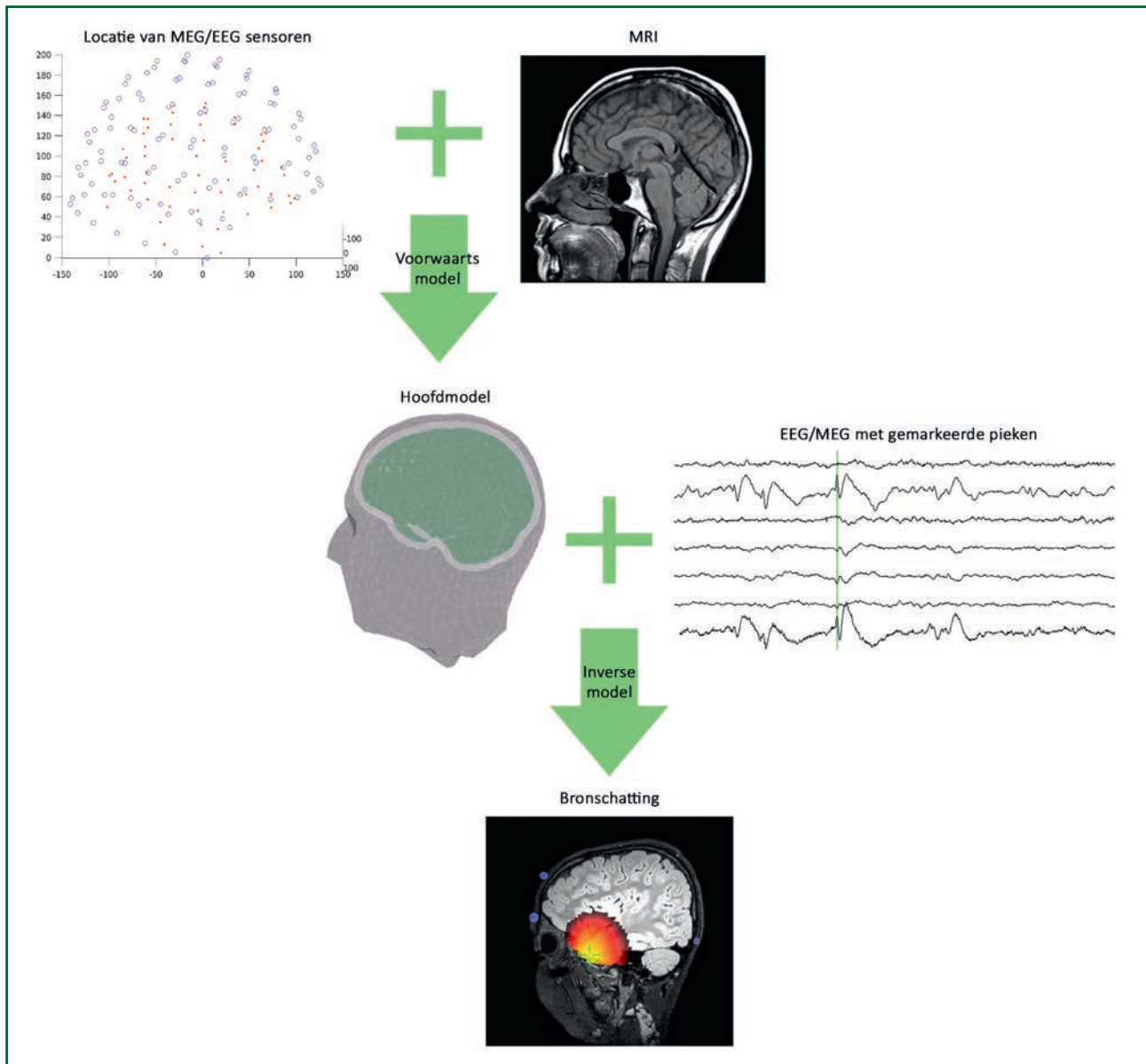
Het meten van EEG is relatief eenvoudig. De signalen zijn sterk genoeg om zonder veel inspanning te kunnen registreren. Al bijna een eeuw worden hersengolven bij mensen gemeten door ten minste twee elektroden op het hoofd te plakken en het potentiaalverschil te meten. Voor bronlokalisatie voor epilepsiechirurgie wordt high-density EEG gemeten, met meer dan 80 elektroden. Het meten van het magnetische veld is een stuk lastiger, omdat de magnetische ruis uit de omgeving tot 100 miljoen keer sterker kan zijn dan het magnetisch veld van de hersenen. Met behulp van SQUID (*superconducting quantum interference device*) sensoren in een magnetisch afgeschermd ruimte kan het magnetische veld van de hersenen toch gemeten worden. SQUIDS werken bij een temperatuur van ongeveer -269°C , waardoor ze constant gekoeld moeten worden met vloeibaar helium. De aanschaf en het onderhoud van een MEG systeem zijn hierdoor niet zo eenvoudig. Er zijn momenteel twee MEG systemen in Nederland, waarvan er één klinisch gebruikt wordt (in het Amsterdam UMC VUmc).

Bronlokalisatie

MEG en EEG hebben een goede temporele resolutie; we weten heel precies op welk tijdstip het signaal verandert. De spatiële resolutie van een MEG- of EEG-meting is echter vrij slecht; we weten niet zo precies waar in de hersenen iets gebeurt. Met bronlokalisatie kan het gemeten MEG- of EEG-signaal gebruikt worden om een schatting te maken van de plek in de hersenen waar het signaal gegenereerd wordt. Hiervoor moet aan een aantal voorwaarden worden voldaan. Op de eerste plaats moet de hersenactiviteit worden gemeten met veel elektroden of sensoren, bij voorkeur meer dan 80. Ten tweede moeten de gegevens over de locatie van de elektroden of sensoren op het hoofd van de patiënt beschikbaar zijn. Bij MEG wordt dit verkregen door het plaatsen van hoofdpositiesensoren, bij EEG door elke elektrode te lokaliseren met een navigatiesysteem. Verder moet er een anatomische scan (MRI) van het hoofd van de patiënt beschikbaar zijn. De locaties van de sensoren en de MRI worden gebruikt om een geleidingsmodel van het hoofd te maken; een zogenaamd hoofdmodel. Dit model is nodig om te weten hoe het elektromagnetisch veld door de weefsels in het hoofd beïnvloed wordt. Er zijn verschillende technieken (voorwaartse methoden) die hiervoor gebruikt kunnen worden. Met het hoofdmodel wordt geschat welke verdeling van hersenactiviteit (bronnen) de gemeten EEG- of MEG-signalen het beste kan verklaren door middel van inverse methoden. Dit inverse modelleren kan wederom met verschillende technieken. Het resultaat kan - bij gebruik van specifieke inverse methoden - gevisualiseerd worden als een in kleur weergegeven kansverdeling op de anatomische scan, dat aangeeft op welke locatie in de hersenen het gemeten signaal is ontstaan (figuur 1).

Toepassing en Resultaten

EEG- of MEG-bronlokalisatie kan een goed hulpmiddel zijn in het evaluatietraject naar epilepsiechirurgie. Met name wanneer focale epilepsie niet makkelijk gelokaliseerd



Figuur 1 Principe van bronlokalisatie. Nodig zijn: de locaties van MEG sensoren (open cirkel) en EEG -elektroden (in rood), de MRI van de patiënt en het signaal met gemarkeerde events of interest (meestal interictale pieken). Het resultaat is een bronchatting in de vorm van een in kleur weergegeven statistische waarde voor elk voxel, die de kans aangeeft dat het EEG/MEG signaal daar gegenereerd wordt.

kan worden met een afwijking op de MRI, of in geval van een MRI-afwijking die niet past bij de aanvallen, wordt EEG- of MEG-bronlokalisatie toegepast in een poging de bron toch te lokaliseren. Door de verschillen in technieken is MEG beter geschikt voor patiënten met een vermoedelijk oppervlakkig focus (Ossenblok et al., 2007), terwijl EEG vaak meer afwijkingen laat zien bij mesiotemporale epilepsie (Leijten et al., 2003). Doordat het magnetische veld niet verstoord wordt door de hersenen, CSF en de schedel, is MEG een betere keuze als een patiënt een eerdere hersenoperatie heeft ondergaan. EEG-bronlokalisatie zal dan verstoord zijn door inhomogene geleidingen in de buurt van het schedeldefect.

De verschillende keuzes die gemaakt kunnen worden in het berekenen van de locatie van de bron en de verschillen

in gouden standaard, zoals gerapporteerd in de literatuur, maken het lastig om studies over de accuratesse van bronlokalisatie van verschillende centra met elkaar te vergelijken. Er wordt momenteel gewerkt aan een Europese multicenter studie die de nauwkeurigheid en klinische bruikbaarheid van geautomatiseerde (en daarmee gestandaardiseerde) EEG-bronlokalisatie onderzoekt. Een recente retrospectieve meta-analyse (Sharma et al., 2019) onderzocht de nauwkeurigheid van bronlokalisatie ten opzichte van de resectieholte. Deze analyse laat zien dat de sensitiviteit van EEG-bronlokalisatie iets hoger is dan die van MEG-bronlokalisatie (81% versus 77%). De specificiteit van MEG is juist iets hoger dan die van EEG (54% versus 45%). Opvallend is dat de spreiding van de gerapporteerde specificiteitswaarden vrij groot is. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de manier waarop wordt bepaald of de

gehele bron in de resectieholte valt. Verschillende inverse modellen geven verschillende soorten resultaten. Bijvoorbeeld, een zogenaamde equivalente dipoolanalyse lokaliseert een puntbron (het zwaartepunt van het geactiveerde hersengebied), terwijl scanning en imaging methoden de kans bepalen dat een bepaald voxel het signaal genereert. De spatiële resolutie van deze methoden is niet tot op de centimeter nauwkeurig. Simulatiestudies laten zien dat de daadwerkelijke bron tot op drie cm afstand kan liggen van de gelokaliseerde bron (Jaiswal et al., 2020). Keuzes in methode en afkapwaarden van het bronmodel kunnen dus grote invloed hebben op de specificiteit van het resultaat.

Bij patiënten die geopereerd worden na MEG-bronlokalisatie is de sensitiviteit van het meenemen van de bronlokatie in relatie met aanvalsvrijheid 66% (Engel 1) (Rampp et al., 2019), waarbij de sensitiviteit van extra-temporale bronnen groter is dan die van temporale bronnen (84% versus 59%). Een vergelijkbare analyse door een ander centrum, maar nu van de EEG-bronlokalisatie, laat een sensitiviteit van 84% zien in relatie met aanvalsvrijheid (Brodbeck et al., 2011). De locatie van een goed geslaagde bronlokalisatie is dus een redelijke voorspeller voor aanvalsvrijheid.

Gezien de korte duur van een MEG- of EEG-meting voor bronlokalisatie (één tot twee uur) wordt de bron vrijwel altijd op basis van interictale epileptische activiteit bepaald. Soms lukt het echter om een aanval te meten. Dezelfde recente meta-analyse (Sharma et al., 2019) laat zien dat de sensitiviteit van ictale EEG-bronlokalisatie hoger is dan die van het interictale EEG (90% versus 81%). De specificiteit is vergelijkbaar (46% versus 45%). Over ictale MEG-bronlokalisatie wordt maar weinig gerapporteerd (38 patiënten) en heeft in deze kleine groep een vrij lage sensitiviteit (79%) en specificiteit (34%) (Sharma et al., 2019).

In de klinische praktijk wordt MEG- of EEG-bronlokalisatie dus vaak ingezet bij de wat ingewikkeldere casussen, om de hypothese van de vermoedelijke epileptogene zone te verwerpen of bevestigen. Wanneer de patiënt doorgaat in het chirurgische traject is vaak nog intracranieel onder-

zoek nodig om de exacte resectiegrenzen vast te stellen. Zoals we hebben gezien is de specificiteit en spatiële resolutie van MEG- en EEG-bronlokalisatie niet goed genoeg om een exacte resectiestrategie te bepalen.

Ontwikkeling

Naast het lokaliseren van interictale pieken, kunnen MEG en EEG ook gebruikt worden om hoogfrequente oscillaties (HFOs) te lokaliseren. HFOs zijn nieuwe biomarkers voor epilepsie, die in invasief EEG een goede relatie lijken te hebben met aanvalsfrequentie en aanvalsvrijheid na operatie. Hoewel HFOs in EEG en MEG, net als pieken, niet voor alle patiënten worden gemeten, komen deze wel voor, ook als er geen interictale pieken zijn. Een *beamformer* bronlokalisatie kan het vinden van HFOs vergemakkelijken. Deze non-invasieve HFOs hebben een goede sensitiviteit en specificiteit (>80%) voor de vermoedelijke epileptogene zone (van Klink et al., 2019). Deze resultaten zijn afkomstig van retrospectieve studies. Non-invasieve HFO-analyse in de klinische praktijk wordt nog weinig gebruikt, mede doordat de analyse specialistisch en tijdrovend is. Er wordt gewerkt aan automatische detectie algoritmes en prospectieve studies om de procedure voor non-invasieve HFO-analyse te vergemakkelijken en om meer bewijs te verzamelen.

Het gebruik van MEG op grotere schaal wordt beperkt door het ingewikkelde systeem dat nodig is om de MEG-sensoren te koelen en de kostbare magnetisch afgeschermd ruimte om achtergrond activiteit te verminderen. De recent ontwikkelde OPM (*optically pumped magnetometer*) sensoren kunnen hiervoor een oplossing zijn (Boto et al., 2019). Deze MEG-sensoren hoeven niet gekoeld te worden en kunnen daarom in een soort cap op het hoofd geplaatst worden. Doordat de afstand van de sensor tot het hoofd kleiner is dan bij een regulier MEG-apparaat, is het signaal hoger van amplitude en minder gevoelig voor beweging. Zo'n OPM-cap kan, indien gewenst, over een EEG-cap geplaatst worden. In het Amsterdam UMC VUmc worden nu de eerste testmetingen met OPM-sensoren gedaan.

EEG	MEG
Makkelijk te meten.	Lastig te meten, ingewikkeld systeem.
Meer elektroden = meer voorbereidingstijd.	306 sensoren in helm, korte voorbereiding.
Gecompliceerd na eerdere hersenoperaties.	Ongevoelig voor schedeldefecten.
Ingewikkeld hoofdmodel.	Simpel hoofdmodel.
Gevoeliger voor diepere bronnen.	Gevoeliger voor oppervlakkige bronnen.
Hogere sensitiviteit dan MEG.	Hogere specificiteit dan EEG.

Tabel 1 Vergelijking van EEG en MEG voor focusbepaling in epilepsiechirurgie

Het complementaire karakter van MEG- en EEG-bronlokalisatie kan ook gebruikt worden door simultane MEG-EEG metingen te doen; met een EEG-cap op in de MEG. De simultaan gemeten data kan gebruikt worden voor een gecombineerde bronlokalisatie. Hoewel deze exercitie nog niet wordt ondersteund door standaard softwarepakketten, kan het wel informatie opleveren die niet uit één van de technieken alleen kan worden verkregen (Aydin et al., 2014).

Conclusie

Het is duidelijk dat EEG en MEG ieder voor- en nadelen hebben in het prechirurgische traject. In tabel 1 is een overzicht gegeven van de voor- en nadelen van beide. MEG is doorgaans iets specifiek en te gebruiken bij patiënten die al een hersenoperatie hebben gehad. EEG is makkelijker en goedkoper uit te voeren en heeft een goede sensitiviteit. De resultaten van bronlokalisatie komen op lobair niveau vaak goed overeen met de verwachte epileptogene zone. De spatiële resolutie van de bronlokalisatie is echter niet dusdanig goed dat deze gebruikt kan worden voor het bepalen van de resectiegrenzen. Daarvoor is in complexe casussen vaak nog intracranieel onderzoek nodig.

Referenties

Aydin, U., Vorwerk, J., Kupper, P., et al. (2014). Combining EEG and MEG for the reconstruction of epileptic activity using a calibrated realistic volume conductor model. *PLoS One* 9, e93154. doi:10.1371/journal.pone.0093154.

Boto, E., Seedat, Z. A., Holmes, N., et al. (2019). Wearable neuroimaging: Combining and contrasting magneto-

cephalography and electroencephalography. *Neuroimage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116099.

Brodbeck, V., Spinelli, L., Lascano, A. M., et al. (2011). Electroencephalographic source imaging: A prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain* 134, 2887–2897. doi:10.1093/brain/awr243.

Jaiswal, A., Nenonen, J., Stenroos, M., et al. (2020). Comparison of beamformer implementations for MEG source localization. *Neuroimage* 216, 116797. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.116797.

Leijten, F. S. S., Huiskamp, G.-J. M., Hilgersom, I., et al. (2003). High-resolution source imaging in mesiotemporal lobe epilepsy: a comparison between MEG and simultaneous EEG. *J. Clin. Neurophysiol.* 20, 227–238. doi:10.1097/00004691-200307000-00001.

Ossenblok, P., De Munck, J. C., Colon, A., et al. (2007). Magnetoencephalography is more successful for screening and localizing frontal lobe epilepsy than electroencephalography. *Epilepsia* 48, 2139–2149. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01223.x.

Rampp, S., Stefan, H., Wu, X., et al. (2019). Magnetoencephalography for epileptic focus localization in a series of 1000 cases. *Brain*, 1–13. doi:10.1093/brain/awz260.

Sharma, P., Seeck, M. and Beniczky, S. (2019). Accuracy of Interictal and Ictal Electric and Magnetic Source Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 10, 1–12. doi:10.3389/fneur.2019.01250.

van Klink, N., Mooij, A., Huiskamp, G., et al. (2019). Simultaneous MEG and EEG to detect ripples in people with focal epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 130. doi:10.1016/j.clinph.2019.01.027.

Door: Sarah Jacobs (s.m.jacobs@umcutrecht.nl), neuroradiologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht.

7T Metabole MRI bij Gloomgeassocieerde & focale Epilepsie - GliMEpi

De relatief lage sensitiviteit en specificiteit van conventionele MRI zorgt voor suboptimale beeldvorming van het epileptogene gebied. 7T metabole MRI kan hier verandering in brengen door middel van een hogere magnetische veldsterkte en de mogelijkheid tot het afbeelden van specifieke moleculen/metabolieten die behoren tot het metabole fenotype van de oorzaak van de epilepsie.

Bij 20 tot 30% van de patiënten met focale epilepsie kan er geen zichtbaar focus worden gevonden met conventionele MRI, waardoor deze patiënten een lagere slagings-

kans hebben na een eventuele operatie (Nguyen et al., 2013). Ook in het geval van gloomgeassocieerde epilepsie, wat voorkomt bij 80% van de laaggradige gliomen

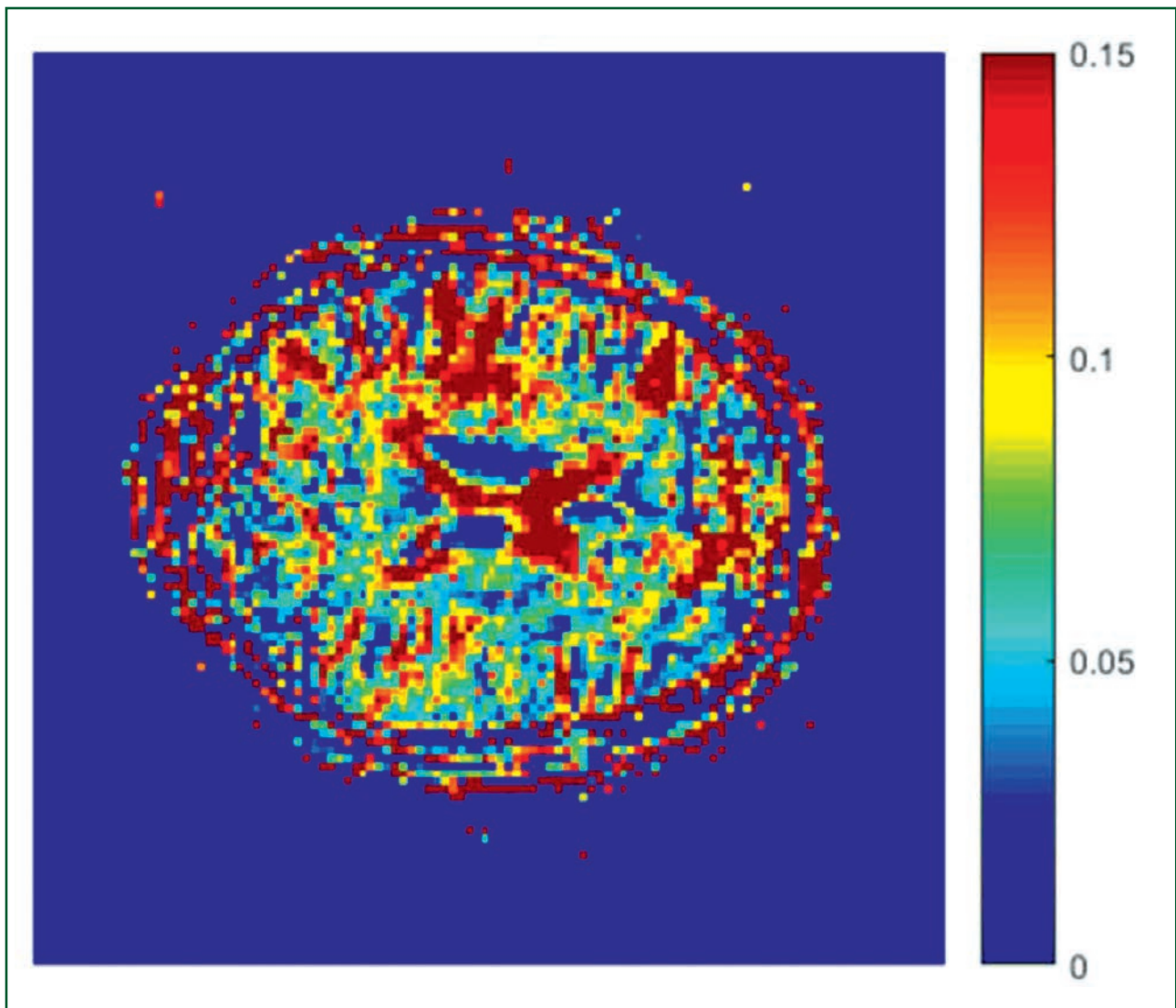
(van Breemen et al., 2007), kan conventionele MRI tekortschieten in het afbeelden van het epileptogene weefsel: intra-operatieve electrocorticografie heeft laten zien dat een corticaal gebied met epileptische activiteit vaak tumorweefsel bevat dat eerder niet werd waargenomen met conventionele MRI (voorlopige resultaten).

De relatief lage sensitiviteit en specificiteit van conventionele MRI voor deze (en ook verschillende andere neurologische ziekten) vloeien voort uit het feit dat conventionele MRI beperkt is tot het afbeelden van magnetische eigenschappen van protonen in water. Hoewel bewegingen en concentraties van watermoleculen ons veel kunnen zeggen over de aanwezigheid van pathologie, zijn deze echter beperkt in het specificeren van de soort pathologie, waardoor differentiatie wordt bemoeilijkt. MRI kan echter ook worden gebruikt om protonen in andere moleculen dan water in beeld te brengen, zoals voedingsstoffen en eiwitten en zelfs andere kernen dan protonen. Dit staat bekend als metabole MRI.

Metabole MRI

Metabole MRI-technieken, zoals MR-spectroscopie (MRS) en *Chemical Exchange Saturation Transfer* (CEST), stellen ons in staat ons te richten op moleculen die specifiek betrokken zijn bij een bepaalde ziekte. Elke ziekte – en elk subtype daarvan – heeft een specifiek metabool fenotype dat een directe vertaling is van het genotype van de ziekte; met andere woorden, de unieke identificatiecode. Hoewel het genotype van een ziekte niet gemakkelijk kan worden gevisualiseerd, behalve met DNA- of RNA-sequencing, kan het overeenkomstige metabole fenotype – gedefinieerd door veranderde concentraties van moleculen/metabolieten – dat wel. Deze metabolieten zijn het resultaat van veranderde moleculaire *pathways* en kunnen in beeld worden gebracht met metabole MRI.

Een voorbeeld hiervan is glutamaat: deze neurotransmitter blijkt te zijn gerelateerd aan mitochondriaal letsel dat epileptische aanvallen veroorzaakt. Met behulp van glutamaat CEST (GluCEST; figuur 1), zijn lokaal verhoogde



Figuur 1 Voorbeeld van een 7T GluCEST beeld bij een gezonde vrijwilliger. Er is sprake van weefsel afhankelijk contrast (ongepubliceerde, voorlopige gegevens uit het UMC Utrecht).

concentraties glutamaat gevonden bij patiënten zonder zichtbaar anatomisch epileptogeen focus op conventionele MRI (Davis et al., 2015). Een ander voorbeeld van een molecuul/metaboliet dat interessant is voor het in beeld brengen van epilepsie is ijzer. IJzer kan worden afgebeeld (figuur 2) met een techniek die *Quantitative Susceptibility Mapping* (QSM) heet (Zhang et al., 2014), en is met histopathologie gevonden bij mesiotemporale sclerose en focale corticale dysplasie (Langkammer et al., 2012; Zimmer et al., 2019).

De gevoeligheid van metabole MRI

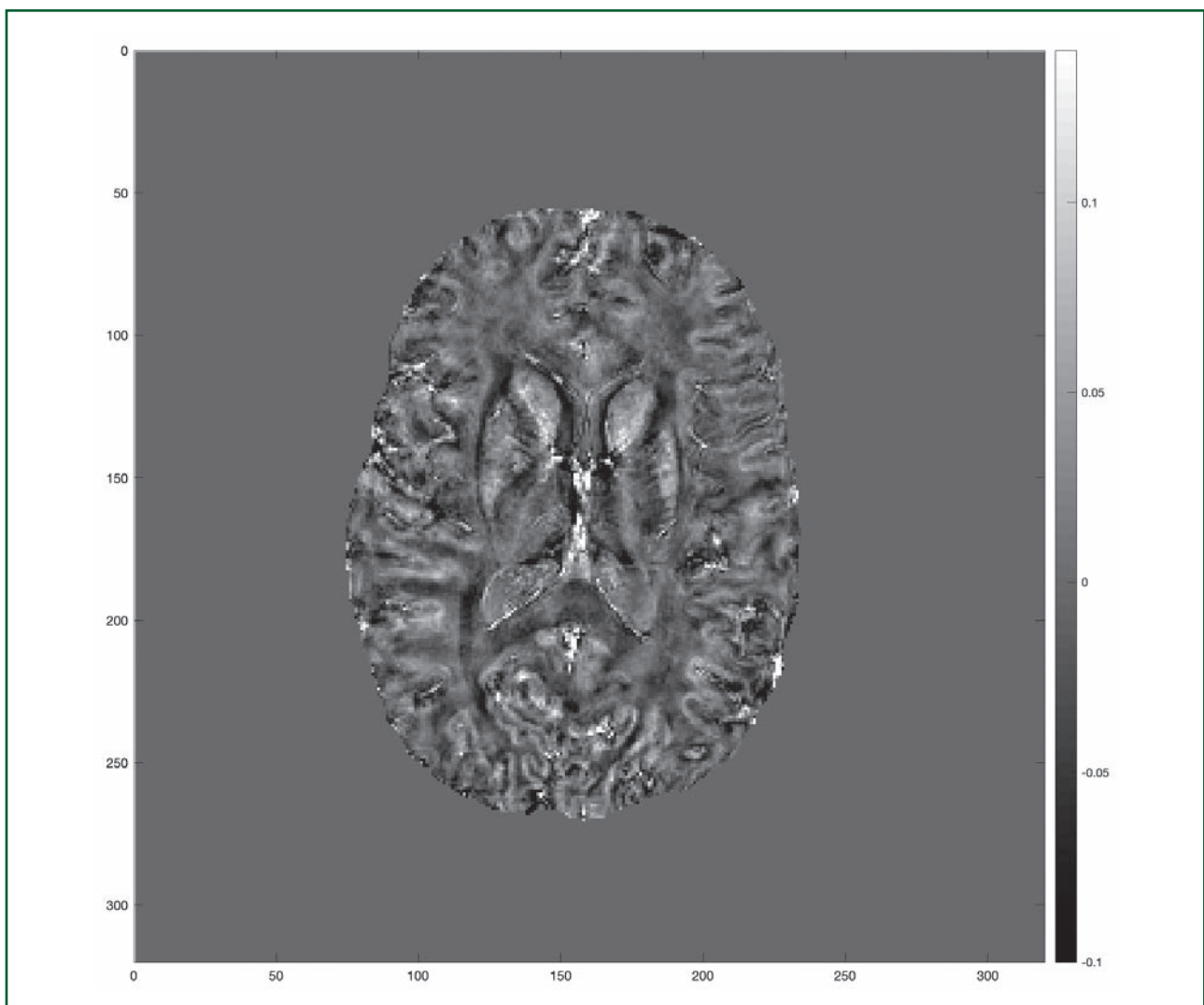
Een van de nadelen van het afbeelden van andere moleculen/metabolieten dan water (of andere kernen dan protonen) met behulp van MRI, is dat deze moleculen/metabolieten veel minder overvloedig aanwezig zijn in het menselijk lichaam dan watermoleculen, waardoor een zeer hoge gevoeligheid van de gebruikte beeldvorming nodig is. Gevoeligheid die in dit opzicht niet alleen afhankelijk is van de signaal-ruisverhouding van de gebruikte MRI-techniek (te vergelijken met een hoge pixelwaarde van een

camera), maar ook van de spectrale spreiding (grofweg vergelijkbaar met het kleurenspectrum van een camera), welke beide toenemen bij een hogere magnetische veldsterkte. De meeste gepubliceerde onderzoeken met metabole MRI zijn daarom uitgevoerd met magnetische veldsterkten van minimaal 3 Tesla (T); het gebruik van 7T zal deze gevoeligheid verder verhogen (Henning et al., 2018).

Hoewel 7T metabole MRI al moleculen/metabolieten laat zien die bij lagere veldsterkten niet gemakkelijk van elkaar te onderscheiden zijn, blijft het de vraag of het de klinische besluitvorming kan helpen. Met andere woorden, het is de vraag of de moleculen/metabolieten specifiek zijn voor en gebruikt kunnen worden om bepaalde pathologie te diagnosticeren. Dit vereist histopathologische validatie (gouden standaard) van de toegepaste MRI-technieken met behulp van weefsel verkregen tijdens de operatie.

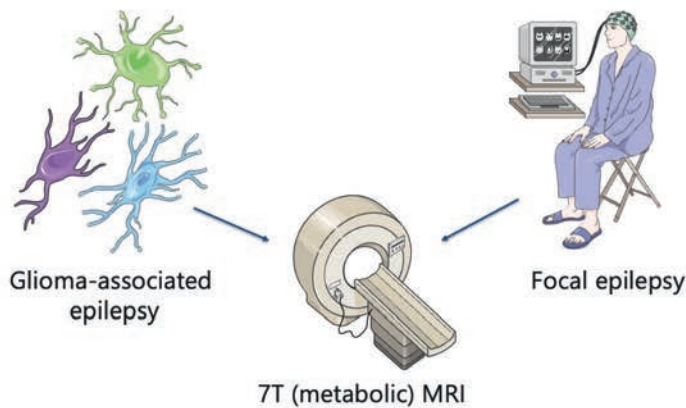
Tot slot

In de 7T Metabole MRI bij Glioom-geassocieerde & focale



Figuur 2 Voorbeeld van 7T Quantitative Susceptibility Mapping in een gezonde vrijwilliger. IJzer is in de afbeelding wit (ongepubliceerde, voorlopige gegevens uit het UMC Utrecht).

7T MEtabolic MRI in GLiooma & EPIlepsy (GLiMEpi)

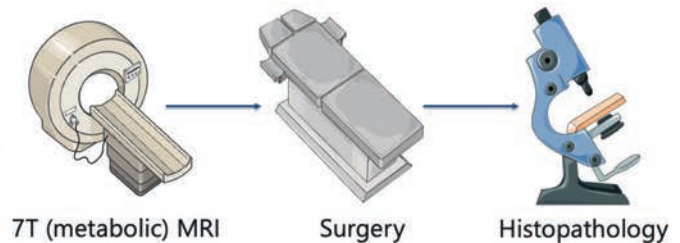


Inclusion criteria

- ≥ 16 years old
- glioma-associated epilepsy or focal epilepsy with relevant lesion on conventional MRI/PET
- scheduled for surgery

Study objective

Characterize glioma and epileptogenic tissue with 7T (metabolic) MRI and validate with histopathology



 s.m.jacobs@umcutrecht.nl

Figuur 3 Overzicht GLiMEpi studie: (1) patiënten krijgen een 7T metabole MRI scan zo dicht mogelijk op hun geplande operatie; (2) ten tijde van de operatie wordt zo goed mogelijk gemarkeerd waar weefsel wordt weggehaald en (3) naast klinische histopathologie wordt aanvullende ex vivo beeldvorming gedaan op restweefsel.

Epilepsie (GLiMEpi) studie worden met behulp van 7T metabole MRI meerdere moleculen/metabolieten in beeld gebracht, die vervolgens worden gevalideerd met histopathologie. In figuur 3 is een overzicht gegeven van de studie. Het doel is om de gevonden moleculen/metabolieten te gebruiken in de klinische diagnostiek: als met behulp van een 7T metabool MRI-onderzoek in beeld kan worden gebracht waar het epileptogene weefsel zich precies bevindt, kan de chirurgische behandeling worden geoptimaliseerd.

Referenties

Davis KA, Nanga RPR, Das S, et al. (2015) Glutamate imaging (GluCEST) lateralizes epileptic foci in non-lesional temporal lobe epilepsy. *Sci Transl Med*;7:309ra161.

Henning A. (2018) Proton and multinuclear magnetic resonance spectroscopy in the human brain at ultra-high field strength: A review. *NeuroImage*;168:181-198.

Langkammer C, Schweser F, Krebs N, et al. (2012) Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *Neuroimage*;62(3):1593-1599.

Nguyen DK, Mbacfou MT, Nguyen DB, et al. (2013) Prevalence of nonlesional focal epilepsy in an adult epilepsy clinic. *Can J Neurol Sci*; 40: 198-202.

van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. (2007) Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*;6:421-30.

Zhang Z, Liao W, Bernhardt B, et al. (2014) Brain iron redistribution in mesial temporal lobe epilepsy: a susceptibility-weighted magnetic resonance imaging study. *BMC Neurosci*;15:117.

Zimmer TS, Ciriminna G, Arena A, et al. (2019) Chronic activation of anti-oxidant pathways and iron accumulation in epileptogenic malformations. *Neuropathol Appl Neurobiol*;10.1111/nan.12596

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl

Door: Carol Jan Klok (c.j.klok@live.nl), zenuwarts-psychiater, niet praktiserend, Vorden.

Jelgersma's vroege ideeën over het ontstaan van epilepsie

Enige tijd geleden trof de auteur van deze bijdrage bij toeval een in 1888 door G. Jelgersma geschreven brief aan. Deze Gerbrandus Jelgersma werd elf jaar later aan de Leidse universiteit benoemd tot de eerste hoogleraar psychiatrie in ons land. In de teruggevonden brief zette Jelgersma zijn gedachten uiteen over de mogelijke oorzaken van epilepsie. Hij beschouwde deze als een psychische ziekte, gerelateerd aan psychosen en gepaard gaande met karakterveranderingen en dementie.

Tot het uitbreken van de recente coronapandemie was de bibliotheekschrijver van dit artikel een regelmatige bezoeker van boekenmarkten. Enkele jaren geleden vond hij op de jaarlijks plaatsvindende boekenmarkt van Deventer een exemplaar van de in 1943 door Prof. Dr. Eugène Carp gepubliceerde biografie van Prof. Dr. Gerbrandus Jelgersma. Carp was in 1930 Jelgersma in Leiden opgevolgd als hoogleraar psychiatrie.

Teruggevonden brief

Voorin het boekje bleek zich een op 3 februari 1888 gedateerde brief te bevinden die was geschreven en ondertekend door G. Jelgersma, de persoon over wie de biografie handelde. Hoe het schrijven daar terecht kwam, is een raadsel. De inhoud van Jelgersma's brief betrof zijn antwoord op een door een Rotterdamse collega aan hem gestelde vraag/vragen over de ontstaanswijze van epilepsie. Dit zeer waarschijnlijk naar aanleiding van het door Jelgersma op 7 januari 1888 in het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde* gepubliceerde artikel 'Over de pathogenese der epilepsie'. Hierin beschreef hij de macro- en microscopische hersenbevindingen bij een achtstal in het krankzinnigengesticht Meerenberg te Santpoort overleden epilepsielijders. Jelgersma was daar indertijd werkzaam als arts pathologische anatomie (prosector). Op de volgende pagina laten we een transcriptie van de teruggevonden brief volgen. De tussen [] geplaatste aanvullingen zijn van de schrijver van dit artikel.

Wie was Jelgersma?

De uit een Fries predikantengeslacht stammende Gerbrandus Jelgersma (1859- 1942) studeert in 1885 af als arts aan de Universiteit van Amsterdam. Het 'meisje' waarover hij aan het eind van zijn brief schrijft, zal de Schiedamse koopmansdochter Elisabeth Henrica Nelida Ris geweest zijn met wie hij op 21 december 1888 trouwt (www.genealogieonline.nl). Al tijdens zijn studie geneeskunde voelt Jelgersma zich sterk aangetrokken tot de psy-



Portret van Prof. Dr. G. Jelgersma, 1905, tekening Betsy van Manen (Nederlands Instituut voor Kunstgeschiedenis, Den Haag)

chiatrie. Dit resulteert twee jaar na zijn afstuderen tot de bovengenoemde aanstelling als prosector in Meerenberg. Vanaf 1885 assisteert hij daar al bij obducties, eerst als student, later als arts.

In 1894 volgt Jelgersma's benoeming tot geneesheer-directeur van het Sanatorium voor Zenuwlijders De Vogel- en Plantentuin in Velp waar hij de speurtocht naar hersenafwijkingen bij zijn overleden patiënten voortzet. In 1897 krijgt hij samen met W.H. Cox, als arts verbonden aan het krankzinnigengesticht Brinkgreve in Deventer, een eredoctoraat van de Universiteit van Utrecht. Dit voor hun beider patholoog-anatomische bevindingen in de hersenen van psychiatrische patiënten.

Meerenberg 3 Februari 1888

Amice

In antwoord op je brief zou ik je een lang epistel moeten schrijven om je mijne opinie over de pathogenese der epilepsie mede [te] deelen, ik heb daar voor echter op 't oogenblik werkelijk de tijd niet en zal je daarom maar een paar dingen schrijven. Mijn vorig stukje [artikel NTvG, 1888] behandelde bijna uitsluitend de pathologische anatomie, ik had voor de kliniek nog te weinig eigen waarnemingen. Ik wil je daarover mijne opinie gaarne mededeelen. Epilepsie als aandoening van het grijze oppervlak der hersenschors beschouw ik als een psychische ziekte met daaraan de plaatselijk sterk ontwikkelde schors, 't corpus striatum en lentiforme ook deelneemen komt mij wel waarschijnlijk voor, is echter nog moeilijk te bewijzen. De nauwe verwantschap tot de psychosen is bij de epilepsie klinisch zeer duidelijk, 1^e door de psychische verschijnselen die zich dikwijls na, in plaats van of vòòr een aanval vertoonen, 2^e de dementie, 3^e de karakterverandering, het egoïsme enz. Na verwant met de epileptische [patiënten] zijn de sommige misdadigers. De epileptische aanval doet echter waarschijnlijk niet steeds de geheele schors aan, soms hoofdzakelijk het motorisch gedeelte, soms het psycho- sensorieel of psycho- sensibel gedeelte en geeft dan de daaraan beantwoordende symptomen, soms ook de diverse psychische i.c. de niet direct met de reflexboog verbonden gedeelte der hersenen voornamelijk dus [dan?] de voorhoofdschors. De laatste zijn die vormen, waar de epilepsie duidelijk een psychische ziekte is, met langdurige half bewustelooze toestanden, soms petit mal, soms niet, met waandenkbeelden, vervolgingsideeen, soms maar lang niet altijd dementie, zeer dikwijls degeneratieve amoreele symptomen enz. Deze laatste vormen hebben hebbe veel overeenkomst met de periodieke en circulaire psychosen, en omgekeerd neemt men waar dat plotseling er gevallen [zijn] waar men een circulaire of periodische krankzinnigheidsvorm met zekerheid mag aannemen dat een of meer epileptische of epileptoiden aanvallen optreden. Wanneer dus na petit mal somtijds snel dementie optreed geloof ik dat dat zijn oorzaak vindt in een [...?] aandoening der zuiver psychische sphaer, dan behoeven de krampsymptomen [...?] niet sterk op den voorgrond te treden; maar men heeft dan een epilepsie die na verwant is aan psychosen, die de oorzaak van een dementie kunnen zijn. Bij periodieke psychosen komen ook aanvallen voor met geheel of gedeeltelijk verlies van herinnering voor de tijd van den aanval. Na petit mal volgt niet zoo dikwijls als men wel zegt dementie, maar meer een toestand die enige overeenkomst heeft met chronische onanie en karakterontaarding. Ik zou je natuurlijk nog een massa kunnen schrijven, mijne opvattingen wijken soms wel van de gangbare opinies af, later hoop ik een klinisch overzicht te geven. Over een week of zes denk ik je eens een bezoek in Rotterdam te komen brengen; dan neem ik waarschijnlijk mijn meisje mee en geef je daar nog wel bericht van.-

Nu vele groeten

G Jelgersma

Op 20 september 1899 aanvaardt Jelgersma als eerste in ons land in dat ambt een benoeming tot hoogleraar psychiatrie aan de Rijksuniversiteit van Leiden. De neurologie maakt dan nog integraal deel uit van de psychiatrie. Als hoogleraar is Jelgersma ook een van de eerste aanhangers in ons land van de door Sigmund Freud in Wenen ontwikkelde psychoanalyse. In 1911 brengt Jelgersma zijn driedelige *Leerboek de psychiatrie* uit. Na zijn emeritaat en het overlijden van zijn echtgenote in 1930 verschijnt een jaar later nog zijn opus magnum *Atlas anatomicum cerebri humani*, een verzameling van schitterende afbeeldingen van door hem vervaardigde coupes van het menselijk brein.

Ideeën over de pathogenese van epilepsie

In zijn brief lezen we dat Jelgersma een psychische oorzaak veronderstelde van epilepsie, uitgaande van een plaatselijk verdikte hersenschors. Daarbij zouden ook een tweetal van de basale hersenkernen, namelijk het corpus striatum en de nucleus lentiformis, een rol spelen. Opmerkelijk is dat hij hierover in zijn artikel in het *Tijdschrift* van 7 januari 1888 in het geheel niet rept.

Jelgersma stelde in zijn brief met name een klinische verwantschap vast tussen epilepsie en psychosen. Als argument daarvoor voerde hij de bij epilepsie postictaal optredende psychische verschijnselen aan, alsook de bij deze aandoening voorkomende dementering en karakterveranderingen zoals 'egoïsme'.

Ook voor wat we nu partiële aanvallen noemen, gepaard gaande met motorische of sensorische symptomen, zag Jelgersma een psychische oorzaak. De frontale hersenschors zou daarbij verantwoordelijk zijn voor het optreden van een verlaagd bewustzijn, petit malaanvallen, paranoïde waangedachten, dementie en/of 'amorele' symptomen.

Jelgersma opperde in zijn brief nog een relatie tussen deze laatste verschijnselen en wat we nu een bipolaire stoornis zouden noemen. Na petit mal zou minder vaak dementering optreden maar 'meer een toestand die overeenkomst heeft met chronische onanie en karakterontaarding'.

Jelgersma's latere gedachten over de oorzaken en kliniek van epilepsie vonden tevens hun weg naar het *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*. Zo verscheen in februari 1890 als Wetenschappelijke Mededeeling 'De anatomische veranderingen der hersenen bij epilepsie'. Zijn op 4 juli 1899 in Arnhem in de algemene vergadering van de Nederlandsche Maatschappij tot bevordering van de Geneeskunst gehouden voordracht 'Over de differentieele diagnose tusschen hysterie en epilepsie' werd drie weken later in het *Tijdschrift* afgedrukt. In deze lezing heeft Jelgersma duidelijk afstand genomen van zijn in 1888 geventileerde gedachten over de aetiologie van epilepsie:

'Doorgaand verschillend van het hysterisch insult is, dat er bij epilepsie nooit een psychisch motief voor het insult aanwezig is en dat er dus ook nooit sprake van kan zijn, dat men een psychische oorzaak in het acces kan terug vinden. Alle bewegingen van het epileptisch insult dragen een organisch karakter en drukken dus niet een of ander psychisch proces uit.'

In 1908 verschenen in het *Tijdschrift* van Jelgersma's hand nog de klinische lessen 'Het epileptisch insult' en 'Hysterie en epilepsie'. En in 1910 'Dementievormen', waarin hij een alinea wijdde aan de bij epilepsie optredende dementering.

Conclusie

In zijn brief uit 1888 verwisselt Jelgersma oorzaak en gevolg van epilepsie. Als verklaring hiervan kan worden gegeven dat hij als jong arts in Meerenberg alleen nog maar ervaring heeft met de pathologisch-anatomische, postmortale bevindingen bij epileptici. In zijn in 1899 gehouden voordracht in Arnhem blijkt hij enkele maanden voor de aanvaarding van zijn Leidse hoogleraarschap zijn mening diametraal te hebben bijgesteld. Wat hij eerder als oorzaak van epilepsie veronderstelt, ziet hij dan als gevolg daarvan. Dit kennelijk vanuit zijn voortschrijdende inzicht nadat hij in zijn latere werkzaamheden ook de klinische verschijnselen van epilepsie heeft leren kennen.

Referenties

- Carp, EADE (1943) *Jelgersma Leven en werken van een verdienstelijk Nederlander*, Lochem.
- Jelgersma, G (1888) Over de pathogenese der epilepsie, *Ned Tijdschr Geneesk.* 1888;32:1-11.
- Jelgersma, G (1899) Over de differentieele diagnose tusschen hysterie en epilepsie, *Ned. Tijdschr Geneesk.* 1899;43: 221-232.
- Van Gein, Jan en Gijsselhart, Joost P (2011) Jelgersma en zijn kliniek, *Ned Tijdschr Geneesk.* 2011;155:A3219.



Door: Anouk Broersma, wetenschapsjournalist, Nijmegen en Anouschka Jansen, Centrum voor Consultatie en Expertise, Utrecht.

Centrum voor Consultatie en Expertise biedt perspectief in een vastgelopen situatie

Wat als je als zorgteam vastloopt in de begeleiding van een ernstig verstandelijk beperkte cliënt met zware epilepsie? Aan de hand van een casus illustreren we wanneer je als zorgprofessional bij Centrum voor Consultatie en Expertise¹ terecht kunt en hoe dat in zijn werk gaat.

Casus

Martijn is een levendige man van 36 jaar met een ernstige verstandelijke beperking, hij heeft het syndroom van Lennox-Gastaut. Martijn is rolstoelgebonden en woont in een zorginstelling voor mensen met een verstandelijke beperking. Zijn epilepsie heeft een sterk recidiverend verloop. 's Nachts heeft hij regelmatig heftige epileptische aanvallen. Voor zijn eigen veiligheid en die van de begeleiders, die proberen de epilepsie te doorbreken met dormicum en een nervus vagus-stimulator, ligt hij 's nachts met een Zweedse band in zijn poseybed. Overdag is Martijn rolstoelgebonden, al kan hij zichzelf ook kleine stukjes kruipend verplaatsen. Hij is een actief en joviaal persoon, die graag veel zelf doet. Hij praat veel en hard, in de aan-

loop naar een insult alleen maar meer en harder. Op die momenten lijkt het praten dwangmatig te worden. Vermoedelijk verergert de overprikkeling zijn epilepsie. Zijn begeleiders zijn erg begaan met Martijn, maar zijn ernstige epilepsie en snelle overprikkeling maakt het soms lastig om aan te sluiten bij zijn behoeften.

In februari 2018 vraagt de zorginstelling samen met de ouders van Martijn een consultatie aan bij Centrum voor Consultatie en Expertise (CCE). Aan een consultatieafspraak gaat vaak een telefoongesprek vooraf tussen CCE-coördinator en de instelling of een (cliënt)vertegenwoordiger. In dat gesprek kijken ze samen naar de aard van de probleemsituatie, wat er al geprobeerd is om de situatie te verbeteren en of er nog mogelijkheden uit de reguliere zorg benut kunnen worden. Als een consultatie zinvol lijkt, dan kan er een aanvraag worden gedaan. CCE-consultaties kennen verschillende fases: aanvraag, oriëntatie, advies, implementatie, eindgesprek en follow-up. Een CCE-coördinator begeleidt het proces, onder zijn regie gaan een of meer externe deskundigen (CCE-consulenten) inhoudelijk met de vraag aan de slag. In de praktijk kent de invulling van deze fases een grote variëteit, afhankelijk van wat de situatie op dat moment vraagt.

In deze bijdrage wordt een consultatieproces van één bepaalde casus geïllustreerd aan de hand van de globale fases. Het verzoek met betrekking tot Martijn luidt: geef een *second opinion* over het gebruik van de Zweedse band, en adviseer ons over passende begeleiding van Martijn, in het bijzonder in relatie tot het prikkel- en activiteitsaanbod. Op dat moment zijn vanuit zijn zorginstelling al een ergotherapeut, gedragskundige, arts verstandelijk gehandicapten (AVG) en neuroloog bij Martijns begeleiding

Begrippenlijst

Zweedse band: Een brede band die rond de heupen en buik wordt vastgemaakt aan het bed om te voorkomen dat een cliënt kan vallen of gaan dwalen.

Poseybed: Een tentbed, dat aan alle kanten dichtgeritst kan worden en dat voorkomt dat cliënten uit bed kunnen stappen of vallen.

SI Therapeut: Behandelbaar (vaak ergotherapeut, fysiotherapeut of logopedist) met een opleiding sensorische informatieverwerking.

Meerzorg: De regeling Meerzorg is er om tijdelijk extra zorg te financieren voor cliënten met een zeer intensieve zorgvraag, die fors uitstijgt boven het voor hen geïndiceerde zorgprofiel.

¹ Meer informatie over Centrum voor Consultatie en Expertise vind je op de website: www.CCE.nl.

betrokken. Ook de ouders zijn erg betrokken en denken actief mee bij alle beslissingen rondom hun zoon.

Oriëntatie en adviesgesprek

Vanaf de start van het CCE-traject is er een goede, sterke samenwerking tussen de betrokkenen vanuit de zorginstelling, de betrokkenen vanuit CCE en de ouders van Martijn. Vooral de vader mist geen enkel overleg. Na een oriënterend gesprek met de CCE-coördinator beslissen alle betrokkenen gezamenlijk om vanuit CCE een gedragsdeskundige en gedragsneuroloog in te zetten als consulent. Zij gaan aan de slag en delen hun bevindingen een aantal maanden later tijdens een eerste adviesgesprek.

De gedragsdeskundige spreekt tijdens dat adviesgesprek met de betrokkenen over wat Martijn begrijpt, wat het niveau van zijn sociaal-emotioneel functioneren is en wat dat betekent voor zijn begeleiding. Over het algemeen is Martijn best welwillend, maar hij kan niet altijd adequaat op een vraag reageren. Daar kunnen allerlei redenen voor zijn: verminderde alertheid vanwege zijn epilepsie, de vraag niet om kunnen zetten naar een handeling of een dusdanige trage informatieverwerking dat hij de oorspronkelijke vraag alweer vergeten is. Een tweede gespreksthema was de wens van Martijn om alles zelf te doen, bijvoorbeeld bij de Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen (ADL). Begeleiders zeggen nog weleens ‘nee, dat doe ik wel’, waarna er een strijd over volgt. Passender is dat ze daar een laconiekere houding in aannemen en handelingen meer samendoen, zodat Martijn het gevoel heeft dat hij een bijdrage mag leveren. Tijdens het adviesgesprek maken de betrokkenen ook een voorlopige afspraak om begeleiders elkaar meer te laten aflossen in de begeleiding van Martijn. De zorg voor Martijn trekt een wissel op hen, ook doordat hij zijn stem zo hard en veelvuldig kan gebruiken – soms de hele dag door. Als begeleiders daar moe en geïrriteerd door raken, kan dat een negatief effect hebben op de ondersteuning.

Ook het advies van de neuroloog wordt besproken. Het is duidelijk dat de epilepsie van Martijn ernstig is en dat er geen medicatie lijkt te zijn die het beeld verbetert. Een slechte of afwezige reactie op anti-epileptica is kenmerkend voor het syndroom van Lennox-Gastaut. De neuroloog adviseert daarom onder meer om medicatie die niet werkt af te bouwen. Daarnaast raadt zij aan Martijns sensorische informatieverwerking verder te onderzoeken samen met een SI-therapeut.

Implementatie

Na het eerste adviesgesprek met CCE zet de persoonlijk begeleider van Martijn alle adviezen in een overzicht en koppelt daar actiepunten en interventies aan, verdeeld over vier gebieden: epilepsie, slaapapneu, prikkelverwer-

king en lichamelijke problemen. De gedragskundige en de neuroloogconsulenten blijven op de achtergrond bij het traject betrokken, als sparringpartners en om het proces te monitoren. De CCE-consulenten; SI-therapeut en Casemanager, coachen het team bij de implementatie van de adviezen.

Soms gaat de aanvrager van de consultatie zelf aan de slag met het implementeren van de voorgestelde veranderingen, maar ook in deze fase kan CCE het proces begeleiden. Hoe, dat ligt eraan waar behoefte aan is. Aan kennisoverdracht, bijvoorbeeld over epilepsie en de gevolgen van deze aandoening specifiek voor deze cliënt? Of is er behoefte aan het coachen van medewerkers, individueel of als groep, bij het afstemmen van de begeleiding op de mogelijkheden van de cliënt? Of is het juist wenselijk de aandacht te richten op de samenwerking tussen teamleden? De coördinator zorgt ervoor dat hier overeenstemming over is, waarna vaak een CCE-casemanager wordt ingezet. Tijdens de implementatiefase houden de coördinator en casemanager besprekingen met alle betrokkenen, waarin ze de voortgang evalueren.

Op het gebied van zijn epilepsie blijkt uit onderzoek dat bij Martijn in vijftig procent van de tijd overdag en tachtig procent van de tijd in de nacht sprake is van epilepsie, waardoor hij dus nooit goed kan uitrusten. Als dat eenmaal duidelijk is, begrijpen de begeleiders dat ze overdag te veel van hem vragen. Ze bieden hem onder andere meer belevingsgerichte activiteiten aan in plaats van ontwikkelingsgerichte activiteiten.

Ook de slaapapneu, die sinds 2016 optrad, is van grote invloed op Martijns nachtrust. Zijn begeleiders proberen gedurende het CCE-traject de situatie te verbeteren met diverse maatregelen, zoals wisselen van slaaphouding en machinaal zuurstof toedienen. Dit blijkt allemaal onvoldoende effectief. Na lang beraad besluiten de betrokkenen gezamenlijk om Martijn te laten opereren, wat heel goed verloopt en de slaapapneu verhelpt. Met merkbaar resultaat: Martijn is energieke, zelfredzamer en herstelt lichamelijk sneller van epileptische aanvallen.

De hernieuwde levenslust leidt wel tot nieuwe uitdagingen op het gebied van prikkelverwerking. Martijn heeft nu de energie om meer zelf te doen, maar wat hij qua prikkels aan kan is niet veranderd. Zijn begeleiders moeten daarin dus schakelen en nog bewuster dan voorheen prikkeldosering toepassen. Het team blijkt daarin niet op één lijn te zitten. Wat laat je Martijn zelf doen? Wat kan hij wel en niet aan? Hoe vind je daarin een balans, zodat je hem niet overprikkelst? Zo laten sommige begeleiders vaker dan andere toe dat Martijn uit zijn rolstoel klimt en zelf ergens heen kruipt. ‘Hij kan het toch zelf?’ zeggen ze. Maar ondertussen kost hem dat zoveel energie en kan hij er zo

overprikkeld van raken dat het zijn epilepsie verergert. Soms is een tillift dus toch een betere oplossing.

Eindgesprek

In de eidevaluatie met de CCE-coördinator vertellen de betrokkenen dat het team inmiddels vanuit een gezamenlijke visie werkt. De aanpassingen in de begeleiding en de aangepaste prikkeldosering hebben tot een stabilisering van de frequentie van de epilepsieaanvallen geleid. De grilligheid ervan blijft echter onverminderd groot en dus kan de Zweedse band in de nacht om veiligheidsredenen niet weg. Martijns stemming is over het algemeen goed en de begeleiding houdt korte lijntjes met hem. De instelling heeft 'Meerzorg' gekregen om extra begeleiding te organiseren voor de momenten dat hij vocaal zo dominant is dat een wandeling buiten een fijne afleiding biedt. Dat doet Martijn goed, en het geeft ook zijn huisgenoten en begeleiders even rust. Om overprikkeling sneller te herkennen, observeren en rapporteren begeleiders nu nauwgezet in welke alertheidsfase Martijn zit. Een interne case-manager heeft de coaching van het team overgenomen van de CCE-casemanager.

Drie leidende principes bij consultaties

Probleemgedrag is in de visie van CCE het resultaat van (negatieve) interactie tussen een cliënt en zijn omgeving. Probleemgedrag is geen eigenschap van de cliënt, maar een contextueel begrip. CCE hanteert drie leidende principes bij de benadering van probleemgedrag: breed kijken, meervoudig kijken en specifiek kijken.

- **Breed kijken:** CCE analyseert probleemsituaties door de persoonlijke factoren van de cliënt in kaart te brengen (biologisch, psychologisch, somatisch), de omgevingsfactoren (sociale, fysieke, organisatorische) én de interactie daartussenin. Dit gebeurt vanuit het perspectief van verschillende disciplines (medisch,agogisch, verpleegkundig, systemisch).
- **Meervoudig kijken:** CCE onderzoekt niet alleen de feiten, maar ook hoe de betrokkenen feiten en gebeurtenissen beleven en welke betekenis zij eraan geven. Dat is namelijk van invloed op de interactie tussen de cliënt en draagt bij aan probleemgedrag. Dat geldt ook voor belangen of verschillende normen en waarden.

- **Specifiek kijken:** Iedere probleemsituatie en iedere persoon is uniek, dus er is geen standaardaanpak voor probleemgedrag.

Eén van de interventies bij Martijn waarbij meervoudig kijken erg belangrijk was, was de operatie voor slaapapneu. Wat betekent die operatie voor een verstandelijk beperkte man aan wie je niet goed kunt uitleggen wat er gaat gebeuren en waarom? Wat betekent het voor zijn ouders, om met hun kind zo'n onzeker proces in te gaan? En voor de ondersteuners, die Martijn op de operatie moeten voorbereiden en hem in het ziekenhuis en daarna erbij moeten begeleiden? Of voor de manager die het financieel mogelijk moet maken? Na lang beraad besloten alle betrokkenen in dit geval gezamenlijk uiteindelijk om ervoor te gaan, wat heel goed uitpakte.

Martijns casus was complex, waarbij biologische, psychologische en somatische aspecten elkaar beïnvloedden. In het traject met Martijn uitte breed kijken zich in verbanden leggen tussen zijn verstandelijke mogelijkheden, zijn lichamelijke beperkingen en de effecten van zijn gedrag op zijn huisgenoten en begeleiders. Ook de invloed van de context, van woonomgeving tot dagbesteding, was onderwerp van onderzoek en discussie. Op organisatie-niveau hielp CCE uitzoeken welke scholing van personeel nog gewenst was en of de bezetting aangepast kon worden.

Een specifieke eigenschap van Martijn die direct opviel was zijn levenslust. Ondanks zijn ernstige verstandelijke beperking, ernstige epilepsie en vermoeiende nachten door aanvallen en slaapapneu was hij vaak energiek en goedgehumeurd. Martijn had daarnaast veel mensen om zich heen die zich heel erg verbonden voelden met hem en daardoor sterk gemotiveerd waren zijn kwaliteit van leven te verbeteren. Het zorgteam hield actief in de gaten of zijn wens om zaken zelf te willen doen geen negatieve uitwerking had op het prikkelaanbod en vermoeidheid. Zijn ouders waren enorm betrokken bij hem en de rest van zijn woongroep. Dat zorgde ook in dit CCE-traject voor een goede, sterke samenwerking tussen de ouders en de professionals vanuit zowel CCE als de zorginstelling.



SCHRIJF JE IN VOOR ONS WEBINAR

Praktische tips voor de beste zorg aan cliënten met epilepsie. Schrijf je via de QR-code in voor ons online webinar!

Wanneer: 2 november 2021
Tijd: 14.00 - 15.00 uur

De onderwerpen die besproken worden:

- Je gaat met een cliënt naar het spreekuur bij de specialist, hoe bereid je jezelf voor?
- Stress in relatie tot epilepsie, hoe ga je daarmee om?

Je kunt kosteloos, online aansluiten om deel te nemen aan ons interessante programma. Onze collega's van Kempenhaeghe en SEIN – Stichting Epilepsie Instellingen Nederland – verwelkomen je graag!



Epilepsiechirurgie voor Focale Corticale Dysplasie

Op woensdag 25 november 2020 promoveerde Tim Veersema aan de Universiteit van Utrecht op het proefschrift *'Epilepsy Surgery for Focal Cortical Dysplasia: Clinicopathological correlates and advances in neuroimaging'*¹. In dit proefschrift onderzoekt hij de relatie tussen preoperatieve beeldvorming en postoperatieve histopathologische diagnose. Het uiteindelijke doel is om preoperatief beter te kunnen inschatten wat die diagnose is, omdat dit waarschijnlijk iets zegt over de postoperatieve cognitie en kans op aanvalsvrijheid.

Waarom

Ongeveer een kwart van de patiënten die geopereerd worden voor epilepsie heeft een focale corticale dysplasie (FCD). In 2011 heeft de International League against Epilepsy (ILAE) een nieuwe classificatie van deze aandoening uitgebracht, waarbij een onderverdeling is gemaakt in type I en II op basis van de cytoarchitectuur, en in een type III waarbij er een associatie moet zijn met een andere aandoening. Hele subtiele afwijkingen worden geclassificeerd als mild malformations of cortical development (mMCD). Grofweg 50% van de FCD-patiënten wordt na operatie aanvalsvrij en kan stoppen met medicatie. Dit percentage lijkt gecorreleerd met het type FCD, maar dit is voor de nieuwe classificatie niet goed onderzocht. Daarnaast lijkt het type FCD geassocieerd met de cognitieve uitkomst na operatie. Deze twee kwesties werden onderzocht. Vanwege de potentiële klinische relevantie van de histopathologische subtypering van FCD werd daarnaast onderzocht of 7T MRI en geavanceerde beeldanalysetechnieken kunnen bijdragen aan preoperatieve bepaling daarvan.

Hoe

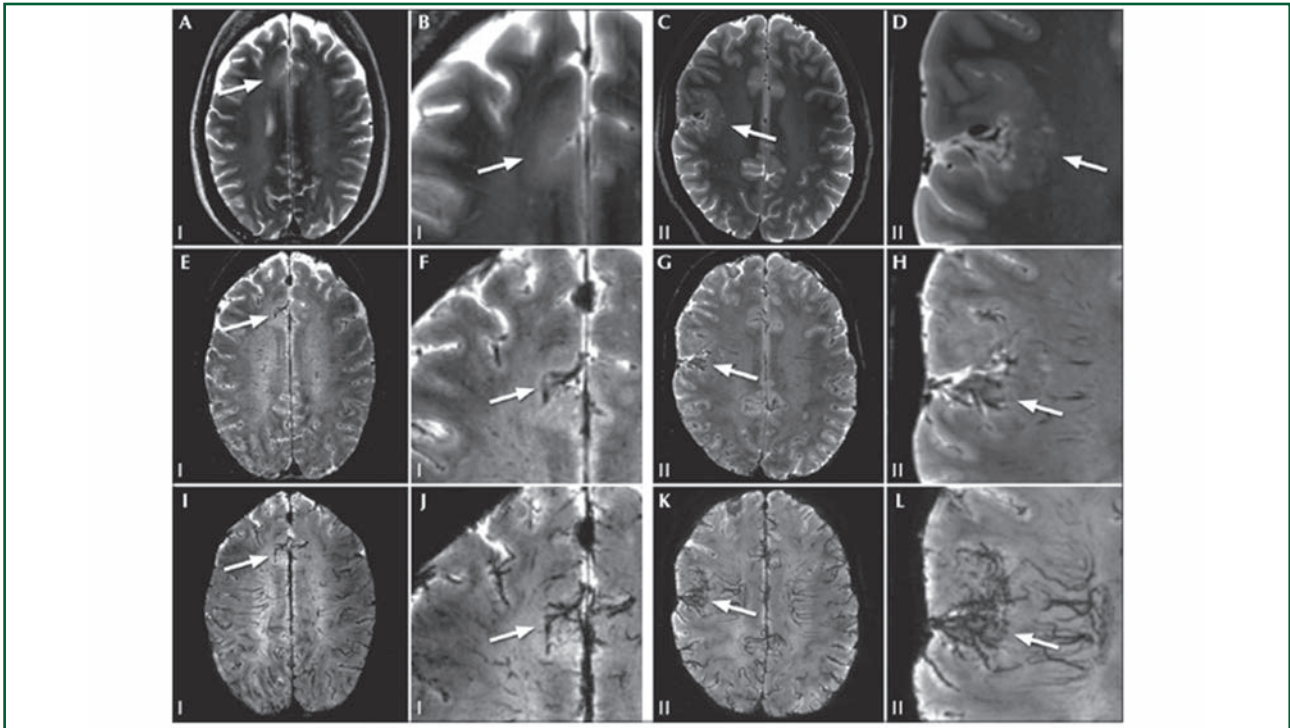
In retrospectieve cohortstudies werd onderzocht welke histopathologische factoren samenhangen met postoperatieve aanvalsvrijheid en cognitie, en wat de opbrengst is van een 7T MRI bij patiënten bij wie een FCD vermoed werd, maar niet was gevonden op conventionele MRI. In een aparte studie werd beschreven wat specifieke 7T kenmerken zijn op T_2^* gewogen sequenties van subtiele laesies die op lager veld niet ontdekt waren (figuur 1). De beschreven afwijkingen werden vervolgens gekarakteriseerd in een histopathologische studie. Hiernaast liep ook nog een prospectieve studie waarin *in vivo* preoperatieve 7T MRI werd gecorreleerd aan hetzelfde geresecteerde weefsel gescand op 7T en de 3D-histopathologie daarvan.

Resultaat

In een serie van 88 patiënten die in Utrecht zijn geopereerd werd in vergelijking met internationale literatuur een relatief hoog percentage mMCD gevonden (35%) en een relatief laag percentage FCD I (9%). De patiënten met FCD II (56%) hadden een hoge kans op aanvalsvrijheid (IIA 53%, IIB 66%) (Veersema et al., 2018). De patiënten met een mMCD scoren aanmerkelijk slechter (32%) (Veersema et al., 2018). In een groep van 42 kinderen werden zowel voor als na epilepsiechirurgie cognitieve testen gedaan. Ongeveer de helft daarvan had een cognitieve beperking voor operatie (ICQ/DQ < 70) en dat gold voor alle patiënten met een FCD type I (Veersema et al., 2019a). Kinderen met mMCD en FCD type II scoren preoperatief cognitief aanmerkelijk beter (Veersema et al., 2019a). 43% van de kinderen liet na operatie een klinisch relevante stijging van de intelligentie zien (> 7 IQ/DQ punten), 46% was stabiel en 11% ging achteruit. Er kon geen relatie gelegd worden met het subtype FCD.

In 40 achtereenvolgende patiënten waarbij een 7T MRI was verricht, werd bij negen patiënten (23%) een nieuwe klinisch relevante afwijking geïdentificeerd. Zes van deze patiënten waren geopereerd ten tijde van de studie en allemaal bleken ze een dysplasie te hebben (tweemaal type IIA, eenmaal type IIB, driemaal mMCD). Bij de beoordeling van de scans viel op dat bij deze laesies de afwijking vooral zichtbaar was in sterk T_2^* gewogen sequenties. In vier van de zes patiënten, waren er diep hypointense gebieden met een vertakkende, deels tortueuze configuratie, suggestief voor toegenomen veneuze vaatstructuren in de sulci en in mindere mate ook in het hersenparenchym (zie figuur 1) (Veersema et al., 2019b). De aanvullende kwantitatieve immunohistochemische analyse van microvasculaire densiteit en ontsteking in hersenweefsel van 97 dysplasiepatiënten liet een hogere vaatdichtheid in de hersenschors

¹ Promotoren: Professor K.P.J. Braun, kinderneuroloog UMC Utrecht, Professor E.M.A. Aronica, neuropatholoog Amsterdam UMC, Co-promotoren: Dr. P. van Eijsden, neurochirurg UMC Utrecht, Dr. C.H. Ferrier, klinisch neurofysioloog UMC Utrecht



Figuur 1 MRI afwijkingen op 7T MRI bij MRI negatieve patiënten en histologisch bevestigde FCD: 7T T₂ (A-D), T₂* (E-H) and T₂* minimum intensity projection (I-L). Laesies zijn uitvergroot in (B), (D), (F), (H), (J) and (L). Patiënt I; FCD ILAE type IIB (A, B, E, F, I, J). Patiënt II; FCD ILAE type IB (C, D, G, H, K, L). De witte pijlen wijzen op gebieden met een tortueuze hypo-intense afwijking die colocaliseert met de laesie.

en witte stof in FCD zien ten opzichte van het omliggende weefsel (Veersema et al., 2019b). Er was echter geen significant verschil in vaatdichtheid tussen patiënten en de controlegroep zonder epilepsie.

Eerder werd al benadrukt wat het belang is van preoperatieve identificatie en bepaling van de begrenzing van een afwijking en van een accurate histopathologische diagnose. Kandidaten voor epilepsiechirurgie ondergingen een 7T MRI-scan. Het weefsel dat vervolgens tijdens een operatie werd verkregen, werd gescand op de 7T MRI, waarbij 3D-resoluties tot 0,2 mm werden behaald. Verdere vooruitgang en aanvullende kennis kan worden verworven door analysehulpmiddelen die het mogelijk maken de 7T MRI-beelden met histologische bevindingen te associëren (Veersema et al, 2016; 2017). Er is software ontwikkeld die de *in vivo* en *ex vivo* MRI-beelden kon co-registreren met histologische coupes. Dit maakt het mogelijk om FCD's op een pixel by pixel basis te karakteriseren op verschillende hoogveld MRI-parameters en een serie aan (immuno)-histologische kenmerken.

Belang voor de epileptologie

Chirurgische behandeling van medicatie-resistente epilepsie bij patiënten met mMCD of FCD is de enige therapie met kans op aanvalsvrijheid en kent een hoge succeskans met lage risico's. Dit proefschrift toont aan dat de nieuwe FCD-classificatie relevante klinische profielen weet te on-

derscheiden. De verschillende subtypes hebben verschillende kansen op aanvalsvrijheid na operatie en er is een verband met cognitie. Er is over mMCD als separate entiteit nog een debat gaande. Nieuwe inzichten en bijvoorbeeld inzet van genetische en moleculaire typeringen zouden de classificatie verder kunnen doen ontwikkelen.

Met bovenstaand resultaat in handen lijkt preoperatieve karakterisering van het FCD-type relevant. Dit proefschrift toont aan dat 7T MRI in staat is om bij ongeveer een kwart van de patiënten die mogelijk een nog niet gedetecteerde FCD hebben, er een aan te tonen. Het lijkt dus verstandig dit ook aan te bieden bij MRI-negatieve patiënten met een focale epilepsie die in aanmerking zouden kunnen komen voor een resectie indien een laesie wordt aangetoond. Tevens is een nieuw MRI-fenomeen beschreven op T₂*-gewogen scans. De histopathologische karakterisering hiervan heeft geen eenduidig resultaat opgeleverd, maar er lijkt bij FCD's sprake te zijn van toegenomen vasculariteit die zou kunnen bijdragen aan dit verschijnsel. Een verdere stap op weg naar preoperatieve karakterisering van FCD type is gezet door een protocol te realiseren waarbinnen co-registratie mogelijk is van preoperatieve MRI-beelden met het uitgenomen weefsel. Toekomstig onderzoek zal moeten aantonen welke relaties er zijn tussen MRI- en histopathologische-karakteristieken. Dit baant de weg voor automatische laesiedetectie in MRI-beelden van patiënten met predictie op FCD en FCD-type.

Referenties

- Veersema TJ, van Eijsden P, Gosselaar PH, et al. (2016). 7 Tesla T2*-weighted MRI as a tool to improve detection of focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord.* 18(3):315-23.
- Veersema TJ, Ferrier CH, van Eijsden P, et al. (2017). Seven tesla MRI improves detection of focal cortical dysplasia in patients with refractory focal epilepsy. *Epilepsia Open.* 10;2(2):162-171.
- Veersema TJ, Swampillai B, Ferrier CH, et al. (2018). Long-term seizure outcome after epilepsy surgery in patients with mild malformation of cortical development and focal cortical dysplasia. *Epilepsia Open* 13;4(1):170-175.
- Veersema TJ, van Schooneveld MMJ, Ferrier CH, et al. (2019a). Cognitive functioning after epilepsy surgery in children with mild malformation of cortical development and focal cortical dysplasia. *Epilepsy Behav.* 94:209-215.
- Veersema TJ, de Neef A, van Scheppingen J, et al. (2019b). Changes in vascular density in resected tissue of 97 patients with mild malformation of cortical development, focal cortical dysplasia or TSC-related cortical tubers. *Int J Dev Neurosci.* 79:96-104.

Door: Marieke Reuvekamp (mreuvekamp@sein.nl), psychologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle

Frontale epilepsie; impact op cognitie en gedrag bij kinderen

Lydia van den Berg promoveerde op 19 april 2021 aan de Rijksuniversiteit Groningen op het proefschrift *Epilepsy out of control; when frontal lobe epilepsy becomes more than seizures*¹. In haar proefschrift is er vooral aandacht voor executieve functies bij kinderen met frontale epilepsie. Welke gedrags- en cognitieve problemen ondervinden deze kinderen en verschilt de rapportage hierover van leerkrachten en ouders?

Kinderen met frontale epilepsie (FLE) kunnen gedrags- en leerproblemen ontwikkelen, maar meer specifiek kan er sprake zijn van executieve functieproblemen. Executieve functies (EF) vallen het best te omschrijven als functies die je hele doen en laten aansturen en controleren. Problemen met executieve functies betreffen bijvoorbeeld de mate waarin gedrag kan worden geremd en de mate waarin er geschakeld kan worden tussen situaties. Hoewel er steeds meer kennis is over de onderliggende neuroanatomie en de specifieke cognitieve beperkingen, blijft de impact van FLE op het dagelijks functioneren bij kinderen met deze vorm van epilepsie onduidelijk.

Doel en opzet

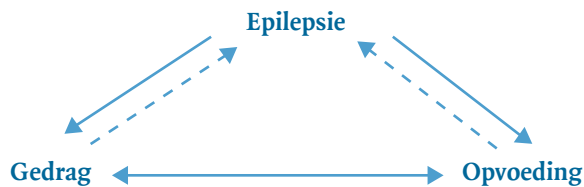
Het doel van het onderzoek was om meer inzicht te verwerven in de gevolgen van FLE op executieve functies en op het gedrag en leren. Er werden 32 kinderen tussen 7 en 12 jaar geïnccludeerd met de diagnose FLE (IQ > 70), die door de kinderneurologen van Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN Zwolle) waren verwezen voor neuropsychologisch onderzoek. Alle kinderen kregen een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek en ouders en leerkrachten vulden meerdere (gedrags-) vragenlijsten in.

¹ Promotor prof dr J.J. van der Meere, co-promotor dr A.W. de Weerd

Gedragsproblemen

Van den Berg (2018) toont aan dat zowel ouders als leerkrachten bij ongeveer eenderde van de onderzoeksgroep gedrags- en problemen met EF rapporteren. Daarbij bleek dat kinderen die problemen hebben met EF ook meer gedragsproblemen tonen. Dit werd nog niet eerder onderzocht bij kinderen met epilepsie. Er blijkt een sterke samenhang te zijn tussen de rapportage van ouders en leerkrachten, zij blijken veelal tegen dezelfde problemen aan te lopen. Verder komt naar voren dat angst en depressie relatief weinig gezien worden bij deze groep kinderen met FLE. Bij andere vormen van epilepsie zijn dit juist de meest gerapporteerde problemen (Smith, 2016). De problemen die bij kinderen met FLE worden gezien zijn vooral externaliserende gedragsproblemen, zoals gedragsregulatieproblemen. Ouders geven aan meer last te ervaren in het opvoeden van hun kinderen als er meer (externaliserende) gedragsproblemen gerapporteerd worden. Overigens valt de last die ouders ervaren van het opvoeden van kinderen met FLE in deze onderzoeksgroep over het algemeen mee (van den Berg et al., 2019a). Ouders met kinderen die al langer epilepsie hebben (meer dan vijf jaar) hebben de meeste moeite met het opvoeden van deze kinderen. Een onverwachte bevinding is verder dat ongeveer de helft van de ouders niet consistent is in hun antwoorden. Een

mogelijke verklaring hiervoor is dat kinderen met epilepsie meer dan gemiddeld variatie in hun gedrag laten zien. Er is een complexe interactie tussen epilepsie, gedrag en opvoeding, aldus van den Berg, zie ook figuur 1.



Figuur 1 Interactie tussen epilepsie, gedrag en opvoeding.

Executieve functies

Van den Berg vergelijkt de problemen met EF die aange- toond werden door middel van neuropsychologisch onder- zoek met de rapportage van ouders en leerkrachten op een vragenlijst die EF in het dagelijks leven in kaart brengt. Deze resultaten komen ten dele overeen. Zo tonen kinde- ren met FLE op testonderzoek forse problemen met het schakelen en met de inhibitie. Dit komt overeen met de rapportage van ouders en leerkrachten (van den Berg et al., 2020). Echter testonderzoek naar het werkgeheugen toont globaal dezelfde resultaten als dat bij gezonde leef- tijdsgenoten, ondanks het feit dat ouders en leerkrachten wel forse problemen aangeven op dit gebied (van den Berg et al., 2019b). Mogelijk is dit het gevolg van de verschil- lende eisen die de omgeving stelt aan de EF. Ook komt naar voren dat kinderen met FLE zich minder snel ontwikkelen met betrekking tot EF dan gezonde leeftijdsgenoten. Dit wordt ook wel *growing into deficit* genoemd. Dit is herken- baar uit de praktijk, waarbij een deel van de kinderen met FLE meer gedrags- en cognitieve problemen krijgen naar mate ze ouder worden omdat er in de loop van de (school) tijd een steeds groter beroep gedaan wordt op het functioneren van de frontaalkwab.

In het proefschrift komen geen specifieke epilepsievariabe- len naar voren die bijdragen aan de gepresenteerde resul- taten. Hierdoor blijft het grotendeels onduidelijk welke kinderen meer kwetsbaar zijn voor het ontwikkelen van problemen met EF. Langer durende epilepsie en een vroeg debuut lijken risicofactoren te zijn.

Aanbevelingen voor de praktijk

Uit het proefschrift blijkt dat uitsluitend testonderzoek óf vragenlijsten een te beperkt beeld opleveren. Het is belang- rijk om in de diagnostische fase zowel het neuropsycholo- gisch testonderzoek, als de gedragsvragenlijsten en obser- vaties uit de klinische praktijk te gebruiken en daarbij ook de relatie te leggen met medisch onderzoek.

Het werk van Van den Berg biedt belangrijke aanknopings- punten voor de klinische praktijk en voor de opvoeding. Er zijn aanwijzingen dat inhibitieproblemen op jonge

leeftijd zijn gelinkt aan gedragsproblemen op latere leef- tijd. Kinderen met FLE en inhibitieproblemen lopen daar- mee het risico om op latere leeftijd gedragsproblemen te ontwikkelen. Vroege interventie, gericht op problemen met EF, zou latere problemen kunnen verminderen of voorkomen, temeer omdat vooral meer externaliserend gedrag bij het kind gerelateerd is aan een hogere opvoe- dingsstress bij de ouders.

Aangezien de kinderen met FLE vooral dit soort gedrag laten zien, is er een groter risico op overbelasting bij de ouders, wat weer kan bijdragen tot meer gedragsproble- men bij de kinderen. Al met al kunnen kinderen met FLE en hun ouders *out of control* raken. Een beeld dat kan ver- slechteren in de loop van de tijd. De onderliggende fron- tale etiologie lijkt niet alleen de oorzaak voor epileptische aanvallen, maar ook voor de cognitieve- en gedragsproble- men. Interventies gericht op zowel cognitie (bijvoorbeeld cognitieve revalidatie) als gedrag (bijvoorbeeld speltherapie, mediatietherapie, cognitieve gedragstherapie) bij ouder en kind kunnen, naast de gangbare behandelmethodes, tot verbetering leiden. Dit zorgt er hopelijk in de toekomst voor dat kinderen met FLE en ouders meer in *control* blijven.

Conclusie

Kinderen met FLE hebben vaak problemen met de cog- nitive controle, die samen kunnen gaan met gedragspro- blemen. Het is belangrijk om dit al vroeg in de ontwikke- ling uitgebreid in kaart te brengen, zodat behandeling opgestart kan worden.

Referenties

- Smith ML. Rethinking cognition and behavior in the new classification for childhood epilepsy; examples from frontal lobe and temporal lobe epilepsies. *Epilepsy Behav* 2016;64:313-317
- van den Berg L, de Weerd AW, Reuvekamp HF, et al. Associating executive dysfunction with behavioral and socioemotional problems in children with epilepsy. A systematic review. *Child Neuropsychol* 2021 DOI: 10.1080/09297049.2021.1888906
- van den Berg L, de Weerd A, Reuvekamp M, et al. Cognitive control deficits in pediatric frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2020;102:106645
- van den Berg L, de Weerd A, Reuvekamp HF, et al. The burden of parenting children with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019a;97:269-274
- van den Berg L, de Weerd A, Reuvekamp M, et al. Working memory in pediatric frontal lobe epilepsy. *Appl Neuropsychol child* 2019b;15:1-10
- van den Berg L, de Weerd A, Reuvekamp HF, et al. Executive and behavioral functioning in pediatric frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018;87:117-122

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.

9 – 12 september 2021

11th International Summer School for Neuropathology and Epilepsy Surgery (INES 2021)

Locatie: Erlangen, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/11th-international-summer-school-for-neuropathology-and-epilepsy-surgery-ines-2021>

13 – 15 september 2021

Annual Meeting on Imaging in Epilepsy, Epilepsy Surgery, Epilepsy Research and Cognitive Neurosciences (AMIE 2021)

Locatie: Bochum, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/annual-meeting-on-imaging-in-epilepsy-epilepsy-surgery-epilepsy-research-and-cognitive-neurosciences-amie-2021>

15 – 17 september 2021

Summer School on Imaging in Epilepsy, Epilepsy Surgery, Epilepsy Research, and Cognitive Neurosciences (SuSIE 2021)

Locatie: Bochum, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/summer-school-on-imaging-in-epilepsy-epilepsy-surgery-epilepsy-research-and-cognitive-neurosciences-susie-2021>

18 – 19 september 2021

ILAE British Branch Virtual 18th Specialist Registrar Epilepsy Teaching Weekend

Locatie: online

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

23 – 26 september 2021

15th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

Locatie: online

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/15th-world-congress-on-controversies-in-neurology-cony>

27 september – 1 oktober 2021

11th EPODES - Epilepsy Surgery – Basic

Locatie: Brno, Tsjechië

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

10 – 15 oktober 2021

9th Eilat International Educational Course: Pharmacological Treatment of Epilepsy

Locatie: Jerusalem, Israël

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

28 – 30 oktober 2021

3rd International Congress on Mobile Devices and Seizure Detection in Epilepsy

Locatie: Kopenhagen, Denemarken

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/3rd-international-congress-on-mobile-devices-and-seizure-detection-in-epilepsy>

29 – 30 oktober 2021

7th UAE Epilepsy Congress

Locatie: Dubai, Verenigde Arabische Emiraten

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/7th-uae-epilepsy-congress>

19 november 2021

Dravet Syndrome UK Conference - Professional Day

Locatie: online

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/dravet-syndrome-uk-conference-professional-day>

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>

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>

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

EpilepsieNL

UCB Pharma B.V.

Liva Nova Nederland N.V.