

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel

Een multidisciplinaire polikliniek voor kinderen met het Dravetsyndroom
Judith Verhoeven, Mariël Teunissen | 3

Casuïstiek

Epilepsie als eerste symptoom van een *fetal alcohol syndrome disorder* bij volwassenen
Samantha Nedermeijer, Ingrid Daey Ouwens, Marian Majoie | 6

Wetenschappelijk onderzoek

Verbeter epilepsiechirurgie door interpretatie van het intraoperatieve electrocorticogram
Maeike Zijlmans | 10

De HFO-trial: resultaten van een *Randomised Controlled Trial* in epilepsiechirurgie
Maryse van 't Klooster, Willemiek Zweiphenning, Maeike Zijlmans | 11

Signaalkarakteristieken in mensen met een focale corticale dysplasie
Eline Schaft, Maryse van 't Klooster, Maeike Zijlmans | 13

Historische wetenswaardigheden

Hildegard von Bingen en de 'epileptische persoonlijkheid'
Ingrid Daey Ouwens | 16

Verantwoorde epilepsiezorg

Het Expliciete Directe Instructiemodel bij kinderen met epilepsie
Richard Donker | 20

Agenda | 23

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 zich aan-

Netwerk

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

Maar het Liga-lidmaatschap biedt meer:

- het vakblad 'Epilepsie' toegankelijk via open access op: www.epilepsiejournal.nl
- 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.

Eindredactie

Pauly Ossenblok (hoofdredeacteur);
Larina Mac Donald (bladmanager)

Redactie

Charlotte van Asch, Lydia van den Berg,
Eva Brilstra, Dederieke Festen,
Gerrit-Jan de Haan, Govert Hoogland,
Loretta van Iterson, Maryse van 't Klooster,
Richard Lazeron, Marian Majoie,
Bea Martens, Anne-Marthe Meppelink,
Vincent Roelfsema.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Ingrid Daey Ouwens, Richard Donker,
Samantha Nedermeijer,
Eline Schaft, Mariël Teunissen,
Judith Verhoeven, Maeike Zijlmans,
Willemieke Zweiphenning.

Lay-out:

studio dop, Utrecht

'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar via open access op website: www.epilepsiejournal.nl. Op de website of via deze link kunt u zich aanmelden voor de nieuwsbrief om op de hoogte te blijven van de nieuwste publicaties.

Wilt u reageren op de inhoud van dit blad? Laat dit dan binnen één maand na verschijning weten via e-mail (info@epilepsieliga.nl) aan het redactiesecretariaat. Ingezonden kopij wordt door derden beoordeeld en door de redactie, 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
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 EEG (elektro-encefalogram) is een belangrijk hulpmiddel bij het opsporen van de bron van epilepsie. De EEG-activiteit die samenhangt met een epileptische aanval benadert - zo wordt aangenomen - de bron van epilepsie het best. Daarnaast komen er epileptische pieken voor in het EEG en meer recent geïntroduceerd de zogenaamde HFOs (High Frequency Oscillations). In de rubriek Wetenschappelijk onderzoek van dit nummer van 'Epilepsie' wordt u meegenomen op een zoektocht naar het antwoord op de vraag of het de epileptische pieken of HFOs zijn die de chirurg het best kunnen gidsen bij het verwijderen van epileptogene hersenweefsel. Het antwoord op die vraag lijkt een eerherstel voor epileptische pieken. Epileptische pieken, hier direct op de hersenen gemeten, zijn goed herkenbaar en representeren het epileptische netwerk. Automatische detectie en corticale mapping is daarbij de oplossing om de overweldigende hoeveelheid aan complexe ontladingen gemeten met een invasief EEG te analyseren. Hebt u hierover een mening?

Pauly Ossenblok (hoofdredeacteur)
possenblok@sein.nl

Door Judith Verhoeven (verhoevenju@kempenhaeghe.nl) en Mariël Teunissen (teunissenm@kempenhaeghe.nl), kinderneurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & Maastricht UMC+, Heeze.

Een multidisciplinaire polikliniek voor kinderen met het Dravetsyndroom

In Nederland worden jaarlijks tussen de zes en tien kinderen geboren met het syndroom van Dravet. Dit syndroom kenmerkt zich primair door moeilijk behandelbare en vaak langdurige epileptische aanvallen van verschillende typen die vaak (maar niet altijd) uitgelokt worden door temperatuurswisselingen. Geleidelijk ontstaan er ook problemen op andere domeinen, waardoor het beeld van Dravet een echt ‘syndromaal beeld’ wordt.

De verantwoordelijke genmutatie kan een spectrum van klinische beelden veroorzaken (Scheffer & Nabbout, 2019). Zolang het klinische beeld van Dravet nog niet volledig duidelijk is, spreken we van het GEFS+ - Dravet spectrum. Het instellen van een adequate behandeling, zelfs als de definitieve diagnose nog niet volledig duidelijk is, is van groot belang en verloopt bij voorkeur in een centrum met voldoende ervaring met het beeld (Wheless et al., 2020). In Kempenhaeghe hebben we een jarenlange ervaring met het behandelen van deze kinderen en zijn we bekend met de enorme impact van de ziekte. Om het kind en hun ouders zo optimaal mogelijk te begeleiden, worden kinderen (peuters, kinderen en jongvolwassenen) in Kempenhaeghe op een vernieuwde multidisciplinaire poli gezien.

Syndroom van Dravet

Het syndroom van Dravet is vernoemd naar een Franse kinderneuroloog, Charlotte Dravet, die de aandoening in 1978 voor het eerst omschreef (Dravet, 1978). Het beeld werd vroeger ook wel *Severe Myoclonus Epilepsy of Infancy* (SMEI) genoemd, maar deze term wordt de laatste tijd minder gebruikt omdat myoclonieën wel vaak voorkomen bij het Dravetsyndroom, maar geen noodzaak zijn voor het stellen van de diagnose. Kinderen met het Dravetsyndroom worden ogenschijnlijk kerngezond geboren. De eerste aanvallen presenteren zich al (vroeg) in het eerste levensjaar. Ze worden vaak uitgelokt door infectie, vaccinatie of koorts, waardoor enige verwarring met een atypische koortsconvulsie kan ontstaan. Bij een kind met het syndroom van Dravet betekent deze eerste aanval echter de start van een lang verhaal van aanvallen, hospitalisaties en co-morbiditeiten (Conolly, 2016).

Het syndroom van Dravet komt ongeveer bij één op de dertigduizend kinderen voor (Symonds et al., 2019). In Nederland worden jaarlijks tussen de zes en tien kinderen geboren die later het syndroom van Dravet zullen ontwikkelen. In totaal zijn er in Nederland zo'n tweehonderd kinderen met deze zeldzame ziekte bekend. Bij ongeveer 80% van de kinderen met Dravet ligt de oorzaak van de ziekte bij een mutatie in het SCN1A gen (Conolly, 2016). Dit gen codeert voor een natrium (NAV1.1) kanaal dat tot expressie komt in de neuronen. Pathogene varianten leiden tot dysfunctie van het natriumkanal. Hierdoor ontstaan problemen in de werking van onder andere inhibitorische neuronen, wat vervolgens leidt tot meer excitatie en dus een overactief brein met aanvallen tot gevolg.

Het Dravetsyndroom komt twee keer meer voor bij jongens dan bij meisjes. De oorzaak hiervoor is niet bekend. Er zijn meer dan 1200 verschillende mutaties beschreven in het SCN1A gen (genotypische variabiliteit). Vaak betreft het een *de novo* mutatie: een toevallige fout die ontstaat na de bevruchting. Daarnaast is er ook een belangrijke fenotypische variabiliteit. Zo zal bij sommige patiënten met SCN1A-mutatie het beeld beperkt blijven tot één of meerdere episoden van koortsconvulsies. Anderen ontwikkelen een beeld van mildere epilepsie met zowel koortsgevoelige aanvallen als aanvallen zonder koorts bij een kind die zich verder normaal ontwikkelt (GEFS+ oftewel *generalized epilepsy with febrile seizures plus*). Bij een deel van de kinderen leidt de genmutatie tot het fenotypisch beeld van Dravet (Scheffer & Nabbout, 2019). Bij het debuut van de epilepsie is het soms erg moeilijk om in te schatten hoe (en volgens welk spectrum) de epilepsie en het kind zal evolueren. Het geheel wordt het GEFS+ - Dravet spectrum genoemd zolang hier geen duidelijkheid over bestaat.

Kwetsbaarheid in ontwikkeling

Kinderen met een vroeg epileptische encefalopathie passend binnen GEFS+ - Dravet spectrum zijn zeer kwetsbaar en worden in hun ontwikkeling bedreigd door twee belangrijke componenten:

- Enerzijds de actieve epilepsie zelf. Aanvalstypen die op kunnen treden zijn myoclonie aanvallen, tonisch-clonische aanvallen, hemi-clonische aanvallen, absences of staar-aanvallen, (a)tone aanvallen of valaanvallen en focale aanvallen. Frequente, moeilijk te behandelen (en vaak langdurige) aanvallen belemmeren progressie van de ontwikkeling of brengen hierin zelfs een terugslag teweeg.
- Anderzijds is de onderliggende mutatie zelf van invloed op de motore, talige en cognitieve ontwikkeling en op gedrag. Hoewel de ontwikkeling initieel leeftijdsadequaat lijkt te verlopen, wordt een eerste knik vaak al rond de leeftijd van twee jaar waargenomen, waarbij tot

die tijd de ontwikkeling normaal is. Daarnaast zien we bij deze kinderen specifieke problemen ontstaan in evenwicht en gangpatroon, de zogenaamde *crouch gait*. Ook in hun gedrag zien we vaak problemen ontstaan. Deze kinderen vereisen een specifieke begeleiding en behandeling, die verschilt van de standaard begeleiding van een 'reguliere' psychomotore retardatie.

Volgen in de tijd

De bij benadering tweehonderd kinderen in Nederland die bekend zijn met Dravet, zijn onder behandeling van een kinderarts, jeugdarts of kinderneuroloog. Anno 2022 zijn er in Kempenhaeghe ongeveer veertig patiënten met het Dravetsyndroom onder behandeling. De kinderneuroloog volgt het kind in de tijd tot hij of zij de volwassen leeftijd bereikt. In elke fase van het ouder worden, spelen er andere zorgvragen. Dat vraagt per fase om een andere

| | |
|---|---|
| 1) Behandeling therapieresistente aanvallen: | <ul style="list-style-type: none"> - In kaart brengen van aanvalstypen, aanvalsfrequentie en opstellen optimaal behandelplan - Onderscheid aanvallen en andere paroxysmale incidenten (bewegingsstoornis, gedrag) - Overweging inclusie kind in nieuwe farmacologische studies |
| 2) Invloed van epileptische aanvallen/genmutatie: | <ul style="list-style-type: none"> - Cognitieve ontwikkeling - Emotioneel en sociaal functioneren van het kind - Gedragsproblematiek. - Voedingsproblematiek - Motore ontwikkeling |
| 3) Inventarisatie motorisch niveau | <ul style="list-style-type: none"> - Optimaliseren behandelplan ten aanzien van motorisch functioneren - Opvolging ontwikkeling, vooral de zogenaamde <i>crouch gait</i> - Opvolging motore stabiliteit - Opvolging lateralisatie verschijnselen |
| 4) Talige ontwikkeling | <ul style="list-style-type: none"> - Inventarisatie taal- en spraakontwikkeling - Evaluatie/optimalisatie. communicatiemiddelen - Evaluatie kauwen – slikken [micro aspiraties] |
| 5) Aanvalsbehandeling en SUDEP-preventie | <ul style="list-style-type: none"> - Aanvalsdetectie - Noodprotocol, zo nodig individueel behandelplan - Contact met regionale ziekenhuis, kinderarts informeren over acute opvang - Behandel driehoek opstellen |
| 6) In kaart brengen belasting systeem | |

Tabel 1 Zorgvragen die op de poli aan bod komen.

begeleiding. In de laatste fase naar volwassenheid is er bijvoorbeeld extra aandacht voor transitievragen.

De Dravet-polikliniek

Tot voor kort werden het kind en de ouders jaarlijks enkele dagen klinisch opgenomen voor multidisciplinair onderzoek. Op deze manier volgen we het kind met het Dravetsyndroom in alle aspecten van zijn/haar epilepsie en ontwikkeling. We merkten echter dat dit voor ouder en kind belastend was. Daarom de Dravet-polikliniek, voor het bieden van hoogwaardige zorg, maar minder belastend voor ouder en kind. Ouders met kinderen met GEFS+ - Dravet spectrum of Dravetsyndroom kunnen hier hun vragen voorleggen over diagnostiek, behandeling en begeleiding.

Maandelijks vindt op Kempenhaeghe, locatie Heeze een multidisciplinaire Dravet - GEFS+ poli plaats. Patiënt en ouders worden gezien door een kinderneuroloog en een verpleegkundig specialist, in principe in combinatie met een fysiotherapeut en logopedist en met een medisch maatschappelijk werker en GZ-psycholoog. De samenstelling van specialismen kan verschillen op indicatie van de zorgvraag (tabel 1). Door het combineren van de verschillende expertises ontstaat een zo volledig mogelijk beeld van het neurologisch én het totaal functioneren van het kind op motorisch, talig, cognitief en gedragsmatig vlak en van de draaglast van het systeem. Vanuit het multidisciplinair overleg volgt een integraal behandelplan. Over de bevindingen wordt de verwijzer dan zo spoedig mogelijk per brief geïnformeerd.

Aandacht voor kind en ouders

Naast de zorg voor het kind is er extra aandacht voor de belastbaarheid en draagkracht van ouders. Ouders staan voor de grote taak om hun kwetsbare kind zo goed mogelijk te begeleiden. Zuurstofftherapie, aanvalsmonitoring, aangepaste dagopvang en dergelijke zijn noodzakelijk. De verpleegkundig specialist en maatschappelijk werker spelen dan ook een belangrijke rol in de overdracht van de juiste zorg naar ouder(s) van kinderen met het Dravetsyndroom.

Herhalingsdiagnostiek

Aanvullend aan dit poliklinische programma vindt op schakelmomenten een klinische opname plaats. Dit korte klinisch, multidisciplinair en diagnostisch programma van twee tot vier dagen wordt ook bij de intake afgenomen en wordt op bepaalde momenten in het leven van een kind herhaald. Dit programma bestaat onder meer uit neuropsychologisch onderzoek, een consult met een kinderneuroloog, laboratorium-onderzoek inclusief vitamine D, logopedisch onderzoek, fysiotherapeutisch onderzoek, een consult met maatschappelijk werk, 24 uren-EEG met video en verpleegkundige observatie.

Tot slot

Een kind benaderen in zijn totaliteit en vanuit volle expertise geeft voor ouders en kind een meerwaarde aan een langdurig en intensief zorgtraject en komt het welbevinden en de kwaliteit van leven ten goede. In deze totaalbehandeling is het uiteraard net zo cruciaal om ook de acute zorg goed te borgen. Een goede samenwerking met de ziekenhuizen met mogelijkheden voor acute opvang en de verschillende zorgpijlers is hierin essentieel.

Referenties

- Connolly MB. (2016) Dravet Syndrome: Diagnosis and Long-Term Course. *Can J Neurol Sci.* 43 Suppl 3:S3-8. doi: 10.1017/cjn.2016.243. PMID: 27264139.
- Dravet C. (1978) Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Med.* 8:543-8.
- Scheffer IE, Nabbout R. (2019) SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia* 60 Suppl 3:S17-S24. doi: 10.1111/epi.16386. PMID: 31904117.
- Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, et al. (2019) Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain.* 1;142(8):2303-2318. doi: 10.1093/brain/awz195.
- Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. (2020) Dravet Syndrome: A Review of Current Management. *Pediatr Neurol.* 107:28-40. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.01.005.

RECTIFICATIE

In de bijdrage aan de rubriek 'Casuïstiek' 'Zeer late diagnose juveniele myoclonus epilepsie' (verschenen in het juninummer 2022) staat op pagina 4 een incorrecte toelichting.

Geschreven staat: ... 'groep 1 rijbewijs (noodzakelijk voor buschauffeurs).' Het groep 1 rijbewijs is echter noodzakelijk voor personenauto's en motoren.

Door: Samantha Nedermeijer (sneidermeijer@sein.nl) en Ingrid Daey Ouwens, neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede; Marian Majoie, neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & Maastricht UMC+.

Epilepsie als eerste symptoom van een *fetal alcohol syndrome disorder* bij volwassenen

Een *Fetal alcohol syndrome disorder* kan een relevante rol spelen in de etiologie van epilepsie, ook op volwassen leeftijd. Hieronder volgen twee casussen die dit onderschrijven, gevolgd door een interne audit en een overzicht van de literatuur.

Het *Fetal alcohol syndrome disorder* (FASD) is bij kinderartsen en kinderneurologen bekend als het foetaal alcohol syndroom en wordt, indien ernstig, vaak al op de zeer jonge leeftijd herkend. Maar wat als uiterlijke kenmerken subtieler zijn en niet al op de kinderleeftijd tot een diagnose leiden? Hoe groot is de kans dat de onderliggende diagnose FASD wordt gemist, bijvoorbeeld als epilepsie op volwassen leeftijd het eerste verschijnsel is? In deze bijdrage de beschrijving van de casuïstiek, het dossieronderzoek en een kort literatuur overzicht.

Casus 1

Een 40-jarige man werd verwezen met sinds twee jaar bestaande nachtelijke tonisch-clonische aanvallen met onbekend begin. Zijn voorgeschiedenis vermeldt een geboorte na een zwangerschapsduur van zeven maanden met een navelstrengomstrengeling. Direct na de geboorte heeft hij een hartstilstand gehad. Moeder van patiënt rookte en consumeerde forse hoeveelheden alcohol gedurende de gehele zwangerschapsperiode. Patiënt had strabismusoperaties ondergaan en een correctie van nauwe ooglidspalten waarbij hij sinds geboorte blind was aan zijn rechteroog. Er bestonden leerproblemen. Lichamelijk onderzoek liet een microcefalie zien (-2,5 SD), een dunne bovenlip en een glad filtrum. Met behulp van home video's werden nachtelijke tonisch-clonische aanvallen geregistreerd. Op het EEG werd interictaal een functiestoornis links frontotemporaal gezien, met sporadisch ook epileptiforme afwijkingen vanuit deze locatie. Een MRI van de hersenen toonde prominente centrale en perifere liquorruimten passend bij verminderd volume/atrofie van het hersenparenchym, maar geen specifiek epileptogeen focus. Op basis van het vermoeden op FASD, werd patiënt verwezen naar een Foetaal Alcohol

Syndroom (FAS)-polikliniek (locatie Gelre ziekenhuis). Het team op deze polikliniek bestaat uit kinderartsen en GZ-psychologen, patiënten komen hier terecht na verwijzing door (huis)arts bij een vermoeden op een FAS. Aldaar werd middels een score van 3-4-4-4 op de Astley 4-Digit code (tabel 1) de diagnose FASD gesteld bij de patiënt. Na beoordeling en verder onderzoek via een klinisch geneticus werden andere genetische oorzaken uitgesloten. Patiënt startte met valproïnezuur waarna het aantal aanvallen verminderde tot eenmaal per drie maanden een nachtelijke tonisch-clonische aanval. Gezien de aanwezigheid van psychosociale problematiek wordt patiënt sinds zijn diagnose ook begeleid door een arbeidsconsulent en een medisch maatschappelijk werker.

Casus 2

Een 27-jarige vrouw werd verwezen naar de polikliniek van SEIN Heemstede met sinds twee jaar aanvalsgewijze klachten zich uitend in twee aanvalstypen: focale aanvallen met verminderde gewaarwording en automatismen en focale bilateraal spreidende tonisch-clonische aanvallen. Anamnestic bleek moeder van patiënt alcohol gedronken te hebben tijdens de zwangerschap en gedurende de periode dat zij borstvoeding gaf. Uiterlijke kenmerken van FASD werden niet gerapporteerd. Een EEG-aanvalsregistratie liet een links frontotemporaal focus zien. MRI-onderzoek van de hersenen liet een triventriculaire hydrocephalus bij een aquaductstenose zien en daarnaast rechts in de thalamus en in de rechter cerebellaire peduncel cysteuze afwijkingen verdacht voor neurogliale cysten dan wel perivasculaire ruimten. Patiënte zag af van verwijzing naar een FAS-polikliniek, omdat zij het te confronterend vond als daadwerkelijk FASD zou worden

vastgesteld. De diagnose FASD werd wel vermoed. Als we namelijk de 4-digit *diagnostic code* zouden invoeren levert dit in de Astley 4-Digit code tabel (tabel 1) in elk geval 1-1-2-4, wat gelijk staat aan de FASD categorie *Neurobehavioural disorder (alcohol exposure)*. Echter dit kon nooit worden bevestigd. De aanvallen kwamen onder controle met levetiracetam. In verband met chirurgische interventie van de triventriculaire hydrocephalus werd behandeling van de epilepsie daarna vervolgd in het ziekenhuis.

Definitie en kenmerken

FASD is een overkoepelende term en bestaat uit vier subgroepen: *fetal alcohol syndrome (FAS)*, *partial fetal alcohol syndrome (pFAS)*, *alcohol related neurodevelopmental disorders (ARND)* en *alcohol-related birth defects (Astley & Clarren, 2000; Boronat et al., 2017)*. De diagnose FASD kan worden gesteld volgens diagnostische richtlijnen opgesteld door het *Institute of Medicine (Hoyme et al., 2005)* of (en meer gebruikt in de klinische praktijk) door de 4-digit *diagnostic code* opgesteld door Astley et al. (Astley & Clarren, 2000; Astley, 2006). De vier getallen die deze code oplevert, staan voor de vier diagnostische kenmerken in de volgende volgorde: (1) mate van groei retardatie, (2) mate van gelaatskenmerken passend bij FASD (3), afwijkingen in het centraal zenuwstelsel (CZS) en (4) mate van prenatale blootstelling aan alcohol (tabel 1).

De codes kunnen worden teruggevonden in een overzicht met de verschillende diagnostische categorieën. Als er uitgesproken faciale dysmorphieën zijn wordt het syndroom vaak hieraan herkend op baby- of kinderleeftijd. Er bestaat echter ook co-morbiditeit zoals epilepsie (5,9%), insulden (11,8%) (Bell et al., 2010), ADHD (40%), mentale retardatie (15-20%), leerproblemen (25%), taal- en spraakstoornissen (30%) (Weyrauch et al., 2017) waaraan FASD herkend zou kunnen worden. Epilepsie op de kinderleeftijd komt bij ongeveer 3-21% van de FASD patiënten voor (Bell et

al., 2010), maar er is maar zeer beperkte informatie met betrekking tot het ontstaan van epilepsie bij FASD patiënten op de volwassen leeftijd.

Epidemiologie

Er zijn verschillen in de gehanteerde diagnostische criteria, waardoor er variatie is in de manier van vaststellen van FASD. Ook bestaat er een grote heterogeniteit tussen verschillende cohorten wereldwijd, samenhangend met verschillen in socio-economische status, hoog risico groepen versus algemene populatie, diverse leeftijdsgroepen binnen epidemiologische studies. Een schatting van de wereldwijde prevalentie is niet te geven (Roozen et al., 2016). Een onderzoek gebaseerd op diverse in-school studies en andere methoden zoals het bestuderen van verwijsggegevens bij verdenking op FASD kwam uit op een prevalentie van 2-5% in de Verenigde Staten en in enkele West-Europese landen (May et al., 2009). In Nederland zijn er jaarlijks naar schatting 135 tot 400 nieuwe patiënten (Van Wieringen et al., 2010), waarbij waarschijnlijk sprake is van onderrapportage (Bell et al., 2010; Roozen et al., 2016). Bij retrospectief onderzoek onder FASD patiënten in de leeftijd van twee tot negen jaar oud kwam een prevalentie van epilepsie naar voren van 17.7% (Bell et al., 2010). Er zijn geen studies gepubliceerd over epilepsie als presenterend symptoom bij FASD patiënten.

Radiologie

In een *narrative review* bleek geen enkele afwijking op de MRI-hersenen significant vaker voor te komen bij patiënten met FASD (Nguyen et al., 2017). De MRI-afwijkingen zijn divers, variërend van grove aanlegstoornissen zoals corpus callosum agenesie, corticale en cerebellaire heterotopieën tot een afgenomen totaal volume van de cortex.

Kwaliteit van leven

Er is sprake van een hoge lijdensdruk op meerdere vlak-

| 4-Digit Diagnostic Code | | | | |
|-------------------------|--------------------------|---------------------|------------------------------------|------|
| 1. Groei retardatie | 2. Gelaatskenmerken FASD | 3. CNS afwijkingen | 4. Prenatale blootstelling alcohol | Code |
| Geen | Afwezig | Niet waarschijnlijk | Geen risico | 1 |
| Mild | Mild | Waarschijnlijk | Onbekend | 2 |
| Matig | Matig | Mogelijk | Matig risico | 3 |
| Significant | Ernstig | Zeker | Hoog risico | 4 |

Tabel 1

ken zowel bij patiënten als bij de verzorgers/ouders van FASD patiënten: Patiënten ervaren vaak cognitieve beperkingen, hebben psychische problemen, moeite met sociale relaties aangaan en onderhouden en voelen zich anders dan andere mensen (Domeij et al., 2018). Bovendien kunnen er behalve afwijkingen van het centraal zenuwstelsel ook afwijkingen voorkomen op cardiaal, musculo-skeletaal, renaal, oculair en auditief gebied die de draaglast voor patiënt en naasten kunnen vergroten (Nguyen et al., 2017).

Dossier- en literatuuronderzoek

Nadat de hierboven beschreven twee casussen zich relatief kort na elkaar in de polikliniek van SEIN Heemstede presenteerden, ontstond de vraag of er in het verleden vergelijkbare patiënten zijn geweest in de epilepsiecentra in Nederland. Door middel van een interne audit werd een dossieronderzoek gedaan. Er werd in alle beschikbare dossiers van de twee epilepsiecentra in Nederland (SEIN en Kempenhaeghe), uit de periode 2010-2020, systematisch gezocht op de termen 'FASD', 'FAS', 'foetaal alcohol syndroom', 'FAS poli', 'FAS centrum'. Dit leverde voor SEIN (zowel Midden-west-Nederland en Noordoost-Nederland) twintig dossiers op. Na bestudering kwamen drie dossiers in aanmerking voor nadere bestudering, omdat hierbij presentatie met epilepsie op de volwassen leeftijd als eerste symptoom werd gezien bij een vermoeden op FASD als onderliggende oorzaak. Onder deze drie patiënten vielen ook de hierboven twee beschreven casussen en een nog onbevestigde casus waar verdere FAS diagnostiek werd voorgesteld. In Kempenhaeghe werden negentien dossiers geïdentificeerd waarvan twee mogelijke casussen waarbij FASD in een differentiaal diagnose werd benoemd. Echter, bij beide patiënten is om onduidelijke redenen geen verdere diagnostiek naar deze onderliggende diagnose ingezet.

Ook uit een literatuuronderzoek bleek dat er niets beschreven is over het voorkomen van epilepsie bij volwassenen als presentatie en eerste symptoom van FASD. Voor het literatuuronderzoek werd zowel in Pubmed als Embase met de volgende termen gezocht: (((("Fetal Alcohol Spectrum Disorders"[Mesh] OR Fetal alcohol[tiab] OR foetal alcohol[tiab] OR FASD*[tiab] OR FAE[tiab] OR FAEs[tiab] OR alcohol related birth defect*[tiab] OR ARBD[tiab] OR alcohol related neurodevelopmental disorder*[tiab] OR ARND[tiab] OR prenatal alcohol[tiab]))) AND ("Epilepsy"[Mesh] OR "Seizures"[Mesh] OR epilep*[tiab] OR seizure*[tiab] OR convulsi*[tiab])). Dit was een brede zoekopdracht en leverde (mei 2022) 92 artikelen op via Pubmed die, zo bleek na lezing van titel en abstract, geen studies betroffen die direct de onderzoeksvraag konden beantwoorden. Embase leverde geen relevante artikelen op.

Bespreking

De vraag of epilepsie als eerste presentatie van FASD op volwassen leeftijd vaker herkend wordt, had op basis van de literatuur-, én dossierstudie kortweg met 'nee' beantwoord kunnen worden. Wanneer echter gekeken wordt naar de differentiaal diagnostische overwegingen wordt in de epilepsiecentra wel meer dan eens FASD genoemd maar slechts in één van de vijf gevallen de diagnose daadwerkelijk bevestigd.

De vraag 'dronk uw moeder alcohol tijdens de zwangerschap?' wordt wellicht vrijwel nooit gesteld. Dit ondanks dat epilepsie en een combinatie met een ontwikkelingsachterstand op jonge leeftijd, ADHD, gedragsproblematiek en psychische co-morbiditeit op het spreekuur in een epilepsiecentrum dagelijkse praktijk is.

Wellicht speelt onbekendheid met het syndroom, zowel in medische kringen als in de maatschappij, een rol. Daarnaast zijn er natuurlijk anamnestiche drempels: de patiënt of zijn verzorgers/begeleiders zijn niet altijd op de hoogte van de situatie in de zwangerschap, of zijn terughoudend om deze te bespreken. En de arts voelt zich niet voldoende vrij om deze – stigmatiserende – vragen te stellen. Als deze vraag standaard gesteld zou worden, dan had het dossieronderzoek mogelijk nog meer aan casuïstiek opgeleverd.

Daarnaast illustreert de tweede casus nog een probleem. De diagnose FASD had bij deze patiënt bevestigd kunnen worden, maar patiënt zelf zag af van verdere diagnostiek. Stigmatisering rondom de diagnose FASD lijkt een beperkende factor in het vaststellen van de diagnose op volwassen leeftijd. Met deze bijdrage hopen wij bij te dragen aan meer bewustwording en kennis bij de arts en andere zorgverleners.

Conclusie

We willen met het bespreken van deze casuïstiek de aandacht vestigen op FASD als oorzaak van ontwikkelingsstoornissen met epilepsie, ook als de epilepsie zich op volwassen leeftijd openbaart. Het stellen van de vraag bij de intake: "Zijn er aanwijzingen dat de moeder tijdens de zwangerschap overmatig alcohol heeft gebruikt?" kan het begin zijn van een etiologische diagnose en vaak leiden tot een gerichte benadering ten aanzien van de behandeling.

Referenties

- Astley SJ & Clarren SK (2000) Diagnosing the full spectrum of fetal alcohol-exposed individuals: introducing the 4-digit diagnostic code. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 35(4), 400-410. <https://doi.org/10.1093/alcalc/35.4.400>.
- Astley SJ. (2006) Comparison of the 4-digit diagnostic code and the Hoyme diagnostic guidelines for fetal

alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*, 118(4), 1532–1545. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0577>.

Bell SH, Stade B, Reynolds JN et al. (2010) The remarkably high prevalence of epilepsy and seizure history in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 34(6), 1084–1089. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2010.01184.x>.

Boronat S, Vicente M, Lainez E et al. (2017) Seizures and electroencephalography findings in 61 patients with fetal alcohol spectrum disorders. *European Journal of Medical Genetics*, 60(1), 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.09.012>.

Domeij H, Fahlström G, Bertilsson G et al. (2018) Experiences of living with fetal alcohol spectrum disorders: a systematic review and synthesis of qualitative data. In *Developmental Medicine and Child Neurology*. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13696>.

Hoyme HE, May PA, Kalberg WO et al. (2005) A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 institute of medicine criteria. *Pediatrics*, 115(1), 39–47. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0259>.

May PA, Gossage JP, Kalberg WO et al. (2009) Prevalence

and epidemiologic characteristics of FASD from various research methods with an emphasis on recent in-school studies. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 15(3), 176–192. <https://doi.org/10.1002/ddrr.68>.

Nguyen VT, Chong S, Tieng QM et al. (2017) Radiological studies of fetal alcohol spectrum disorders in humans and animal models: An updated comprehensive review. *Magnetic Resonance Imaging*, 43, 10–26. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2017.06.012>.

Roosen S, Peters GJY, Kok G et al. (2016) Worldwide Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Literature Review Including Meta-Analysis. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 40(1), 18–32. <https://doi.org/10.1111/acer.12939>.

Van Wieringen H, Letteboer TGW, Rodrigues Pereira R et al (2010) Diagnostiek van foetale alcohol spectrumstoornissen. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 154(34).

Weyrauch D, Schwartz M, Hart B et al. (2017) Comorbid Mental Disorders in Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics : JDBP*, 38(4), 283–291. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000440>.

Nieuwsbrief

m **Epilepsie**
periodiek voor professionals

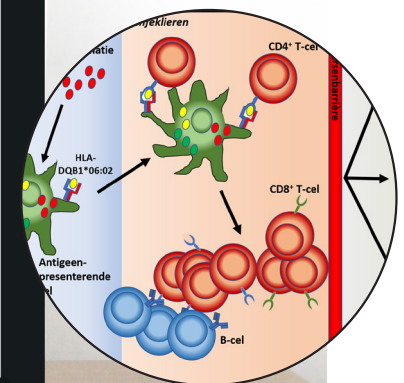
Epilepsie

Periodiek voor professionals

Nieuwe editie | Maart 2022

In een beschaafd en vrij land, waar geen oorlog is, kan er aandacht zijn voor nieuws, recent geïntroduceerde anti-epileptische medicatie, voor kwetsbare populaties, zoals voor mensen met epilepsie en een verstandelijke beperking en natuurlijk voor resultaten van wetenschappelijk onderzoek. Over dit alles kunt u lezen in dit nummer van 'Epilepsie'.

Dit is het tweede nummer van 'Epilepsie' dat in open access wordt uitgegeven. Als u



'Epilepsie, periodiek voor professionals' is het vakblad van De Nederlandse Liga tegen Epilepsie. 'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar via open access op website: www.epilepsiejournal.nl.

Naast publicatie op de website, wordt per uitgave de 'Epilepsie' nieuwsbrief verstuurd.

Op de hoogte blijven van de nieuwste publicaties van 'Epilepsie, periodiek voor professionals'?

Meld u dan nu aan voor de nieuwsbrief!

Interpretatie van het intra-operatieve elektroencorticogram

Het EEG, door Hans Berger ontworpen om de psyche te meten, is bij uitstek het diagnosticum gebleken voor epilepsie. En wel omdat epileptische aanvallen worden gekenmerkt door patronen van ritmische en zich verspreidende elektrografische ontladingen. Ook tussen de aanvallen door laat het EEG rondom het pathologische weefsel kleine momenten van 'kortsluiting' zien. De samengestelde potentialen van vrijwel tegelijk vurende piramide cellen en inhiberende interneuronen vormen zogeheten pieken en piekgolfcomplexen, welke pathognomonisch zijn voor epilepsie.

Het EEG kan ook direct vanaf de hersenen worden gemeten, zonder belemmerd te worden door de schedel. Dit zogenaamde invasieve EEG kan worden gemeten met diepte-elektroden (stereo-EEG) of met elektrodengrids die direct op de cortex worden geplaatst (ECoG). Deze metingen kunnen langdurig, preoperatief plaatsvinden om zoveel mogelijk epileptische aanvallen te registreren of kortdurend tijdens chirurgie. Wanneer er tijdens chirurgie wordt gemeten, is het de uitdaging om uit enkele minuten EEG-signaal de informatie te halen die iets zegt over de bron van epilepsie en het liefst ook nog over de aan te bevelen uitgebreidheid van de resectie.

Traditionele pieken zijn typisch voor epilepsie maar zeker niet altijd specifiek voor het epileptogene gebied, omdat ze uitgebreider voorkomen dan alleen ter plaatse van het pathologisch weefsel. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door het feit dat pieken een samengesteld signaal zijn van excitatie en inhibitie. Recent zijn elektrografische

biomarkers gevonden die specifiek lijken voor het epileptogene hersengebied: hoogfrequente oscillaties (HFOs), trillinkjes in het EEG-signaal boven de 80 Hz. HFOs kunnen ook geproduceerd worden door gezond hersenweefsel, zogenoemde fysiologische HFOs, maar slechts in bepaalde functioneel eloquente hersengebieden. Epileptische HFOs zijn vermoedelijk een teken van uit-fase vuren van groepjes hypersynchroon vurende neuronen en representeren vooral de excitatie. Hoe hoger de frequentie, hoe specifiek de HFO lijkt te zijn voor epileptogeen weefsel.

De afgelopen tien jaar werd bij de afdeling Functionele Neurochirurgie & Epilepsie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, met financiële steun van EpilepsieNL, een gerandomiseerde trial opgezet en uitgevoerd. In de trial werden pieken en HFOs gemeten met het intra-operatieve ECoG met elkaar vergeleken als hulpmiddel om de chirurg peroperatief te gidsen. De bevindingen van de HFO-trial worden hiernavolgend gepresenteerd. De uitdaging die voor ons ligt, is om voorbij de pieken en de HFOs uit het ECoG signaal zo accuraat mogelijk de elektrografische handtekening van de epilepsie te destilleren. Een eerste stap is om de relatie in tijd en plaats van de bekende biomarkers, pieken en HFOs, met elkaar te vergelijken. Hierover gaat de tweede bijdrage aan deze rubriek. Beide bijdragen zijn geschreven door technisch geneeskundigen, een vak waarin technische kunde en medisch handelen worden verenigd. De technische geneeskundige is inmiddels al bijna niet meer weg te denken op een EEG-afdeling.

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

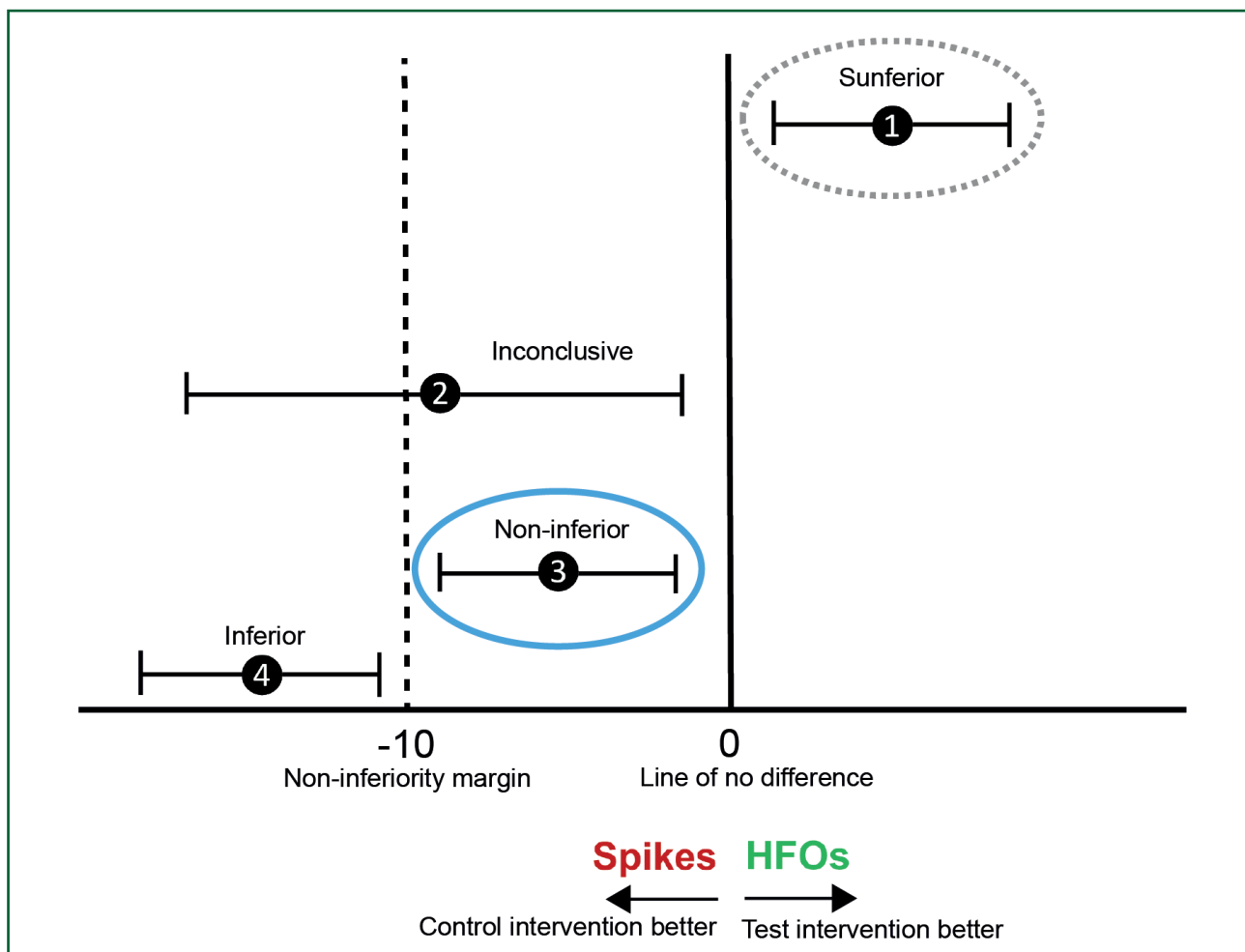
Door: Maryse van 't Klooster (m.a.vantklooster-2@umcutrecht.nl), Willemieke Zweiphenning (w.j.e.m.zweiphenning-3@umcutrecht.nl), Maeike Zijlmans (g.j.m.zijlmans@umcutrecht.nl), Functionele Neurochirurgie & Epilepsie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

De HFO-trial: resultaten van een *Randomised Controlled Trial* in epilepsiechirurgie

Hoog Frequente Oscillaties (80-500 Hz) worden al bijna twintig jaar genoemd als een nieuwe en betere EEG-biomarker voor het afgrenzen van het epileptische hersenweefsel dan de nu gebruikte pieken. Hier wordt het resultaat gepresenteerd van een unieke en zeldzame *randomized controlled trial* met als doel het verzamelen van prospectieve bewijslast voor het klinische gebruik van hoog frequente oscillaties als biomarker tijdens epilepsiechirurgie.

Epilepsiechirurgie is de enige curatieve behandeling voor mensen met focale epilepsie. De kans op aanvalsvrijheid één jaar na operatie ligt tussen de 36 tot 84%. Tijdens de

operatie kan gebruik worden gemaakt van intra-operatieve electrocorticografie (ECoG) om op basis van interictale pieken het epileptisch hersenweefsel af te grenzen. Dit



Figuur 1 Het non-inferiority design om te toetsen of tailoring op basis van HFOs (nieuwe behandeling) vergelijkbare, of in ieder geval geen slechtere, resultaten geeft dan tailoring op basis van spikes (bestaande behandeling).

noemen we *tailoring* van de resectie. Wetenschappelijk onderzoek van de laatste twintig jaar laat zien dat hoog frequente oscillaties (HFOs, 80-500 Hz) een mogelijk nog preciezer biomarker voor het epileptische weefsel zijn dan interictale pieken. Het achterblijven van HFOs na een resectie, in het bijzonder *Fast Ripples* (250-500Hz), lijkt geassocieerd te zijn met recidiverende aanvallen. Wij testten middels een *randomized controlled trial* (RCT) de non-inferioriteit (figuur 1) van HFO- versus spike-gebaseerde *tailoring* met betrekking tot aanvalsvrijheid één jaar na operatie. Oftewel, levert *tailoring* gebaseerd op HFOs vergelijkbare, en in ieder geval geen slechtere, resultaten op dan interictale pieken? Hierbij wordt uitgegaan van een zogenoemde non-inferiority margin, oftewel we vonden het acceptabel als de resultaten van de HFO-groep maximaal 10% slechter zouden zijn dan die van de spike (interictale pieken)-groep om te spreken van non-inferioriteit. Het voordeel van een non-inferiority design is dat men een minder grote onderzoekspopulatie nodig heeft dan bij een RCT gebaseerd op een superiority design.

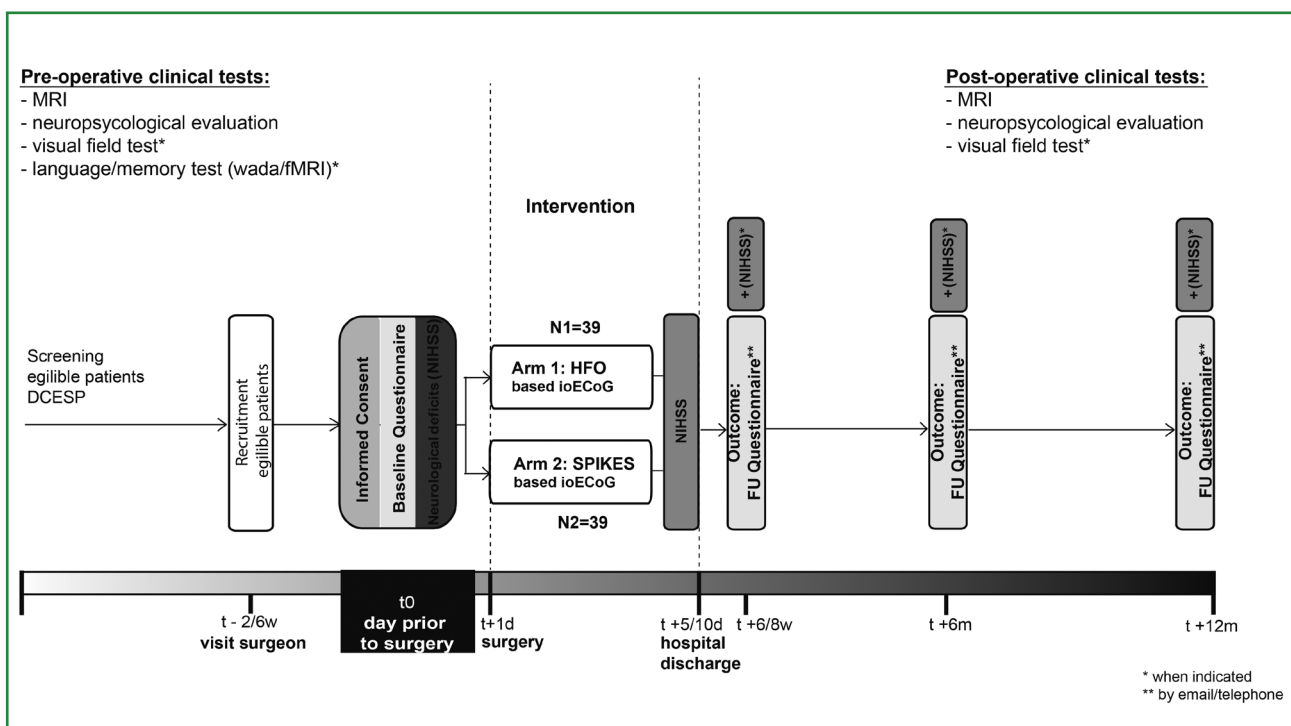
Randomized controlled trial

In de periode oktober 2014 tot januari 2020 werden in totaal 78 volwassenen en kinderen die een focale – meestal met zichtbare of veronderstelde structurele afwijking – epilepsie operatie met intra-operatieve ECoG zouden ondergaan geïnccludeerd in de HFO-trial. In figuur 2 is een overzicht van het studie protocol weergegeven. Deelnemers werden random toegewezen aan de HFO- of spike-arm (1:1), gestratificeerd voor temporaalkwab-

epilepsie. Tijdens de operatie werd in de spike-groep getailored op basis van interictale pieken (*spikes*), beoordeeld door de klinisch neurofysioloog, en in de HFO-groep op basis van visuele beoordeling van HFOs door twee ervaren HFO-onderzoekers.

De uitdagingen bij het uitvoeren van met name de intra-operatieve beoordeling van HFOs waren:

- 1 Veel van de apparatuur aanwezig in de operatiekamer zorgt voor hoogfrequente ruis en/of artefacten in het ECoG-signaal, denk aan de operatiemicroscoop en de warmtedeken.
- 2 Visuele analyse van HFOs kost extra tijd, HFOs zijn heel kleine oscillerende golfjes in het signaal en om deze te kunnen zien moet het opgenomen signaal eerst gefilterd worden met een hogere orde *finite impulse response* filter > 80 Hz of >250 Hz en in de tijd uitgerekt worden en vergroot. Visuele beoordeling kan dus niet *real-time*. Per operatie was maximaal vijftien minuten extra tijd nodig om de signalen te beoordelen.
- 3 Onderscheid maken tussen fysiologische en pathologische HFOs: Eloquent cortex in het brein kan ook fysiologische HFOs genereren, bijvoorbeeld de hippocampus en de visuele cortex. Patiënten met occipitale laesies werden daarom uitgesloten van deelname. Hoewel fysiologische HFOs er vaak iets anders uit zien dan pathologische HFOs, moet je hier als beoordelaar zeer beducht op zijn.
- 4 Hoe de besluitvorming wordt beïnvloed. De onderliggende vraag kan zijn om bij de laesie te helpen definiëren hoe uitgebreid de laesie is, maar een onder-



Figuur 2 HFO-trial protocol. Voor details zie publicatie van het studie protocol in Van 't Klooster et al. (2015).

liggende vraag kan ook zijn of iemand met een laesie in de temporaalkwab wel of niet aanvullend een amygdalohippocampectomie nodig heeft.

Het voordeel van HFOs is dat zij zich, in tegenstelling tot pieken, beter lijken te lenen voor geautomatiseerde detectie. Dit maakt het in de toekomst wellicht mogelijk om de chirurg tijdens de operatie *real-time* van geautomatiseerde begeleiding te voorzien.

Resultaat van de trial

De primaire resultaten zijn negatief (een publicatie hierover is in voorbereiding): aanvalsvrijheid werd bereikt in 26 van de 39 deelnemers in de HFO-groep (67%) en in 35 van de 39 deelnemers in de pieken-groep. Deze resultaten suggereren zelfs superioriteit van pieken ten opzichte van HFOs. Het is bekend dat onderliggende pathologie geassocieerd is met een goede of slechte prognose voor aanvalsvrijheid (Lamberink et al., 2020). In de HFO- en pieken-groep had respectievelijk 64% (25) en 87% (34) van de deelnemers een pathologie met goede prognose. Uni- en multivariabele logistische regressie lieten allebei zien dat pathologie een confounder was voor de uitkomst. Na correctie van de resultaten voor pathologie, bleek dat de uitkomst van de HFO-trial inconclusief was voor de gehele populatie en voor epilepsie in de temporaalkwab, en HFOs non-inferieur waren ten opzichte van pieken bij epilepsie buiten de temporaalkwab.

De resultaten van de HFO-trial waarschuwen ons om niet te veel klinische waarde te hechten aan de interpretatie van HFOs in de temporaalkwab. Wellicht heeft het meten van HFOs wel toegevoegde waarde bij epilepsie buiten

de temporaalkwab. Voor de toekomst zijn technische en rekenkundige ontwikkelingen relevant voor betere kwaliteit van de metingen (bijvoorbeeld met *high-density grid*) en betere interpretatie van het signaal.

Tot slot

De HFO-trial is een unieke RCT binnen het vakgebied van epilepsiechirurgie, een zeldzaamheid die ons nieuwe inzichten geeft (onder andere de invloed van onderliggende pathologie, re-operaties en de besluitvorming op OK) in het ontwerp van toekomstige klinische studies, in het bijzonder ten aanzien van selectie van een populatie en criteria voor stratificatie.

Dankwoord

Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door de volgende fondsen: UMCU Alexandre Suerman, EpilepsieNL, RMI Talent Fellowship, ERC Starting grant (803880), MING Fund.

Referenties

- Lamberink, H. J., Otte, W. M., Blümcke, I. et al. (2020). Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *The Lancet Neurology*, 19(9), 748–757. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30220-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30220-9)
- Van 't Klooster, M. A., Leijten, F. S. S., Huiskamp, G., et al. (2015). High frequency oscillations in the intra-operative ECoG to guide epilepsy surgery ("The HFO Trial"): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0932-6>.

Door: Eline Schaft (e.v.schaft@umcutrecht.nl), Maryse van 't Klooster (m.a.vantklooster-2@umcutrecht.nl), Maeike Zijlmans (g.j.m.zijlmans@umcutrecht.nl), Functionele Neurochirurgie & Epilepsie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Signaalkarakteristieken in mensen met een focale corticale dysplasie

Het electrocorticogram wordt toegepast als hulpmiddel bij de afgrenzing tussen epileptogeen weefsel en gezond weefsel tijdens epilepsiechirurgie. Mensen met een focale corticale dysplasie die intra-operatieve electrocorticografie ondergaan hebben vaak een kenmerkend electrocorticogram. In deze studie worden de lokaliserende en tijd-gerelateerde eigenschappen van met het electrocorticogram gemeten pieken en hoogfrequente oscillaties geanalyseerd.

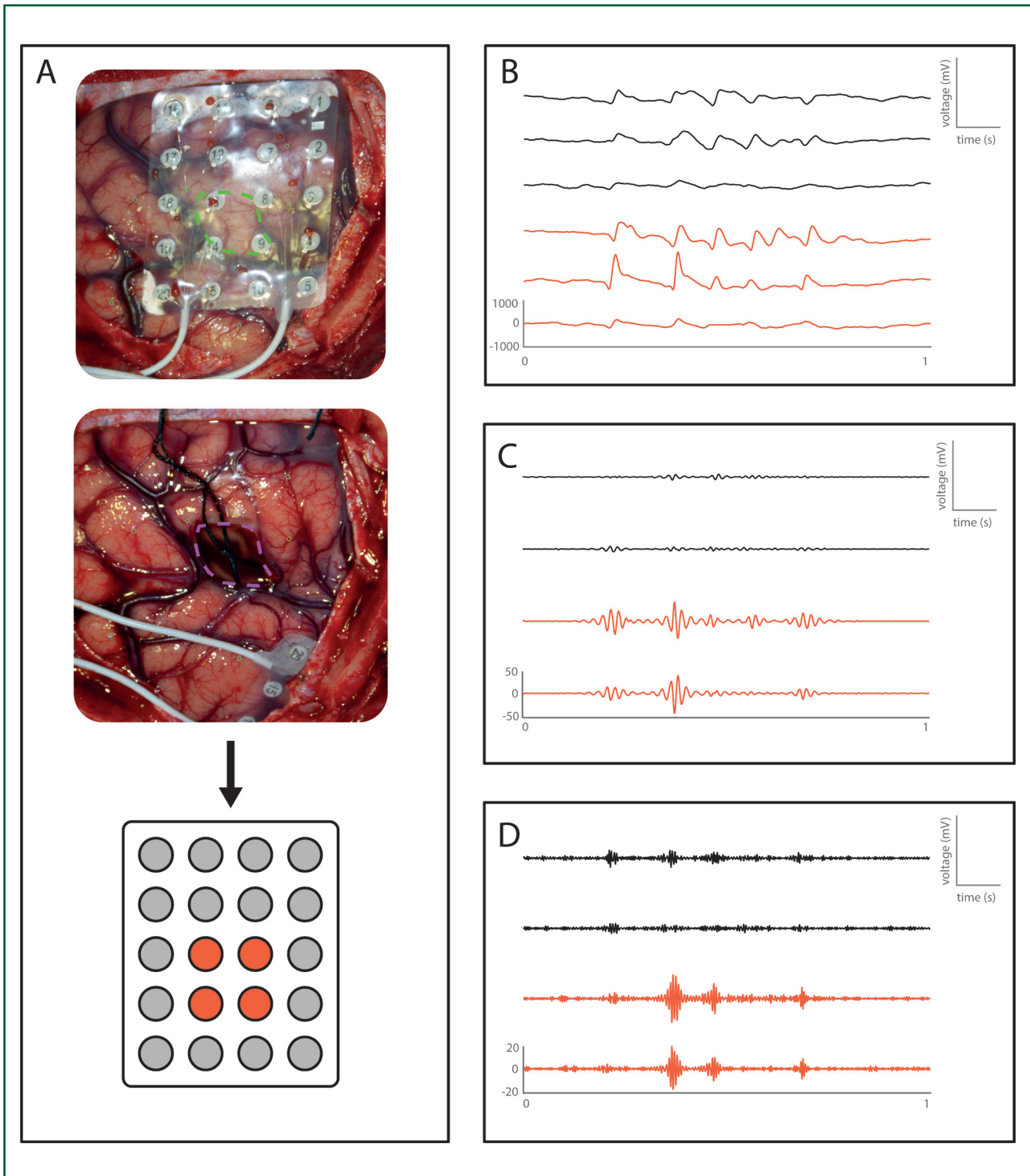
Tijdens epilepsiechirurgie kan intra-operatieve electrocorticografie (ECoG) gebruikt worden om de neurochirurg te

gidsen. Traditioneel wordt gekeken naar interictale pieken in het intra-operatieve ECoG. Hoogfrequente oscillaties

(HFOs: ripples, 80-250Hz; fast ripples, 250-500Hz) zijn meer recent geïntroduceerde mogelijke biomarkers van epilepsie. In dit onderzoek hebben we gekeken naar lokaliserende en tijd-gerelateerde eigenschappen van pieken en HFOs. De signalen van interictale pieken en simultaan voorkomende HFOs bevatten mogelijk signaalanalytische karakteristieken die kunnen helpen in het beter afgrenzen van het epileptische hersenweefsel, in het bijzonder bij patiënten met een focale corticale dysplasie.

De studie

In deze studie richten wij ons op epilepsiechirurgie bij mensen bij wie de onderliggende pathologie een focale corticale dysplasie (FCD) is. Een FCD gaat gepaard met karakteristieke pieken in het interictale ECoG met een hoge amplitude en een patroon van continue pieken (Ferrier et al., 2006). Tijd-gerelateerde relaties tussen HFOs en pieken in intra-operatieve ECoGs zijn nog niet eerder onderzocht. Er werden 22 patiënten geïncludeerd



Figuur 1 Gebruik van de intra-operatieve foto's om geresecteerde kanalen te identificeren (A). Het resectiegebied wordt ingetekend op een post-resectie foto en deze foto wordt gematched met een foto van de betreffende situaties. Voorbeeld van pieken (B), ripples (C), en fast ripples (D) van één patiënt. De rode kanalen komen overeen met geresecteerde kanalen en de zwarte met kanalen buiten het resectiegebied.

met bewezen FCD-pathologie die tussen 2009 en 2020 zijn geopereerd en die één jaar na de operatie aanvalsvrij zijn (Engel score 1A).

Tijdens de operatie werd er gemeten met een elektroden-grid bestaande uit vier rijen met vijf elektoden (4x5 AdTech grid). Om te kunnen bepalen welke elektroden over de resectie heen en welke daarbuiten lagen, werden foto's van de posities van het grid gemaakt tijdens de operatie (figuur 1). Van iedere patiënt werd het ECoG geanalyseerd dat één minuut voorafgaand aan de resectie was opgenomen. We gebruikten een automatisch detectie-algoritme voor pieken (Gaspard et al., 2014) en HFOs (Fedele et al., 2016, Boran et al., 2019) en de detecties werden vervolgens visueel gecontroleerd.

Lokaliserende eigenschappen

Om de lokaliserende eigenschappen van de individuele detecties te vergelijken, werd het aantal detecties geanalyseerd (P: pieken, R: ripples, FR: fast ripples) in het geresecteerde gebied (res) en daarbuiten (non-res). Voor de statistische analyse gebruiken we de Wilcoxon rang sum test met een significantielevel van 5%.

Er werden 1909 pieken binnen het geresecteerde gebied gedetecteerd en 900 buiten dit gebied ($p < 0.01$). Voor ripples en fast ripples werden de volgende uitkomsten gedetecteerd: Rres 1018; Rnon-res 123; FRres 214; FRnon-res 0 (ripples, $p < 0.01$; fast ripples, $p = 0.01$).

Tijd-gerelateerde eigenschappen

Om de tijd-gerelateerde eigenschappen te analyseren, werden voor alle pieken het begin, de top en het einde van de piek handmatig gemarkeerd (Van Klink et al., 2016). Voor ripples en fast ripples zijn het begin en het einde van elk event gemarkeerd. Simultaan voorkomende pieken en HFOs zijn gedefinieerd als 'pieken en HFOs' die op hetzelfde kanaal voorkomen en enige overlap hebben in tijd. Zo beschrijven we de eigenschappen 'ripples op een piek' en 'fast ripples op een piek', zowel binnen als buiten het resectie gebied.

De totale duur van de piek (begin-eind) verschilt niet tussen het resectiegebied en daarbuiten (53.9 ms versus 54.0 ms, $p = 0.86$). De duur van begin tot de top is wel korter in het geresecteerde gebied in vergelijking met daarbuiten (22.0 ms versus 23.3 ms, $p < 0.01$) en de tijd van top tot eind is langer (31.9 ms versus 30.7 ms, $p < 0.01$). Pieken in het geresecteerde gebied zijn dus steiler dan pieken daarbuiten.

De ripples blijken gecentreerd te zijn rondom de top van de piek en de totale duur van de ripple is net iets langer

dan die van de piek (54.0 ms versus 48.8 ms). De fast ripples zijn beduidend korter dan pieken (28.2 ms versus 48.8 ms) en komen voor op het stijgende deel van de piek, tussen het begin en de top van de piek. Voor ripples op een piek geldt dat deze langer duren dan ripples die onafhankelijk van pieken voorkomen (46.2 ms versus 54.0 ms, $p < 0.01$). Ripples op een piek in het resectiegebied beginnen eerder ten opzichte van de piek dan ripples op een piek buiten het resectiegebied.

Conclusie

Wat blijkt, zowel pieken als HFOs komen méér voor in het geresecteerde gebied dan daarbuiten. Echter, tijd-gerelateerde eigenschappen van ripples ten opzichte van pieken verschillen binnen en buiten het resectiegebied. Dit zou in de toekomst de neuroloog en de neurochirurg kunnen helpen om het te reseceren gebied beter af te grenzen. Een volgende stap in het onderzoek is om na te gaan of er bepaalde afkapwaarden kunnen worden bepaald in de tijdsrelatie tussen pieken en HFOs voor de individuele patiënt. Dit onderzoek laat zien dat we ons niet moeten focussen op individuele events, maar dat er meer informatie zit in zowel de pieken als de HFOs en de tijdsrelatie hiertussen.

Referenties

- Boran, E., Ramantani, G., Krayenbühl, N., Schreiber, M., König, K., Fedele, T., & Sarneathin, J. (2019). High-density ECoG improves the detection of high frequency oscillations that predict seizure outcome. *Clinical Neurophysiology*, 130(10), 1882-1888.
- Fedele, T., van't Klooster, M., Burnos, S., Zweiphenning, W., van Klink, N., Leijten, F., ... & Sarneathin, J. (2016). Automatic detection of high frequency oscillations during epilepsy surgery predicts seizure outcome. *Clinical neurophysiology*, 127(9), 3066-3074.
- Ferrier, C. H., Aronica, E., Leijten, F. S., Spliet, W. G., Van Huffelen, A. C., Van Rijen, P. C., & Binnie, C. D. (2006). Electrocorticographic discharge patterns in glioneuronal tumors and focal cortical dysplasia. *Epilepsia*, 47(9), 1477-1486.
- Gaspard, N., Alkawadri, R., Farooque, P., Goncharova, I. I., & Zaveri, H. P. (2014). Automatic detection of prominent interictal spikes in intracranial EEG: Validation of an algorithm and relationship to the seizure onset zone. *Clinical Neurophysiology*, 125(6), 1095-1103.
- Van Klink, N., Frauscher, B., Zijlmans, M., & Gotman, J. (2016). Relationships between interictal epileptic spikes and ripples in surface EEG. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 143-149.

Hildegard von Bingen en de ‘epileptische persoonlijkheid’

Nog altijd worden mensen met epilepsie ten onrechte geconfronteerd met de veronderstelling dat epilepsie gepaard gaat met ongunstige persoonlijkheidskenmerken. Deze veronderstelling draagt bij aan epilepsie-gerelateerde stigmata en vergroot de ziektelast. In deze bijdrage wordt ‘de epileptische persoonlijkheid’ beproven aan de hand van de ‘casus’ van Sint Hildegard von Bingen. Ook is er aandacht voor een nieuw model om gedragsafwijkingen bij mensen met epilepsie te evalueren en behandel- en preventiestrategieën te ontwikkelen.

Hildegard von Bingen

De beroemde middeleeuwse visionair en filosofe Hildegard von Bingen (1098-1179) deed reeds op veertienjarige leeftijd haar intrede in het Benedictijnse klooster van Disibodenberg. Later stichtte zij de kloosters van Rupertsberg en Eibingen. Paus Benedictus XVI heeft haar in 2012 heilig verklaard. Zij is één van de weinige vrouwelijke middeleeuwse schrijvers van wie geschriften bewaard zijn gebleven. Haar uitgebreide oeuvre omvat teksten over gezondheidszorg, biologie, kosmologie, filosofie en ook liederen, muziek en een van de eerste religieuze mysteriespelen. De teksten van Hildegard over gezondheid en gezondheidszorg worden wel beschouwd als de basis van de premoderne Europese geneeskunde (Brigo et al., 2018). Hildegard schreef onder andere over epilepsie (‘Morbus Cadutus’), slaapstoornissen, menstruatieklasten, lepra, hondsdoelheid, jicht, en krankzinnigheid. De door haar voorgestelde behandeling van epilepsie bestond uit de toepassing van kruidenpreparaten, dierlijke producten en edelstenen. Haar opvattingen over epilepsie lijken sterk geworteld te zijn in het middeleeuws medisch denken, waarin de humorenleer een centrale rol vervulde. Maar andere medische teksten van haar hand, bijvoorbeeld over menstruatieklasten, tonen dat zij een originele en vernieuwende denker was. Want zij beschouwde deze klachten niet als een straf van God, zoals in die tijd gebruikelijk was, maar als kwalen die genezen konden worden.

Al in haar vroege jeugd, voor haar tiende levensjaar, ervaarde Hildegard visioenen (Brigo et al., 2018), die zij op latere leeftijd beschreef (figuur 1).

Mede dankzij haar visioenen bereikte zij de status van ‘ziener’, iemand via wie het woord van God spreekt. Hildegard was in haar eigen tijd al een beroemdheid en

zij onderhield uitgebreide persoonlijke en schriftelijke contacten met mensen van alle rangen en standen waaronder de Paus (Muzur & Sepčić, 1997). Verschillende auteurs hebben gesuggereerd dat de visioenen van Hildegard beschouwd kunnen worden als scotoma scintillans bij migraine en eind vorige eeuw veronderstel-



Figuur 1 Hildegard von Bingen ontvangt goddelijke inspiratie en schrijft haar visioenen op wastabletten. (Maker: onbekend. Miniatuur uit de Rupertsberg Codex van Liber Scivias., Publiek domein).

den Muzur en Sepčić dat deze visioenen geïnterpreteerd kunnen worden als hallucinaties (Muzur & Sepčić, 1997). Deze veronderstelde hallucinaties vormden de basis van de hypothese dat Hildegard leed aan temporaalkwab-epilepsie (TLE). In die context vatte men Hildegards omvangrijke schriftelijke oeuvre op als een uiting van hypergrafie (overmatige schrijfdrang). Haar kloosterleven en de inhoud van enkele van haar werken zouden wijzen op overmatige religiositeit en op grond van de inhoud van enkele van haar teksten (onder andere in een tractaat tegen polygamie) en haar kloosterleven veronderstelde men dat er sprake was van hyposexualiteit. De combinatie van deze eigenschappen beschouwde men als typerend voor mensen met een TLE.

Persoonlijkheid en epilepsie

Tegenwoordig onderkent men dat het concept van de epileptische persoonlijkheid samenhangt met het stigma dat mensen met epilepsie sinds de oudheid heeft belast. De geschiedenis van dit concept is elders zeer uitgebreid beschreven (Mellers, 2009) en wordt hier samengevat. Halverwege de twintigste eeuw werd beschreven dat psychiatrische stoornissen, onderverdeeld in ‘ernstige persoonlijkheidsstoornissen’ en ‘psychosen’, drie keer zo frequent voorkomen bij mensen met epilepsie met een epileptogene focus in het voorste deel van de temporaalkwab dan bij mensen met een elders gelokaliseerd epileptogene focus. Dit was gebaseerd op klinische observaties bij 275 patiënten met ‘psychomotore’ epilepsie. Voortgaand op deze gedachte werd 25 jaar later het syndroom van Gastaut-Geschwind beschreven, dat betrekking heeft op interictaal gedrag bij mensen met TLE (Mellers, 2009). De meest kenmerkende verschijnselen van dit syndroom omvatten veranderingen in seksueel gedrag (voornamelijk hyposeksualiteit), hyperreligiositeit en een neiging tot uitgebreid en in sommige gevallen dwangmatig schrijven en tekenen (hypergrafie).

Aangezien de traditionele vragenlijsten waarmee persoonlijkheid en psychopathologie werden onderzocht (zoals de Minnesota Multiphasic Personality Inventory, en de Rorschach test) niet geschikt waren voor het diagnosticeren van het Gastaut-Geschwind syndroom, ontwikkelden Bear en Fedio halverwege de jaren zeventig de zogeheten *Bear-Fedio Inventory* (BFI). De BFI is een vragenlijst geschikt om achttien specifieke persoonlijkheidskenmerken te onderzoeken (tabel 1).

Bear en Fedio legden deze vragenlijst voor aan mensen met TLE, mensen met een neuromusculaire ziekte en gezonde controlepersonen. Per deelnemer werd één naaste gevraagd om over deze deelnemer eenzelfde vragenlijst in te vullen. Mensen met TLE scoorden vaker op de afwij-

kende gedragskenmerken dan de gezonde controles en de mensen met een neuromusculaire aandoening. De meest discriminerende eigenschappen waren gebrek aan humor, indirectheid, afhankelijkheid, een gevoel van persoonlijke lotsbestemming en preoccupatie met filosofische besloomingen. Bovendien vond men een verschil tussen de bevindingen bij mensen met een rechtszijdig en een linkszijdig temporaal focus op het EEG. Bij mensen met een rechtszijdig focus werd een overmaat aan emotionaliteit gerapporteerd, terwijl patiënten met een linkszijdig focus vaker rumineerden over religieuze en filosofische onderwerpen.

Het onderzoek van Bear en Fedio had echter een aantal belangrijke beperkingen. De onderzoeksgroep bestond uit slechts 27 mensen met TLE, en dat in een tijd dat de mogelijkheden om deze diagnose te bevestigen met klinisch neurofysiologische en beeldvormende technieken beperkt waren. Bovendien werd niet onderzocht of de deelnemers bekend waren met een co-morbide psychiatrische aandoening die invloed zou kunnen hebben op de aanwezigheid van bepaalde gedragskenmerken. Na de publicatie van de BFI zijn er veel studies verricht om te toetsen of de eigenschappen die deze vragenlijst meet specifiek zijn voor mensen met TLE (voor een overzicht van deze studies, zie: Mellers, 2009). Over het algemeen onderschrijven de onderzoeksresultaten dat patiënten met TLE hoger scoren op de BFI in vergelijking met gezonde controles en mensen met een andere medische aandoening. Maar waarschijnlijk meet de BFI algemene psychopathologie en niet zozeer een specifiek TLE syndroom.

| | |
|------------------------|------------------------|
| Humorlessness | Philosophical Interest |
| Dependence | Anger |
| Circumstantiality | Religiosity |
| Personal Destiny | Hypermoralism |
| Obsessionalism | Paranoia |
| Viscosity | Hypergraphia |
| Emotionality | Elation |
| Guilt | Aggression |
| Philosophical Interest | Altered Sexuality |

Tabel 1 *Bear-Fedio Inventory: items of the Subscale Behavioral Domains* (Uit: Tremont et al., 2012)

De bevindingen van recent onderzoek suggereren dat het doormaken van aanvallen op zichzelf kan leiden tot de aanwezigheid van bepaalde persoonlijkheidskenmerken en dat de oorzaak van deze aanvallen daarbij geen rol speelt (Tremont et al., 2012). In dit onderzoek werden persoonlijkheidskarakteristieken, zoals gemeten met de BFI, vergeleken tussen een groep van 41 mensen met video-EEG bevestigde TLE en een groep van 37 mensen met video-EEG bevestigde psychogene niet-epileptische aanvallen (PNEA). De groepen toonden overeenkomstige resultaten op de BFI, met als enige uitzondering dat mensen met TLE vaker positief scoorden op hypergrafie dan mensen met PNEA.

Samenhang gedrag en epilepsie

Afwijkingen in cognitief, psychologisch/psychiatrisch en sociaal functioneren kunnen worden samengenomen onder de paraplu-terminologie neuropsychiatrische aandoeningen (Hermann et al., 2021). Hermann en medewerkers beschreven in een recent verschenen artikel een nieuw model dat de mogelijkheid biedt om alle risicofactoren voor neuropsychiatrische aandoeningen bij mensen met epilepsie systematisch te evalueren en op basis daarvan zo nodig effectieve behandelstrategieën te ontwikkelen. Zowel de meer recent ontdekte risicofactoren (zoals genetische en sociale invloeden) als de van oudsher bekende risicofactoren (zoals de epilepsieclassificatie, medicatie-effecten en de aanwezigheid van neuroimaging-afwijkingen) zijn in dit model opgenomen (tabel 2).

Met betrekking tot de genetische factoren merken de auteurs op dat de meeste gedragsstudies tot nu toe zijn uitgevoerd bij genetische epilepsiesyndromen, zoals het tubereuze sclerosecomplex en het syndroom van Dravet, terwijl de genetische bijdrage aan neuropsychiatrische comorbiditeit bij niet-syndromale, idiopathische epilepsie tot dusver beperkt is onderzocht. Wat betreft sociale en psychologische risicofactoren is bekend dat epilepsie bij volwassenen vaker voorkomt in lagere (achtergestelde) sociaaleconomische groepen. Uit bevolkingsonderzoek is onder meer gebleken dat volwassenen met epilepsie een grotere kans hebben om in huishoudens met het laagste jaarinkomen te wonen, zeven keer meer kans hebben op discriminatie als gevolg van gezondheidsproblemen en een grotere kans hebben om huiselijk geweld en seksueel misbruik te ervaren in vergelijking met de algemene bevolking. Vanzelfsprekend hebben ook deze omstandigheden en ervaringen een grote invloed op de kans om neuropsychiatrische comorbiditeit te ontwikkelen.

Conclusies

De veronderstelling dat Hildegard von Bingen de typische gedragskenmerken van mensen met TLE vertoonde, is gebaseerd op de door haar beschreven visioenen, die zich mogelijk op de grens van visuele hallucinaties bevonden, in combinatie met de bij haar veronderstelde karaktereigenschappen van hyposexualiteit, hyperreligiositeit en hypergrafie. Inmiddels is aangetoond dat deze en andere specifiek geachte karaktereigenschappen bij TLE ook

| Neurobehavioural comorbidities | |
|--------------------------------|--|
| Epilepsy syndrome | Aetiology, clinical seizure characteristics, treatment |
| Resilience factors | Cognitive reserve, cardiopulmonary fitness, occupational complexity, social network density |
| Brain | Brain structure, connectivity, metabolism, perfusion, cortical excitability, neurodegeneration, histopathology |
| Social and psychological risk | Socio-economic status, neighbourhood and personal adversities, social support, stigma and discrimination |
| Genomic risk and resilience | Genetic variants and mutations, polygenic risk, epigenetic factors, transcriptomic and proteomic alterations |
| Medical risk | Comorbid somatic disease and risk variables (cardiovascular, metabolic, inflammatory, immunological) neurodevelopmental and ageing disorders |

Tabel 2 Factoren (en daarmee samenhangende voorbeelden) die verondersteld worden invloed te hebben op de oorzaken en het verloop van gedrag bij mensen met epilepsie (Hermann et al., 2021).

voorkomen bij mensen met PNEA. Deze karaktereigenschappen kunnen samenhangen met het doormaken van aanvallen, ongeacht de oorzaak van de aanvallen. Daarnaast kunnen structurele en functionele dysfunctie in verschillende hersengebieden, genetische en psychosociale factoren en comorbide aandoeningen het risico op de aanwezigheid van neuropsychiatrische verschijnselen vergroten. Andere factoren, zoals een stevig sociaal netwerk, kunnen juist een beschermend effect hebben tegen het optreden van neuropsychiatrische verschijnselen. Een holistische benadering van de mogelijke oorzaken van gedrag is daarom gewenst en biedt aanknopingspunten voor interventies om de kwaliteit van leven van mensen met epilepsie te bevorderen.

Referenties

Brigo F, Trinka E, Brigo B et al. (2018) Epilepsy in Hildegard of Bingen's writings: A comprehensive overview. *Epilepsy & Behavior* 80:135-143. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.10.002.

Mellers JDC (2009) Epilepsy. In David A, Fleminger S, Kopelman M, Mellers J, Lovestone S (eds) *Lishman's organic psychiatry: a textbook of neuropsychiatry*. Fourth edition. Wiley-Blackwell Pub., Chichester, UK; Hoboken, NJ, pp. 309-395.

Muzur A, Sepčić J (1997) Hildegard of Bingen - A Temporal-Lobe epileptic, An Ingenious Woman, or Both? *Acta Faacultatis Medicae Fluminensis*, 22:31-35. urn:nbn:hr:184:321351.

Tremont G, Smith M M, Bauer L et al. (2012) Comparison of personality characteristics on the bear-fedio inventory between patients with epilepsy and those with non-epileptic seizures. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 24:47-52.

Innoveren en informeren Nieuwe website is online!

M De website van de Liga is vernieuwd!
Wat is er nieuw?



Publicaties

Helder overzicht van de recentste wetenschappelijke onderzoeken die nu lopen.

Actueel

De laatste informatie omtrent medicatie, seminars, opleidingen en trainingen.

www.epilepsieliga.nl

De Nederlandse Liga tegen Epilepsie biedt zorgprofessionals relevante kennis en informatie over epilepsiezorg. Wilt u op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen? **Word dan lid van de Liga** en profiteer van de vele voordelen die het lidmaatschap heeft te bieden!

Het Expliciete Directe Instructiemodel bij kinderen met epilepsie¹

Kinderen met epilepsie kunnen leerproblemen hebben. Hoe richten we de lessen zo in dat zij optimaal kunnen presteren? In deze bijdrage wordt ingegaan op de aard van de leerproblemen en de bijdrage die het Expliciete Directe Instructiemodel kan leveren om het leren zo optimaal mogelijk te laten verlopen. Tevens zal de rol die het Landelijk werkverband Onderwijs en Epilepsie hierin kan spelen worden toegelicht.

De incidentie epilepsie is het hoogst op de kinderleeftijd, bij jonge kinderen in de leeftijdsfase dat ze naar de basisschool gaan. Aangezien epilepsie gepaard kan gaan met gedrags- en leerstoornissen, cognitieve vermogens en/of specifieke neuropsychologische problematiek, kan de ontwikkeling van kinderen en hun leerprestaties op school onder druk komen te staan. In deze bijdrage een poging om antwoord te geven op de volgende vragen. Wat is de aard van de gedrags- en leerstoornissen, op welke wijze kan dit met epilepsie samenhangen en is het model van de Expliciete Directe Instructie hierop een passend antwoord?

Epilepsie, cognitie en gedrag

Een substantieel deel van de kinderen met epilepsie heeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van een verscheidenheid aan cognitieve problemen en gedragsproblemen. De cognitieve problemen zijn gerelateerd aan aandoen-ning-gerelateerde factoren, zoals aanvallen, het aantal jaren dat een kind epilepsie heeft, en specifieke EEG-afwijkingen. Ook kunnen bijwerkingen van medicatie de cognitie en het gedrag beïnvloeden (Ijff & Vlooswijk, 2016). Onderzoek van Arzimanoglou et al. (2005) naar de effecten van epilepsie op de cognitieve ontwikkeling, geeft aan dat er geen cognitief profiel is bij kinderen met epilepsie. Wel bleek volgens Van Iterson (2015) dat het verbale IQ vaak hoger is ten opzichte van het performale IQ, een verschil dat vooral in de eerste jaren van de epilepsie te zien is en daarna afneemt.

De cognitieve problemen kunnen zich ook uiten in het

werkgeheugen: het komt later tot ontwikkeling en de capaciteit is vaak beperkter (Van Iterson & de Jong, 2018). De informatieverwerking kan vertraagd zijn, kinderen met epilepsie kunnen aandachtsproblemen hebben en het executief functioneren kan onvoldoende zijn. Uit een review van Poole et al. (2021) blijkt dat werkgeheugen- en executieve problemen bij kinderen met epilepsie vaak voorkomen en dat er een relatie is tussen duur, ernst en type epilepsie, zoals frontaalkwab epilepsie en *Childhood Absence Epilepsy*.

Naast de cognitie kan ook het gedrag beïnvloed worden door de epilepsie. Dit door verstoringen tijdens de epilepsieaanval zelf, maar ook pre- en postictaal kan het zich uiten in prikkelbaarheid en vermoeidheid. Tevens hebben kinderen met epilepsie regelmatig een comorbiditeit, zoals aandachtsstoornissen met of zonder hyperactiviteit, A(D)HD, autisme spectrum stoornis (ASS), of angst- en stemmingsstoornissen.

Epilepsie en leerproblemen

De cognitieve- en gedragsproblemen hebben impact op de leerontwikkeling van kinderen met epilepsie. Zelfs kinderen met 'alleen' epilepsie hebben een grotere kans op doubleren op school en krijgen vaker extra ondersteuning. Uit een review van Reilly & Neville (2011) komt eveneens naar voren dat er vaak leerproblemen worden gezien bij kinderen met epilepsie. Deze uiten zich door (werk)geheugenproblemen in lees- en spellingproblemen en problemen op het gebied van rekenen. Deze bevindingen worden ondersteund door de ervaringen die begeleiders van de ambulante dienst van het

¹ Dit artikel is in gewijzigde vorm eerder verschenen in het *Liber Amicorum* van Paul Augustijn ter ere van zijn afscheid in 2021 als kinderneuroloog van SEIN.

Landelijk Werkverband Onderwijs en Epilepsie (LWOE) hebben met kinderen met epilepsie. De vraag naar de impact van de epilepsie op de leerontwikkeling is in de begeleiding een centraal thema. Van de begeleider wordt gevraagd te adviseren hoe het onderwijs op de scholen passend gemaakt kan worden.

Expliciete Directe Instructie

Bij het verwerven en verwerken van informatie op school, het onthouden, het terugvinden en met elkaar in verband brengen daarvan, zijn verschillende fasen te onderscheiden (Mitchell, 2014). Het model Expliciete Directe Instructie (Schmeier, 2015) start de les met een terugblik, waarbij de benodigde voorkennis wordt geactiveerd. Vervolgens presenteert de leerkracht de les, door het lesdoel te noemen en introduceert hij/zij de nieuwe leerstof stapsgewijs. Daarna volgt de begeleide inoefening, waarbij de leerkracht let op maximale aandacht van de leerlingen. Vervolgens verwerken de leerlingen de leerstof zelfstandig en kan aan individuele leerlingen verlengde instructie worden gegeven. De twee laatste fasen zijn: periodieke terugblik en feedback. De leerkracht geeft veel procesgerichte feedback en zet de leerlingen aan het denken over het lesdoel en het leerproces.

Door de les heen geeft de leerkracht korte samenvattingen van de doorlopen fase. Door deze werkwijze houdt de leerkracht zicht op de mate van aandacht van de leerlingen en of nieuwe kennis gekoppeld wordt aan bestaande kennis en of het werkgeheugen overbelast wordt. Dit is van belang aangezien bij kinderen met lagere scores op geheugentaken ook lagere scores bij rekenen, lezen en spelling worden gezien (Gathercole & Alloway, 2013).

Naast de werkwijze van het Directe Instructie model, zijn de technieken die Lemov (2016) in zijn boek *Teach like a Champion* beschrijft een belangrijke aanvulling: het gaat hierbij om de technieken 'Flitsbeurt', 'Weet niet geldt niet' en 'Iedereen doet mee'. Deze technieken ondersteunen het geheugen en de alertheid en houden de kinderen steeds bij de les. Door daarnaast in de instructie en in de uitvoering contrasten aan te brengen worden aandacht en geheugen positief beïnvloed. Het koppelen van informatie aan emoties, het gebruik van visuele representaties, bijvoorbeeld in de vorm van mindmaps, en leerlingen vragen om ook zelf te presenteren, zijn ondersteunende technieken. Tevens is het van belang dat de snelheid van de instructie wordt aangepast aan de verwerkingssnelheid van de leerlingen. Tenslotte is het nodig vaak te herhalen en te oefenen. Zo wordt kennis verankerd en komt het op den duur automatisch beschikbaar voor het werkgeheugen.

Met de toepassing van de werkwijze Expliciete Directe Instructie in combinatie met de hier genoemde technie-

ken is er sprake van een snelle, dynamische les, waarin veel herhaling zit, waar nieuwe kennis gekoppeld wordt aan bestaande kennis en waarbij ook de leerling die niet direct het antwoord weet betrokken wordt.

Expliciete Directe Instructie en epilepsie

De onderzoeken die Mitchel (2014) aanhaalt, en die aantoonbaar positieve effecten hebben voor 'alle kinderen', lijken ook voor kinderen met epilepsie van belang. Ze spelen namelijk rechtstreeks in op de specifieke onderwijsbehoeften van kinderen met epilepsie. Het model van de Expliciete Directe Instructie (Schmeier, 2015) aangevuld met technieken uit *Teach like a Champion* (Lemov, 2016), waar de laatste jaren in het onderwijs in Nederland veel aandacht voor is, voldoet aan de voorwaarden om het onderwijs voor kinderen met epilepsie en leerproblemen passend en effectiever te maken. Door voorkennis te activeren wordt het ophalen van de juiste informatie uit het langetermijngeheugen bevorderd. Door in een les een haalbaar doel te formuleren en vast te leggen wordt onder andere de aandacht gericht. Doordat door toepassing van het model er rekening mee kan worden gehouden het werkgeheugen niet te overbelasten en de executieve functies te ondersteunen, profiteren kinderen met epilepsie optimaal van de les en kan er leerrendement behaald worden.

Conclusie

Het model van de Expliciete Directe Instructie, aangevuld met technieken uit *Teach like a Champion* (Lemov, 2016), is een effectieve methode om het onderwijs voor kinderen met epilepsie te verbeteren. Een van de taken van het LWOE is om de leerkracht te informeren en te adviseren. Hierdoor ontstaat begrip voor de kwetsbaarheden en behoeften van een kind met epilepsie. Wanneer de leerkracht de lessen vormgeeft zoals hiervoor beschreven, kan er op een inclusieve wijze ingespeeld worden op de benodigde onderwijssteuning van de leerling met epilepsie. Het LWOE kan de leerkracht hierin begeleiden en over de onderwijsbehoeften van kinderen met epilepsie informeren en adviseren.

Referenties

- Arzimanoglou A, Aldenkamp A, Cross, H., Lassonde, M, Moshe, S L & Schmitz B (2005) Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy (pp67-74) Montrouge: John Libbey Eurotext.
- Gathercole S, Alloway T (2013). *De invloed van werkgeheugen op het leren. Handelingsgerichte adviezen voor het basisonderwijs*, Uitgeverij SWP, Amsterdam.
- Schmeier M (2015) *Expliciete Directe Instructie, Tips en technieken voor een goede les*, Uitgeverij Pica Huizen.
- Ijff D & Vlooswijk M. (2016) *Cognitieve aspecten van de*

behandeling van epilepsie. *Periodiek voor Professionals* 14(4): 23-26.

Mitchell D, (2014) *What Really Works in Special and Exclusive Education: Using evidence-based teaching strategies*. Routledge, New York.

Lemov D, (2016) *Teach like a Champion 2.0, 62 technieken om leerlingen te laten excelleren*. CED Rotterdam.

Poole B J, Phillips N L, Stewart E, Harris I M & Lah S (2021) Working Memory in Pediatric Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Neuropsychology Review*, 1-41.

Reilly C, Neville B, (2011) Academic achievement in children with epilepsy: A review. *Epilepsy Research* 97; 112-123.

van Iterson L (2015) Cognitive Patterns in paediatric epilepsy: Intra-individual variability, cognitive patterns and patterns of cognitive change in children with epilepsy on the Wechsler Intelligence Scales for Children. *Universiteit van Amsterdam*.

van Iterson L, de Jong P F (2018) Development of verbal short-term memory and working memory in children with epilepsy: Developmental delay and impact of time-related variables. A cross-sectional study, *Epilepsy & Behavior*. Jan; 78: 166-174.

Epilepsie

Bezoek de website www.epilepsiejournal.nl voor directe toegang tot de digitale uitgave van 'Epilepsie'.

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

[Registreren](#) [Inloggen](#)

[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](#)

De weergegeven data van de congressen en cursussen kunnen wijzigen. U doet er goed aan om deze te verifiëren.

8 – 11 september 2022

11th International Summer School for Neuropathology and Epilepsy Surgery (INES 2022)

Locatie: Erlangen, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/11th-international-summer-school-for-neuropathology-and-epilepsy-surgery-ines-2022>

14 – 16 september 2022

14th International Epilepsy Colloquium

Locatie: Lausanne, Zwitserland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/14th-international-epilepsy-colloquium>

17 – 20 september 2022

8th London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures

Locatie: Salzburg, Austria

Informatie: <https://www.ilae.org/files/dmfile/8th-london-innsbruck-colloquium-2nd-ceeg-course-programme.pdf>

21 – 29 september 2022

15th Baltic Sea Summer School on Epilepsy

Locatie: online

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/15th-baltic-sea-summer-school-on-epilepsy>

28 – 30 september 2022

Cleveland Clinic Epilepsy Update and Review Course

Locatie: Cleveland, Ohio, Verenigde Staten en online

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/cleveland-clinic-epilepsy-update-and-review-course2>

1 – 4 oktober 2022

XII Congreso Latinoamericano de Epilepsia

Locatie: Medellín, Colombia

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/xii-congreso-latinoamericano-de-epilepsia>

9 – 12 oktober 2022

10th Migration and Caucasian Course on Epileptology

Locatie: Batumi, Georgië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/10th-migration-and-caucasian-course-on-epileptology>

9 – 13 oktober 2022

4th Bologna EPIPED-EEG Course: EEG interpretation in pediatric epilepsies

Locatie: Bologna, Italië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/4th-bologna-epiped-eeg-course-eeg-interpretation-in-pediatric-epilepsies>

21 – 24 oktober 2022

Imaging Avanzato in Epilepsia

Locatie: Bologna, Italië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/imaging-avanzato-in-epilessia>

26 – 28 oktober 2022

Epilepsy Society of Australia 36th Annual Scientific Meeting

Locatie: Adelaide, Australië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/epilepsy-society-of-australia-36th-annual-scientific-meeting>

27 – 29 oktober 2022

4th International Video-EEG Course in Paediatric Epilepsies: From seizures to syndromes

Locatie: Madrid, Spanje

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/4th-international-video-eeg-course-in-paediatric-epilepsies-from-seizures-to-syndromes>

29 – 31 oktober 2022

4th International Video-EEG Course in Paediatric Epilepsies: From seizures to syndromes

Locatie: Chalfont, Verenigd Koninkrijk en online

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/2022-epilepsy-neuroimaging-course>

12 november 2022

Clinical Epilepsy 1-Day Course for Junior Doctors

Locatie: Birmingham, Verenigd Koninkrijk

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/clinical-epilepsy-1-day-course-for-junior-doctors>

17 – 19 november 2022

14th Asian & Oceanian Epilepsy Congress (AOEC)

Locatie: online

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/14th-asian-and-oceanian-epilepsy-congress-aoec>

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

