

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Casuïstiek

Insulaire epilepsie: casuïstiek en klinische semiologie

Louis Wagner, Albert Colon

| 3

Wetenschappelijk onderzoek

Het belang van het vinden van nieuwe genetische oorzaken van epilepsie

Stefan Barakat

| 8

Epileptiforme activiteit bij de ziekte van Alzheimer

Amber Nous, Maxime Vande Vyver, Ilse Smolders

| 13

Naschrift: Samenhang tussen de ziekte van Alzheimer en epilepsie?

Rob Rouhl

| 18

Verantwoorde epilepsiezorg

Insulten na COVID-19 vaccinatie in patiënten met epilepsie

Tessa Smit

| 20

Proefschriftbespreking

Hyponatriëmie onder invloed van carbamazepine en oxcarbazepine

Gerrit-Jan de Haan

| 24

Ingezonden berichten

Nieuws vanuit het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Rob Rouhl

| 26

Agenda

| 29

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.

Eindredactie

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

Redactie

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

Aan dit nummer werkten verder mee:

Stefan Barakat, Albert Colon,
Amber Nous, Rob Rouhl, Tessa Smit,
Ilse Smolders, Maxime Vande Vyver,
Louis Wagner.

Lay-out:

studio dop, Utrecht

'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar via open access op website: www.epilepsiejournal.nl. Bij registratie op deze website kunt u aangeven dat u op de hoogte gehouden wilt worden over publicaties en nieuwsberichten.

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

In dit nummer van 'Epilepsie' een diversiteit aan bijdragen. Onder andere een casuïstiekbijdrage over insulaire epilepsie, een bijdrage over genetische oorzaken van epilepsie en bijdragen over de relatie tussen de ziekte van Alzheimer en epilepsie. Nu de wereldbevolking 'vergrijsst' neemt ook het aantal mensen met de ziekte van Alzheimer toe. In deze populatie komt epilepsie vaker voor. Wat zijn de mechanismen die de samenhang tussen beide ziektebeelden kunnen verklaren? Dat is de vraag die centraal staat in het dier-experimenteel onderzoek. Het goede nieuws is dat epilepsie slechts bij een klein deel van de mensen met Alzheimer voorkomt en doorgaans goed is te behandelen met anti-epileptica. Lees over dit alles in dit nummer van epilepsie. Wilt u bijdragen aan de invulling van de volgende nummers van 'Epilepsie'? Laat dit weten aan de redactie, uw bijdragen zijn meer dan welkom.

Pauly Ossenblok (hoofdreducteur)
possenblok@sein.nl

Insulaire epilepsie: casuïstiek en klinische semiologie

Insulaire epilepsie wordt vaak gezien als imitator van andere focale epilepsieën zoals temporaalkwab-, pariëtaalkwab- of frontaalkwabepilepsie. Bepaalde klinische verschijnselen, vooral in het begin van een aanval, zoals een stik-gevoel, parethesieën in het gelaat, smaak hallucinaties of pijn kunnen aanwijzingen zijn voor een insulair focus van de epilepsie. Met uitgebreidere kennis op het gebied van klinische semiologie, functionele anatomie en connectiviteit kunnen patiënten met een insulaire epilepsie in een eerder stadium de juiste zorg (vaak epilepsiechirurgie) krijgen.

Zoals beschreven in de richtlijn epilepsie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (www.richtlijndatabase.nl/richtlijn/epilepsie) kunnen patiënten met een medicatiere-sistente focale epilepsie in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie. De meest voorkomende epilepsiechirurgische ingreep is een resectie van een gedeelte van de temporaalkwab. Aanvalsvrijheid wordt bereikt bij ongeveer 70% van de patiënten met temporaalkwabepilepsie. Het falen van de behandeling bij de overige 30% kan worden veroorzaakt door een focus van de epilepsie buiten de temporaalkwab, zoals de insula (Barba et al., 2017; Blauwblomme et al., 2013). Maar insulaire epilepsie kan ook aan epilepsie vanuit de frontaalkwab of pariëtaalkwab doen denken.

Deze bijdrage¹ is onderdeel van een tweeluik over insulaire epilepsie. Aan de hand van een tweetal casussen wordt de anatomie en klinische semiologie van insulaire epilepsie besproken. In een tweede bijdrage zal ingegaan worden op de prechirurgische diagnostiek en de verschillende vormen van epilepsiechirurgie die toegepast worden bij insulaire foci.

Casus 1

Een 38-jarige vrouw met een licht verstandelijke beperking (TIQ 63) is bij het Academisch Centrum voor Epileptologie (ACE, Kempenhaeghe/MUMC+) onder behandeling vanwege een medicatiere-sistente epilepsie, zich uitend in focale aanvallen met verminderde gewaarwording. Ze heeft vijf tot tien aanvallen per maand. Twee verschillende typen aanvallen worden door patiënte beschreven. Type 1: een rokerig/benauwd gevoel, alsof de keel wordt dichtgeknepen. Deze aanvallen gaan gepaard met veel angst, waarbij patiënte in het begin nog adequaat reageert. Type 2:

een heet gevoel van de linkerzijde van het lichaam, vooral het been. De epilepsie debuteerde op de leeftijd van vijf jaar. In 1996 is zij al eerder operatief behandeld vanwege haar epilepsie middels een rechtszijdige anterieure temporaalkwabresectie inclusief amygdala en hippocampus. Hierna is patiënte drie weken aanvalsvrij geweest, waarna de aanvallen weer terugkeerden in dezelfde vorm én frequentie van voor de operatie. Ondanks meerdere anti-epileptica in verschillende doseringen en verschillende combinaties is patiënte niet meer aanvalsvrij geworden.

Casus 2

Een achttienjarige vrouw werd verwezen naar ACE, Kempenhaeghe/MUMC+ voor nadere diagnostiek in het kader van epilepsiechirurgie. Zij is sinds de leeftijd van negen jaar bekend met vooral hyperkinetische aanvallen vanuit de slaap. In het begin betroffen het aanvallen met body-rocking. Later kwamen er aanvallen bij met draai-bewegingen van de romp om de horizontale as. De nachtelijke aanvallen hadden een frequentie van één- tot tweemaal maal per week, ondanks verschillende soorten medicatie. Weer wat later traden, veel minder frequent, ook aanvallen vanuit waak op waarbij patiënte een soort leeg gevoel in haar hoofd bemerkte, maar waarbij ze wel in staat was om te reageren.

Anatomie en connecties van de insula

De insula is gelokaliseerd diep in fissura Sylvii, overdekt door het operculum van de frontaal-, pariëtaal-, en temporaalkwab. De insula zelf kan worden onderscheiden in een anterieur en posterieur deel. De anterieure insula heeft drie korte verticaalgerichte gyri (en soms een rudimentaire kleine gyrus anterieur van de voorste gyrus) en

¹ Deze bijdrage is een bewerking van een bijdrage die eerder verscheen in het Tijdschrift voor Artsen Verstandelijk Gehandicapten (Huisman J, Wagner L (2021) Insulaire epilepsie bij een volwassene met een licht verstandelijke beperking. Tijdschr AVG. 39(2):73-7).

de posterieure insula heeft twee lange meer horizontaal gerichte gyri (figuur 1).

Verder wordt de insula verdeeld in het dorsale (bovenste) en het ventrale (onderste) gedeelte, wat vooral van belang is voor de verbindingen met andere corticale regio's. De ventrale insula heeft vooral verbindingen met de (mesiale) temporaalkwab. De dorsale posterieure insula heeft met name verbindingen met de sensorische schors en is medeverantwoordelijk voor pijnperceptie. De dorsale anterieure insula is voornamelijk verbonden met de frontaalkwab, zowel lateraal als dorsaal met de cingulaire cortex (Ghaziri et al., 2022). De dorsale anterieure insula is verantwoordelijk voor het verwerken van viscerale sensorische en visceromotorische informatie.

Elektrostimulatie van de insula

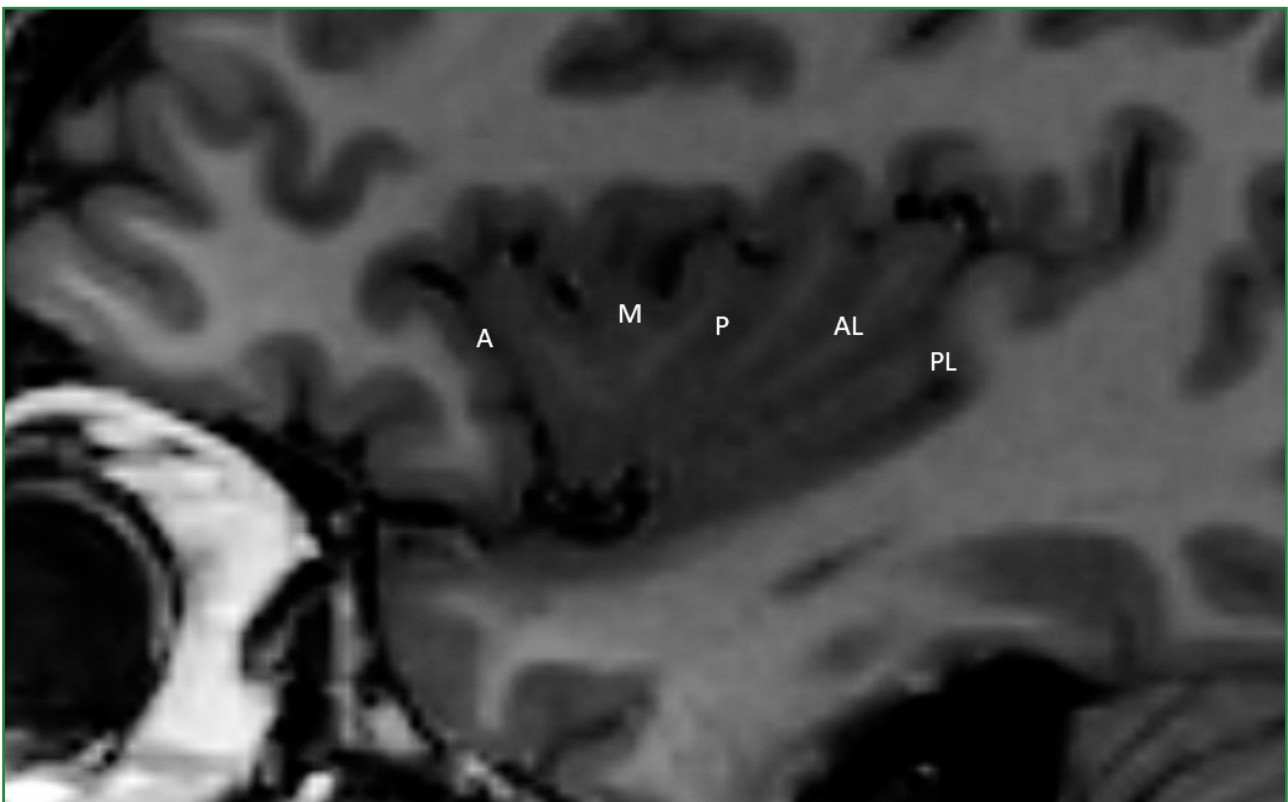
Door middel van stereo-EEG is er een aardig overzicht verkregen van de functies binnen de insula (Colon et al., 2012; Isnard et al., 2004). Door middel van elektrostimulatie in verschillende gebieden van de insula is gekeken welke symptomen er opgewekt kunnen worden (Afif et al., 2010; Mazzola et al., 2017; Mazzola et al., 2019). Zo krijgen we ook een idee over de lokalisatie van de klinische semiologie van insulaire aanvallen. Echter niet alle aanvalsverschijnselen zijn met elektrostimulatie op te wekken; zo zien we zelden motorische verschijnselen bij elektrostimulatie van de insula. Somatosensibele, pijn-, en viscerale

symptomen zijn het vaakst op te wekken bij elektrostimulatie. Andere verschijnselen die minder frequent worden opgewekt zijn smaak-, reuk-, vestibulaire-, en auditieve verschijnselen en heel soms verandering qua spraak (tabel 1). Niet elke elektrostimulatie zorgt voor het opwekken van klinische responses. Klinische responses bij een voldoende hoge stimulatierempel treden bij 55-89% van alle insulaire stimulaties op. De in tabel 1 vermelde frequentie is het percentage ten opzichte van alle opgewekte klinische verschijnselen. Bovendien zijn de genoemde opgewekte verschijnselen veelal niet specifiek voor insulaire gebieden. Pijn komt ook voor bij stimulatie van de primair sensibele cortex, en spraakveranderingen bijvoorbeeld bij stimulatie van het gebied van Broca.

Klinische semiologie van insulaire aanvallen

De insula staat bekend als de grote imitator van aanvallen. Omdat de insula zoveel verbindingen heeft, kunnen aanvallen met een oorsprong in de insula snel spreiden naar andere hersengebieden (Ghaziri et al., 2022). Een insulaire epilepsie kan zich dus zowel klinisch, als op het oppervlakte EEG, voordoen als een temporaal-, pariëtaal-, of frontaalkwabepilepsie (figuur 2). Tevens zien we bij een insulair focus vaak geen duidelijk ictaal patroon in het oppervlakte EEG.

In de praktijk zien we bij insulaire aanvallen het meest frequent parethesieën of andere somatosensore



Figuur 1. MRI afbeelding (sagittale T1-gewogen opname) met in het midden de insula. A, M, en P zijn de drie korte gyri van de anterieure insula; AL en PL de twee lange gyri van de posterieure insula.

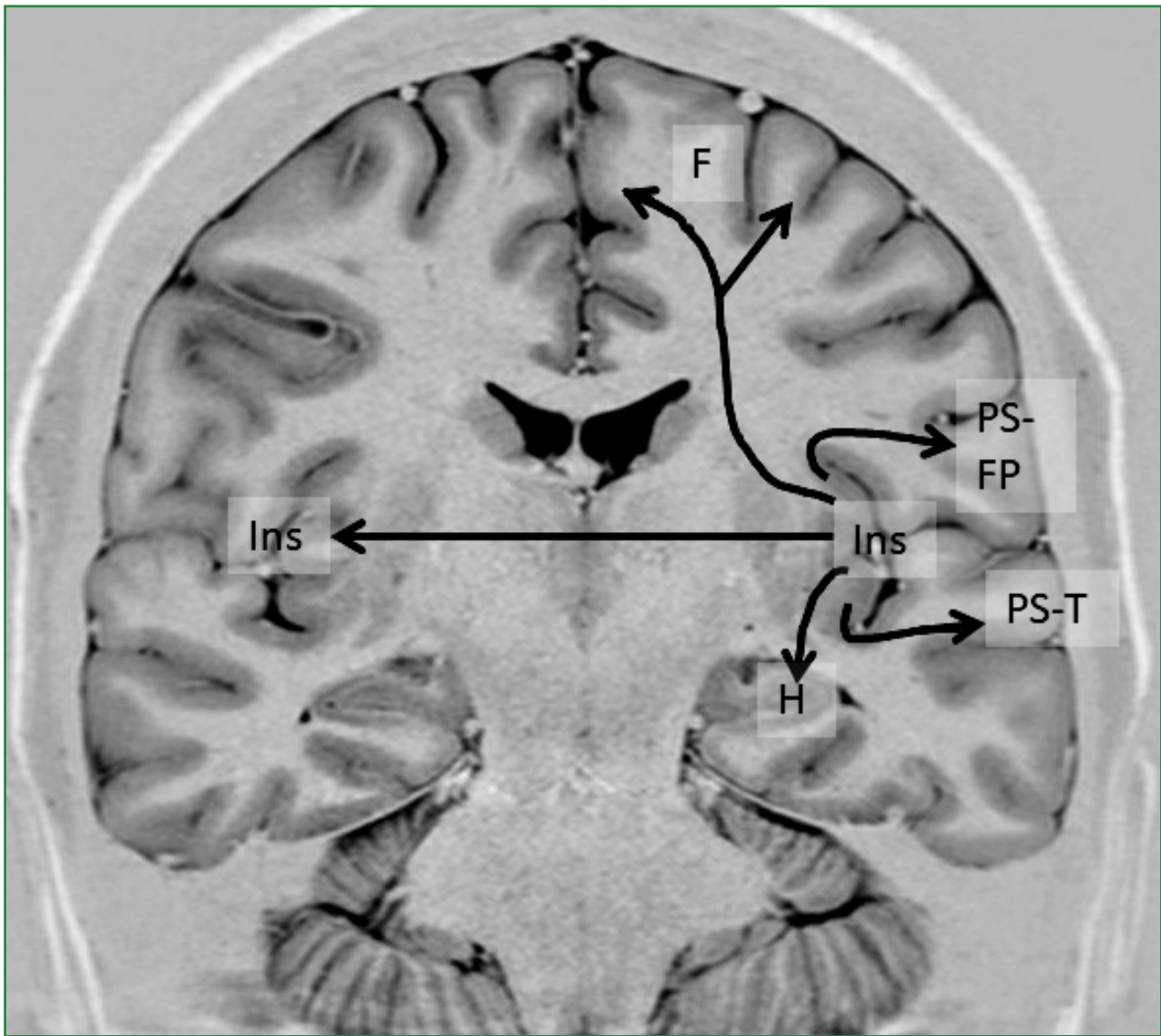
verschijnselen, zoals pijn, meestal met een uitgebreide verdeling (Isnard et al., 2019; Peltola et al., 2020). Het verschil met aanvallen vanuit de primair sensibele cortex (S1) is verder dat aanvallen vanuit S1 altijd contralateraal verschijnselen geeft terwijl bij insulaire aanvallen deze verschijnselen ook bilateraal kunnen zijn (Ryvlin et al., 2006). Tevens kunnen aanvallen vanuit S1 ‘migreren’ (de zogenaamde Jacksonian March); dit zien we bij insulaire foci niet. Een andere wat specifiekere symptoom van insu-

laire epilepsie is het gevoel ‘dat de keel wordt dichtgeknepen’ of ‘dat men stikt’. Casus 1 had zowel aanvallen met het gevoel van dichtknijpen van de keel als een veranderd temperatuursgevoel in de linker lichaamshelft. Andere symptomen die vaak worden gerapporteerd zijn: hypersalivatie, viscerale symptomen zoals misselijkheid en overgeven. De meeste insulaire aanvallen monden uiteindelijk uit in motore verschijnselen. Ook nachtelijke hyperkinetische aanvallen kunnen optreden bij een insulair focus.

Klinische verschijnselen / overzicht	Klinische verschijnselen / gespecificeerd	Beschrijving verschijnselen door patiënt	Gemiddelde frequentie van opgewekte klinische verschijnselen*
Somato-sensitieve symptomen	Sensorisch	Paresthesieën, elektrisch gevoel, ‘pins and needles’ (zowel zeer lokaal als uitgebreid over het lichaam)	40%
	Pijn	Brandende pijn, elektrische pijn, pijnlijke tintelingen (vooral craniofaciaal)	10%
	Temperatuur	Warmtesensaties	10%
Viscerale symptomen	Oropharyngeaal	Gevoel te stikken, gevoel dat de keel dicht wordt geknepen	15%
	Viscero-vegetatief	Misselijkheid, salivatie, dyspnoe, roodheid van het gelaat	
	Viscero-psychisch	Gevoel van (hevige) angst	
Olfactogustatoir	Smaak	Is vaak moeilijk door patiënt te omschrijven; o.a. een metaal-, zure of zoute smaak	5%
	Geur	Is vaak moeilijk te omschrijven; o.a. chloor-, metaal-, ethergeur	
Vestibulair		Gevoel te zweven, gevoel te vallen, draaiduizeligheid	7%
Auditief		Tinnitus, zoemend geluid	8%
Spraak		Spraakarrest, verminderde intensiteit van de stem	5%
Motorisch		Myocloniën, tremor, onwillekeurige bewegingen	1%

Tabel 1. Symptomen die opgewekt worden tijdens elektrostimulatie van de insula.

* Percentage van de klinische verschijnselen die tijdens elektrostimulatie van de insula worden opgewekt. [NB Er zijn bij elektrostimulatie van de insula niet altijd klinische verschijnselen zichtbaar, slechts bij 55-89% van de stimulaties].



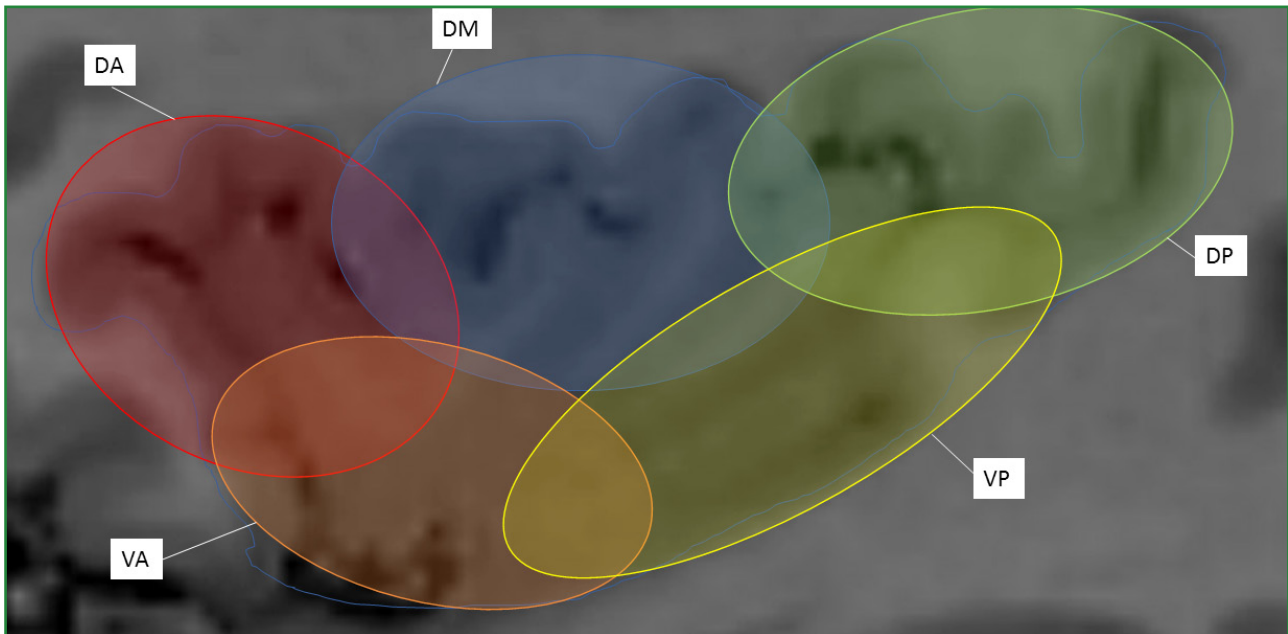
Figuur 2. Coronale MRI (IR-opname), met schematisch verschillende spreidingspatronen van insulaire aanvallen (Uit: Ghaziri et al., 2022) [F: frontaal; H: hippocampus; Ins: insula; PS-FP: perisylvisch-frontoparietaal; PS-T: perisylvisch-temporaal].

Rheims et al. (2008) hebben hyperkinetische aanvallen onderverdeeld in 2 typen: type 1 gaat gepaard met heftigere motoriek, zoals slaan, schoppen en body-rocking, en vaak met angst; de hyperkinetische motoriek in type 2 verloopt milder met geregeld een dystonie van de contralaterale hand en ook met roterende bewegingen van het lichaam. Type 1 zien we vooral bij anterior gelokaliseerde frontale foci en type 2 meer naar posterieur gelegen (frontaal of parietaal) gebieden. Bij een combinatie van type 1 en type 2 (wat bijvoorbeeld bij casus 2 het geval is) moeten we wat vaker denken aan een begin in de insulaire cortex (Rheims et al., 2008). Bij insulaire epilepsie is in het begin van de aanval de gewaarwording vaak nog intact, later in de aanval kan er toch verminderde gewaarwording optreden. Postictale klachten (uitval van bepaalde functies) kunnen optreden, maar zijn meestal niet aanwezig.

Als we de klinische semiologie van insulaire aanvallen proberen te lokaliseren, komen we globaal op vijf patronen

uit (figuur 3):

- 1 Vanuit de dorsale anterieure insula (DA) zien we aanvallen met hyperkinetische verschijnselen, vaak zonder voorafgaand aura (of een minder specifieke aura).
- 2 Vanuit de dorsale mid-antérieur insula (DM) zien we de meer typische laryngeale symptomen (stikgevoel) en verder operculaire verschijnselen zoals hyper-salivatie en orofaciale motoriek.
- 3 Bij aanvallen vanuit de dorsale posterieure insula (DP) zien we vooral somatosensore verschijnselen, inclusief pijn, al dan niet gevolgd door motorische verschijnselen: type 2 hyperkinetische aanvallen volgens Rheims et al. (2008).
- 4 Aanvallen vanuit de ventrale posterieure insula (VP) kunnen eveneens gepaard gaan met somatosensore verschijnselen, maar wat vaker met vestibulaire (duizeligheid) en auditieve verschijnselen. Als gevolg van spreiding naar de temporaalkwab kunnen we een verminderde gewaarwording zien met een dystonie of



Figuur 3. Lokalisatie verschijnselen verdeeld in vijf patronen [DA: dorsaal anterior; DM: dorsaal mid-anterior; DP: dorsaal posterior; VP: ventraal posterior; VA: ventraal anterior].

tonische verkramping van de handen (contralateraal of bilateraal).

- 5 Aanvallen vanuit de ventrale anterieure insula (VA) geven geregeld aura's die we kennen vanuit de mesiale temporaalkwab, zoals angst en een epigastrisch opstijgend gevoel, maar ook viscerale en gustatoire symptomen. Als gevolg van spreiding naar de anterieure en mesiale temporaalkwab is er een verminderde gewaarwording met manuele en/of orofaciale automatismen (Ryvlin & Nguyen, 2021).

Conclusie

De insula als focus van epileptische aanvallen is lange tijd een moeilijk te begrijpen regio geweest. Als gevolg van de ontwikkelingen vooral op gebied van stereo-EEG krijgen we steeds meer duidelijkheid over de functionele anatomie en connecties van de insula (Colon et al., 2012). Aan de hand van twee casussen is getracht wat meer helderheid te geven in de klinische semiologie van insulaire epilepsie. Ondanks dat insulaire epilepsie vaak gezien wordt als imitator van andere focale epilepsieën, kunnen we op basis van initiële symptomen en het verloop van aanvallen een beter idee krijgen over het wel of niet aanwezig zijn van insulaire betrokkenheid. Hier kan dan de prechirurgische diagnostiek op afgestemd worden. Dat gedeelte en welke operatieve behandelingen mogelijk zijn, zal in een volgend nummer van 'Epilepsie' aan bod komen.

Referenties

Afif A, Minotti L, Kahane P, et al. (2010) Anatomofunctional organization of the insular cortex: a study using intracerebral electrical stimulation in epileptic patients. *Epilepsia*. 51(11):2305-15.

- Barba C, Minotti L, Job AS, et al. (2017) The Insula in Temporal Plus Epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 34(4):324-7.
- Blauwblomme T, David O, Minotti L, et al. (2013) Prognostic value of insular lobe involvement in temporal lobe epilepsy: a stereoelectroencephalographic study. *Epilepsia*. 54(9):1658-67.
- Colon A, Wagner L, Hofman P, et al. (2012) De insula is geen terra incognita meer in de epilepsiechirurgie. *Epilepsie, Periodiek voor professionals*. 10(3):5-9.
- Ghaziri J, Fei P, Petit L, et al. (2022) Structural Connectivity of the Insula. Chapter 4 in *Insular Epilepsies*. Cambridge Univ Press; 31-9.
- Isnard J, Hagiwara K, Montavont A, et al. (2019) Semiology of insular lobe seizures. *Rev Neurol (Paris)*. 175:144-149.
- Mazzola L, Mauguiere F, Isnard J (2017) Electrical Stimulations of the Human Insula: Their Contribution to the Ictal Semiology of Insular Seizures. *J Clin Neurophysiol*.;34(4):307-14.
- Mazzola L, Mauguiere F, Isnard J (2019) Functional mapping of the human insula: Data from electrical stimulations. *Rev Neurol*.175(3):150-6.
- Peltola ME, Trebuchon A, Lagarde S, et al. (2020) Anatomoelectroclinical features of SEEG-confirmed pure insular-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. 105:106964.
- Rheims S, Ryvlin P, Scherer C, et al. (2008) Analysis of clinical patterns and underlying epileptogenic zones of hypermotor seizures. *Epilepsia*. 49(12):2030-40.
- Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, et al. (2006) Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia*. 47(4):755-65.
- Ryvlin P, Nguyen DK (2021) Insular seizures and epilepsies: Ictal semiology and minimal invasive surgery. *Curr Opin Neurol*. 34(2):153-165.

Het belang van het vinden van nieuwe genetische oorzaken van epilepsie

Ondanks grote technologische vooruitgang blijft vaak de helft van de patiënten met ernstige epilepsie op de kindertleeftijd zonder een genetische diagnose. In deze bijdrage sta ik stil bij het belang van een multidisciplinaire benadering voor deze patiëntengroep en bij nieuwe genetische technologieën en analysemethoden, om alsnog een diagnose te kunnen stellen, die uiteindelijk de weg kunnen openen naar *precision medicine*.

Het belang van een genetische diagnose

De laatste jaren is steeds duidelijker geworden dat een groot deel van de ernstige vormen van epilepsie, die op jonge kindertleeftijd beginnen, een genetische oorzaak heeft door veranderingen in het DNA (McTague et al., 2016). Het diagnosticeren van deze oorzaken is belangrijk, omdat het helpt aan ouders uit te leggen wat de oorzaak is van de ziekte van hun kind en wat het risico op herhaling is bij een eventueel toekomstige kinderwens. Ook stelt het ons in staat om de ziekteprocessen beter te begrijpen en patiëntengroepen beter te classificeren. Dit opent de weg naar *precision medicine* waarmee gepoogd kan worden om de wortel van het probleem aan te grijpen en niet alleen de symptomen te onderdrukken (Nabbout & Kuchenbuch, 2020). Denk hierbij aan gerichte farmacologische interventies die aangrijpen op bij de ziekte betrokken biologische *pathways*, maar ook aan toekomstige veelbelovende genetische therapieën zoals behandeling met antisense oligonucleotiden en genterapie. Ondanks de grote vooruitgang in diagnostische methodes door verbeterde technologieën, lukt het op dit moment bij ruim de helft van de patiënten met ernstige vormen van epilepsie niet om een genetische diagnose te stellen (Sheidley et al., 2022). Hierdoor ontlopen deze patiënten de bovengenoemde voordelen die het stellen van een genetische diagnose met zich mee kan brengen en komen zij nog niet in aanmerking voor de best mogelijke zorg. Het is dan ook evident dat we moeten pogen om het percentage van DNA-diagnoses te verhogen en dat we nieuwe manieren moeten ontwikkelen om deze missende erfelijkheid verder te ontrafelen. Bruggen bouwen tussen de kliniek, diagnostiek en wetenschappelijk onderzoek is hiervoor cruciaal.

De huidige benadering

Wanneer een pasgeborene zich in een kinderziekenhuis

presenteert met aanwijzingen voor ernstige epilepsie, zal na de routine neurologische evaluatie voor onder andere infecties, bloedingen, traumata en acute metabole ontregelingen al gauw aan een genetische oorzaak worden gedacht. Het genetische onderzoek, vaak reeds geïnitieerd door de kinderneuroloog/kinderarts en gecontinueerd door de klinisch geneticus, omvat een klinische evaluatie met aandacht voor syndromale kenmerken en de familieanamnese en onderzoek naar chromosomale afwijkingen (door middel van *SNP-array*) en monogenetische oorzaken. Voor dit laatste wordt vooral gebruikgemaakt van *next-generation sequencing* (NGS) waarbij (al dan niet virtuele) panels van genen betrokken bij epilepsie worden nagekeken, of waarbij analyse van alle eiwit-coderende genen *whole exome sequencing* (WES) wordt verricht, bij voorkeur met ook het DNA van ouders ter vergelijking in een *trio analyse*. Dit laatste biedt met name meer diagnostische mogelijkheden in vergelijking met genpanels, als er naast epilepsie ook sprake is van ontwikkelingsachterstand, dysmorfe kenmerken of aangeboren afwijkingen. Een dergelijke aanpak levert een duidelijke genetische verklaring (een 'pathogene variant') op in ongeveer 30-55 procent van de gevallen (Chen et al., 2021; Sheidley et al., 2022). Veelvoorkomend zijn bijvoorbeeld nieuw ontstane (*de novo*) veranderingen in de genen *SCN1A*, *SCN8A* en *KCNQ2*, waarbij er echter een grote genetische heterogeniteit aan oorzaken bestaat met meer dan 700 reeds bekende met epilepsie geassocieerde genen (Macnee et al., 2022). Het niet vinden van een genetische oorzaak middels deze technieken sluit een dergelijke oorzaak geenszins uit, maar zegt alleen dat deze met de huidige technologie en kennis niet is aangetoond. Systematische heranalyse van genetische data enkele jaren na het initiële onderzoek laat nu al zien dat er vaak alsnog een diagnose gesteld kan worden. Dit kan oplopen tot een diagnose bij 25% van de

patiënten (Halfmeyer et al., 2022; Salinas et al., 2021), bijvoorbeeld in genen die pas recent aan fenotypes gekoppeld zijn en die ten tijde van het initiële onderzoek nog geen bekende ziektegenen waren.

Een VUS: Help wat nu?

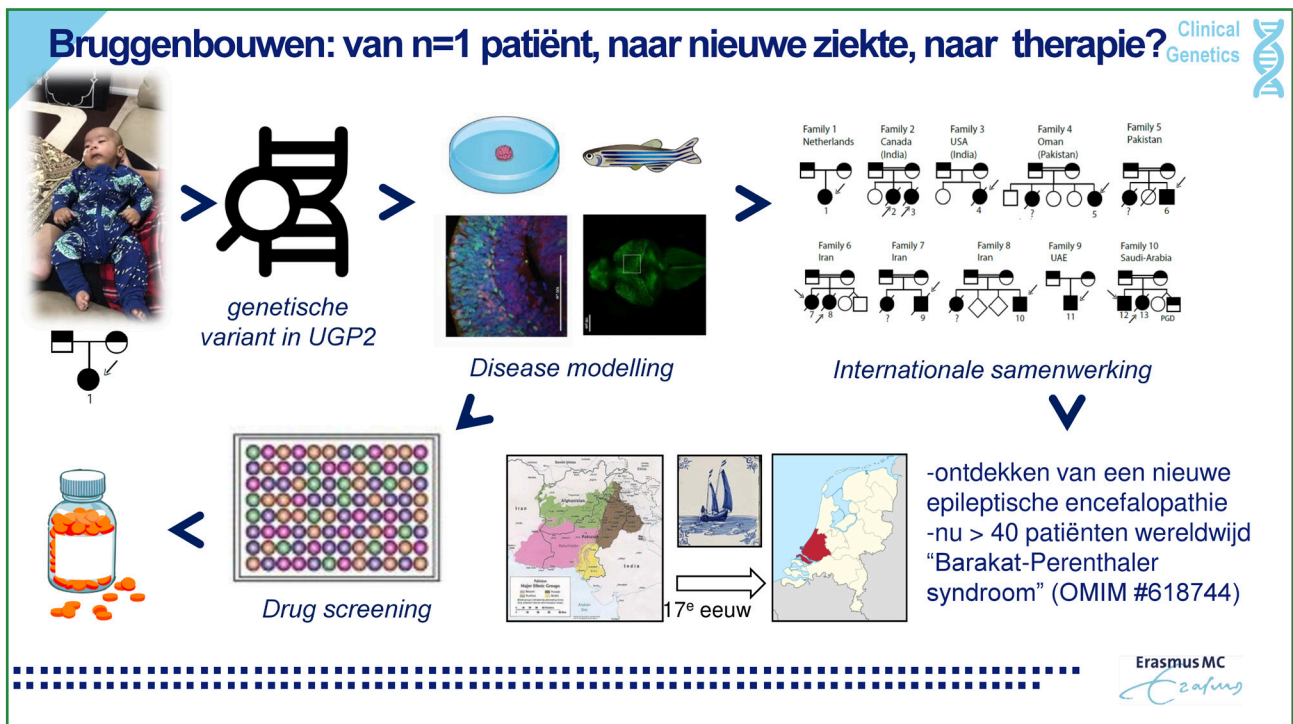
Eén van de uitkomsten van genetische diagnostiek kan het aantonen zijn van een ‘variant van onbekende klinische betekenis’ (VUS), een spelfout in het DNA waarvan we simpelweg op dit moment niet goed kunnen voorspellen of deze verandering in het DNA onschuldig is, of toch de oorzaak van de ziekte. Hoewel de onzekerheid omtrent een VUS vaak onrust creëert bij zorgverleners en familieleden, en daarom soms ook niet gerapporteerd wordt, kan het verder analyseren van een dergelijke variant soms wel degelijk bijdragen om alsnog een diagnose te kunnen stellen. Idealiter worden dergelijke bevindingen dan besproken in multidisciplinaire expertisegroepen (MEGs) waarbij input vanuit de verschillende disciplines, zoals klinisch genetica, laboratoriumspecialisten, kinderneurologen, kinderartsen, bioinformatici en fundamentele onderzoekers, kan bijdragen om de klinische betekenis van een VUS alsnog beter te duiden (Mancini et al., 2021). Essentieel blijven hierbij nauwe links en hechte verbindingen tussen de kliniek en onderzoeksgroepen met mogelijkheden tot functionele testen die vaak kunnen bijdragen

om varianten alsnog beter te duiden. Soms kan een dergelijke uitgebreide evaluatie niet alleen leiden tot het stellen van een diagnose voor de patiënt, maar kan het zelfs helpen bij het ontdekken van nieuwe ziektebeelden.

Voorbeeld uit de eigen praktijk

Een dergelijke multidisciplinaire benadering leidde tot de identificatie van *Developmental and epileptic encephalopathy 83* (OMIM # 618744), door anderen ook wel Barakat-Perenthaler syndroom genoemd, hetgeen wordt veroorzaakt door een specifieke *founder* mutatie in het UGP2 gen (figuur 1) (Perenthaler et al., 2020). Het UGP2 eiwit speelt een rol in het nucleotiden suiker metabolisme, waarbij het als enzym zorgt voor de conversie van glucose-1-fosfaat naar UDP-glucose, een essentiële metaboliet in onder andere hersencellen. Het UGP2 gen codeert voor twee verschillende isoformen van dit enzym, een langere en een kortere vorm die slechts verschillen door 12 aminozuren aan de start van het eiwit en verder functioneel identiek zijn.

In 2017 presenteerde zich bij de klinische genetica van het Erasmus MC een jong meisje met kenmerken van een epileptische encefalopathie met infantiele spasmen en ernstige ontwikkelingsachterstand, waarbij het uitgebreide genetische onderzoek inclusief trio WES in eerste instantie geen bekende diagnose opleverde. Wel werd een



Figuur 1: Voorbeeld ter illustratie van hoe het bestuderen van een VUS kan leiden tot de ontdekking van een nieuw ziektebeeld. Door middel van multidisciplinaire samenwerking en nauwe verbindingen met het onderzoekslaboratorium kon het UGP2 gen als nieuwe oorzaak van epileptische encefalopathie worden geïdentificeerd. Alle patiënten met deze aandoening hebben een homozygote founder mutatie, welke een kleine 600 jaar geleden in Beloetsjistan, een regio in Azië is ontstaan, en door migratie in de zeventiende eeuw in de Nederlandse populatie werd geïntroduceerd. Middels drug repurposing screens in zebrafissen en celmodellen wordt thans gepoogd om een therapie voor deze aandoening te ontwikkelen.

homozygote VUS gevonden in UGP2, die enerzijds voor zorgt dat op eiwitpositie 12 van de langere isoform een methionine aminozuur wordt vervangen door een valine (p.Met12Val), en anderzijds dat het startcodon (hetzelfde methionine aminozuur) van de kortere isoform wordt verstoord, waardoor deze niet meer gemaakt kan worden. Na beraad in de lokale MEG van het Erasmus MC, door het gebruik van *GeneMatcher* (Sobreira et al., 2015), contacten binnen ons internationale netwerk en door directe verbinding tussen kliniek en ons onderzoekslaboratorium kon door middel van functionele proeven in stamcel modellen en zebrafissen worden aangetoond dat deze nieuwe ziekte inderdaad veroorzaakt wordt door de gevonden verandering in het UGP2 gen welke inmiddels geherclassificeerd is als pathogene variant. Deze nieuwe aandoening wordt veroorzaakt door de specifieke afwezigheid van de korte UGP2 eiwit isoform bij de patiënten, welke normaal gesproken als enige tot expressie komt in de hersenen. De hersenen missen dan ook hierdoor al het functionele UGP2 eiwit, waardoor het nucleotiden suiker metabolisme wordt verstoord hetgeen leidt tot epilepsie. Inmiddels zijn wereldwijd meer dan veertig kinderen gediagnosticeerd met deze aandoening en exact dezelfde *founder* mutatie, die allen afstammen van één gemeenschappelijke voorouder die zo'n zeshonderd jaar geleden heeft geleefd. Bij de afdeling Klinische Genetica van het Erasmus MC zijn thans projecten gaande, die mede gesteund worden door EpilepsieNL¹, waarin wordt gewerkt aan het ontwikkelen van een therapie voor deze aandoening. Een dergelijke therapie zou mogelijk ook gunstig kunnen zijn voor andere aandoeningen met verstoord suiker metabolisme, waaronder GLUT1 deficiëntie. Iets wat niet mogelijk was geweest, als verder geen aandacht aan de initiële VUS was besteed en als de verschillende betrokken disciplines niet zo nauw hadden samengewerkt.

Nieuwe diagnostische technologieën

Door technologische vooruitgang neemt het repertoire van diagnostische modaliteiten in de klinische genetica toe. Dit belooft ook vooruitgang voor patiënten met epilepsie en biedt kansen om de diagnostische opbrengst verder te verhogen. Voorbeelden hiervan zijn het sequencen van het van het DNA afgelezen RNA (RNA-seq), studies naar DNA methylatie (episignatures) en het gebruik van *whole genome sequencing* (WGS). Bij WES worden alleen de voor eiwit-coderende exonen van het genoom geanalyseerd. In de literatuur zijn talloze voorbeelden te vinden van diep-intronische DNA-varianten, die *splicing* van de exonen kunnen beïnvloeden. Het direct analyseren van het transcriptoom door middel van RNA-seq kan helpen

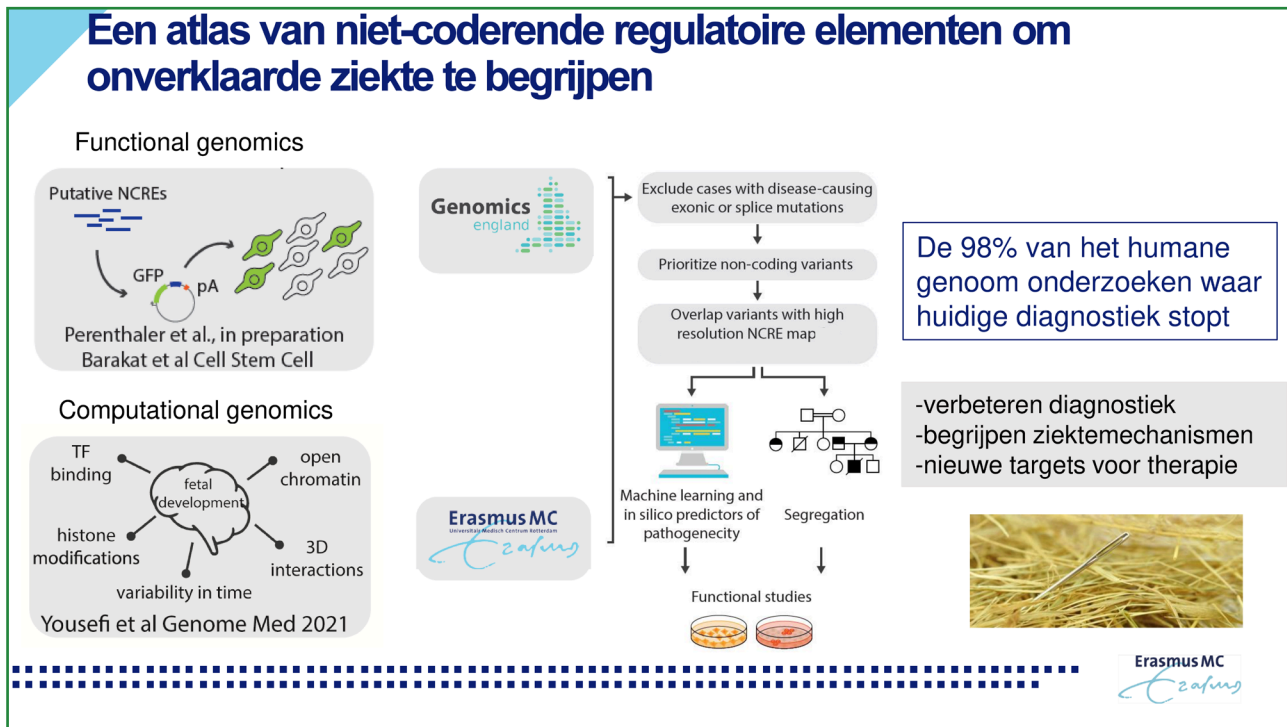
om dergelijke pathogene varianten die met WES gemist worden alsnog te identificeren (Kremer et al., 2017). Inmiddels kan in het Erasmus MC RNA-seq routinematig diagnostisch worden aangevraagd, bij voorkeur op afgenomen huidbiopten. Dit heeft al een groot aantal diagnoses opgeleverd voor een breed spectrum aan neuronale ontwikkelingsstoornissen, al dan niet gepaard gaand met epilepsie (Dekker et al., 2023). Een inmiddels eveneens veel gebruikte techniek is onderzoek van DNA methylatie (door middel van *Episign*) waarbij naar epigenetische veranderingen in het DNA wordt gezocht die correleren met bepaalde aandoeningen (Sadikovic et al., 2021), waaronder ook een aantal syndromen die gepaard gaan met epilepsie zoals het SETD1B-syndroom (Weerts et al., 2021) en het CHD2-syndroom. Tezamen kunnen beide technologieën complementair zijn aan de huidige standaard diagnostiek en soms helpen om genetische oorzaken die zijn gemist bij WES, alsnog op te speuren. Tenslotte worden bij WGS alle DNA bouwstenen van de mens in kaart gebracht. Voordelen van WGS ten opzichte van WES zijn onder andere een vaak homogener dekking van exonen, de mogelijkheid van detectie van structurele varianten zoals complexe translocaties en geïntegreerde analyse mogelijkheden voor *copy number varianten* en niet-coderende DNA sequenties. WGS-studies bij patiënten met epilepsie laten nu al positieve effecten zien, ondanks dat deze nu veelal nog focussen op alleen analyse van het exoom. Zo liet een recente WGS-studie in een cohort van patiënten die niet eerder gediagnosticeerd werden door WES alsnog een diagnose zien in 53% van de gevallen (Palmer et al., 2021). Hoewel dit nu nog in onderzoeksverband plaatsvindt, zal WGS op korte termijn ook zijn intrede doen in de routine diagnostiek in verschillende klinisch genetische centra in Nederland, en kan hierdoor mogelijk de diagnostische opbrengst bij patiënten met epilepsie verder worden verbeterd.

Wat brengt de toekomst?

Met WES worden alle eiwit-coderende genen geanalyseerd, maar dit omvat maar een kleine 2% van het humane DNA. Meer dan 98% van alle DNA bouwstenen coderen niet direct voor eiwit. Dit zogenoemde niet-coderende genoom werd een aantal jaren geleden vaak nog afgedaan als 'Junk DNA' zonder functie, maar inmiddels is duidelijk geworden dat het belangrijke regulerende elementen bevat die ervoor zorgen dat genen op het juiste moment worden aan- of uitgeschakeld. Veranderingen in deze 'schakelaars', ook wel *enhancers* genoemd, kunnen eveneens ziekte veroorzaken doordat genen niet meer juist worden aangestuurd. Voorbeelden hiervan worden inmiddels steeds vaker

1 EpilepsieNL, WAR 22-01: 'Beïnvloeden van nucleotiden suiker metabolisme als nieuwe behandeling voor epileptische encefalopathie'. Hoofdonderzoeker: dr. Stefan Barakat.

Een atlas van niet-coderende regulatoire elementen om onverklaarde ziekte te begrijpen



Figuur 2: Een atlas van niet-coderende regulatoire elementen (enhancers) betrokken bij de hersenontwikkeling werd gecreëerd door een combinatie van functional genomics methoden die grootschalig de enhancer-activiteit van DNA sequenties functioneel kunnen testen en complementaire bioinformatische methoden. Thans wordt deze atlas gebruikt ter interpretatie van WGS-data om hiermee varianten in het niet-coderende genoom beter te kunnen duiden. Hiermee hopen wij nieuwe vormen van erfelijkheid van onder andere epileptische encefalopathie te kunnen ontrafelen.

gerapporteerd (Perenthaler et al., 2019), maar zijn nog nauwelijks onderzocht in het epilepsie veld. Hoewel genetische varianten in het niet-coderende genoom middels WGS relatief eenvoudig in kaart kunnen worden gebracht, blijft het op dit moment gecompliceerd om enhancers te identificeren en de gevolgen van genetische veranderingen hierin te interpreteren. Het is dan ook vergelijkbaar met het zoeken naar de speld in de hooiberg.

Eigen werk

Geavanceerde bioinformatica studies (Yousefi et al., 2021) en nieuwe functional genomics technieken (Barakat et al., 2018) dragen bij aan het verkleinen van de hooiberg, waardoor we nu gemakkelijker in staat zijn om de spelden te vinden. Onder andere hebben we recent een wijdomvattende atlas gecreëerd, die gedetailleerd meer dan 40 duizend enhancers beschrijft die een rol spelen bij de ontwikkeling van het humane brein (figuur 2). Een groot deel van deze enhancers reguleert bekende ziektegenen, waaronder ook een groot aantal epilepsiegenen. Het lijkt aannemelijk dat afwijkingen in deze enhancers eveneens epilepsie kunnen veroorzaken en zo een deel van de missende erfelijkheid bij epilepsie zouden kunnen verklaren. Deze hypothese

toetsen wij thans in een door een ZonMw Vidi gefinancierd onderzoek², waarbij onder andere WGS zal worden verricht bij patiënten met epilepsie zonder genetische diagnose, waarvoor specifiek deze enhancers zullen worden onderzocht. Nieuwe inzichten in de genregulatie processen van epilepsiegenen kunnen het epilepsie veld wellicht ook in staat stellen om nieuwe targets voor toekomstige therapieën te identificeren.

Conclusie

Ondanks de enorme groei in kennis over de genetica van epilepsie blijven er kennishiaten en kan er nog lang niet bij elke patiënt een genetische diagnose gesteld worden. Er is niet bij elke patiënt een genetische oorzaak. Bijvoorbeeld omdat de ziekte veroorzaakt wordt door somatische veranderingen waarbij alleen bepaalde hersencellen afwijkend zijn, hetgeen niet is vast te stellen door DNA-onderzoek in bloed, of doordat de aandoening simpelweg niet genetisch is. Het ligt echter in de lijn der verwachting dat de komende jaren door de implementatie van nieuwe diagnostische technologieën en betere interpretatiemethoden meer genetische diagnoses gesteld kunnen worden. Gezien de complexiteit van de mogelijke

² ZonMw Vidi 09150172110002, 'From Genomics and Gene Regulation towards improved diagnostics and Precision Medicine in Developmental and Epileptic Encephalopathy'. Hoofdonderzoeker: dr. Stefan Barakat.

bevindingen blijft een multidisciplinaire evaluatie in teamverband en nauwe verbindingen met onderzoekslaboratoria cruciaal. Alleen dan kan voorzien worden in de belangrijkste voorwaarde voor *precision medicine* voor patiënten: de genetische diagnose.

Referenties

- Barakat TS, Halbritter F, Zhang M, et al. (2018) Functional Dissection of the Enhancer Repertoire in Human Embryonic Stem Cells. *Cell Stem Cell* 23, 276-288 e278.
- Chen W, Qin J, Shen Y, et al. (2021) Next generation sequencing in children with unexplained epilepsy: A retrospective cohort study. *Brain Dev* 43, 1004-1012.
- Dekker J, Schot R, Bongaerts M, et al. (2023) Web-accessible application for identifying pathogenic transcripts with RNA-seq: Increased sensitivity in diagnosis of neurodevelopmental disorders. *Am J Hum Genet.* 2;110(2):251-272. doi: 10.1016/j.ajhg.2022.12.015.
- Halfmeyer I, Bartolomeus T, Popp B, et al. (2022) Approach to Cohort-Wide Re-Analysis of Exome Data in 1000 Individuals with Neurodevelopmental Disorders. *Genes (Basel)* 22;14(1):30. doi: 10.3390/genes14010030.
- Kremer LS, Bader DM, Mertes C, et al. (2017) Genetic diagnosis of Mendelian disorders via RNA sequencing. *Nat Commun* 8, 15824.
- Macnee M, Pérez-Palma E, López-Rivera JA, et al. (2022) Data-driven historical characterization of epilepsy-associated genes. *Eur J Paediatr Neurol* 42, 82-87.
- Mancini GMS, Smits DJ, Dekker J, et al. (2021) Multidisciplinary interaction and MCD gene discovery. The perspective of the clinical geneticist. *Eur J Paediatr Neurol* 35, 27-34.
- McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. (2016) The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 15, 304-316.
- Nabbout R, Kuchenbuch M (2020) Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 16, 674-688.
- Palmer EE, Sachdev R, Macintosh R, et al. (2021) Diagnostic Yield of Whole Genome Sequencing After Nondiagnostic Exome Sequencing or Gene Panel in Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Neurology* 96, e1770-e1782.
- Perenthaler E, Nikoncuk A, Yousefi S, et al. (2020) Loss of UGP2 in brain leads to a severe epileptic encephalopathy, emphasizing that bi-allelic isoform-specific start-loss mutations of essential genes can cause genetic diseases. *Acta Neuropathol* 139, 415-442.
- Perenthaler E, Yousefi S, Niggel E, Barakat, TS (2019) Beyond the Exome: The Non-coding Genome and Enhancers in Neurodevelopmental Disorders and Malformations of Cortical Development. *Front Cell Neurosci* 13, 352.
- Sadikovic B, Levy MA, Kerkhof J, et al. (2021) Clinical epigenomics: genome-wide DNA methylation analysis for the diagnosis of Mendelian disorders. *Genet Med* 23, 1065-1074.
- Salinas V, Martínez N, Maturo JP, et al. (2021) Clinical next generation sequencing in developmental and epileptic encephalopathies: Diagnostic relevance of data re-analysis and variants re-interpretation. *Eur J Med Genet* 64, 104363.
- Sheidley BR, Malinowski J, Bergner AL, et al. (2022). Genetic testing for the epilepsies: A systematic review. *Epilepsia* 63, 375-387.
- Sobreira N, Schiettecatte F, Valle D, et al. (2015) GeneMatcher: a matching tool for connecting investigators with an interest in the same gene. *Hum Mutat* 36, 928-930.
- Weerts MJA, Lanko K, Guzmán-Vega FJ, et al. (2021) Delineating the molecular and phenotypic spectrum of the SETD1B-related syndrome. *Genet Med.* 23(11):2122-2137. doi: 10.1038/s41436-021-01246-2. Epub 2021 Aug 3.
- Yousefi S, Deng R, Lanko K, et al. (2021) Comprehensive multi-omics integration identifies differentially active enhancers during human brain development with clinical relevance. *Genome Med* 13, 162.

Lees het actuele overzicht
van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

Door: Amber Nous* (amber.nous@vub.be) en Maxime Vande Vyver* (maxime.vande.vyver@vub.be), neurologie, Vrije Universiteit Brussel, Brussel, België; Ilse Smolders (ilse.smolders@vub.be), farmacologie, Vrije Universiteit Brussel, Brussel, België. Onderzoeksgroep Experimentele Farmacologie en Center for Neurosciences (C4N) Vrije Universiteit Brussel.

*Deze auteurs droegen in gelijke mate bij tot dit werk.

Epileptiforme activiteit bij de ziekte van Alzheimer

In ons onderzoeksteam aan de Vrije Universiteit Brussel streven we naar een beter begrip van de rol van oplosbaar amyloïd-beta en tau eiwitten in het ontstaan van epileptische aanvallen bij de ziekte van Alzheimer. We onderzoeken dit aan de hand van Alzheimer-muismodellen en mensen die zich in verschillende stadia van het Alzheimer continuüm bevinden.

Er is steeds meer bewijs voor een rol van neuronale hyperexciteerbaarheid en epileptische afwijkingen in vroege stadia van de ziekte van Alzheimer. Het onderzoeksteam aan de Vrije Universiteit Brussel (<https://c4n.research.vub.be/ilse-smolders>) bestudeerde de gevoeligheid voor epileptische aanvallen van transgene muizen van slechts zeven weken oud met mutaties die enkel amyloïd-beta of zowel amyloïd-beta (A β) als tau homeostase aantasten. Zo willen we de eventuele rol van beide eiwitten op neuronale hyperexciteerbaarheid *in vivo* nagaan. Voorts zijn we data aan het verzamelen in goed gedefinieerde cohorten van patiënten in vroegtijdige stadia van de ziekte van Alzheimer en gaan we de frequentie van epileptische activiteit na met langetermijnselektroencefalografie (LTM-EEG), hoge densiteitsselektroencefalografie (hd-EEG) en magnetoencefalografie (MEG).

Ziekte van Alzheimer en epilepsie

Neuronale hyperexciteerbaarheid is nauw verbonden met de ziekte van Alzheimer (AD), een neurodegeneratieve aandoening die wordt gekenmerkt door A β en tau afzettingen in de hersenen (Hardy & Selkoe, 2002). Overmatige activering van neuronale netwerken kan zich manifesteren als epileptische aanvallen (Targa Dias Anastacio et al., 2022). Epileptische aanvallen zijn een comorbiditeit van AD, want 10-22% van de patiënten met AD krijgt ten minste één epileptische aanval in de loop van hun ziekte (Mendez & Lim, 2003). De prevalentie van aanvallen bij AD is twee tot zes keer hoger in vergelijking met gezonde leeftijdsgecorrigeerde controlepatiënten (Nicastro et al., 2016). Corticale en hippocampale hyperactiviteit zijn een vroegtijdig kenmerk van AD, en kunnen gelijktijdig of zelfs voor het begin van de cognitieve achteruitgang optreden (Targa Dias Anastacio et al., 2022). Veel epileptische aanvallen

worden vermoedelijk niet opgemerkt door de clinicus of omgeving van de patiënt. Vossel et al. (2016) toonden namelijk aan dat meer dan de helft van de epileptische aanvallen bij patiënten met AD niet-convulsief waren. Het spectrum aan symptomen besloeg *jamais vu, déjà vu*, sensorische verschijnselen, psychische verschijnselen (bijvoorbeeld intense vrees), spraak- of gedragsstilstand, afasie en amnesie, meestal consistent met een oorsprong in de mesiale temporaalkwab (Vossel et al., 2013). De mesiale temporaalkwab is een van de eerste structuren die wordt aangetast bij AD en is een van de meest epileptogene regio's van de hersenen (Lam et al., 2019). Het risico op epileptische aanvallen is hoger bij patiënten met autosomaal dominante vormen van AD en patiënten bij wie AD op jongere leeftijd ontstaat (Giorgi et al., 2020).

Wat is de rol van amyloïd-beta en tau?

Bij personen met AD vinden we kenmerkende neerslag van twee proteïnen ter hoogte van het brein, amyloïd-beta (A β) in extracellulaire plaques en tau in intracellulaire neurofibrillaire kluswens. De mechanismen die ten grondslag liggen aan voorgaand beschreven verschijnselen zijn nog steeds onderwerp van discussie. Het hyperexciteerbare fenotype van patiënten met AD werd ook bevestigd in muismodellen met autosomaal dominante AD-mutaties (Palop et al., 2007). Al voordat A β plaques in hun hersenen aanwezig waren, hadden deze muizen een verhoogde gevoeligheid voor epileptische aanvallen en spontane epileptiforme activiteit (Bezzina et al., 2015). Wat de rol is van tau, is minder duidelijk. Zowel neuronale hypo- als hyperactiviteit zijn beschreven in muizen die overproductie van tau vertonen (Harris et al., 2020). Vermindering van tau via genetische of farmacologische strategieën bleek de epileptiforme activiteit in zowel tau- als amyloïd muis-

modellen te verminderen (Chang et al., 2021). Een recente baanbrekende studie ging het effect na van beide eiwitten op corticale excitabiliteit in een muismodel dat amyloïd- en tau-mutaties combineert. Zij toonden bij muizen, met in vivo calciumbeeldvorming van laag 2/3 corticale neuronen, aan dat hogere waarden van oplosbare A β fibrillen de neuronale activiteit verhoogden, terwijl hogere gehalten aan oplosbaar tau eiwit deze activiteit verminderden. Wanneer zowel oplosbare A β als tau eiwitten verhoogd waren, overheerste het effect van tau dat van A β , wat resulteerde in een verminderd neuronaal afvuren (Busche et al., 2019). Epileptische aanvallen zijn echter complexer dan 'slechts' lokaal gemeten neuronale hyperexciteerbaarheid: ze zijn een symptoom van verhoogde neuronale synchronisatie en de bijdrage van niet-neuronale cellen mag niet worden onderschat (Verhoog et al., 2020). Het moet dus nog blijken wat het effect is op de aanvalsgevoeligheid en epilepsie in vivo in muismodellen die verhogingen vertonen van zowel oplosbare A β - als tau-eiwitten. Eén studie vond reeds verhoogde gevoeligheid voor epileptische aanvallen in drie weken oude muizen die zowel mutaties in amyloïd als tau pathways hebben, maar deze onderzoekers beoordeelden niet of oplosbaar tau al verhoogd was op deze leeftijd (Kazim et al., 2017). Twee van de belangrijkste neurobiologische aangrijpingspunten van klinisch gebruikte medicatie bij epilepsie, het vesiculair eiwit SV2A en bepaalde voltage-afhankelijke natriumkanalen, komen ook minder tot expressie in patiënten met AD en in muismodellen van AD (Mecca et al., 2020).

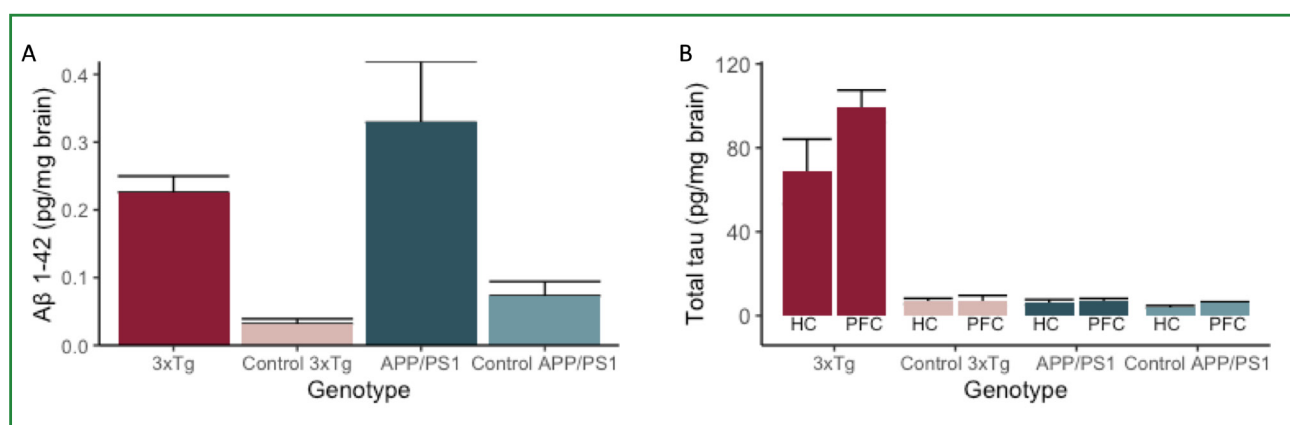
Belang van neurofysiologische metingen?

Naast een verhoogde prevalentie van epileptische aanvallen bij patiënten met AD, is ook een verhoogde prevalentie van neurofysiologische epileptiforme afwijkingen beschreven. Lam et al. (2020) vonden een prevalentie van

epileptiforme afwijkingen zoals gemeten met LTM-EEG bij 53% van AD-patiënten met epilepsie (AD-Ep), 22% van AD-patiënten zonder voorgeschiedenis of risicofactoren voor epilepsie (AD-NoEp), terwijl deze prevalentie slechts 4.7% bedroeg bij gezonde controles. Zij beschreven verschillende lokalisaties van epileptiforme activiteit in de AD-Ep groep versus de AD-NoEp groep. Bij de AD-NoEp patiënten werden de ontladingen vooral gevonden in de linker temporaalkwab, maar ook bifrontaal. In de AD-Ep groep werden epileptische ontladingen gezien in zowel de linker als rechter temporale gebieden. Vossel et al. (2016) vonden een verhoogde prevalentie van subklinische epileptiforme activiteiten bij AD patiënten (42%) in vergelijking met gezonde vrijwilligers (10.5%) door middel van LTM-EEG en MEG. Epileptiforme activiteit was overwegend aanwezig in beide temporale gebieden. Horvath et al. (2021) vonden subklinische epileptiforme ontladingen bij 54% van AD patiënten versus bij 25% van gezonde controles door gebruik te maken van LTM-EEG. De aanwezigheid van epileptiforme activiteit is geassocieerd met een snellere cognitieve achteruitgang (Horvath et al., 2021). Of de epileptiforme activiteit slechts een biomarker is die wijst op een snellere progressie of dat het bijdraagt aan cognitieve achteruitgang is nog onderwerp van discussie. Twee studies bij mensen gingen hyperactiviteit in de hersenen op EEG of functionele MRI met succes tegen met een lage dosis van levetiracetam, een veel gebruikt anti-epilepticum, en vonden dat dit de geheugenprestaties bij deze patiënten met hyperactiviteit licht verbeterde (Vossel et al., 2021). Deze studies zijn klein, evenals het effect op cognitie, maar grotere gerandomiseerde gecontroleerde studies met levetiracetam zijn lopende.

Hoe zit dat bij muizen?

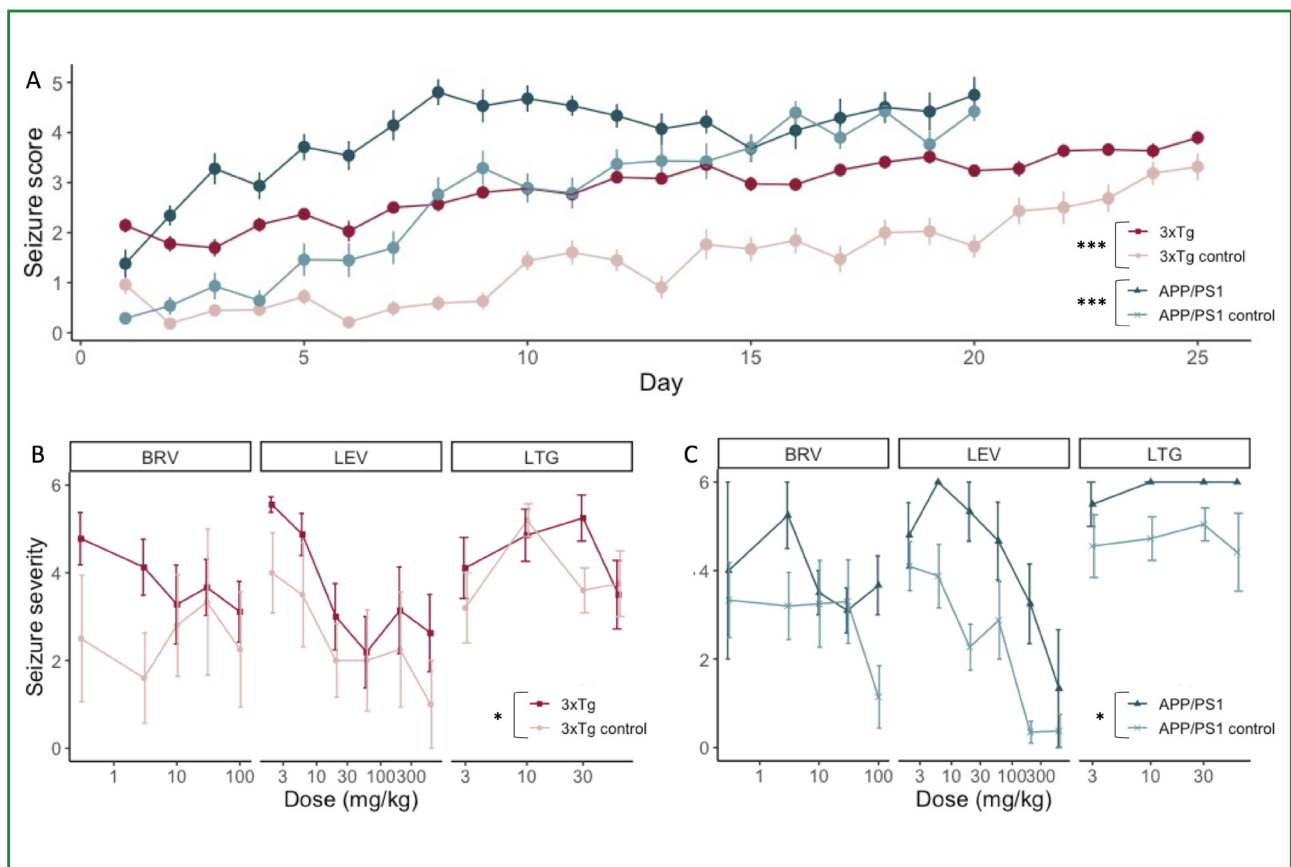
Muizen met verhoogde waarden van oplosbare A β en tau-eiwitten zijn vatbaarder voor uitgelokte aanvallen



Figuur 1: Concentraties oplosbaar A β 1-42 en oplosbaar totaal Tau in hersenhomogenaten van zeven weken oude 3xTg en APP/PS1 muizen. A) Zowel in 3xTg als in APP/PS1 muizen zijn de A β 1-42 niveaus verhoogd in vergelijking met controles in homogenaten van de hippocampus en prefrontale cortex. B) In zeven weken oude 3xTg muizen zijn de totale Tau niveaus reeds verhoogd in vergelijking met controles. Bij zeven weken oude APP/PS1 muizen verschilt de totale Tau spiegel niet van de controles (Vande Vyver et al., 2022).

(Vande Vyver et al., 2022). We gebruikten jonge, slechts zeven weken oud muizen van twee verschillende transgene stammen en hun respectievelijke wildtype controles: APP/PS1-muizen, die alleen amyloïd-gerelateerde mutaties hebben, en drievoudig transgene (3xTg) muizen die zowel amyloïd-gerelateerde als tau-mutaties hebben. Voor details over de materialen en methodes, verwijzen we naar het artikel van Vande Vyver et al. (2022). Eerst controleerden we de afwezigheid van amyloïd plaques in beide stammen. Vervolgens bevestigden we dat oplosbaar A β_{1-42} verhoogd was in de hippocampus en prefrontale cortex van beide AD-genotypes (APP/PS1 $p=0.03$, 3xTg $p<0.01$), terwijl oplosbare vormen van tau alleen in 3xTg muizen verhoogd waren ($p<0.001$) (figuur 1). Vervolgens onderwierpen wij groepen van zeven weken oude muizen ($n = 19$ in iedere groep) van beide genotypen aan het 6 Hz corneale kindling model en vergeleken de ernst van hun aanvallen -gescoord volgens een aangepaste schaal van Racine- met die van hun respectievelijke controlemuizen. Deze schaal geeft een score tussen 0 en 6, afhankelijk van de ernst van de epileptische aanval, gaande van de afwezigheid van klinische tekens van een epileptische aanval tot een gegeneraliseerd tonisch-clonisch insult. Beide AD-stammen hadden zwaardere geïnduceerde aanvallen in vergelijking met hun

respectievelijke controles ($p<0.001$) (figuur 2A). Wij tonen in vivo aan dat een muismodel waarbij zowel tau als A β verhoogd zijn een hogere vatbaarheid voor epileptische aanvallen heeft. Dit wijst op een duidelijke discrepantie in muismodellen van tau en A β waarbij er verminderde neuronale activiteit is, maar een toegenomen gevoeligheid is voor epileptische aanvallen (Busche et al., 2019; Vande Vyver et al., 2022). Dit geeft nogmaals aan dat epileptische aanvallen meer zijn dan de som van activiteit van neuronen. Wij tonen bij ons in vivo muismodel aan dat tau het effect van A β op de vatbaarheid voor aanvallen niet domineert, aangezien een model met zowel verhoogde A β als tau ook ernstiger aanvallen vertoont dan haar respectievelijke wildtype controles. Vervolgens testten wij in deze gekindelde muizen het anticonvulsieve effect van drie klinisch gebruikte geneesmiddelen (levetiracetam, brivaracetam en lamotrigine) die eenmalig werden toegediend. Zonder behandeling zal een 6 Hz stimulus in al deze gekindelde muizen een gegeneraliseerde aanval uitlokken. We maten de ernst van de epileptische aanvallen na toediening van anti-epileptica en zowel 3xTg als APP/PS1 muizen hadden na toediening van deze geneesmiddelen ernstigere epileptische aanvallen in vergelijking met hun respectievelijke controles (3xTg: $p=0.04$, APP/PS1: $p=0.01$) (Figuur 2B-C).



Figuur 2: A) Corneal kindling induceert ernstigere epileptische aanvallen in beide AD muizenstammen ($n = 19$ per groep) in vergelijking met de respectievelijke controlemuizen (3xTg: $p<0.001$; APP/PS1 $p<0.001$). B en C) Na de toediening van anti-epileptica waren de epileptische aanvallen van 3xTg als de APP/PS1 muizenstammen ernstiger dan die van de respectievelijke controlemuizen (3xTg: $p = 0.04$; APP/PS1: $p=0.01$). Statistische analyse gebeurde aan de hand van een linear mixed effects model (Vande Vyver et al., 2022).

Verhoogde prevalentie van epileptiforme activiteit

In een lopend klinisch onderzoek werd de prevalentie van subklinische epileptiforme activiteit bepaald in goed gedefinieerde cohorten van patiënten in het AD-continuüm die nog nooit eerder een epileptische aanval hebben gehad: patiënten met AD dementie in een vroeg stadium, patiënten met milde cognitieve stoornissen (MCI) als gevolg van AD en preklinische AD-deelnemers, in vergelijking met een goed gedefinieerd cohort van gezonde controles. Voorts wordt de invloed van epileptiforme activiteit op de cognitieve achteruitgang bij deze patiëntengroepen geëvalueerd. Hiervoor ondergaan de proefpersonen een volledig neuropsychologisch onderzoek, hersen-MRI en een lumbaalpunctie voor analyse van de belangrijkste AD-biomarkers in het cerebrosпинаal vocht of amyloïd PET. Proefpersonen die behoren tot het AD continuüm worden gediagnosticeerd volgens de NIA-AA onderzoeks-criteria (Sperling et al., 2011). Alle onderzoeken moeten strikt normaal zijn in de controlegroep. Indien de controlepersonen amyloïd positief zijn, worden ze geclassificeerd als preklinische AD-deelnemers. Proefpersonen ondergaan dan LTM-EEG, hd-EEG (50 minuten) en MEG (50 minuten) om epileptiforme activiteit op te sporen. Door LTM-EEG, MEG en hd-EEG te combineren, vonden wij een prevalentie van epileptiforme activiteit bij 6 van de 41 patiënten die tot het AD-continuüm behoren (15%), vergeleken met 0 van de 11 gezonde controles (0%) ($p=0.322$). Epileptiforme activiteit was aanwezig bij 2 van de 7 patiënten met dementie als gevolg van AD (29%), 3 van de 29 MCI als gevolg van AD (10%), 1 van de 5 preklinische AD-subjecten (20%) en 0 van de 11 gezonde controles (0%) ($p=0.173$). Tot dusver was geen enkele techniek significant superieur aan de andere bij het opsporen van epileptiforme activiteit in het AD-continuüm, waarbij LTM-EEG epileptiforme activiteit opspoorde bij 4 van de 40 proefpersonen (10%), hd-EEG bij 1 van de 22 proefpersonen (5%) en MEG bij 3 van de 13 proefpersonen (23%) ($p=0.228$). AD-patiënten met epileptiforme activiteit waren significant jonger en hadden op jongere leeftijd hun eerste symptomen dan AD-patiënten zonder (respectievelijk 66 +/- 6 jaar versus 72 +/- 7 jaar ($p=0.048$) en 61 +/- 4 jaar versus 69 +/- 8 jaar; respectievelijk $p=0.013$). Over de invloed van epileptiforme activiteit op cognitieve achteruitgang kunnen wij geen uitspraak doen, omdat het onderzoek nog loopt.

Conclusie

Ons preklinisch werk toonde aan dat uitgelokte epileptische aanvallen ernstiger zijn zowel in een muismodel met verhoogde oplosbare $A\beta_{1-42}$ als in een model dat verhoogde oplosbare $A\beta_{1-42}$ en tau combineert in vergelijking met de controlemuizen. De klinisch gebruikte geneesmiddelen waren minder werkzaam om de epileptische aanvallen te

onderdrukken in de AD-muizen in vergelijking met de gezonde controles. In de tussentijdse analyse van het klinische cohort vonden wij een verhoogde prevalentie van epileptiforme activiteit bij AD-subjecten in vergelijking met controles, hoewel het niveau van statistische significantie niet werd bereikt en de prevalentie van epileptiforme activiteit, evenals de hoeveelheid spikes, vrij laag was. Pas na voltooiing van de studie zullen wij de vraag kunnen beantwoorden of andere technieken nodig zijn (bijvoorbeeld het gebruik van foramen ovale elektroden, welke intracranieel worden geplaatst door het foramen ovale en geschikt zijn om elektrische activiteit van de mesiale temporaalkwab te meten) om de AD-patiënten met epileptiforme activiteit of hippocampale aanvallen te identificeren. Het is mogelijk dat we met onze EEG-methoden diepe mesiale temporaalkwab activiteit missen, maar mogelijk kunnen er subtiele, kwantitatieve EEG-veranderingen opgepikt worden, die indirect gelinkt zijn aan neuronale hyperactiviteit (Lam et al., 2019).

Er komen interessante jaren aan voor het onderzoek naar hersenhyperactiviteit bij AD. Proefdieronderzoek zal proberen om reeds blootgelegde mechanismes verder te disseceren en na te gaan of dit potentieel nieuwe therapeutische aangrijpingspunten zijn. Vooruitgang in analyse van big data en artificiële intelligentie laat toe om nieuwe EEG-parameters te zoeken die de ziekte vroegtijdig kunnen opsporen. Daarnaast zijn er klinische studies lopende waarbij anti-epileptica op grote schaal uitgetest worden bij personen met AD. Verder onderzoek kan ook helpen bij het beantwoorden van de vraag of patiënten met AD baat kunnen hebben bij gebruik van anti-epileptica.

References

- Bezzina C, Verret L, Juan C, et al. (2015) Early onset of hypersynchronous network activity and expression of a marker of chronic seizures in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 10(3), e0119910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119910>.
- Busche MA, Wegmann S, Dujardin S, et al. (2019) Tau impairs neural circuits, dominating amyloid- β effects, in Alzheimer models in vivo. *Nature Neuroscience*, 22(1), 57–64. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0289-8>.
- Chang CW, Shao E, Mucke L (2021) Tau: Enabler of diverse brain disorders and target of rapidly evolving therapeutic strategies. *Science*, 371(904). <https://doi.org/10.1126/science.abb8255>.
- Giorgi FS, Saccaro LF, Busceti CL, et al. (2020) Epilepsy and Alzheimer's Disease: Potential mechanisms for an association. *Brain Research Bulletin*, 160(April), 107–120. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.04.009>
- Hardy, J, Selkoe, DJ (2002) The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the

- Road to Therapeutics. *Science*, 297(5580), 353–356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>.
- Harris SS, Wolf F, de Strooper B, et al. (2020) Tipping the Scales: Peptide-Dependent Dysregulation of Neural Circuit Dynamics in Alzheimer's Disease. *Neuron*, 1–19.
- Horvath AA, Papp A, Zsuffa J, et al. (2021) Subclinical epileptiform activity accelerates the progression of Alzheimer's disease: A long-term EEG study. *Clin. Neurophysiol.* 132 (8): 982–1989. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.050>.
- Kazim SF, Chuang SC, Zhao W, et al. (2017) Early-onset network hyperexcitability in presymptomatic Alzheimer's disease transgenic mice is suppressed by passive immunization with anti-human APP/A β antibody and by mGluR5 blockade. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(71). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00071>.
- Lam AD, Cole AJ, Cash SS (2019) New Approaches to Studying Silent Mesial Temporal Lobe Seizures in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology*, 10, 959. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2019.00959/BIBTEX>.
- Lam AD, Sarkis RA, Pellerin KR, et al. (2020) Association of epileptiform abnormalities and seizures in Alzheimer disease. *Neurology*, 95(16), E2259–E2270. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010612>.
- Mecca AP, Chen MK, O'Dell RS, et al. (2020) In vivo measurement of widespread synaptic loss in Alzheimer's disease with SV2A PET. *Alzheimer's and Dementia*, 16(7), 974–982.
- Mendez M, Lim G (2003) Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs & Aging*, 20(11), 791–803. <https://doi.org/10.2165/00002512-200320110-00001>.
- Nicastro N, Assal F, Seeck M (2016) From here to epilepsy: The risk of seizure in patients with Alzheimer's disease. *Epileptic Disorders*, 18(1), 1–12. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0808>.
- Palop JJ, Chin J, Roberson ED, et al. (2007). Aberrant Excitatory Neuronal Activity and Compensatory Remodeling of Inhibitory Hippocampal Circuits in Mouse Models of Alzheimer's Disease. *Neuron*, 55(5), 697–711. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.025>.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett, LA, et al. (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2011.03.003>.
- Targa Dias Anastacio H, Matosin N, Ooi L (2022). Neuronal hyperexcitability in Alzheimer's disease: what are the drivers behind this aberrant phenotype? *Translational Psychiatry*, 12(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02024-7>.
- Vande Vyver M, Barker-Haliski M, Aourz N, et al. (2022) Higher susceptibility to 6 Hz corneal kindling and lower responsiveness to antiseizure drugs in mouse models of Alzheimer's disease. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.17355>.
- Verhoog QP, Holtman L, Aronica E, et al.(2020). Astrocytes as Guardians of Neuronal Excitability: Mechanisms Underlying Epileptogenesis. *Frontiers in Neurology*, 11(November). <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.591690>.
- Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, et al. (2013) Seizures and Epileptiform Activity in the Early Stages of Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*, 70(9), 1158–1166. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.136>.
- Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, et al. (2016) Incidence and impact of subclinical epileptiform activity in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 80(6), 858–870. <https://doi.org/10.1002/ana.24794>.
- Vossel K, Ranasinghe KG, Beagle AJ, et al. (2021) Effect of Levetiracetam on Cognition in Patients With Alzheimer Disease With and Without Epileptiform Activity. *JAMA Neurology*, 78(11), 1345–1354. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3310>.



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!

www.epilepsieliga.nl

Publicaties

Helder overzicht van de recentste wetenschappelijke onderzoeken die nu lopen.



Actueel

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



Door: Rob Rouhl (r.rouhl@mumc.nl), neurologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+), Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+ en School for Mental Health and neurosciences, Universiteit Maastricht, Maastricht.

Naschrift: Samenhang tussen de ziekte van Alzheimer en epilepsie?

In hun bijdrage “Samenhang tussen de ziekte van Alzheimer en epilepsie?” beschrijven Rozeboom en collega’s in het decembernummer van ‘Epilepsie’ (jaargang 21, nummer 4) de mogelijke samenhang vooral vanuit het perspectief van het basaal en dierexperimenteel onderzoek. Vanuit het perspectief van de kliniek is er een duidelijke relatie tussen epilepsie en de ziekte van Alzheimer. Epilepsie komt bij een klein deel van de patiënten met de ziekte van Alzheimer voor en is doorgaans goed te behandelen met anti-epileptica.

Epilepsie is een aandoening met veel verschillende oorzaken, waarvoor in de meest recente epilepsieclassificatie ook aandacht is (Scheffer et al., 2017). In hun bijdrage “Samenhang tussen de ziekte van Alzheimer en epilepsie?” beschrijven Rozeboom en collega’s (Rozeboom et al., 2022) op heldere wijze de mogelijke samenhang tussen verouderingsprocessen in de hersenen (stoornissen in de bloed-hersenbarrière) en epilepsie. Op oudere leeftijd dragen neurodegeneratieve ziekten zeker bij aan de toenemende incidentie van epilepsie, waaronder ook de ziekte van Alzheimer (Sen et al., 2020). Omgekeerd zijn cognitieve verschijnselen bij mensen met epilepsie niet zeldzaam, een versnelde cognitieve achteruitgang is zelfs mogelijk (Breuer et al., 2019). Het is opvallend dat bij deze mensen het profiel van de cognitieve stoornissen duidelijk afwijkt van dat van mensen met de ziekte van Alzheimer. Dit duidt op mogelijke verschillen in onderliggende pathologie tussen mensen met epilepsie plus cognitieve stoornissen en mensen met de ziekte van Alzheimer. Deze patiënten behoren

daarom niet zonder meer tot dezelfde klinische groep. Het is dus de vraag of je bevindingen over pathologie van epilepsie bij de ziekte van Alzheimer kunt generaliseren naar cognitieve symptomen bij epilepsie in het algemeen.

Bij mensen met de ziekte van Alzheimer komt epilepsie vaker voor dan bij mensen zonder de ziekte van Alzheimer. Bij een cohort uit de Mayo Clinic hebben van de 1738 patiënten met cognitieve stoornissen slechts 63 patiënten (3,6%) herhaaldelijk epileptische aanvallen (Rao et al., 2009; geciteerd door Rozenboom en collega’s). Dit komt overeen met de prevalentie die in een systematisch review is gevonden (Zhang et al., 2022). Van deze 63 patiënten werden er 39 in het onderzoek geïnccludeerd, van wie 9 patiënten de ziekte van Alzheimer hadden (= 0,5% van het oorspronkelijke cohort). Het totaal aantal patiënten met de ziekte van Alzheimer is niet beschreven. De overige 24 patiënten werden niet geïnccludeerd omdat daar onvoldoende gegevens van waren. Van de patiënten

 [openjournals.nl](https://www.openjournals.nl)

Openjournals provides a professional OpenAccess publishing platform for scholarly, peer-reviewed journals.

www.epilepsiejournal.nl



met epilepsie werd 80% (nagenoeg) aanvalsvrij met medicatie en slechts 8% had nog aanvallen (dat wil zeggen minder dan 50% aanvalsreductie). Het is niet duidelijk of de patiënten die niet in de analyse zaten er klinisch wellicht nog beter aan toe waren, aangezien deze patiënten niet zijn opgevolgd. Uit deze studie is daarom niet goed te herleiden of de epilepsie die bij de ziekte van Alzheimer voorkomt ook daadwerkelijk matig op medicatie reageert. De groep patiënten is daarvoor wellicht ook te klein. Bovendien weten we vanuit deze studie (maar ook in andere studies wordt hier niet uitgebreid over gerapporteerd) niets over eventuele comorbiditeit (herseninfecties, hersenbloeding, et cetera) bij de patiënten die onvoldoende op medicatie reageren.

Klinisch is er dus wel een indicatie dat er een samenhang is tussen de ziekte van Alzheimer en epilepsie, maar deze relatie berust zeker niet alleen op één enkele oorzakelijke factor. Binnen de gehele groep patiënten met de ziekte van Alzheimer lijkt epilepsie echter in het algemeen niet voor de grootste problemen te zorgen.

Referenties

- Breuer LEM, Bernas A, Boon P, et al. (2019) Accelerated Cognitive Ageing in Epilepsy: A Neuropsychological Evaluation of Cognitive Deterioration. *Arch Clin Neuropsychol.* 34(3):301-309.
- Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC (2009) Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav.* 14(1):118-120.
- Rozeboom A, Gorter J, van Vliet EA (2022) Samenhang tussen de ziekte van Alzheimer en epilepsie? *Epilepsie, periodiek voor professionals* 21(4):19-22.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58(4):512-521.
- Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW (2020) Epilepsy in older people. *Lancet* 395(10225):735-48.
- Zhang D, Chen S, Xu S, Wu J, Zhuang Y, Cao W, et al. (2022) The clinical correlation between Alzheimer's disease and epilepsy. *Front Neurol.* 13:922535.



'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!](#)

Tessa Smit (t.smit@lareb.nl), apotheker/wetenschappelijk beoordelaar, Bijwerkingencentrum Lareb, 's Hertogenbosch.

Insulten na COVID-19 vaccinatie in patiënten met epilepsie

Het Bijwerkingencentrum Lareb heeft sinds de start van de COVID-19 vaccinatiecampagne 174 meldingen ontvangen van patiënten met epilepsie die een insult kregen na COVID-19 vaccinatie. In 66% van de gevallen ontstond het insult binnen vier dagen na de vaccinatie. Koorts is het meest gemeld als mogelijk uitlokkende factor (16%), terwijl er in 20% geen uitlokkende factoren zijn gemeld. De insulten traden zowel op bij patiënten die al jaren aanvalsvrij waren, als bij patiënten met veel frequentere aanvallen.

Introductie

Na het opkomen van de COVID-19 pandemie zijn er in korte tijd verschillende vaccins ontwikkeld en op grote schaal ingezet. In Nederland is er sinds januari 2021 voornamelijk gebruikgemaakt van twee mRNA vaccins (Pfizer/BioNTech en Moderna) en twee vectorvaccins (AstraZeneca en Janssen). Inmiddels heeft tot en met 11 december 2022 83% van de Nederlands bevolking een basisserie coronavaccinaties gekregen en heeft 64% ook minstens één boostervaccinatie ontvangen (<https://coronadashboard.rijksoverheid.nl/landelijk/vaccinaties>; d.d. 11 december 2022).

Vaccins worden sporadisch geassocieerd met neurologische complicaties, zoals het ontstaan van koortsstuipen bij kinderen. Koorts is één van de meest voorkomende bijwerkingen na COVID-19 vaccinatie: na een mRNA vaccin ontstaat koorts bij >10% van de mensen en na een vectorvaccin bij 1-10% van de mensen (<https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl>; dd 6 februari 2023). Het is bekend dat koorts een uitlokkende factor kan zijn voor patiënten met epilepsie (Massoud et al., 2021; Romozzi et al., 2022). Buiten koorts door bijvoorbeeld vaccinatie zijn er ook andere uitlokkende factoren voor het krijgen van een epileptisch insult, zoals hormonale veranderingen, stress of spanning, slaapgebrek, medicatiegebruik en overmatig alcohol- of drugsgebruik (Balamurugan et al., 2013).

Bijwerkingencentrum Lareb is het meld- en kenniscentrum voor bijwerkingen van geneesmiddelen, vaccins en andere gezondheidsproducten. Via een online meldformulier kunnen zowel patiënten als zorgverleners

bijwerkingen melden. De meldingen komen terecht in een database en vanuit deze database zijn ze beschikbaar voor verdere analyse. Naar aanleiding van het aantal meldingen van epileptische insulten na de COVID-19 vaccinaties is deze associatie verder geanalyseerd.

Methode

Er is een retrospectief onderzoek gedaan in de database van Lareb. In deze database is er gezocht naar meldingen waarbij er (verergering van) epilepsie of epileptische insulten werden gemeld na een COVID-19 vaccinatie vanaf januari 2021 tot juni 2022. Het ging in het totaal om 314 unieke meldingen, waarvan er 174 meldingen waren van patiënten met bestaande epilepsie die weer of meer insulten beschreven. Om te achterhalen of de patiënt een bestaande epilepsie had, is er gekeken naar de voorgeschiedenis en/of het medicatiegebruik van de patiënt. Onder de overige 140 meldingen vallen meldingen waarin er voor het eerst een epileptisch insult is opgetreden of meldingen waarin het niet duidelijk is of de patiënt al epilepsie had. Op de 174 meldingen van patiënten met epilepsie in de voorgeschiedenis is er een verdere beschrijvende analyse gedaan, waarin er is gekeken naar demografische gegevens, welk vaccin er is toegediend, de aard van de klachten en hoe snel deze optraden, de voorgeschiedenis van de patiënt en hoelang deze al klachtenvrij was en de beschreven mogelijk uitlokkende factoren die aanwezig waren.

Resultaten

In 120 van de 174 meldingen (69%) is er gemeld op het COVID-19 vaccin van Pfizer. Daarnaast is er 27 keer (16%) gemeld op AstraZeneca vaccin, 23 keer (13%) op het

Moderna vaccin en 4 keer (2%) op het Janssen vaccin (tabel 1). Dit komt goed overeen met het aantal vaccinaties wat per vaccin gezet is. Zo is 71% van het totaal aantal vaccinaties gezet met het Pfizer vaccin, 19% met het Moderna vaccin, 8% met het AstraZeneca vaccin en 2% met het Janssen vaccin (CIMS data op aanvraag bij RIVM d.d. april 2022). Het ging om 88 vrouwen en 86 mannen met een gemiddelde leeftijd van 47 jaar met een mediaan van 45 jaar. Dertien procent van de patiënten was al

langer dan twee jaar aanvalsvrij. De gemiddelde tijd tussen vaccinatie en het optreden van het insult (latentietijd) was vijf dagen, met een mediaan van één dag. In 66% van de gevallen trad het epileptische insult op binnen vier dagen na vaccinatie en in 83% binnen acht dagen na vaccinatie. In 16% van de meldingen wordt beschreven dat er een toename van de aanvalsfrequentie was. Het grootste deel van de patiënten was ten tijde van melden bij Lareb hersteld of herstellende (77%). Dit kan

Patiëntkenmerken		Kenmerken bijwerking	
- Man	86 (49%)	Latentietijd* in dagen (n (%))	
- Vrouw	88 (51%)	- <1 dag	51 (29%)
Leeftijd in jaar (n (%))		- 1-4 dagen	64 (37%)
- 0-20	13 (8%)	- 5-8 dagen	30 (17%)
- 21-40	56 (32%)	- 9-12 dagen	7 (4%)
- 41-60	54 (31%)	- 13-16 dagen	7 (4%)
- 61-80	45 (26%)	- >17 dagen	13 (8%)
- >80	6 (3%)	- onbekend	2 (1%)
Aantal aanvalsvrije jaren (n (%))		Beloop ten tijde van melden (n (%))	
- Geen	35 (20%)	- Hersteld	82 (47%)
- <2 jaar	14 (8%)	- Herstellende	51 (29%)
- 2-5 jaar	11 (6%)	- Niet hersteld	24 (14%)
- 6-10 jaar	6 (3%)	- Fataal	3 (2%)
- >10 jaar	7 (4%)	- Onbekend	14 (8%)
- Onbekend	101 (58%)	Toename in aanvalsfrequentie** (n (%))	27 (16%)
Vaccin		Beschreven uitlokkende factoren	
Pfizer/BioNTech totaal (n (%))	120 (69%)	Koorts (n (%))	28 (16%)
- 1 ^e dosis	67 (56%)	Hormonale veranderingen (n (%))	6 (3,5%)
- 2 ^e dosis	42 (35%)	Andere uitlokkende factoren (n (%)):	
- 3 ^e dosis	11 (9%)	- Stress/spanning	10 (6%)
Moderna totaal (n (%))	23 (13%)	- Slaapgebrek	6 (3,5%)
- 1 ^e dosis	7 (30%)	- Medicatiegebruik/medicatie vergeten in te nemen	5 (3%)
- 2 ^e dosis	7 (30%)	- Infectie aanwezig	2 (1%)
- 3 ^e dosis	9 (39%)	- Overig	2 (1%)
AstraZeneca totaal (n (%))	27 (16%)	Geen uitlokkende factoren (n (%))	36 (21%)
- 1 ^e dosis	23 (85%)	Niet bekend (n (%))	88 (51%)
- 2 ^e dosis	4 (15%)		
Janssen totaal (n (%))	4 (2%)		
- 1 ^e dosis	4 (100%)		

Tabel 1. Overzichtstabel van de meldingen van epileptische insulden na coronavaccinatie bij patiënten met epilepsie. Weergegeven is het aantal meldingen per kenmerk. Eén melding kan meerdere kenmerken van uitlokkende factoren bevatten. *Latentietijd is de tijd tussen het geven van de vaccinatie en het optreden van de bijwerking.

betekenen dat het een eenmalig epileptisch insult was, waarvan de patiënt is hersteld, of dat de toename in aanvalsfrequentie weer terug is op het normale niveau van de patiënt. In drie meldingen was het verloop fataal. Eén van deze patiënten was na vijf aanvalsvrije jaren zijn medicatie aan het afbouwen ten tijde van de vaccinatie, waarna hij in de nacht een epileptisch insult kreeg wat resulteerde in verstikking in zijn kussen. In de andere twee casussen is het precieze verloop van de klachten, de reden van overlijden en mogelijk andere uitlokkende factoren die aanwezig waren onbekend. In alle drie de meldingen was de rol van het coronavaccin niet duidelijk.

In 16% van de meldingen hadden de patiënten ook last van koorts, wat een mogelijk uitlokkende factor kan zijn geweest. Eén van deze casussen betreft een 62-jarige vrouw met epilepsie waarvoor carbamazepine in gebruik is. Ze was al twintig jaar aanvalsvrij. Twaalf uur na haar eerste COVID-19 vaccinatie met het AstraZeneca vaccin ontwikkelde de patiënt reactogene bijwerkingen, waaronder koorts. De koorts hield twee dagen aan. Eén dag na vaccinatie kreeg zij last van absences. Er waren geen andere aanwijsbare uitlokkende factoren en de patiënt meldt dat de absences zijn veroorzaakt door de koorts. Naast koorts is er in de meldingen ook gekeken naar andere mogelijke uitlokkende factoren. In 3,5% van de meldingen werden ook hormonale veranderingen gemeld, voornamelijk menstruatiestoornissen. Tien procent van de patiënten meldden andere uitlokkende factoren, waaronder slaapgebrek, stress of spanning, een aanwezige infectie, gebruik van medicatie die epileptische insulten kan uitlokken of het vergeten medicatie in te nemen. In 51% van de meldingen staat niet in de melding beschreven of er nog andere uitlokkende factoren een rol kunnen hebben gespeeld in het krijgen van het insult. In 21% van de meldingen gaven de patiënten aan geen andere uitlokkende factor te hebben gehad die het insult getriggerd kan hebben. Eén van deze meldingen gaat over een 38-jarige vrouw met epilepsie, die al twintig jaar aanvalsvrij was. Eén uur na het toedienen van het coronavaccin van Pfizer kreeg zij een tonisch clonisch insult, waar ze niet zonder medicatie uitkwam. De volgende nacht heeft zij nogmaals een tonisch clonisch insult gehad. De melder beschrijft daarbij geen andere bijwerkingen zoals koorts, geen wijzigingen in haar anti-epileptica en geen andere uitlokkende factoren die de insulten kan hebben veroorzaakt.

Discussie

Er zijn in totaal 174 meldingen binnengekomen bij Lareb waarbij patiënten met epilepsie een insult kregen na COVID-19 vaccinatie. De meeste meldingen betroffen een insult na de Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccinatie, maar

deze werd veel ingezet in de vaccinatiecampagne. In 66% van de gevallen trad het insult op binnen vier dagen na COVID-19 vaccinatie. Het grootste deel van de patiënten (77%) was hersteld of herstellende ten tijde van het melden bij Lareb. Ook is er gekeken naar de aanwezigheid van andere uitlokkende factoren bij deze patiënten met epilepsie. In 16% van de meldingen was er sprake van koorts, in 3,5% was er sprake van een hormonale verandering, voornamelijk menstruatiestoornissen en 10% meldden een andere uitlokkende factor zoals stress, spanning of slaapgebrek. In 21% van de meldingen was er geen sprake van een andere bekende uitlokkende factor voor het krijgen van een insult.

In een cohort onderzoek naar patiënten met epilepsie is er gekeken naar de aanvalsfrequentie in de periode vóór en na de COVID-19 vaccinatie. De resultaten lieten zien dat 8% van de patiënten een toename had van de aanvalsfrequentie. De insulten ontstonden binnen zeven dagen en waren in geen gevallen geassocieerd met koorts of slaapgebrek. Ongecontroleerde epilepsie was in deze studie de meest predictieve factor voor het krijgen van een insult na COVID-19 vaccinatie (Romozzi et al., 2022). Daarnaast zijn er zijn verschillende *case-reports* en *case-series* gepubliceerd over patiënten met epilepsie die een insult kregen na COVID-19 vaccinatie. In deze *case-reports* worden vergelijkbare situaties beschreven. De insulten ontstaan binnen zeven dagen, maar vaak wat eerder. Daarnaast wordt er beschreven dat koorts een uitlokkende factor kan zijn, maar dat in lang niet alle gevallen er sprake is van koorts. In de studies worden insulten na COVID-19 vaccinatie beschreven zowel bij patiënten met ongecontroleerde epilepsie als bij patiënten die al jaren aanvalsvrij zijn.

Als mechanisme voor het ontstaan van een insult na vaccinatie wordt in de literatuur het meest gesproken over vaccinatie geïnduceerde koorts als trigger voor de insulten. De koorts kan zorgen voor een toename van de permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière, wat kan resulteren in het toelaten van onder andere cytokines in de hersenen. Deze cytokines zouden insulten kunnen veroorzaken (Assiri et al., 2022). Een ander mechanisme, voor wanneer er geen koorts optreedt na vaccinatie, is nog niet duidelijk.

Dit onderzoek heeft limitaties. Lareb is volledig afhankelijk van de informatie die wordt aangeleverd door de melders. Wanneer Lareb meer informatie nodig heeft met betrekking tot een melding kunnen er aanvullende vragen worden gesteld aan de melder. Echter, er komt niet altijd respons. Om deze reden is het niet altijd bekend of de patiënten al bekend waren met epilepsie of epileptische insulten, maar ontbreekt ook vaak informatie over het

type epilepsie dat de patiënt heeft, hoeveel insulpen ze voor de vaccinatie hadden en/of informatie over mogelijk andere aanwezige uitlokkende factoren. Hierdoor hebben we vaak geen beeld van de epilepsie van de patiënt vóór vaccinatie. Wanneer een melding zeer summier was en het niet duidelijk was of er überhaupt sprake is geweest van een epileptisch insult is deze melding niet meegenomen in deze analyse. Een andere limitatie is dat er vaak op casus niveau geen causaal verband aangetoond kon worden tussen het optreden van het insult en de vaccinatie.

Conclusie

Concluderend heeft Bijwerkingencentrum Lareb 174 meldingen ontvangen over patiënten met epilepsie die een insult kregen na COVID-19 vaccinatie. Er is onder andere gekeken naar mogelijk andere uitlokkende factoren, zoals koorts en stress en spanning. Opvallend is dat deze maar in een kleine groep patiënten gemeld waren en dat zelfs in 21% van de patiënten er geen andere aanwijsbare uitlokkende factoren gemeld waren. Daarnaast blijkt ook uit de resultaten dat de insulpen zowel optraden in patiënten met een aantal aanvalsvrije jaren, als in patiënten die al regelmatig insulpen hadden. Om meer duidelijk-

heid te krijgen over het causale verband tussen het optreden van insulpen en de COVID-19 vaccinatie is er verder onderzoek nodig, bijvoorbeeld in een patiëntencohort bij een volgende vaccinatiecampagne.

Referenties

- Assiri SA, Althagafi RMM, Alswat K, et al. (2022) Post COVID-19 Vaccination-Associated Neurological Complications. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 18:137-154. doi: 10.2147/NDT.S343438.
- Balamurugan E, Aggarwal M, Lamba A, et al. (2013) Perceived trigger factors of seizures in persons with epilepsy. *Seizure.* 22:743-747. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.05.018>.
- Massoud F, Ahmad SF, Hassan AM, et al. (2021) Safety and tolerability of the novel 2019 coronavirus disease (COVID-19) vaccines among people with epilepsy (PwE): A cross-sectional study. *Seizure.* 92:2-9. doi: 10.1016/j.seizure.2021.08.001.
- Romozzi M, Rollo E, Quintieri P, et al. (2022) Impact of COVID-19 vaccine on epilepsy in adult subjects: an Italian multicentric experience. *Neurol Sci.* 43(8):4627-4634. doi: 10.1007/s10072-022-06100-0.

Epilepsie

Periodiek voor professionals

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.

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

Hyponatriëmie onder invloed van carbamazepine en oxcarbazepine

Op 19 december 2022 vond in Utrecht de promotie plaats van Bianca Berghuis, op een proefschrift getiteld: Carbamazepine en Oxcarbazepine Induced Hyponatremia.¹

Carbamazepine (CBZ) en oxcarbazepine (OXC) horen, ook zestig jaar na de introductie, tot de meest voorgeschreven aanvalsmedicatie. Al in de eerste jaren werd bekend dat hyponatriëmie een veel voorkomende bijwerking was. Deze bijwerking treedt bij OXC zelfs vaker op (23-73%) dan bij CBZ (4-40%). CBZ en OXC geïnduceerde hyponatriëmie (COIH) is een relevant onderwerp voor onderzoek, want deze middelen worden wereldwijd zeer veel gebruikt, ondanks de komst van nieuwe middelen met een vergelijkbaar werkingsmechanisme. Door de vergrijzing is er een toename van incidentie van deze bijwerking. Veel vragen over COIH zijn onbeantwoord: wat zijn de oorzaken en risicofactoren, wat is het onderliggende mechanisme, en wat zijn de mogelijke genetische invloeden. Naast de wetenschappelijke studies is er in het proefschrift plaats voor praktische adviezen over het management, en er zijn illustratieve casussen opgenomen die diepgang geven aan de klinische aspecten van COIH.

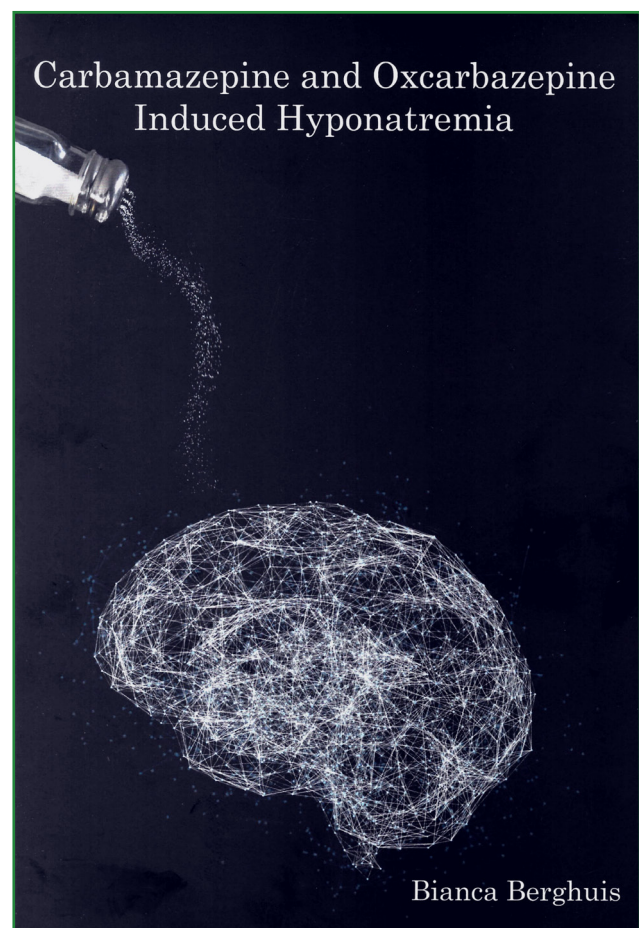
Het onderzoek

De onderzoeken in het proefschrift richten zich op de volgende vragen:

- 1 Bij COIH ontstaat de hyponatriëmie zeer geleidelijk, vaak ongemerkt voor de patiënt. Zijn er, behalve de afwijkende laboratoriumuitslagen, relevante klinische gevolgen?

In een grote farmacogenetische databank werden 1782 CBZ/OXC gebruikers geïdentificeerd, van wie meer dan de helft een hyponatriëmie had. Klinisch relevante bijwerkingen, zoals duizeligheid, vermoeidheid, instabiliteit en dubbelzien, kwamen voor bij 65% van mensen met

hyponatriëmie. Bij een ernstige hyponatriëmie ($\text{Na} < 128$ mmol/l) was dit 83%. Zonder hyponatriëmie had 21% bijwerkingen: dat betekent dat mensen met een hypona-



triëmie zeven keer meer kans hebben op bijwerkingen. Daarnaast wordt met een enkele casus geïllustreerd dat bij mensen met een milde hyponatriëmie zonder veel

¹ https://www.globalacademicpress.com/ebooks/bianca_berghuis/. Promotoren: prof. dr. D. Lindhout en prof. dr. J.W. Sander en copromotoren: dr. B.P.C. Koeleman en dr. G.J. de Haan.

klachten, een acute ontregeling dreigt wanneer een ander medicament wordt toegevoegd met invloed op deze as. Het pleit voor een actieve houding van de behandelaren in het opsporen en behandelen van COIH.

- 2 Hoe vaak komt COIH voor en welke patiëntgebonden factoren bepalen het risico?

Bij 26% van de CBZ gebruikers en bij 46% van de OXC gebruikers werd een hyponatriëmie gevonden. De belangrijkste risico verhogende factoren waren: een leeftijd boven 40 jaar; hoge bloedspiegels van CBZ of OXC; en het gelijktijdig gebruik van andere aanvalsmedicamenten. Vrouwelijke OXC-gebruikers hadden een hoger risico -op COIH dan mannen, bij CBZ was er geen significant verschil.

- 3 Zijn er genetische factoren aan te geven?

Met een genoom-brede associatie studie werden geen genetische risicofactoren voor hyponatriëmie gevonden onder CBZ/OXC gebruikers. Er werden evenmin associaties gevonden met polymorfismen in het *KCNJ1* gen, dat een rol speelt bij thiazide-geassocieerde hyponatriëmie.

Er zijn sterke aanwijzingen dat COIH multifactorieel bepaald is. Bijvoorbeeld, waar voorheen gedacht werd dat COIH vooral berustte op een inappropriate antidiuretisch hormoon secretie, blijkt uit dierexperimenteel onderzoek dat een directe stimulatie van de vasopressine 2 receptor en de aquaporine 2 expressie waarschijnlijk een belangrijkere rol speelt.

Praktische adviezen

Het proefschrift eindigt met een praktisch advies voor de praktijk (zie kader). Het betreft een advies over een optimale monitoring van het natrium gehalte bij de start en op gevorderde leeftijd, en behandeladvies bij een matige en een ernstige hyponatriëmie.

Conclusie

Dit proefschrift verdient een plaats in de boekenkast (of in de lijst met belangrijke linkjes) van iedere behandelaar van volwassenen met epilepsie. Het toont aan dat COIH vaak leeftijdgebonden is, en dat de klachten door het sluipend verloop kunnen worden gemaskeerd. Van de behandelaar is een actieve benadering vereist, natuurlijk ook vanwege invloed van CBZ en OXC op de minerale bothuishouding, en potentie van medicijninteracties.

Measure sodium levels

- At the start, after 1 month and after 3-6 months of CBZ or OXC use
- After dosage increase, alterations in co-medication or reports of AEs'
- In chronic CBZ users over 60 and OXC users over 40 years of age, once a year

Treatment

Sodium level 134-128 mMol/l

- 1 Fluid restriction (1,5 L/day)
- 2 Not resolved and AEs: decrease dose/substitute/ fluid restriction 1 L/day

Sodium level <128 mMol/l

- 1 Substitute ASM
- 2 Restriction of 1 L/day
- 3 Consult an internal medicine doctor

Praktische adviezen [ASM: anti-seizure medication; CBZ: carbamazepine; OXC: Oxcarbazepine; AEs: Adverse Effects].

Door: Rob Rouhl, secretaris*; Marian Majoie, voorzitter*, Nederlandse Liga tegen Epilepsie.

Nieuws vanuit het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie brengt haar leden en professionals werkzaam in het veld van de epilepsie, via een jaarlijkse nieuwsbrief op de hoogte van de lopende zaken op nationaal en internationaal niveau.

De Nederlandse Liga tegen Epilepsie (Liga) heeft tot doel verspreiding van kennis over epilepsie onder allen die daar belang bij hebben. Dat doet het bestuur bijvoorbeeld via het vakblad van de Liga ('Epilepsie, periodiek voor professionals'), maar ook via de liga-website en aparte mailings. Daarnaast zijn wij als Liga een vraagbaak voor de verschillende wetenschappelijke verenigingen en voor zorg- en overheidsinstanties in kwesties die de zorg voor mensen met epilepsie betreffen. Enkele voorbeelden hiervan zijn: activiteiten rondom de landelijke richtlijnen, vergoedingsaanvragen en plaatsbepaling van nieuwe behandelingen binnen de behandeling van mensen met epilepsie.

Wat heeft de Liga te bieden?

Vanuit de doelen 'verbetering van de kwaliteit van epilepsiezorg' en 'kennisbevordering onder professionals werkzaam binnen de epilepsiezorg' heeft de Liga een adviesfunctie voor zorgprofessionals, patiëntenverenigingen, wetenschappelijke verenigingen en overheidsinstanties. De Liga geeft ook invulling aan kennisdeling middels het vakblad *Epilepsie, periodiek voor professionals*. Hierin kunnen jonge onderzoekers zich profileren, wordt het wetenschappelijk epilepsie-onderzoek op een voor een breed publiek toegankelijke manier gepresenteerd, en is er aandacht voor kwaliteit van zorg. Dit blad wordt sinds eind 2021 via een Open Access platform aangeboden (zie: www.epilepsiejournal.nl). Verder zijn alle leden van de Liga automatisch lid van de *International League Against Epilepsy* (ILAE). Dit zorgt ervoor dat de leden aanspraak kunnen maken op korting op het inschrijfgeld van de internationale congressen die door de ILAE worden georganiseerd (www.ilae.org/congresses).

Financiering van de activiteiten van de Liga

De financieringsstructuur van de Liga is sinds 2022 geheel veranderd. Waar de Liga voorheen financiële ondersteuning ontving van EpilepsieNL, is deze ondersteuning nu geminimaliseerd. De contributies zijn nu de belangrijkste bron van inkomsten en deze moeten nu ook (aangevuld met sponsorgelden) de activiteiten van de Liga dekken. Voor 2022 is daarom ook de contributie (in een bijzondere ledenvergadering) vastgesteld op vijftig euro, met jaarlijkse indexering van het bedrag en automatische incasso. We roepen iedereen die dit leest dan ook op om, als u nog geen lid bent van de Liga, u alsnog aan te melden. Dat kan via de website: www.epilepsieliga.nl.

* Namens het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie: Charles Deckers (penningmeester), Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Joost Nicolai, Jeske Nelissen/Annette Hospes, Roland Thijs, Loretta van Iterson, Cecile Verdegaal.

Adviesaanvragen

Ook in 2022 zijn weer verschillende adviesvragen bij het bestuur van de Liga ingediend. Onderstaand treft u een verkort overzicht aan.

1 Adviesvraag vanuit de leden van de Liga leidend tot een verzoek tot een constructief overleg met het Ministerie van Justitie (reeds gestart in 2021)

Mensen met epilepsie worden standaard afgewezen bij sollicitaties bij de politie en/of bij aanmelding voor een opleiding bij de politieschool. Dit zonder nuancering ten aanzien van aanvalsfrequentie en individuele risico's van de persoon. Aangezien dit een onnodige stigmatisering van mensen met epilepsie betreft, zeker indien deze aanvalsvrij zijn, heeft het bestuur besloten om (ongevraagd) advies uit te brengen aan de minister van Justitie. De Minister van Justitie heeft inmiddels gereageerd, echter mét verwijzing naar onderzoeken betreffende risico's en rijgeschiktheid. Deze reactie is naar inzicht van het bestuur niet juist onderbouwd. Derhalve vraagt het bestuur tot een constructief overleg met het ministerie om onnodige stigmatisering van mensen met epilepsie te voorkomen.

2 Adviesvraag van het College ter beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en het Zorginstituut (ZI)

De adviesvraag betreft de plaatsbepaling van Epidyolex, dat na goedkeuring voor vergoeding in het basispakket is opgenomen. Bij dit advies heeft de Liga geadviseerd over de gebruikelijke setting waarin cannabidiol zal worden voorgeschreven (door een ervaren professional (kinderneuroloog of neuroloog, en bij vervolg ook AVG-arts) bij de syndromen van Dravet en Lennox-Gastaut. Cannabidiol wordt niet meer vergoed als er na zes maanden geen belangrijke verbetering heeft plaatsgevonden, zoals in aanvalsfrequentie.

3 Verzoek om bijdrage aan programma, Ministerie van VWS

Het actieprogramma Kansrijke Start heeft tot doel om preconceptuele gezondheid onder de aandacht te brengen en om professionals te ondersteunen om zonder terughoudendheid de vraag te laten stellen “wilt u het komende jaar zwanger worden”. Het Ligabestuur heeft Ilse Wegner en Mariëlle Vlooswijk bereid gevonden om deel te nemen aan dit actieprogramma.

4 Ongevraagd advies aan Ministerie van VWS

Aangezien er in 2022 medicatietekorten waren (bijvoorbeeld van Vigabatrine maar ook van Clobazam) heeft het bestuur het initiatief genomen om het ministerie te wijzen op het gevoerde beleid, en verzoek tot aanpassing van het beleid waarbij tekorten veel minder snel kunnen optreden. Deze brief is medeondertekend door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie, de Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie, EpilepsieNL, de TSC stichting en de stichting Wij zien je wel.

5 Adviesvraag van Nederlandse vereniging voor Neurologie

Iedere tien jaar wordt er een nieuwe Wet bijzondere medische verrichtingen (WBMV) regeling voor bijzondere neurochirurgie opgesteld, waaronder bijvoorbeeld ook epilepsiechirurgie en neuromodulatie vallen. De Liga heeft bij het advies hierover vooral het multidisciplinaire karakter van deze zorg benadrukt.

Nederlandse richtlijn Epilepsie

De vernieuwde richtlijn werd in 2022 opgenomen in de [Richtlijndatabase](#) en er werden wederom meerdere modules ge-update.

Bijeenkomst van de Sectie Wetenschappelijk Onderzoek van de Liga

In 2022 heeft er geen Midwinter Meeting van de SWO plaatsgevonden, deze is gepland in 2023.

Kennisagenda neurologie

Vanuit de commissie Zorgevaluatie van de Nederlandse vereniging voor Neurologie (NVN) is gewerkt aan een nieuwe kennisagenda voor neurologie. Het Liga-bestuur maakt zich hard voor het in de kennisagenda opnemen van kennishiaten binnen de epilepsie. Voor de agenda die in 2022 is opgesteld zijn er twee epilepsie-onderwerpen gekozen. Voor volgende versies van de kennisagenda zal het bestuur blijven streven naar een optimale vertegenwoordiging van het onderwerp epilepsie in de breedste zin.

Andere activiteiten

Nederlands netwerk epilepsie voor opleiding en wetenschap

De huidige website van de Liga heeft een frisse nieuwe uitstraling gekregen. Deze nieuwe website biedt ruimte om bijvoorbeeld lopend onderzoek in de spotlights te zetten. Tevens zullen actualiteiten getoond worden en is er mogelijkheid tot profilering van de subcommissies.

Binnen de opleidingen is er een start gemaakt met digitale scholing over epilepsie voor aijs/jonge medisch specialisten.

Nederlands Epilepsie Netwerk

Het Nederlands Epilepsie Netwerk is een lopende samenwerking die is opgezet om de zorg voor mensen met epilepsie te verbeteren en de samenwerking in Nederland tussen de ziekenhuizen en epilepsiecentra (SEIN/Kempnhaeghe) te vergroten. Dit houdt in dat er vanuit de epilepsiecentra specialisten (neurologen en/of verpleegkundig specialisten) aanwezig zijn in niet-academische ziekenhuizen om adviezen te geven over epilepsiediagnostiek en -behandeling. Hierbij is er ook gelegenheid voor on the spot nascholing bij casuïstiek. In 2022 zijn in de regio-Zuid digitale casusbesprekingen met ook mini-onderwijsmomenten gestart, aanmelding hiervoor is mogelijk via kwantenm@kempnhaeghe.nl.

International League Against Epilepsy

Epilepsie is op voorspraak van de ILAE opgenomen in de prioriteitenagenda van de WHO. Dit wordt beschreven in het *Intersectoral Global Action Plan on Epilepsy and Other Neurological Disorders*. Vanuit de ILAE volgen in 2023 handreikingen voor de betekenis hiervan voor zorg, onderwijs en onderzoek.

LIGA Expertise groep

Voor het geven van adviezen aan de diverse instanties en organisaties heeft het bestuur in 2022 een expertisegroep in het leven geroepen met experts uit diverse disciplines. Dit betreft momenteel neurologen, kinderneurologen en apothekers. Mocht een specifieke expertise ontbreken dan zal deze zeker ook buiten deze groep worden gezocht (www.epilepsieliga.nl/expertisegroep).

Nieuwsbrief commissie wetenschappelijk onderzoek van de NVN (commissie CWON)

Op voordracht van de Liga worden tweemaal per jaar drie wetenschappelijke onderzoeken in de spotlights gezet in de nieuwsbrief van de CWON. De volledige lijst met lopend wetenschappelijk onderzoek is op de Liga-website terug te vinden.

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

29 – 31 maart 2023

**International Congress on Structural Epilepsy
& Symptomatic Seizures**

Locatie: Göteborg, Zweden

Informatie: <http://www.stess2023.se/>

31 maart 2023

Update@Kempenhaeghe.nl – International Symposium

Locatie: Heeze

Informatie: https://www.kempenhaeghe-events.nl/?mc_cid=c82c66a7e6&mc_eid=6db39cd58d

26 – 29 april 2023

EPIPED Course: Treatment strategies in pediatric epilepsies

Locatie: Girona, Spanje

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

15 – 19 juni 2023

11th migration course on epileptology

Locatie: Belgrado, Servië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/11th-migration-course-on-epileptology>

20 – 24 juni 2023

15th European Paediatric Neurology Society Congress (EPNS)

Locatie: Praag, Tsjechië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/15th-european-paediatric-neurology-society-congress-epns>

17– 28 juli 2023

19th Advanced San Servolo Epilepsy Course

Locatie: San Servolo, Venetië, Italië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/19th-advanced-san-servolo-epilepsy-course>

19– 22 juli 2023

12th ILAE School for Neuropathology and Neuroimaging in Epilepsy (INES 2023)

Locatie: Campinas, Brazilië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/12th-ilae-school-for-neuropathology-and-neuroimaging-in-epilepsy-ines-2023>

24 – 26 augustus 2023

13th ILAE School for Neuropathology and Epilepsy Surgery

Locatie: Wenen, Oostenrijk

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/13th-ilae-school-for-neuropathology-and-epilepsy-surgery>

28 augustus – 1 september 2023

XVII Workshop on Neurobiology of Epilepsy (WONOEP 2023)

Locatie: Kildare, Ierland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/xvii-workshop-on-neurobiology-of-epilepsy-wonoep-2023>

2 – 6 september 2023

35th International Epilepsy Congress

Locatie: Dublin, Ierland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/35th-international-epilepsy-congress>

1 – 5 december 2023

AES Annual Meeting 2023

Locatie: Florida, VS

Informatie: <https://www.aesnet.org/AES-annual-meeting/general-information/future-meetings>

3 – 8 maart 2024

4th ILAE School on Neuropsychology in Epilepsy

Locatie: Lyon, Frankrijk

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/4th-ilae-school-on-neuropsychology-in-epilepsy>

7 – 11 september 2024

15th European Epilepsy Congress

Locatie: Rome, Italië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/15th-european-epilepsy-congress>

6 – 10 december 2024

American Epilepsy Society meeting

Locatie: Los Angeles, CA, VS

Informatie: <https://www.aesnet.org/AES-annual-meeting/general-information/future-meetings>

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

LivaNova
Health innovation that matters

ucb Inspired by patients.
Driven by science.

Jazz Pharmaceuticals.

Angelini
Pharma

Eisai

Epilepsi NL