

dere contactpunt). Bij de meerderheid van de patiënten leidde dit tot vermindering of verdwijnen van de bijwerkingen, maar niet bij alle patiënten. Uiteindelijk werd als gevolg van de bijwerkingen bij drie patiënten de behandeling met DBS gestaakt.

Tot slot

DBS bij epilepsie is een van de nieuwe mogelijke behandelmethoden. Er dient echter meer, en met name meer systematisch, onderzoek gedaan te worden naar (mogelijke) bijwerkingen. Een systematische rapportage en follow-up van alle met DBS behandelde patiënten in Nederland zal een eerste stap in de goede richting zijn¹.

Referenties

Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C, Hodaie M, Sarkissian S, Lozano AM, Wennberg RA (2006) Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology*, 66(10), 1571-1573.
Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R et

al. (2010) Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51(5), 899-908.
Graves NM, Fisher RS (2005) Neurostimulation for epilepsy, including a pilot study of anterior nucleus stimulation. *Clin Neurosurg*, 52, 127-134.
Osorio I, Overman J, Giftakis J, Wilkinson SB (2007) High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. *Epilepsia*, 48(8), 1561-1571.
Rouhl, RPW, Wagner GL, Temel Y (2014) Diepe hersenstimulatie bij epilepsie. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 12(4), 18-21.
Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM et al., Sante Study Group (2015) Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*, 84(10), 1017-1025.
Voges BR, Schmitt FC, Hamel W, House PM, Kluge C, Moll CK, Stodieck SR (2015) Deep brain stimulation of anterior nucleus thalami disrupts sleep in epilepsy patients. *Epilepsia*, 56(8), e99-e103.

¹Epilepsiebehandelaars in Nederland die DBS aanbieden vormen samen de Nederlandse Werkgroep voor DBS bij epilepsie. In deze werkgroep kan zo kennis en expertise, ook over bijwerkingen, worden gedeeld.

Door: Martin Boer (boer@epilepsiefonds.nl), Epilepsiefonds, Houten.

Wat levert epilepsieonderzoek op: resultaten en verwachtingen

In 2018 bestaat het Epilepsiefonds 125 jaar. Op 1 november 2018 heeft de Commissaris van de Koning in het kader van dit jubileum het predicaat 'Koninklijk' aan het fonds uitgereikt. In het maartnummer van *Epilepsie* is ingegaan op de vroege geschiedenis van het fonds. De inkomsten werden aanvankelijk gebruikt om een deel van de verpleegkosten te betalen van mensen met epilepsie die in Meer en Bosch (nu SEIN Heemstede) waren opgenomen. Sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw financiert het Epilepsiefonds wetenschappelijk onderzoek, hetgeen in het licht van het 125-jarig bestaan een vrij nieuwe activiteit is.

Inmiddels is er € 22 miljoen aan onderzoek besteed en zijn 170 studies uitgevoerd. Omdat het Epilepsiefonds ook samenwerkt met andere financiers is het werkelijk beste bedrag hoger: het zal rond de € 30 miljoen liggen. De kosten van de leerstoelen die zijn opgericht, zijn daar niet in meegenomen.

Het Epilepsiefonds laat zich bij de keuze van de te subsidiëren onderzoeken adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR beoordeelt onderzoeken onder

meer op relevantie voor de patiënt en haalbaarheid. Het oordeel van externe referenten en een panel van ervaringsdeskundigen maakt onderdeel uit van de selectieprocedure. Alleen epilepsieonderzoek dat een positief oordeel krijgt van de Wetenschappelijke Adviesraad wordt door het fonds gesubsidieerd.

Wat heeft het wetenschappelijk onderzoek opgeleverd voor mensen met epilepsie? In deze bijdrage wil ik op die vraag ingaan. Ik heb daartoe advies gevraagd aan prof. dr.

Oebo Brouwer, voormalig voorzitter van de Wetenschappelijke Adviesraad van het Epilepsiefonds en prof. dr. Fernando Lopes da Silva, die een breed tijdvak aan epilepsieonderzoek kan overzien.

Epilepsiechirurgie

Een operatie is de enige behandeloptie die op dit moment zicht op genezing biedt. Een operatie is niet voor iedereen, maar wel voor steeds meer patiënten een optie. Op dit vlak zijn grote vorderingen gemaakt. De weg naar een operatie is verkort en de resultaten zijn sterk verbeterd, waardoor epilepsiechirurgie steeds vaker een behandeloptie is geworden waar vooral kinderen van profiteren. Inmiddels worden jaarlijks 65 kinderen geopereerd. Het Epilepsiefonds heeft onder andere subsidies verleend aan onderzoek om het traject naar een operatie te verkorten, aan onderzoek om het hersengebied dat verwijderd moet worden teneinde aanvalsvrijheid te bereiken beter in kaart te brengen en aan fundamenteel onderzoek naar het hersenweefsel van geopereerde patiënten om basale mechanismen van het ontstaan en verloop van epilepsie te achterhalen.

Verloop van kinderepilepsie

Het Zuid-Hollands Kinderepilepsieonderzoek, dat eind jaren negentig werd afgerond, leverde belangrijke inzichten op over het verloop van verschillende vormen van epilepsie en epilepsiesyndromen bij kinderen. In dit onderzoek werd ook aandacht besteed aan de vraag wanneer kinderen te behandelen met anti-epileptica en wanneer met anti-epileptica kan worden gestopt.

Geneesmiddelonderzoek

Geneesmiddelonderzoek heeft geleid tot een beter begrip van de wijze waarop medicijnen werken. Er is met name onderzoek gefinancierd naar indicaties die niet interessant zijn voor de farmaceutische industrie, bijvoorbeeld omdat het om relatief kleine patiëntengroepen gaat of om middelen waarop het patent verlopen is. Dit heeft onder meer geleid tot het beschikbaar komen van midazolam als nieuw en gemakkelijker toepasbaar middel om aanvallen te couperen. Er is inmiddels een bedrijf dat midazolam in productie gaat nemen. Zo is ook de stof rapamycine onderzocht die mogelijk een nieuw aangrijpingspunt biedt voor de behandeling van epilepsie en clobazam bij de behandeling van ESES.

Diagnostiek

Er zijn verbeteringen in diagnostiek gerealiseerd, zoals MRI en recent ook functionele MRI (fMRI). Door de combinatie van beeldvormende technieken kan er eerder een diagnose worden gesteld en dus ook eerder worden behandeld. Het blijft ontzettend moeilijk om door de schedel heen te kijken, maar er worden nog steeds nieuwe methoden ontwik-

keld. Boeiend is dat deze technieken nu ook als behandeloptie worden onderzocht, zoals het EEG.

Cognitie

Er is meer kennis gekomen over de invloed van epilepsie en anti-epileptica op cognitie en het ontstaan en voorkomen van leerproblemen. Zowel het verloop van de epilepsie als het gebruik van anti-epileptica hebben invloed. De zoektocht naar de cognitieve aspecten van epilepsie heeft ook inzichten opgeleverd over de wijze waarop de hersenen als netwerk functioneren en waarom de hersenen als gevolg van epileptische aanvallen soms niet meer functioneren.

Fundamenteel onderzoek

Er is meer bekend over de vraag waarom 30% van de patiënten niet reageert op behandeling. Fundamenteel onderzoek heeft veel kennis opgeleverd over de onderliggende mechanismen. Er wordt steeds meer duidelijk over de rol die specifieke stoffen spelen bij de epileptogenese en het ontstaan van aanvallen en over de rol hierbij van ontstekingsprocessen.

Optimaliseren van therapie

Het is nog steeds zo dat ondanks alle nieuwe anti-epileptica die vanaf de jaren negentig van de vorige eeuw beschikbaar zijn gekomen, het percentage mensen dat met medicijnen aanvalsvrij wordt niet boven de 70% komt. We weten wel beter hoe de bestaande middelen zo optimaal mogelijk ingezet kunnen worden. Zo kan er per patiënt worden afgestemd wat een goede balans is tussen effectiviteit en bijwerkingen van de medicatie.

Europees Register Epilepsie en Zwangerschap

Dankzij het Europees Register Epilepsie en Zwangerschap (EURAP) zijn de risico's van anti-epileptica voor zwangere vrouwen in kaart gebracht. Dit heeft geleid tot betere adviezen over welke medicijnen tijdens de zwangerschap wel en niet gebruikt kunnen worden. Het register is enkele jaren geleden overgenomen door het bureau LAREB en vrouwen met epilepsie die zwanger zijn kunnen zich nog steeds aanmelden.

SUDEP

Er zijn aanknopingspunten gevonden voor het ontstaan van SUDEP en er is beter in kaart gebracht welke mensen met epilepsie een verhoogd risico hebben op vroegtijdig overlijden. Daarnaast is door een groot epilepsieconsortium aanvalsdetectieapparatuur ontwikkeld die met meer precisie nachtelijke aanvallen detecteert. Nachtelijke aanvallen zijn een risicofactor voor SUDEP. De NightWatch, het detectieapparaat dat door het consortium samen met een bedrijf is ontwikkeld, is inmiddels op de markt gebracht.

Hersennetwerken

Het is waarschijnlijk nog te vroeg om al van resultaten te kunnen spreken, maar er zijn meerdere onderzoeksgroepen bezig te ontdekken hoe de hersenen als netwerk functioneren, hoe epilepsie daar invloed op heeft en hoe dat netwerk op zijn beurt weer invloed uitoefent op de epilepsie. Dit wordt een spannende ontwikkeling voor de komende jaren. Veel van het onderzoek is gericht op verbetering van diagnostiek en daarmee op een zo vroeg mogelijke en snellere behandeling. Voor de komende jaren zullen de volgende onderzoeksgebieden belangrijk zijn: neuromodulatie, epilepsiechirurgie, aanvalsdetectie, het voorkomen van SUDEP, hersennetwerken. De techniek om uit bloed- of huidcellen neuronen op te kweken heeft al veel aandacht in de media gekregen, maar zal ook in de onderzoeksweld de nodige doorbraken leveren. Ook verwacht ik veel van onderzoek naar het immuunsysteem in relatie tot epilepsie.

De Richtlijn Epilepsie

Door de introductie van de *evidence-based* richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie is de zorg voor epilepsie over de gehele linie verbeterd. Op het moment is de epilepsierichtlijn een voorbeeld voor het hele zorgveld, het is een prachtige *web-based* toepassing die toegankelijk is voor iedereen. De richtlijn bevat een schat aan actuele kennis die jaarlijks up-to-date gehouden wordt. Het Epilepsiefonds ondersteunt deze ontwikkeling met de inzet van een van onze medewerkers.

Epilepsiefonds als speler in het veld

De hier genoemde onderzoeken zijn niet exclusief maar wel mede dankzij het Epilepsiefonds uitgevoerd. In het onderzoeksveld is het Epilepsiefonds de enige organisatie die structureel bijdraagt aan epilepsieonderzoek. Naast onderzoeksprojecten heeft het Epilepsiefonds geïnvesteerd in het instellen en in stand houden van leerstoelen met ook weer als doel de onderzoeks-infrastructuur te versterken. De leerstoel van Prof. dr. Bert Aldenkamp is de langst lopende leerstoel (ingesteld in 2001). Die leerstoel heeft veel gebracht op het gebied van cognitie en heeft ook veel betekend voor de samenwerking tussen Kempenhaeghe en het MUMC+. De leerstoel van prof. dr. Eleonora Aronica heeft meer inzicht in de ontstaansmechanismen van epilepsie gebracht.

Alle bereikte resultaten zijn *work in progress*. Nergens kunnen we zeggen dat we er al zijn, maar we zijn op weg en hebben goede resultaten geboekt. Er moet nog veel gebeuren en er zal nog veel geld voor onderzoek nodig zijn. Dat kan het Epilepsiefonds zeker niet alleen en daarom is in de laatste jaren ook samenwerking gezocht en gevonden met andere onderzoeksfinanciers zoals ZonMw en de top-

sector Life Sciences & Health (HealthHolland). Dat heeft geleid tot gezamenlijke programma's en projecten. Daardoor komt er meer geld voor epilepsieonderzoek beschikbaar. In projecten met HealthHolland wordt ook samengewerkt met het bedrijfsleven. In de regio Eindhoven zien we dat Philips samenwerkt met de Technische Universiteit Eindhoven (TU/e) en Kempenhaeghe op het onderwerp neuromodulatie. Samenwerking met het bedrijfsleven betekent sneller zicht op producten voor mensen met epilepsie.

Het Epilepsiefonds heeft geen speerpunten voor epilepsieonderzoek omdat dat te beperkend zou werken en ook de samenwerking met andere onderzoeksfinanciers bemoeilijkt. Het Epilepsiefonds investeert wel in onderzoeks-infrastructuur. Zo is er in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) een veel bredere basis voor epilepsieonderzoek gekomen; het UMCU heeft kinderepilepsie als speerpunt gekozen. Ook de samenwerking tussen Kempenhaeghe en het MUMC+ in het Academisch Centrum voor Epileptologie (ACE) heeft ertoe geleid dat epilepsie bij het MUMC+ een onderzoeks-speerpunt is.

Een ontwikkeling die nog niet is genoemd maar zeker voor de komende jaren veelbelovend is, is de interactie tussen de traditionele onderzoeksgroepen die zich met epilepsieonderzoek bezighouden en fundamenteel wetenschappelijk onderzoekers, zoals (bio)chemici, technici, wiskundigen en mensen uit het bedrijfsleven. SEIN heeft een nauwe samenwerking met het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) op het gebied van paroxysmale aandoeningen: epilepsie, migraine, syncope en slaap. Het UMCU werkt samen met de TU Twente, Kempenhaeghe werkt samen met de TU/e, het VU Medisch Centrum en de TU Delft. Ik geloof dat dit soort samenwerkingen heel vruchtbaar gaan zijn. Er gebeurt heel veel op het gebied van techniek en er zijn veel technici die dit graag vertaald zien in producten voor patiënten. Deze samenwerkingen kunnen daarbij een grote rol spelen.

Tot slot

Zoals hierboven al gezegd, is er veel bereikt in de afgelopen jaren, maar er moet ook nog veel gebeuren. Helaas kunnen we niet zeggen dat als er een groot geldbedrag beschikbaar komt, epilepsie binnen een bepaalde tijd zal zijn opgelost. Er moet nog veel worden ontdekt en geleerd. Geld voor onderzoek is daarbij van groot belang. Het Epilepsiefonds draagt daarin bij en zal dit blijven doen, samen met bekende en nieuwe partners. We leven in een tijd waarin veel mogelijk is. Samen met andere partijen kunnen we met epilepsieonderzoekers nu grote stappen zetten om genezing en preventie dichterbij te brengen.