

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Themanummer: Kind en epilepsie

- De zorg voor kinderen met epilepsie** | 3
Oebo Brouwer
- Anti-aanvalsbehandelingen bij kinderen: nieuw en hip, ook nuttig?** | 4
Boudewijn Gunning
- De pluripotente stamceltechniek: de mogelijkheid om patiënt-eigen neuronen te bestuderen in het lab** | 6
Eline van Hugte, Judith Verhoeven, Jurgen Schelhaas, Jason Keller, Elly Lewerissa, Hans van Bokhoven, Nael Nadif Kasri, Marian Majoie
- Dravetsyndroom: cardiale comorbiditeit en plotse dood** | 9
Roland Thijs
- Epilepsie met myoclonisch-atone aanvallen of het syndroom van Doose** | 11
Christoph Dietze en Eveline Hagebeuk
- Voor absence-epilepsie karakteristieke piekgolfontladingen: van focaal naar gegeneraliseerd** | 15
Pauly Ossenblok, Gilles van Luijtelaar, Hans Stroink, Albert Colon
- Anti-NMDAR encefalitis als oorzaak van epilepsie bij een zesjarige jongen** | 20
Yvette Crijnen, Marienke de Bruijn, Juna de Vries, Frédérique van Berkestijn, Maarten Titulaer
- Genetische diagnostiek bij epilepsie** | 23
Eva Brilstra
- Epigenetica: een epileptogenetisch mechanisme na febrile convulsies?** | 26
Zora Gorissen, Laurence de Nijs, Kim Rijkers, Olaf Schijns, Jim Dings, Kris Choe, Bart Rutten, Daniël van den Hove, Govert Hoogland
- Ambulant onderwijskundige begeleiding van kinderen met epilepsie** | 29
Loretta van Iterson en Marian Fenenga
- Transitiezorg bij patiënten met een verstandelijke beperking en epilepsie** | 33
Agnies van Eeghen en Marlies Valstar
- Ingezonden bericht: aanvullende tekst op bijdrage 'Bloedvaten en epilepsie'** | 37
Robrecht Raedt en Erwin van Vliet
- Agenda** | 40

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

Netwerk

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

Maar het Liga-lidmaatschap biedt meer:

- het vakblad 'Epilepsie'
- korting op toegang Nationaal Epilepsie Symposium
- korting op diverse internationale vakbladen

Alle informatie over de Liga, het lidmaatschap en aanmelden als lid vindt u op www.epilepsieliga.nl.

Kennis

Colofon

'Epilepsie' is een uitgave van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Nederlandse afdeling van de International League Against Epilepsy.

Redactie:

Pauly Ossenblok, hoofdredacteur
Gerrit-Jan de Haan
Loretta van Iterson
Govert Hoogland
Marian Majoie
Patricia Pennink, bladmanager

Redactieraad:

Lydia van den Berg, Eva Brilstra, Dederieke Festen, Nico Jansen, Daphne Konz, Richard Lazeron, Bea Martens, Jolanda van Omme-van Laarhoven, Vincent Roelfsema, Sandra van der Salm, Jurgen Schelhaas

Aan dit nummer werkten verder mee:

Frédérique van Berkestijn, Hans van Bokhoven, Oebo Brouwer, Marienke de Bruijn, Kris Choe, Albert Colon, Yvette Crijnen, Christoph Dietze, Jim Dings, Agnies van Eeghen, Marian Fenenga, Zora Gorissen, Boudewijn Gunning, Eveline Hagebeuk, Daniël van den Hove, Eline van Hugte, Nael Nadif Kasri, Jason Keller, Elly Lewerissa, Gilles van Luijtelar, Laurence de Nijs, Robrecht Raedt, Bart Rutten, Kim Rijkers, Olaf Schijns, Hans Stroink, Maarten Titulaer, Roland Thijs, Marlies Valstar, Judith Verhoeven, Erwin van Vliet, Juna de Vries

Bladmanagement:

Epilepsiefonds, Houten

Lay-out:

studio dop, Utrecht

Lithografie en drukwerk:

MullerVisual Communication, Amsterdam

'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar en wordt toegezonden aan iedereen die lid is van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Jaarlijks komt er een speciaal nummer uit, dat tevens wordt toegezonden aan neurologen (i.o.) in Nederland. Het lidmaatschap van de Liga kost € 25,- per jaar. Voor een student of AIOS is dit € 12,50.

Wilt u reageren op de inhoud van dit blad? Laat dit dan binnen één maand na verschijning weten aan het redactiesecretariaat. Ingezonden kopij wordt door derden beoordeeld en door de kernredactie, die zich het recht voorbehoudt om kopij te weigeren of in te korten.

Indien u meer informatie wenst kunt u rechtstreeks contact opnemen met de auteur of met het redactiesecretariaat.

Redactiesecretariaat:

Nederlandse Liga tegen Epilepsie
Postbus 270, 3990 GB Houten
Telefoon 030 634 40 63
E-mail info@epilepsieliga.nl
www.epilepsieliga.nl

De redactie is niet verantwoordelijk voor de inhoud van bijdragen die onder auteursnaam zijn opgenomen.

Niets uit deze uitgave mag zonder voorafgaande, schriftelijke toestemming van de uitgever worden overgenomen of vermenigvuldigd.

Van de redactie

Kinderen met epilepsie, dat is het thema van dit speciale nummer van 'Epilepsie'. Een blik op de inhoudsopgave leert ons dat er vooral aandacht is voor de ernstige epilepsiebeelden die bij kinderen voor kunnen komen. De diagnostiek hiervan is ingewikkeld en vereist inzet, inventiviteit en een hoge mate aan kennis van professionals, zoals blijkt uit de verschillende bijdragen in dit nummer. Verder ligt de nadruk op de medicamenteuze behandeling van kinderepilepsieën. Aan bod komen beproefde oplossingen met bestaande anti-epileptische medicatie, maar ook de ontwikkeling van innovatieve stamceltechnieken gericht op patient-specifieke oplossingen. De teneur van dit speciale nummer van 'Epilepsie' is dat het niet alleen voor de zorg, maar ook voor de diagnostiek en behandeling van kinderen met gecompliceerde epilepsiebeelden steeds belangrijker is om samen te werken in multidisciplinaire netwerken. Hebt u een mening over dit alles, laat dit dan weten aan de redactie.

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

De zorg voor kinderen met epilepsie

Dit themanummer laat zien dat we best trots mogen zijn op het onderzoek dat in Nederland plaatsvindt op het gebied van epilepsie bij kinderen. Dat onderzoek heeft zich in de afgelopen tien jaar met name geconcentreerd in samenwerkingsverbanden van de beide epilepsiecentra met enkele universitair medische centra. De vraag is of de zorg die we in ons land aan kinderen met epilepsie bieden, daarmee gelijke tred houdt.

In Nederland worden kinderen met mogelijke epileptische aanvallen voor het merendeel naar de regionale kinderarts verwezen. De rol van de neuroloog in datzelfde ziekenhuis beperkt zich over het algemeen tot de beoordeling van het EEG. Een gezamenlijk spreekuur van kinderarts en neuroloog is door de huidige DBC (diagnose-behandelcombinatie)-structuur niet haalbaar. Bij twijfel over de diagnose of onvoldoende effectiviteit van een eerste ingezet anti-epilepticum vindt verwijzing plaats naar een kinderneuroloog in een universitair medisch centrum. Een deel van de kinderen komt daarna terecht bij de kinderneuroloog in een epilepsiecentrum. Het hoeft geen betoog dat een dergelijk soms langdurig traject met diverse behandelaars in verschillende ziekenhuizen onwenselijk is. Afgezien van de kwaliteit van de zorg voor kinderen met epilepsie kunnen er ook kritische kanttekeningen geplaatst worden. Die kanttekeningen hebben deels betrekking op de lange tijd die soms verloopt alvorens het kind met epilepsie de dokter met voldoende kennis van zaken bereikt. Daarnaast blijkt dat ouders vaak onvoldoende steun ondervinden bij het organiseren van adequate psychosociale zorg en schoolvoorzieningen.

De vraag is op welke manier we de zorg zo kunnen organiseren dat in een vroeg stadium de voor het kind beste noodzakelijke expertise betreffende diagnostiek en behandeling beschikbaar is en tevens adequaat wordt ingespeeld op vragen van ouders hoe om te gaan met een kind met epilepsie, welke veiligheidsmaatregelen nodig en zinvol zijn en hoe de emotionele en cognitieve ontwikkeling gemonitord en gestimuleerd kunnen worden. Daarnaast wordt verwacht dat dit op een kosteneffectieve wijze gebeurt en zo dicht mogelijk bij de woonplaats van de patiënt. Om dit te bereiken is in 2012 in het Martini

Ziekenhuis in Groningen door kinderneuroloog Nynke Doornebal in samenwerking met de afdeling kinderneurologie van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) gestart met een aanvalspolikliniek voor kinderen uit Noord-Nederland (Roelfsema et al., *Epilepsie, Periodiek voor professionals*, jaargang 17, nummer 2, juni 2019). Huisartsen en kinderartsen in heel Noord-Nederland kunnen kinderen verwijzen met aanvallen waarvan de origine niet duidelijk is of waarvan een epileptische genese wordt vermoed maar de aanvalsclassificatie problemen oplevert. Tijdens deze polikliniek worden de kinderen gezien en wordt aansluitend een EEG gemaakt. Na een daarop volgend multidisciplinair overleg worden de bevindingen en een vervolgplan met de ouders besproken. Aanvankelijk waren bij dit multidisciplinair overleg naast de kinderneuroloog en klinisch neurofysioloog ook een klinisch geneticus en epilepsieconsulent aanwezig. In de loop der jaren werden daar ook een kinderneuropsycholoog en een kinderneuroloog van SEIN bij betrokken. Deze aanvalspolikliniek blijkt niet alleen zeer effectief en patiëntvriendelijk, maar brengt ook de professionals, die verantwoordelijk zijn voor de epilepsiezorg in de regio, bij elkaar voor uitwisseling van gedachten.

Onlangs heeft minister Bruins (Minister voor Medische Zorg en Sport) zijn visie op het medisch zorglandschap uiteengezet. Hij benadrukte daarbij dat door maatschappelijke veranderingen een andere organisatie van de zorg wordt gevraagd, waarin multidisciplinaire samenwerking en samenwerking in netwerken steeds belangrijker worden. Laten wij deze handschoen oppakken en met elkaar kijken op welke manier we gezamenlijk de zorg voor kinderen met epilepsie ook toekomstbestendig kunnen maken.

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

Anti-aanvalsbehandelingen bij kinderen: nieuw en hip, ook nuttig?

Het is beter om het over anti-aanvalsmedicatie te hebben dan over anti-epileptica, omdat de medicijnen die epileptische aanvallen bestrijden de onderliggende aandoening niet genezen. Nieuwe behandelingen zijn vaak populair, maar niet alles wat door een registratieonderzoek komt, verdient ook een plaats in de behandeling. In deze bijdrage worden drie nieuwe anti-aanvalsbehandelingen besproken en hun plaats in de behandelalgoritmes.

Behandeling van focale aanvallen

Focale aanvallen bij kinderen worden behandeld met eerste keus medicijnen als lamotrigine, levetiracetam, carbamazepine (CBZ) en anderen. Na twee middelen lang genoeg en voldoende gedoseerd te hebben toegepast, wordt zo nodig de optie epilepsiechirurgie bezien. Het komt vaak voor dat we bij kinderen starten met CBZ. Maar op den duur kan dit osteoporose geven met een verhoogde kans op botbreuken (Suljic et al., 2018). Lacosamide (LCM) is net als CBZ een natriumkanalblokker. In een gerandomiseerde, dubbelblinde, *non-inferiority trial* toonden Baulac et al. (2017) aan dat met LCM een even hoog percentage volwassenen met een nieuw gediagnostiseerde epilepsie aanvalsvrij raakt als met CBZ. Onlangs toonden Farkas et al. (2019) in een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde *add-on trial* bij kinderen met refractaire focale aanvallen de meerwaarde in aanvalsreductie aan van LCM boven placebo. Vergeleken met placebo gaf LCM vaker sufheid en duizeligheid. Doordat LCM geen inductie of remming geeft van cytochroom P450 enzymen, veroorzaakt LCM geen osteoporose. LCM, lamotrigine, levetiracetam of oxcarbazepine hebben daarom de voorkeur bij het behandelen van een kind met focale aanvallen.

Behandeling van juveniele myoclonus epilepsie

Valproïnezuur, topiramaat en perampanel (PMP) worden bij voorkeur niet ingezet bij jonge vrouwen met juveniele myoclonus epilepsie (JME) omdat deze middelen met een zwangerschap een verhoogd risico geven op aangeboren afwijkingen. Voor valproïnezuur en topiramaat is dat risico bij mensen aangetoond, voor PMP is dat voor mensen nog niet bekend, maar er is indicatie van teratogeniteit bij ratenonderzoek (Serafini et al., 2019). Hierdoor is het aantal behandelmogelijkheden bij jonge vrouwen met JME beperkt en lukt het vaak niet om met name generaliseerde

tonisch-clonische aanvallen onder controle te krijgen. Brodie (2016) adviseert om bij vrouwen met JME eerst een poging te doen met levetiracetam en dan met lamotrigine. Mocht levetiracetam niet worden verdragen, dan heeft het op basis van de retrospectieve cohortstudie van Strzelczyk et al. (2018) zin om *off label* een poging te doen met brivaracetam. Als er nog steeds sprake is van geregeld tonisch-clonische aanvallen zonder uitlokkend moment (zoals slaapgebrek of het vergeten van medicatie), dan zijn *modified Atkins* dieet, acetazolamide, nervus vagus stimulatie, valproïnezuur, topiramaat en PMP de volgende behandelopties. Mocht voor PMP worden gekozen, dan is de vraag of effectiviteit en veiligheid voldoende zijn onderzocht bij adolescenten met JME. In de registratietrial had PMP, vergeleken met placebo, effect op tonisch-clonische aanvallen maar niet op myoclonieën en absences (French et al., 2015). Op basis van een retrospectief dossieronderzoek is echter onlangs aangetoond (Villanueva et al., 2015) dat PMP dit effect wel heeft. Het ging om adolescenten en volwassenen die onvoldoende baat hadden gevonden bij andere in aanmerking komende anti-epileptica. PMP werd toegevoegd. Na één jaar gebruikte 83% nog steeds PMP en was van de oorspronkelijke groep 59% aanvalsvrij voor tonisch-clonische aanvallen, myoclonieën en absences. Bijwerkingen bestonden uit slaperigheid, duizeligheid en bij 28% prikkelbaarheid.

De conclusie is dat PMP bij jonge vrouwen met JME een optie kan zijn wanneer de behandelingen met minder kans op bijwerkingen zonder succes waren. Een bijwerking van PMP is prikkelbaarheid. Over PMP in de zwangerschap is onvoldoende bekend; een zwangerschap moet dus worden ontraden.

Cannabidiol bij Dravet- en Lennox-Gastautsyndroom

Cannabis bevat tetrahydrocannabinol (THC) en cannabi-

diol (CBD). THC is psychoactief. Cannabis met een hoog THC-gehalte en relatief laag CBD-gehalte lijkt de kans op een psychotische reactie te vergroten. CBD mist het psychoactieve effect van THC en heeft anti psychotische eigenschappen. Het effect van CBD bij epilepsie komt enerzijds tot stand door neuronale effecten: op ionkanalen, op neuronale receptoren en beïnvloeding van de reuptake in neuronen. Anderzijds worden de leverenzymen beïnvloed, waardoor het andere medicatie potentieert (met name clobazam).

De onderzoeken naar de effectiviteit en veiligheid van CBD bij kinderen met epilepsie zijn verricht met het uit Engeland afkomstige, onlangs op de Europese markt toegelaten CBD-GW¹.

Wereldwijd hebben 318 kinderen met Dravet-syndroom (DS) in de leeftijd van twee tot achttien jaar en 396 patiënten met Lennox Gastaut-syndroom (LGS) in de leeftijd van twee tot vijftig jaar deelgenomen aan placebogecontroleerde trials met CBD-GW waarin de behandeling veertien weken duurde. Er is een open label vervolg geweest van één jaar. De bevindingen van de trials waar SEIN Zwolle met 32 patiënten aan heeft deelgenomen, zijn door Devinsky en door Thiele et al. (2017-2019) gepubliceerd en zullen dit jaar worden gepresenteerd op de American Epilepsy Society Meeting. Bij SEIN Zwolle gebruiken op dit moment dertien kinderen, na deelname aan bovengenoemde trials en met toestemming van de Inspectie, CBD-GW.

De bijwerkingen van CBD-GW die in de trials het vaakst voorkwamen waren sufheid, verminderde eetlust, diarree en stijging van de transaminases. Die laatste bijwerking was de meest voorkomende reden om met CBD-GW te stoppen en kwam vooral voor bij patiënten die naast CBD-GW op valproïnezuur stonden. Verlagen van de dosis van één van beide of beide medicijnen hief de transaminasestijging vaak op (Franco & Perucca, 2019).

CBD drijft N-desmethyl-clobazam op en andersom drijft clobazam (CLB) de CBD-spiegel op. De impact van de interactie tussen CBD en CLB is voor de DS-trials niet goed in te schatten omdat veel kinderen stiripentol gebruikten en CBD de stiripentol-plasma-spiegel met 55% verhoogt (Franco & Perucca, 2019). Op basis van de gegevens van de LGS-trials is aannemelijk gemaakt dat het anti-aanvalseffect van CBD-GW onafhankelijk van de interactie met CLB tot stand komt: het percentage patiënten dat 50% of meer aanvalsreductie bereikte bedroeg in de met CLB behandelde groep 46% bij gebruik van CBD en 19% bij ge-

bruik van een placebo. Zonder CLB waren die percentages 33% en 8%. Van de patiënten met het LGS die geen CLB gebruikten, had 67% het eerder wel gehad.

In de Verenigde Staten bepaalde de Food and Drug Administration dat CBD-GW zonder clobazam mag worden toegepast. De European Medicines Agency bepaalde echter dat CBD-GW bij patiënten met DS en LGS in combinatie met CLB moet worden toegepast.

Dit leidt tot de volgende aanbeveling: combineer bij kinderen met DS en LGS CBD-GW met CLB, indien het kind CLB verdraagt. Veel kinderen verdragen CLB niet en vertonen als bijwerking prikkelbaarheid en boze buien.

Inmiddels is ook bij patiënten met tubereuze sclerose complex in een trial de meerwaarde ten opzichte van placebo aangetoond (report GW Pharmaceuticals 6-5-2019) en zijn in het Amerikaanse expanded access program vergelijkbare effecten en bijwerkingen gevonden bij kinderen met CDKL5, Aicardi syndroom, Dup15q en Doose syndroom (Devinsky et al., 2018).

Het is nu afwachten of de producent CBD-GW gaat aanmelden bij het Zorginstituut Nederland, zodat aan de minister van VWS advies kan worden uitgebracht inzake toelating. Binnen afzienbare tijd is in de behandeling van kinderen met DS en LGS ook de toelating tot de Europese markt te verwachten van fenfluramine. Belangrijk is welke plaats de nieuwe geneesmiddelen gaan innemen in de bestaande behandelalgoritmen. Voor DS is die te vinden in Richt-lijndatabase.nl, voor LGS in Cross et al. (2017).

Tot slot

CBZ kan osteoporose geven. Overweeg daarom ook bij jongeren alternatieve medicatie, onder meer LCM. Overweeg bij jonge vrouwen met een JME en veel tonisch-clo-nische aanvallen een behandeling met PMP. CBD heeft in registratietrials zijn nut bewezen bij het Dravet- en Lennox Gastaut-syndroom en komt mogelijk ook in Nederland beschikbaar. Benut eerst de al beschikbare behandelopties.

Referenties

- Brodie MJ (2016) Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2016;16:681-688.
- Cross JH, Auvin S, Falip M et al. (2017) Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017;8:505.

¹ GW-pharmaceuticals heeft een nagenoeg THC-vrij CBD-product ontwikkeld (CBD-GW) dat onder de naam Epidyolex in de handel is gebracht (in de Verenigde Staten gespeld als Epidiolex). Er bestaan geen epilepsiestudies met CBD die geproduceerd wordt onder auspiciën van het ministerie van VWS. Hiervan is de THC- en CBD-samenstelling gegarandeerd. Van de elders verkrijgbare CBD is de samenstelling vaak niet bekend en deze kan wisselen. Het toenemend aantal meldingen van hallucinaties, onrust en paniek bij het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum zijn waarschijnlijk toe te schrijven aan de THC in deze ongecontroleerde producten.

- Devinsky O, Verducci C, Thiele EA et al. (2018) Open-label use of highly purified CBD (Epidiolex®) in patients with CDKL5 deficiency disorder and Aicardi, Dup15q, and Doose syndromes. *Epilepsy & Behavior* 2018;86:131–137.
- Farkas V, Steinborn B, Flamini JR et al. (2019) Efficacy and tolerability of adjunctive lacosamide in pediatric patients with focal seizures. *Neurology* 2019;93:e1212–e1226.
- Franco V, Perucca E (2019) Pharmacological and therapeutic properties of cannabidiol for epilepsy. *Drugs* 2019;79:1435–1454.
- French JA, Krauss GL, Wechsler RT et al. (2015) Perampnamel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: A randomized trial. *Neurology* 2015;85:950–957.
- Multidisciplinaire richtlijn Dravetsyndroom Vereniging Klinische Genetica Nederland. www.Richtlijndatabase.nl 2019.
- Serafini A, Gerard E, Genton P et al. (2019) Treatment of juvenile myoclonic epilepsy in patients of child-bearing potential. *CNS Drugs* 2019;33:195–208.
- Strzelczyk A, Kay L, Bauer S et al. (2018) Use of brivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus. *Epilepsia* 2018;59:1549–1556.
- Suljic EM, Mehicevic A, Mahmutbegovic N (2018). Effect of long-term carbamazepine therapy on bone health. *Med Arch* 2018;72:262–266.
- Villanueva V, Montoya J, Castillo A et al. (2018) Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12 month GENERAL study. *Epilepsia* 2018;59:1740–1752.

Door: Eline van Hugte^{1, 2, 3} (elinevanhugte@radboudumc.nl), moleculaire neurofysiologie; Judith Verhoeven¹, kinderneurologie; Jurgen Schelhaas⁴, neurologie; Jason Keller^{2, 3}, moleculaire neurofysiologie; Elly Lewerissa^{2, 3}, moleculaire neurofysiologie; Hans van Bokhoven^{2, 3}, moleculaire neurogenetica; Nael Nadif Kasri^{2, 3}, moleculaire neurofysiologie; Marian Majoie⁵, neurologie.

¹Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC⁺, Heeze/Maastricht; ²Department of Human Genetics, Radboudumc, Nijmegen; ³Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Centre for Neuroscience, Radboud Universiteit Nijmegen; ⁴Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Zwolle; ⁵School of Mental Health and Neuroscience en School of Health Professions Education, Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC⁺)

De pluripotente stamceltechniek: de mogelijkheid om patiënt-eigen neuronen te bestuderen in het lab

In steeds meer onderzoeken naar neuronale ontwikkelingsstoornissen wordt gebruik gemaakt van humaan geïnduceerde pluripotente stamcellen. Deze techniek maakt het mogelijk om vanuit somatische cellen (zoals bloed- en huidcellen) stamcellen te verkrijgen die gedifferentieerd kunnen worden naar patiënt-eigen neuronale cellen. Naast het bestuderen van ziektemechanismes lenen deze neuronale cellen zich ook voor het testen van medicijnen op een patiënt-specifieke manier.

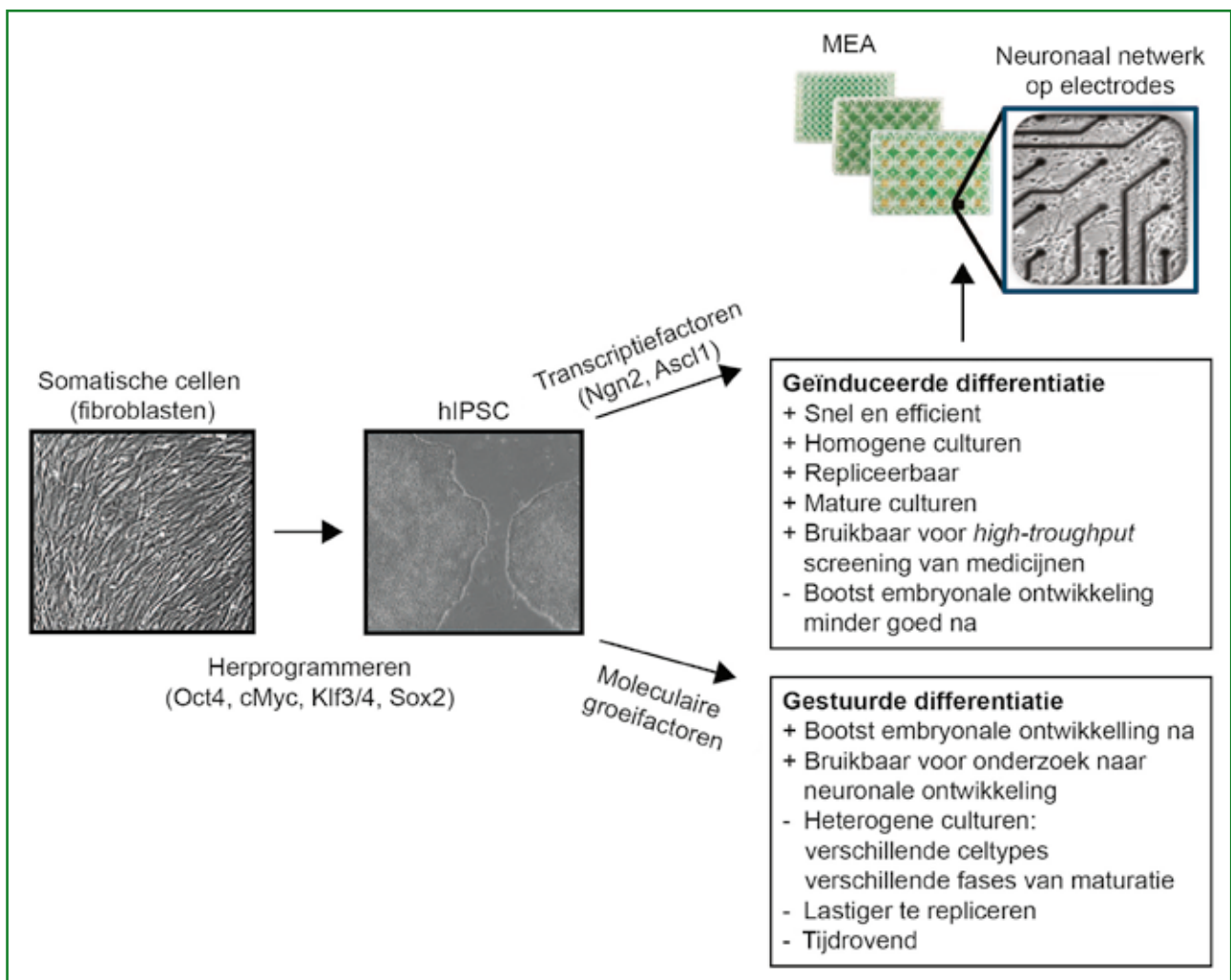
Wat is de toepasbaarheid van neuronen afkomstig uit humaan geïnduceerde pluripotente stamcellen (hiPSCs) voor onderzoek naar neuronale ontwikkelingsstoornissen, zoals epileptische encephalopathieën (EEE)? De EEE behoren tot een heterogene groep van moeilijk behandelbare epilepsieën die vaak voor het eerste levensjaar tot uiting komen. Er treden verschillende soorten aanvallen op,

maar ook als er geen aanvallen zijn werken de hersenen niet goed, hetgeen een negatieve invloed heeft op de ontwikkeling van het kind. EEE kunnen ontstaan door verschillende oorzaken, maar worden symptomatisch gekenmerkt door een medicatieresistente epilepsie. Het voortbestaan van de epileptische activiteit draagt bij aan de cognitieve achteruitgang en gedragsstoornissen en

vormt een bedreiging voor de ontwikkeling van het kind. Daarnaast kunnen EEE gepaard gaan met bewegingsstoornissen, autisme spectrum-stoornissen en ADHD. Het is daarom van cruciaal belang om de aanvallen zo snel en effectief mogelijk onder controle te krijgen (McTague et al., 2016).

De laatste jaren zijn verschillende genetische mutaties geïdentificeerd die geassocieerd worden met EEE. Desondanks blijft de kennis achter over hoe deze mutaties leiden tot epilepsie en cognitieve comorbiditeit. Daarnaast zijn patiënten met EEE met dezelfde genmutatie vaak klinisch heterogeen. Het is vanwege deze heterogeniteit voor de clinicus lastig om het aanvalsverloop door de jaren heen in te schatten. De clinicus zal de medicatiekeuze in eerste instantie baseren op algemene klinische richtlijnen die uitgaan van aanvalstype, epilepsietype en eventueel syndroomdiagnose. In voornamelijk vrij uitzonderlijke situaties (zoals bijvoorbeeld bij patiënten met een SCN1A-mutatie) zal ook de genmutatie worden meegewogen. Verschillende medi-

camenten kunnen verschillende effecten hebben op het type en de ernst van de aanval, maar deze zijn niet patiënt-specifiek. Vaak worden dus verschillende anti-epileptica uitgetoetst waarbij de kans bestaat dat deze onvoldoende, niet of zelfs averechts werken. Hierdoor blijft medicatiekeuze vaak een weloverwogen *trial and error*-strategie. Dit leidt tot frustratie bij zowel arts, ouders als patiënt, maar bovendien tot tijdsverlies, terwijl het juist voor de ontwikkeling van het kind zo belangrijk is om de aanvallen tijdig onder controle te krijgen (McTague et al., 2016). Hoewel er voor patiënten behorend tot de populatie van EEE heldere behandelrichtlijnen bestaan (NICE, 2012) ontbreekt er een patiënt-specifieke gouden standaard. De ontwikkeling van hiPSCs kan een brug slaan naar het patiënt-specifiek testen van anti-epileptica buiten de patiënt om. Door verschillende genen (Oct4, cMyc, Klf3/4, Sox2) tot expressie te brengen kunnen somatische cellen van patiënten tot hiPSCs geherprogrammeerd worden (Takahashi et al., 2007). De stamcellen kunnen oneindig



Figuur 1 Somatische patiënt-eigen cellen, in dit voorbeeld fibroblasten, worden met behulp van de expressie van vier genen (Oct4, cMyc, Klf3/4 en Sox2) geherprogrammeerd tot stamcellen. Deze stamcellen kunnen op twee manieren gedifferentieerd worden tot neuronale netwerken, afhankelijk van het einddoel en de afweging van de voor- en nadelen van elke techniek. Vervolgens kunnen de neuronale netwerken uitrijpen op een MEA, een celweekplaat met elektrodes op de bodem, die de activiteit van het neuronale netwerk kunnen meten. MEAs bestaan uit 96 (bovenste MEA) of 24 (onderste MEA) holtes. Zo kunnen 96 tot 24 neuronale netwerken tegelijkertijd worden gescreend.

worden gekweekt en vormen een onuitputtelijke bron van patiënt-specifieke cellen, zodat er slechts eenmaal materiaalafname nodig is. In principe kunnen alle somatische cellen geherprogrammeerd worden, maar voornamelijk hebben fibroblasten vanuit een huidbiopt, bloedcellen of keratinocyten uit haarwortels de voorkeur vanwege praktische overwegingen. Doordat er met patiënt-eigen materiaal gewerkt wordt dragen de uiteindelijke hiPSCs exact dezelfde mutatie(s) en genetische achtergrond als de patiënt. De hiPSCs kunnen vervolgens naar neuronen worden gedifferentieerd.

Generatie van een patiënt-specifiek neuronaal netwerk

De differentiatie van hiPSCs naar neuronale celtypen biedt perspectief voor onderzoek naar onderliggende mechanismen in de ontwikkeling van EEE. Inmiddels zijn er technieken waarmee de verschillende neuronale celtypen die een rol spelen bij epilepsie gedifferentieerd kunnen worden. Sommige technieken maken gebruik van moleculaire groeifactoren die ten grondslag liggen aan de embryonale hersenontwikkeling om een neuronaal netwerk in vitro te kweken. De gehele procedure voor de pluripotente stamceltechniek is schematisch weergegeven in figuur 1. Het voordeel van dit soort gestuurde differentiatietechnieken is dat ze de neuronale ontwikkeling in vivo nabootsen. Dit maakt deze techniek bruikbaar voor onderzoek naar de onderliggende mechanismen die leiden tot het ontstaan van epilepsie. Een nadeel is dat deze techniek kan resulteren in heterogene neuronale netwerken, met een mix van verschillende celtypen in verschillende fasen van maturatie die lastig te repliceren is. Daarnaast zijn deze technieken vaak tijdrovend. Dit maakt dit type techniek minder geschikt voor het testen van medicijnen.

Een andere manier om neuronale netwerken te kweken vanuit hiPSCs is door de cellen te differentiëren via geforceerde expressie van neuronale transcriptiefactoren. Transcriptiefactoren zijn eiwitten die ervoor zorgen dat genen 'aan' of 'uit' gezet worden. Transcriptiefactoren zoals NGN2 of ASCL1 reguleren genen die belangrijk zijn voor de neuronale ontwikkeling. Met behulp van een virus kunnen NGN2 of ASCL1 in hiPSCs tot expressie gebracht worden en differentiëren de hiPSCs tot respectievelijk excitatoire of inhibitoire neuronen (Yang et al., 2017; Zhang et al., 2013). Door deze excitatoire en inhibitoire neuronen samen in vitro te laten groeien vormen ze een functioneel, patiënt-eigen neuronaal netwerk. Ondanks het feit dat deze methode de embryonale hersenontwikkeling minder goed benadert, zijn de voordelen dat de neuronale netwerken homogeen zijn, snel kunnen worden gemaakt en kunnen worden gerepliceerd. Dit maakt neuronale netwerken van dit type uitermate geschikt voor het snel screenen van medicijnen, ook wel *high-throughput screening* genoemd.

Het testen van medicijnen

Patiënt-specifieke, functioneel actieve neuronale netwerken kunnen uitgroeien op petrischalen met elektroden op de bodem, ook wel *micro electrode arrays* (MEAs) genoemd. Deze MEAs meten de activiteit van de neuronen continu en kunnen zo ingezet worden voor het testen van anti-epileptica. Daarnaast bestaan MEAs uit platen van 24 tot 96 holtes, waarmee dus 24 tot 96 testen op neuronale netwerken tegelijkertijd kunnen worden gedaan (figuur 1). Dit maakt ze uitermate geschikt voor *high throughput screening*. Parameters die uitgelezen kunnen worden van het neuronale netwerk zijn afzonderlijke actiepotentialen (spikes), opeenvolgende actiepotentialen (bursts) en netwerkactiviteit (*network bursts*) (Frega et al., 2017). De combinatie van deze parameters geeft een unieke, patiënt-specifieke netwerk-vingerafdruk. Deze unieke vingerafdruk, samen met het type mutatie en de genetische achtergrond van de patiënt, kan bijdragen tot het bepalen van de respons van individuele patiënten op anti-epileptica.

Voordat patiënt-eigen neuronale netwerken prospectief gebruikt kunnen worden voor gepersonaliseerde medicatie in de klinische praktijk, zal de techniek eerst gevalideerd worden. Hierbij wordt gebruik gemaakt van neuronale netwerken van patiënten met een goed gedocumenteerde respons op anti-epileptica, waarvan bekend is welk medicijn of combinatie van medicijnen goed werkt, of juist averechts werkt. Als de respons van het patiënt-eigen netwerk in vitro correleert met de respons van de patiënt op dezelfde medicijnen, kunnen neuronale netwerken op MEAs gebruikt worden voor effectievere en gerichtere therapeutische interventies.

Tot slot

De hiPSC-techniek biedt een robuust platform om neuronale netwerken en ziektemechanismen van patiënten met EEE te onderzoeken. Daarnaast is het mogelijk om deze neuronale netwerken te gebruiken om op een patiënt-specifieke manier medicijnen te testen. Er is echter nog extra onderzoek nodig voordat de neuronale netwerken daadwerkelijk in de klinische praktijk gebruikt kunnen worden als een medicatie-predictiemodel. De ontwikkelde technologie is echter veelbelovend en patiënt-eigen neuronale netwerken zullen zeker een belangrijke bijdrage leveren aan het begrijpen van epilepsie en van de neuronale ontwikkeling in het algemeen.

Referenties

- Frega M, van Gestel SH, Linda K et al. (2017) Rapid neuronal differentiation of induced pluripotent stem cells for measuring network activity on micro-electrode arrays. *Journal of visualized experiments: JoVE*(119).
- McTague A, Howell KB, Cross JH et al. (2016) The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy

and childhood. *The Lancet Neurology*, 15(3), 304-316.
NICE (2012) Epilepsies: diagnosis and management (Clinical guideline [CG137]). Retrieved 04-09-2019, from National Institute of Health and Care Excellence (NICE)
Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M et al. (2007) Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131(5), 861-872.

Yang N, Chanda S, Marro S et al. (2017) Generation of pure GABAergic neurons by transcription factor programming. *Nature methods*, 14(6), 621.
Zhang Y, Pak C, Han Y et al. (2013) Rapid single-step induction of functional neurons from human pluripotent stem cells. *Neuron*, 78(5), 785-798.

Door: Roland Thijs (rthijs@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Dravetsyndroom: cardiale comorbiditeit en plotse dood

Op 28 augustus 2019 verdedigde Sharon Shmuely haar proefschrift getiteld *'The Heart of Epilepsy: Cardiac Comorbidity and Sudden Death'* aan het *University College London*¹. Ze toont aan dat cardiale comorbiditeit bij epilepsie vele oorzaken kent en dat het een belangrijke impact heeft op mortaliteit. Shmuely volgde een groot Dravet-cohort met langdurige ECG-metingen; ze vond geen ernstige ritmestoornissen maar wel een verhoogde prevalentie van ictale QTc-verlenging.

Kinderen met het Dravetsyndroom hebben een sterk verhoogd risico op SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy). Er wordt gedacht dat ictale ritmestoornissen hierbij een rol spelen omdat (1) de erfelijke afwijking bij het Dravetsyndroom (SCN1A) ook tot expressie komt in het hart en (2) muizen met deze afwijking overlijden aan ictale ritmestoornissen. Er is echter nog geen klinisch onderzoek gedaan naar de effecten van aanvallen op het hart bij het Dravetsyndroom. Shmuely richtte haar onderzoek daarom op twee pijlers: het beter begrijpen van de cardiale comorbiditeit bij epilepsie en de rol van het hart bij SUDEP in relatie met het Dravetsyndroom.

Cardiale comorbiditeit bij epilepsie

Het proefschrift begint met een systematisch overzicht van de relatie tussen epilepsie en het hart (Shmuely & Thijs, 2019). Shmuely bespreekt alle mogelijke associaties aan de hand van comorbiditeit (Keezer et al., 2016): causaal (bijvoorbeeld epileptische aanvallen die ritmestoornissen veroorzaken of vice versa), gedeelde risicofactoren (bijvoorbeeld ionkanaal-mutaties die de vatbaarheid voor epilepsie en ritmestoornissen verhogen) of associaties die het gevolg zijn van de aanvallen of de behandeling van epilepsie (bijvoorbeeld ritmestoornissen door anti-epileptica). Voor de associatie tussen de ionkanaalmutaties en

SUDEP geldt dat de beschrijvingen nog te veel berusten op anekdotische beschrijvingen.

Vroegtijdig overlijden door SUDEP

Omdat de literatuur over de mortaliteit bij het Dravetsyndroom nogal fragmentarisch is, heeft Shmuely een *scoping review* geschreven (Shmuely et al., 2016a). Er werden 676 artikelen en 86 abstracts beoordeeld, waaruit in totaal 177 overlijdens geselecteerd werden. SUDEP bleek de belangrijkste doodsoorzaak (49%) gevolgd door status epilepticus (32%). De meeste overlijdens (73%) traden op voor het tiende levensjaar. Dit contrasteert sterk met de SUDEP-gegevens uit de algemene epilepsiepopulaties (Harden et al., 2017). De resultaten bieden houvast bij de *counseling*, maar laten ook zien dat er een noodzaak is voor onderzoek naar het verloop bij het Dravetsyndroom van grotere prospectieve cohorten.

Vaker QTc-verlenging

In een prospectief multicenter onderzoek bekeek Shmuely de prevalentie van ictale ritmestoornissen bij het Dravetsyndroom. Met geavanceerde T-shirts met textiel-elektroden (3-kanaals ECG en accelerometrie) verrichtte zij langdurige metingen thuis (20 dagen) bij een groep van 59 patiënten van SEIN, Kempenhaeghe, Universitätsklinikum

¹Promotor: Prof. dr. J. W. Sander, co-promotor: Dr. R.D. Thijs

Bonn (Duitsland) en University College London (Verenigd Koninkrijk). In totaal werden 19.174 uren ECG en 547 aanvallen bij 45 mensen met het Dravetsyndroom gemeten (figuur 1). Opvallend was dat er veel aanvallen gemist werden door de verzorgers: in totaal 144 aanvallen met een hartslag en bewegingspatroon dat overeenkwam met de patronen bij de tonisch-clonisch insulten die wél gemeld werden. Het ging vrijwel uitsluitend (94%) om nachtelijke aanvallen. De aanvallen in de Dravetgroep werden vergeleken met 90 controles (169 aanvallen) met andere vormen van epilepsie. Er werden geen ernstige afwijkingen gevonden die direct actie behoeften. Wel bleek een ictale QTc-verlenging (≥ 60 milliseconde) vaker voor te komen bij de Dravetgroep (12%) dan bij de controles (4,7%). De QTc-verlenging kan wijzen op een onstabiele repolarisatie en zou het risico op gevaarlijke tachyarritmieën kunnen verhogen. Een mogelijke verklaring is dat het een reactie is van het hart op ictale saturatiedalingen: deze komen vaker voor bij het Dravet-syndroom en kunnen het QTc-interval verlengen. Een alternatieve verklaring is dat de ictale QTc-verlenging een gevolg is van de SCN1A-mutatie in het hart waarbij de aanval door de mutatie een repolarisatiestoornis veroorzaakt.

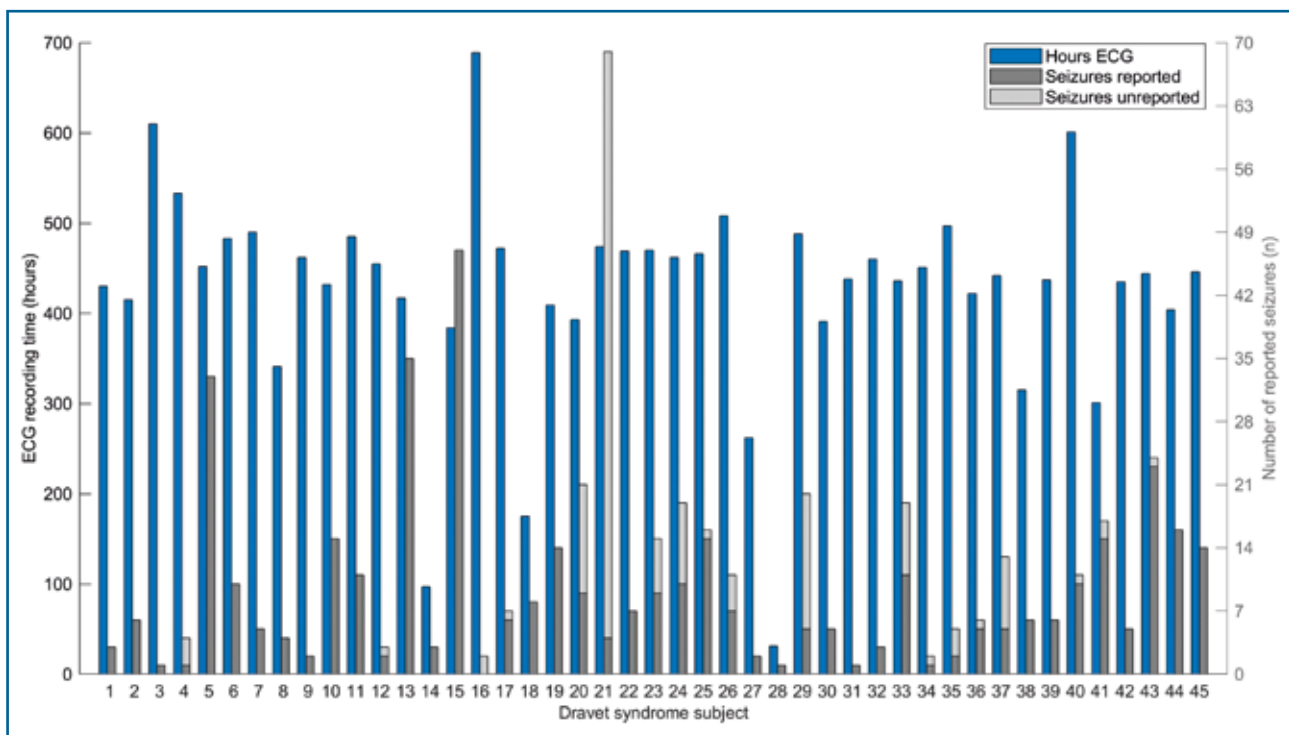
Buikslapen een risico voor SUDEP?

Parallel aan bovenstaand project verrichtte Shmuely een retrospectief onderzoek (Shmuely et al., 2016b). SUDEP-slachtoffers worden vaak in buikligging gevonden met tekenen van een doorgemaakte tonisch-clonische aanval. Een recente meta-analyse liet zien dat dit voor maar liefst

73% van de SUDEP-slachtoffers geldt (Liebenthal et al., 2015). De auteurs concludeerden dat buikslapen het risico op SUDEP verhoogt en opperden dat, naar analogie van wiegendood, patiënten met epilepsie niet op hun buik moeten slapen. Op patiëntenfora is hier veel aandacht voor geweest. Buikslapen werd onder andere opgenomen als risicofactor in SUDEP safety checklists. De conclusie leek een onjuiste gevolgtrekking omdat het niet bekend is in welke houding de slachtoffers lagen vóór de fatale tonisch-clonische aanval. Bovendien was er überhaupt niets bekend over de verandering van de slaaphouding tijdens normale, niet fatale tonisch-clonische aanvallen. Om dit op te helderen werd door Shmuely gericht gezocht in de EEG-databases van SEIN en Universitätsklinikum Bonn naar video-opnames van tonisch-clonische aanvallen (180 aanvallen bij 90 patiënten). De aanvallen bleken een belangrijk effect te hebben op de slaaphouding. De meeste personen die bij het insult in buikligging eindigden, lagen voordat de aanval begon in een andere houding. Omgekeerd gold dat de mensen die voor de aanval op hun buik lagen, door de aanval vaak in een andere houding eindigden. Het is daarom nu te speculatief om buikslapen als risicofactor voor SUDEP te benoemen. Het bewijs dat buikslapers vaker aan SUDEP overlijden ontbreekt en het blijkt dat aanvallen vaak de slaaphouding veranderen.

Praktische implicaties

Het proefschrift van Shmuely biedt een aantal klinisch zeer relevante adviezen. Shmuely heeft laten zien dat de claim dat buikslapen het SUDEP-risico verhoogt te voor-



Figuur 1 Aantal uren dat het ECG werd gemeten, totaal aantal gemeten aanvallen en de proportie niet-gemelde aanvallen bij 45 mensen met het Dravetsyndroom.

barig is. Haar prospectieve onderzoek toont aan dat routinematige screening naar ictale hartritmestoornissen bij het Dravetsyndroom niet effectief is; er werden geen klinisch relevante ritmestoornissen gevonden. Wel vond zij vaker een ictale QTc-verlenging bij de patiënten met het Dravetsyndroom dan bij de controles. Dit zou mogelijk het risico op gevaarlijke ritmestoornissen kunnen verhogen. Of dit werkelijk het geval is en of dit implicaties heeft voor het SUDEP-risico vergt langere termijn follow-up van dit cohort. Een andere belangrijke nevenbevinding was het grote aantal (waarschijnlijk tonisch-clonische) aanvallen, voornamelijk 's nachts, dat gemist werd door de verzorgers. Optimaliseren van aanvalsdetectie is daarom naast aanvalscntrole de beste interventie om het SUDEP-risico zo veel mogelijk te beperken in deze hoog-risico groep (van der Lende et al., 2018).

Referenties

- Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E et al. (2017) Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2017; 88:1674-1680.
- Liebethal JA, Wu S, Rose S, Ebersole JS, Tao JX (2015) Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology* 2015; 84: 703-9.
- Shmuely S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD (2016a) Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav* 2016a; 64: 69-74.
- Shmuely S, Surges R, Sander JW, Thijs RD (2016b) Prone sleeping and SUDEP risk: the dynamics of body positions in nonfatal convulsive seizures. *Epilepsy Behav* 2016b; 62:176-9.
- Shmuely S, Thijs RD (2019) Epilepsy and Heart Diseases. In: Mula M. *The Comorbidities of Epilepsy*. London, UK: Academic Press; 2019; 159-76.
- Van der Lende M, Hesdorffer DC, Sander JW, Thijs RD (2018) Nocturnal supervision and SUDEP risk at different epilepsy care settings. *Neurology* 2018; 91: e1508-e18.

Door: Christoph Dietze (cdietze@sein.nl), neurologie en Eveline Hagebeuk, kinderneurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), Zwolle.

Epilepsie met myoclonisch-atone aanvallen of het syndroom van Doose

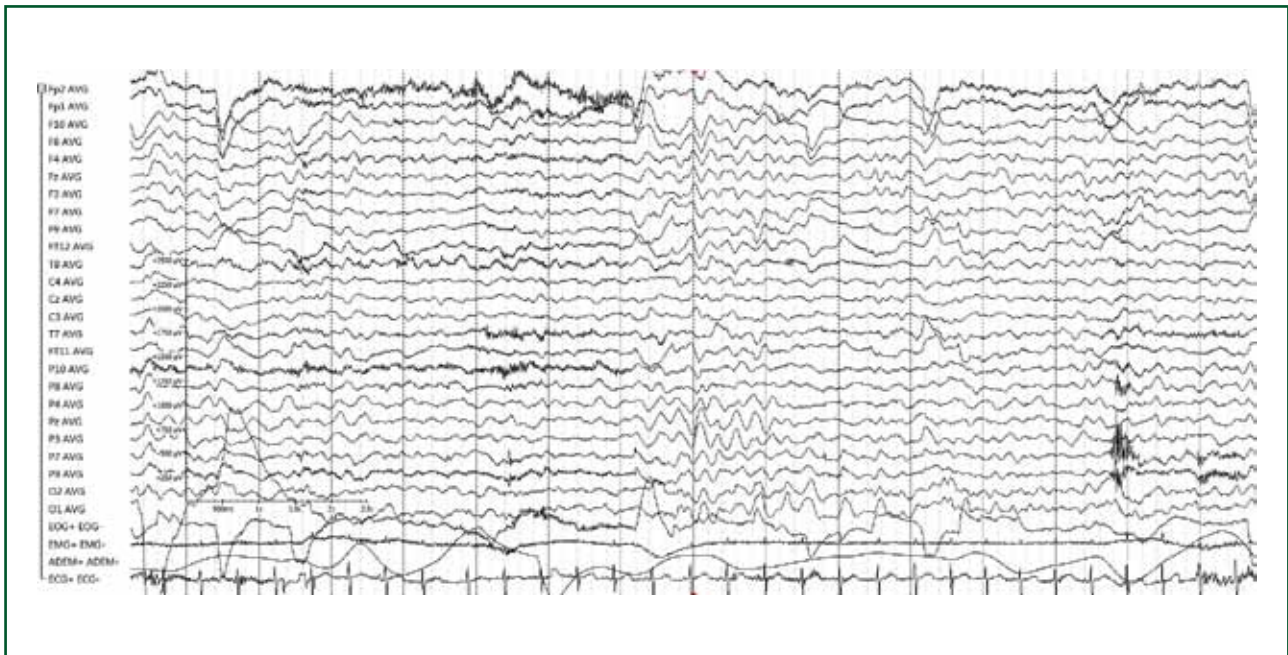
Kinderen met het syndroom van Doose vertonen zowel klinisch als elektrofyysiologisch specifieke kenmerken. In deze bijdrage worden de typische EEG-kenmerken van het Doose-syndroom geïllustreerd aan de hand van een casus.

Sinds 1989 is het syndroom van Doose opgenomen in de ILAE-classificatie van epilepsiesyndromen. Aanvankelijk droeg het de naam 'Epilepsie met myoclonisch-astatische aanvallen'; sinds de revisie van de terminologie in 2010 is het gewijzigd in 'Epilepsie met myoclonisch-atone aanvallen (EMAA)' (Berg et al., 2010). Het beeld werd in 1970 beschreven door Hermann Doose (Doose et al., 1970). Volgens de ILAE classificatie van 2017 is het een gegeneraliseerd epilepsiesyndroom met gegeneraliseerde motorische en niet-motorische aanvallen.

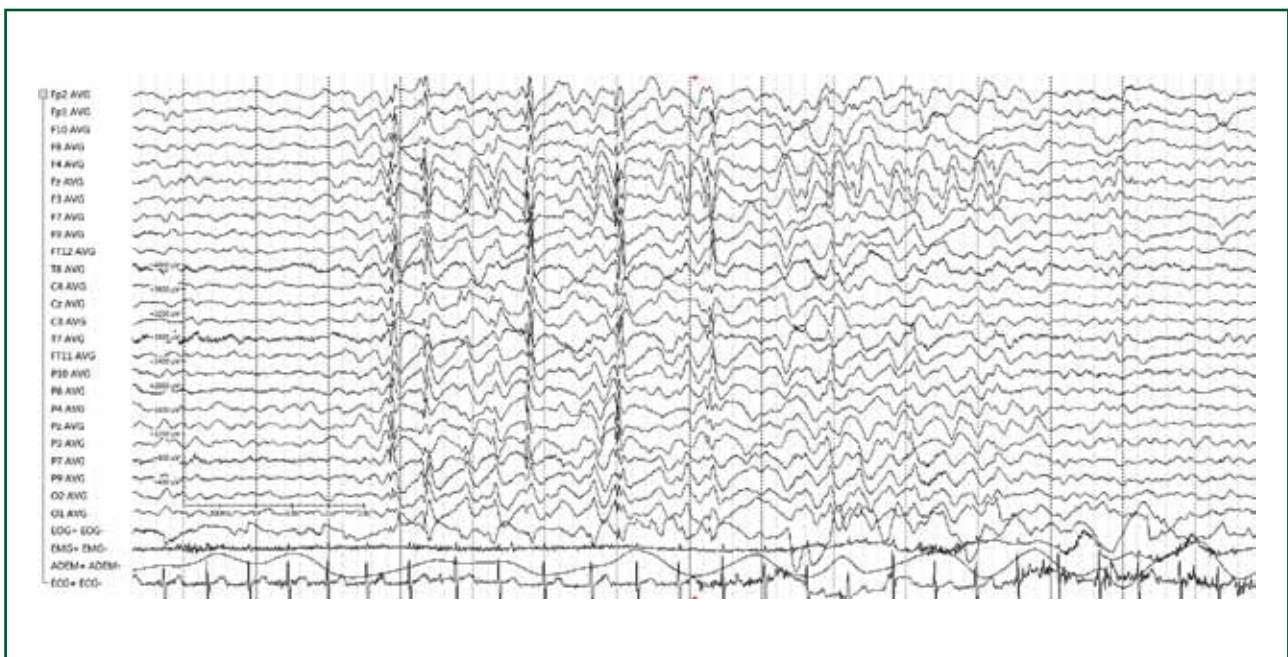
Casus

Het betreft een vierjarige jongen met een debuutleeftijd van de epilepsie van drie-en-een-half jaar. Er traden enkele

nachtelijke bilateraal tonisch-clonische aanvallen op. Later kwamen ook absences en atone aanvallen voor. De psychomotorische ontwikkeling was normaal, totdat enkele maanden voor het epilepsiedebuut een algemene ontwikkelings- en taalachterstand werd geconstateerd. Er waren geen koortsstuipen in de voorgeschiedenis. Een oom van het jongetje heeft op kinderleeftijd epilepsie gehad (gedetailleerdere informatie ontbreekt). Andere familieleden met epilepsie zijn niet bekend. Het neurologisch onderzoek, de MRI van de hersenen en genetisch onderzoek (CGH-array) lieten geen afwijkingen zien. Het genetisch onderzoek zal worden uitgebreid met een genpanel. Gezien de typische debuutleeftijd en de verschillende aanvalstypen werd gedacht aan Epilepsie met myoclonisch-atone aanvallen (EMAA).



Figuur 1 Bi-pariëtaale ritmische theta-activiteit. Weergegeven EEG in waak, met het gemiddelde (AVG) als referentie plus EOG, EMG, ADEM(haling) en ECG (Hp-filter 0,4 Hz; LP-filter 80 Hz).



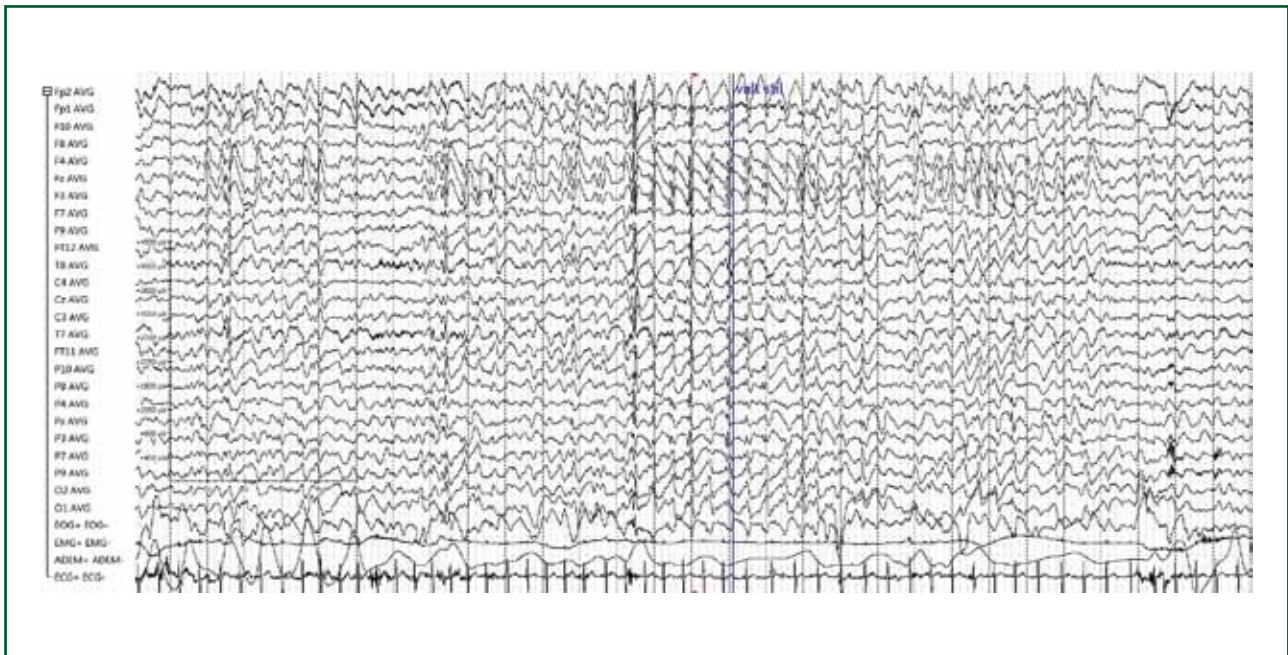
Figuur 2 Diffuse 2-2,5 Hz piekgolfcomplexen. Weergegeven EEG in waak, met het gemiddelde (AVG) als referentie, plus EOG, EMG, ADEM(haling) en ECG. (Hp-filter 0,4 Hz; LP-filter 80 Hz).

Het achtergrondpatroon van de 24-uurs video-EEG-registratie was normaal en er was geen sprake van lichtflitsgevoeligheid. Daarnaast trad bi-pariëtaal ritmische theta-activiteit rond de 4 Hz op (figuur 1) en diffuse, polymorfe piekgolf-, scherpe golf- en trage golfcomplexen met een frequentie van 2-2,5 Hz (figuur 2). Deze EEG-activiteit ging niet gepaard met klinische verschijnselen. Ictaal werden atypische absences geregistreerd met reeksjes diffuse piekgolfcomplexen met een frequentie rond de 2-2,5 Hz, gepaard gaand met staken van de activiteit door de patiënt. In figuur 3 is het EEG weergegeven tijdens het optreden

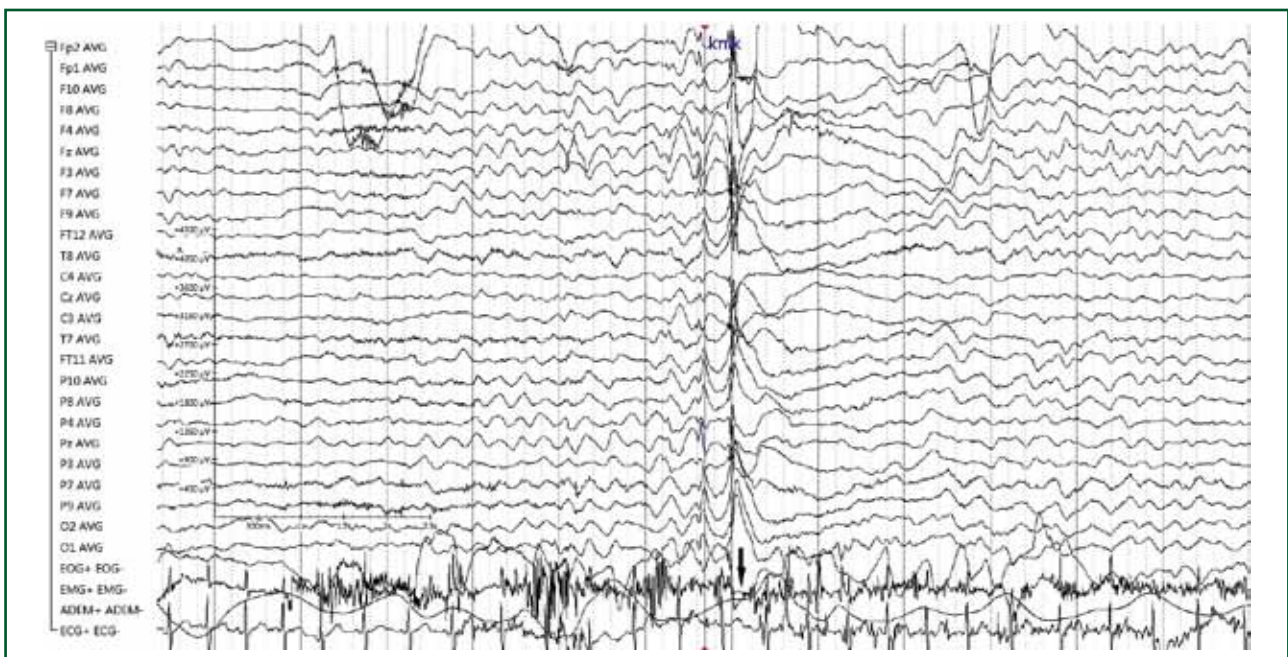
van de volgende klinische verschijnselen: vertraagde reactie, wegdraaien van de ogen en patiënt kan testwoord niet herhalen. De myoclonisch-atone aanvallen traden op met korte heffing van de armen gevolgd door hoofdknikjes of door de knieën zakken. In het EEG werd daarbij een diffuse piek waargenomen met achtereenvolgens een trage golf en afvlakking van de curve (figuur 4).

Achtergrond: anamnese en kliniek

Typisch voor het syndroom van Doose is een debuutleeftijd van zes maanden tot zes jaar, met een piek tussen twee



Figuur 3 Diffuse 2-2,5 Hz piekgolfcomplexen met een duur van ongeveer 18 seconden, geclassificeerd als atypische absence. Weergegeven EEG in waak met het gemiddelde (AVG) als referentie plus EOG, EMG, ADEM(haling) en ECG. (Hp-filter 0,4 Hz; LP-filter 80 Hz).



Figuur 4 Myclonisch-atone aanval met een diffuus piekgolfcomplex met achtereenvolgende afvlakking in het EEG. Het begin van het hoofdknikje wordt door de pijl gemarkeerd en valt samen met een relatieve afvlakking van het EMG waardoor de atone karakter van het knikje bevestigd wordt. Weergegeven het EEG in waak, met het gemiddelde (AVG) als referentie plus EOG, EMG, ADEM(haling) en ECG. (EMG kanaal: Hp-filter 2 Hz, Gain gedubbeld; EEG kanalen: Hp-filter 0,4 Hz; LP-filter 80 Hz).

en vier jaar. Neurologisch onderzoek en MRI van de hersenen tonen geen bijzonderheden. In de families van de kinderen komen koortsstuipen en epilepsie regelmatig voor. Er wordt een multifactoriële polygenetische overerving en etiologie voor de meerderheid van de patiënten aangenomen. Bij een gedeelte van de patiënten wordt een pathogene mutatie in een bekend epilepsiegen gevonden, waaronder het SLC6A1-gen (Routier et al., 2019). Kenmerkend voor het syndroom zijn myoclonisch-atone

aanvallen, bestaande uit myoclonieën in de schouders of armen met vervolgens een atone verslapping. De frequentie van de activiteit kan oplopen tot een status epilepticus. Daarnaast komen absences en bilateraal tonisch-clonische aanvallen voor.

Wat het optreden van tonische aanvallen bij EMAA betreft zijn de meningen verdeeld. Volgens Panayiotopoulos (2010) zijn tonische aanvallen een exclusiecriteria voor de diagnose maar volgens anderen kunnen tonische aanvallen bij

patiënten met EMAA wel degelijk voorkomen, met name 's nachts (International League against Epilepsy 2019; Doose et al., 1970; Neubauer et al., 2005). Focale aanvallen en epileptische spasmen pleiten tegen het syndroom.

In het algemeen is bij EMAA het achtergrondpatroon normaal. Bi-pariëtale theta-activiteit is vaak de eerste opvallende en kenmerkende verandering. Later treden interictaal diffuse (poly-) piekgolf- en scherpe golf- trage golfcomplexen op met een frequentie van 2-3 Hz. Focale afwijkingen pleiten tegen de diagnose.

Ictaal worden tijdens de myoclonisch-atone aanvallen diffuse pieken of polypieken gezien, gevolgd door een trage golf. De trage golf is het correlaat van de atone fase, wat door een afvlakking in het EMG bevestigd kan worden (International League against Epilepsy, 2019; Panayiotopoulos, 2010).

Differentiaaldiagnose

Indien alle bovengenoemde klinische en EEG-kenmerken aanwezig zijn is de diagnose EMAA niet moeilijk. Met name de combinatie van verschillende gegeneraliseerde aanvalstypes, waaronder myoclonisch-atone aanvallen, een blanco voorgeschiedenis en ontwikkeling en de typische gegeneraliseerde afwijkingen in het EEG (zoals hierboven beschreven), met ontbreken van focale afwijkingen, leidt tot de diagnose EMAA.

Differentiaal diagnostisch kan bij jonge kinderen met een normale ontwikkeling gedacht worden aan een andere gegeneraliseerde epilepsie zoals *childhood absence epilepsy*, gekenmerkt door absences en op deze jonge leeftijd in mindere mate tonisch-clonische aanvallen. De kenmerken myoclonisch-atone aanvallen en polypieken in het EEG komen hierbij niet voor.

De differentiatie met het Lennox-Gastaut-syndroom (LGS) kan klinisch soms lastig zijn, met name als er geen anamnese van eerdere epilepsiesyndromen is. Vaak is er bij LGS echter al een duidelijke ontwikkelingsachterstand en soms een genetische mutatie of afwijkingen op de MRI hersenen. Bij het LGS past in vergelijking met EMAA een breder spectrum van aanvalstypes. Een gestoord achtergrondpatroon en focale afwijkingen in het EEG pleiten tegen EMAA en wijzen diagnostisch op een LGS.

Nabeschouwing

Klinisch voldoet de hier beschreven casus bijna volledig

aan de criteria voor EMAA. De patiënt is niet lichtflitsgevoelig en heeft geen koortsstuipen gehad, wat niet tegen de diagnose pleit. Het video-EEG (met EMG-kanaal) steunde de diagnose EMAA. Er worden de typische interictale afwijkingen in combinatie met twee bij het syndroom passende type aanvallen gezien, waaronder de kenmerkende myoclonisch-atone aanvallen. De anamnestisch beschreven bilateraal tonisch-clonische aanvallen passen in het aanvalsspectrum, deze werden echter niet geregistreerd. Na het starten van de medicatie vermindert de hoge aanvalsfrequentie en mogelijk ook de invloed hiervan op het cognitief functioneren.

Conclusie

Het onderscheiden van de verschillende kinderepilepsie-syndromen is van belang voor de juiste medicamenteuze behandeling, het doen van aanvullend onderzoek en de prognose. Het video-EEG (met EMG-kanaal) is hierbij van grote toegevoegde waarde.

Referenties

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH et al. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51 (4), 676-685.
- Doose H, Gerken H, Leonhardt R, Völzke E, Völz C (1970) Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. Clinical and genetic investigation. *Neuropadiatrie* 2 (1), 59-78.
- International League against Epilepsy (2019) Epilepsy with myoclonic-astatic seizures. <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/epilepsy-myoclonic-astatic-overview.html>.
- Neubauer BA, Hahn A, Doose H, Tuxhorn I (2005). Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood--definition, course, nosography, and genetics. *Advances in neurology* 95, 147-155.
- Panayiotopoulos CP (2010) A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment, Revised Second Edition ed. Springer-Verlag London, London.
- Routier L, Verny F, Barcia G, Chemaly N, Desguerre I, Colleaux L, Nabbout R (2019) Exome sequencing findings in 27 patients with myoclonic-astatic epilepsy: Is there a major genetic factor? *Clinical genetics* 96 (3), 254-260.

Hebt u de website van het Epilepsiefonds al bekeken?
www.epilepsie.nl

Voor absence-epilepsie karakteristieke piekgolfontladingen: van focaal naar gegeneraliseerd

Piekgolfontladingen in het EEG en MEG, die karakteristiek zijn voor kinderen met absence-epilepsie, vertonen een dynamische opbouw van focale corticale activiteit, gevolgd door een repeterend patroon met een gegeneraliseerde verdeling ten tijde van de trage golven en een focale verdeling tijdens de pieken in de piekgolfontladingen. Hier wordt het mechanisme besproken dat een verklaring kan zijn voor de dynamiek van dergelijke piekgolfontladingen¹.

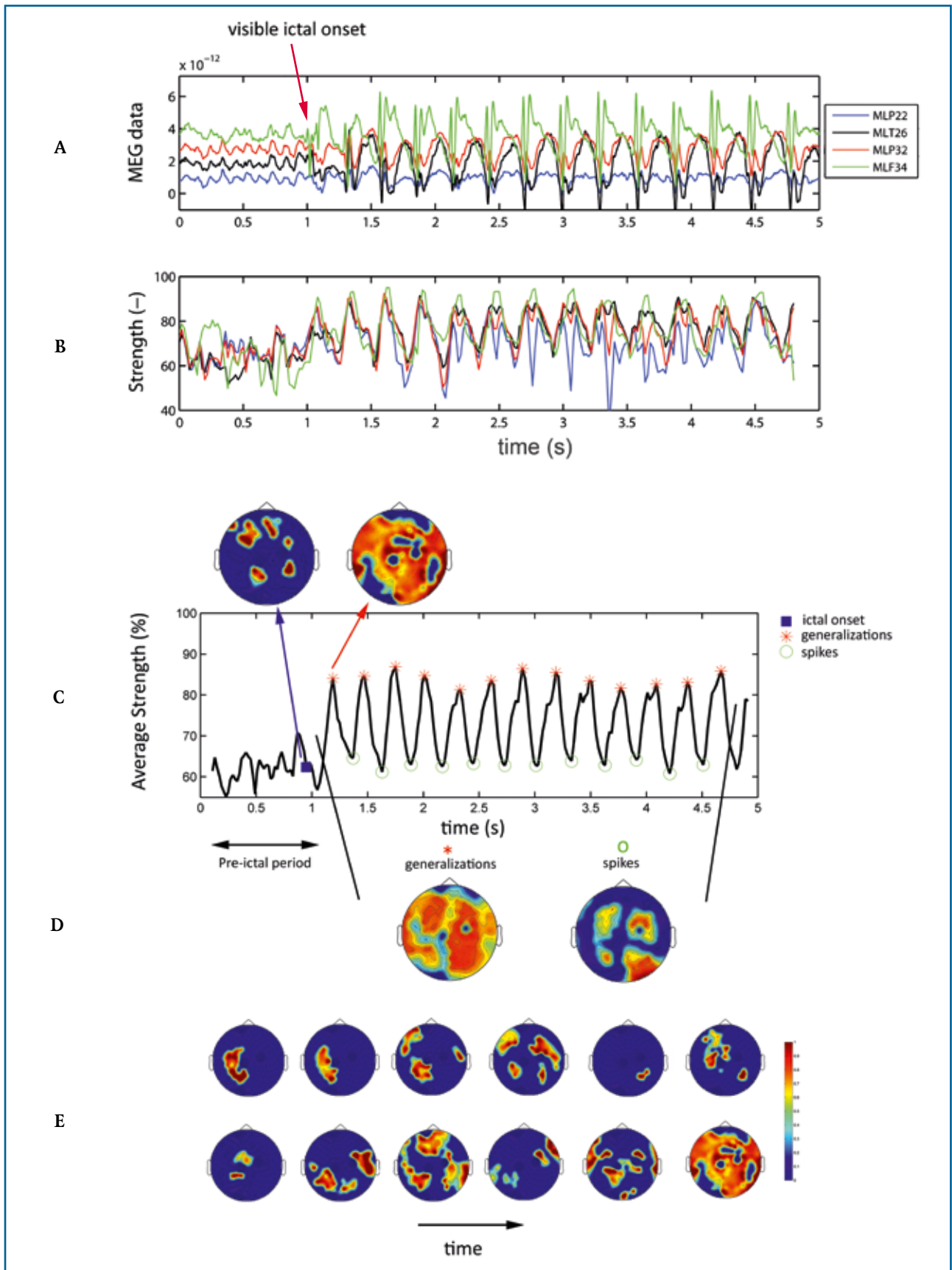
De piekgolfontladingen (PGOs) van kinderen met een klinische diagnose van absence-epilepsie volgen een klassiek en karakteristiek patroon dat bestaat uit een reeks van 3-4 Hz piekgolfcomplexen met een duur van meer dan vier seconden (s). Dierexperimenteel onderzoek in een genetisch absence-epilepsiemodel (ratten van de WAG/Rijstam) toonde aan dat de PGOs een corticale oorsprong hebben (Meeren et al., 2002). De vraag was of dit ook het geval is bij kinderen met een genetische vorm van absence-epilepsie (in het verleden een idiopathisch gegeneraliseerde absence-epilepsie), hier kortweg absence-epilepsie genoemd. In het onderzoek dat hier wordt besproken, werden verschillende netwerkanalyse-methodes voor het beschrijven van de dynamica van deze PGO ontwikkeld. In deze bijdrage wordt het resultaat gepresenteerd van deze analyses voor 28 kinderen met absence-epilepsie en wordt er een relatie gelegd met hun respons op anti-epileptische medicatie (Ossenblok et al., 2018).

Analyse van piekgolfontladingen

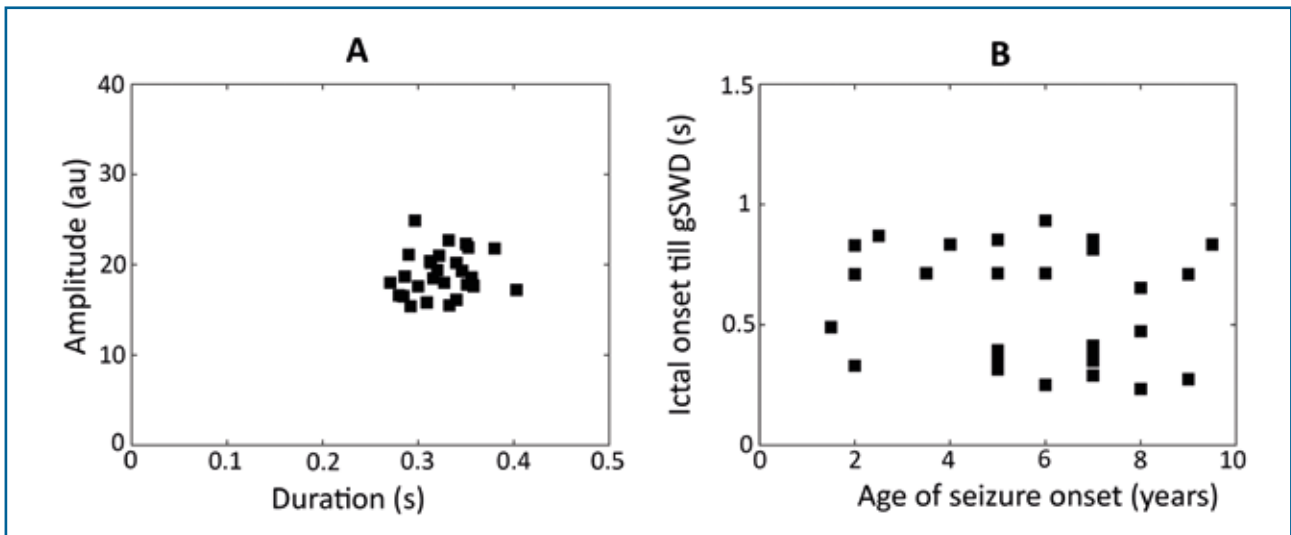
Er werd bij een groep kinderen in de leeftijd van zes tot twaalf jaar met de diagnose absence-epilepsie een magneto-encefalogram (MEG) geregistreerd met het CTF-systeem (CTF Systems Inc., VSM MedTech Ltd., Coquitlam, BC, Canada) in het Donders Centrum voor Cognitieve Neuro-Imaging van de Radboud Universiteit in Nijmegen en in

het VU Medisch Centrum in Amsterdam. De netwerkanalyses bestonden uit niet-lineaire correlatieanalyses van de PGOs, beginnend 1 s voorafgaand aan het visueel zichtbare begin van de PGOs (gemarkeerd door een onafhankelijke klinisch neurofysioloog) en 4 s daaropvolgend. In figuur 1A zijn vier willekeurig gekozen MEG-signalen weergegeven. Er werd gekozen voor een analysevenster met een lengte van 200 ms dat met stappen van 20 ms door het signaal werd geschoven. Met een dergelijke hoge temporele resolutie werd een waarde voor de niet-lineaire correlatie uitgerekend van één bepaald signaal met alle andere signalen. Dit resulteerde in een zogenaamde correlatiefunctie voor elk van de MEG-sensoren (figuur 1B). Deze netwerkanalyse-methode, ontwikkeld door Jan Pieter Pijn en Fernando Lopes da Silva, werd ook toegepast in eerder rattenonderzoek (Meeren et al., 2002). In het huidige onderzoek werd vervolgens een gemiddelde correlatiefunctie berekend: de zogenaamde associatiesterkte functie (figuur 1C). Daarnaast werd op basis van een lokale netwerkmaat de spatiële verdeling van een clustercoëfficiënt berekend. Bij het begin van de PGO (ictal onset) vertoont de spatiële verdeling van de clustercoëfficiënt nog focale maxima. Echter, op het moment dat de PGOs bilateraal synchron zijn verdeeld (generalizations) is de clustercoëfficiënt gelijkmatig verdeeld over de MEG-signalen (zie figuur 1C).

¹ Deze studie werd gefinancierd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) (400-04-483) en door het Innovatiefonds Zorgverzekeraars. De kinderen werden voor het MEG-onderzoek verwezen door neurologen van het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+ Heeze/Maastricht, het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen, het Universitair Medisch Centrum Utrecht en het Tergooi Ziekenhuis Blaricum. De auteurs bedanken vooral het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+ voor de bijdrage aan de gegevensverzameling en beoordeling van het MEG.



Figuur 1 A. MEG-signalen (in femto (10⁻¹²) Tesla) van vier geselecteerde MEG (M)-sensoren vanaf 1 s vóór het zichtbare ictale begin (aangegeven door de rode pijl) tot 4 s na het begin van een PGO. B. De correlatiefunctie, berekend voor één specifiek MEG-signaal met alle andere MEG signalen. C. De associatiesterkte functie, die het gemiddelde vertegenwoordigt van de correlatiefuncties van alle MEG-signalen. D. De gemiddelde spatiële verdeling, berekend voor het analysevenster gedurende de golf van de PGOs (rode ster) en gedurende het analysevenster rond de piek van de PGO (groene cirkel). E. De spatiële verdelingen per analysevenster (met afstand van 100 ms) berekend vanaf 1 s voorafgaand aan de marker (blauw vierkant) tot aan de eerste generalisatie.



Figuur 2 A. De gemiddelde amplitude weergegeven ten opzichte van de gemiddelde duur van de PGOs voor de gegeneraliseerde PGOs voor de 28 patiënten die deelnamen aan de studie. B. Voor dezelfde kinderen de duur vanaf het begin van de aanvalsactiviteit tot het begin van de gegeneraliseerde PGO versus de leeftijd waarop de kinderen hun eerste aanval kregen.

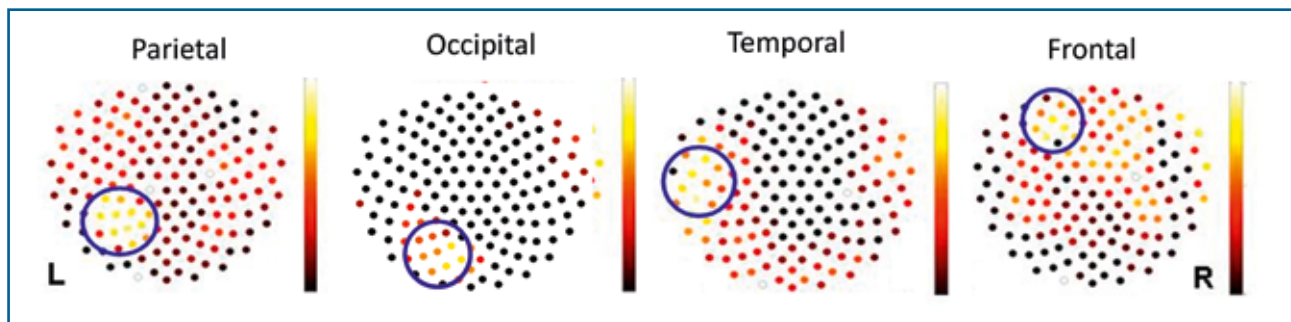
Gegeneraliseerde piekgolfontlading

Op basis van de associatiesterkte functie wordt het meteen duidelijk dat ongeveer 500 msec na het gemarkeerde begin van de PGOs (ictal onset) er een repeterend patroon ontstaat met een frequentie van 3-4 Hz. De gemiddelde amplitudes van de gegeneraliseerde PGOs van de 28 kinderen clusteren in een frequentie rond 3-4 Hz (figuur 2A). In figuur 1D is de gemiddelde spatiale verdeling van de clustercoëfficiënt weergegeven en die laat een opvallend en niet eerder gerapporteerd beeld zien. Tijdens de golf van de PGOs (gemarkeerd in figuur 1C met een rode ster) is er bilaterale synchronie die min of meer gelijk is verdeeld over alle MEG-signalen. De spatiale verdeling van de pieken van de PGOs daarentegen, gemarkeerd met een groene cirkel, vertonen vier verschillende focale gebieden met een hoge clustercoëfficiënt, te weten bilaterale frontale en bilaterale pariëtale gebieden. In de studie van Westmijse et al. (2009) werd met behulp van een bron (beamformer)analyse van de PGOs aangetoond dat deze pieken een corticale oorsprong hebben. Het repeterende patroon van een gegeneraliseerde verdeling van de cluster-

coëfficiënten tijdens de golf van de PGOs afgewisseld met een bilateraal frontale en pariëtale verdeling tijdens de pieken is een gemeenschappelijk kenmerk dat optreedt in alle PGOs van de kinderen die deelnamen aan dit onderzoek.

Focale bron van de PGOs

In figuur 2B is de periode vanaf het begin van de aanvalsactiviteit in het MEG tot het begin van de generalisatie van de PGO (gemiddeld 560 ms +/- 220 ms) uitgezet tegen de leeftijd waarop de 28 kinderen die deelnamen aan dit onderzoek werden gediagnostiseerd. In de studie van Gupta et al. (2011) werd aangetoond dat er in de periode vanaf 1 s voorafgaand aan het begin van de aanval een opbouw is van focale naar gegeneraliseerde synchronie van de MEG-signalen. De dynamische opbouw van de focale activiteit vanaf 1 s voorafgaand aan het begin van de aanvalsactiviteit, met een maximale clustercoëfficiënt links pariëtaal naar een volledige synchronisatie, is weergegeven in figuur 1E. Merk op dat er in de opeenvolgende spatiale verdelingen steeds meer gebieden een maximum vertonen,



Figuur 3 De frequentie van het significant optreden van een clustercoëfficiënt voor de MEG-sensoren geprojecteerd op een tweedimensionale weergave van het hoofdoppervlak (met neus naar boven gericht). De blauwe cirkel geeft aan waar de frequentie het hoogst is, respectievelijk pariëtaal, occipitaal, temporaal en frontaal.

tot er volledige synchronisatie is van de MEG-signalen (rechtsonder).

In figuur 3 is de frequentieverdeling van de significante clustercoëfficiënten per MEG-sensor weergegeven. De pariëtale verdeling is het resultaat van de berekening voor het MEG-signaal van 1 s voorafgaand aan de aanval tot de gegeneraliseerde PGO van de patiënt (#11) waarvan de data in figuur 1 zijn weergegeven. Een dergelijke verdeling werd berekend voor 16 van de 28 kinderen die deelnamen aan dit onderzoek. Voor vier van de kinderen werd een occipi-

tale verdeling berekend, voor vijf een temporale en voor drie kinderen een duidelijke frontale verdeling, hier weergegeven, respectievelijk voor patiënt 2, 15 en 8. De resultaten van de berekeningen voor de 28 kinderen zijn weergegeven in tabel 1.

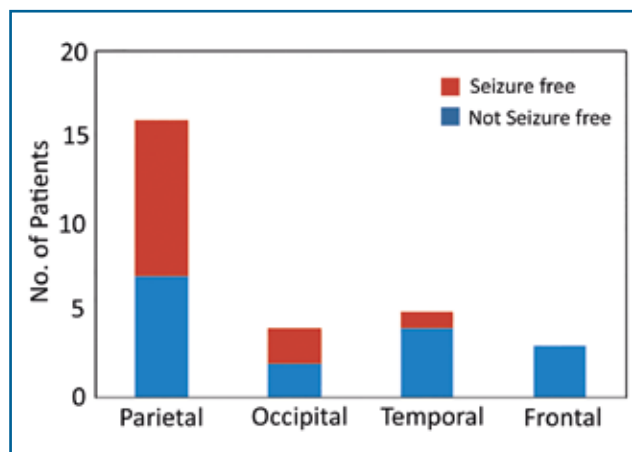
Relatie met behandeling

De resultaten van de berekeningen werden vergeleken met de respons van de kinderen op de behandeling met anti-epileptische medicatie (figuur 4). Van de twintig kinderen met een pariëtaal/occipitaal focaal begin van de PGOs was

Patient	Sex/age	Age seizure onset	Automatism? (Y/N)	Drug naïve? (Y/N)	Seizure free? (AED1,AED2)	Precital focal area
Pat 1	M/8	6	N	N	N(CBZ,LTG)	RP
Pat 2	F/12	5	N	N	N(VPA,ESM)	LO
Pat 3	M/7.9	5	N	N	Y(LTG,Ethy)	LO
Pat 4	F/8.5	5	N	N	N(VPA,LTG)	LT
Pat 5	F/10.3	5	During HV arm/leg movement		Y(LTG,ESM)	LP
Pat 6	F/8.5	7	Blinking	N	Y(VPA,ESM)	RP
Pat 7	M/9	9	N	Y	Y(VPA)	RP
Pat 8	F/7	2	Smacking/swallowing/ eye turning to left	N	N(VPA,ESM)	LF
Pat 9	F/8.5	1.5	N	N	N(ESM,LTG)	LO
Pat 10	F/11	2.5	N	N	N(VPA,ESM)	RP
Pat 11	F/7.8	5	Eye movements/ bilateral movements	N	N(LEV,ESM)	LP
Pat 12	F/6.3	2	?	N	N(VPA,LTG)	RP
Pat 13	M/10	2	Whole body clonias and urine loss	N	N(VPA,LEV)	RF
Pat 14	M/8.5	7	?	N	N(VPA,CBZ)	RT
Pat 15	F/8.5	6	N	N	N(VPA,LTG)	LT
Pat 16	F/7.1	6	Smacking	Y	N(VPA,Ethy)	LP
Pat 17	M/11.1	9	Swallowing/blinking	Y	Y(VPA)	LP
Pat 18	F/7.3	6	Arm movements	N	Y(VPA,LTG)	RO
Pat 19	M/7.6	7	Leg movements	Y	Y(VPA)	RP
Pat 20	F/8.5	7	Blinking	Y	N(VPA,LEV)	RT
Pat 21	F/9.9	8	Minor myoclonias/ clapping	Y	Y(VPA)	LP
Pat 22	M/6.5	4	Urine loss	N	N(VPA,ESM)	RP
Pat 23	F/6.7	5	Eye deviations	N	N(VPA,ESM)	RP
Pat 24	M/8.8	8	Eye deviations/blinking	Y	Y(ESM,VPA)	LP
Pat 25	M/7	3	Minor clonias	N	N(VPA,ESM)	RF
Pat 26	F/8	8	N	Y	Y(ESM)	LP
Pat 27	M/7	4	Turning of the eyes	Y	Y(ESM,VPA)	LP
Pat 28	F/9	9	N	Y	Y(Ethy,VPA)	LT

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken en locatie van de bron van de PGOs, Weergegeven: de patiënt-karakteristiek (Pat 1 - Pat 28), wel/niet medicijn-naïef op het moment van meting, wel/niet aanvalsvrij na toediening van twee anti-epileptica [CBZ = Carbamazepine; Ethyl = Ethymal; ESM = Ethosuximide; LMT = Lamictal; LEV = Levetiracetam; LTG = Lamotrigine; VPA = Valproaat.]. In de laatste kolom het gebied [F = frontaal, T = temporaal, P = pariëtaal, O = occipitaal] met de meest voorkomende hoge synchronisatiewaarden. [HV = hyperventilatie; N = geen; Y = Ja].

de helft van de kinderen aanvalsvrij na het gebruik van twee verschillende anti-epileptica, van de vijf kinderen met een temporaal focaal begin één en van de drie kinderen met een frontaal begin geen. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met een recente studie van Tenney et al. (2018). In deze studie werd in vergelijking met responders op de behandeling met ethosuximide voor non-responders een verlaagde corticale connectiviteit in de pariëtale gebieden gemeten en een verhoogde connectiviteit in de frontale gebieden.



Figuur 4 Aantal patiënten met een maximale synchronie voorafgaand aan de visueel zichtbare aanvalsactiviteit in respectievelijk de pariëtaal-, occipitaal-, temporaal- of frontaalkwab, die aanvalsvrij zijn na het gebruik van twee anti-epileptica.

Samenvatting en conclusies

Een dynamisch netwerk ligt ten grondslag aan de overgang van de pre-ictale naar ictale fase van de PGOs met voor 55% van de kinderen een dominante bron van de ontladingen in de pariëtale/occipitale gebieden en voor 12,5%

in de frontale/temporale gebieden. De locatie van de bron van de ontladingen varieert voor de kinderen die een klinisch en magnetoencefalografisch vergelijkbaar profiel hebben, maar verschilt met betrekking tot de controle op aanvallen. Het is bekend dat een minder goede aanvalscntrole bij kinderen met absence-epilepsie op termijn kan leiden tot het ontstaan van ernstiger vormen van epilepsie. Dit zou betekenen dat kinderen met een frontaal/temporaal dominant begin van de PGOs een slechtere prognose hebben dan kinderen met een pariëtaal/occipitale bron van de PGOs.

Referenties

- Gupta D, Ossenblok P, van Luitelaar G (2011) Space-time network connectivity and cortical activations preceding spike wave discharges in human absence epilepsy: a MEG study. *Med Biol Eng Comput* 2011;49(5): 555-65.
- Meeren HK, Pijn JP, Van Luitelaar EL, Coenen AM, Lopes da Silva FH (2002) Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci* 2002;22:1480-95.
- Ossenblok P, van Houdt P, Colon A, Stroink H, van Luitelaar G (2019) A network approach to investigate the bi-hemispheric synchrony in absence epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(9):1611-1619
- Tenney JR, Kadis DS, Agler W, Rozhkov L, Altaye M, Xiang J et al. (2018) Ictal connectivity in childhood absence epilepsy: Associations with outcome. *Epilepsia* 2018;59:971-981.
- Westmijse I, Ossenblok P, Gunning B, van Luitelaar G (2009) Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A MEG study. *Epilepsia* 2009;50:2538-2548.

Epilepsie en risico's

Zeventig procent van de mensen met epilepsie wordt aanvalsvrij. Er zijn dus ook mensen die ondanks medicatie of een andere behandeling nog aanvallen hebben. Die aanvallen kunnen in sommige gevallen risico's met zich meebrengen. Zoals bij de meeste aandoeningen vragen mensen zich af of epilepsie ook levensbedreigend kan zijn. Het antwoord op deze vraag vindt u in de folder 'Epilepsie en risico's'.

Vraagt u de folder aan via e-mail info@epilepsiefonds.nl of telefoon 030 634 40 63. Het is niet de bedoeling deze folder uit te delen aan patiënten zonder begeleidend gesprek.



Anti-NMDAR encefalitis als oorzaak van epilepsie bij een zesjarige jongen

Nieuw ontstane epilepsie bij kinderen en volwassenen kan wijzen op een auto-immuun oorzaak, met name als de epilepsie voorkomt in combinatie met neuropsychiatrische klachten of therapieresistent blijkt. Het is belangrijk om auto-immuun epilepsie snel te herkennen omdat de klinische uitkomst verbetert naarmate er sneller gestart wordt met behandeling. Vanwege de variatie in mogelijke klachten is het stellen van de diagnose vaak een uitdaging.

Casus

Een zesjarige gezonde jongen had tweemaal kort na elkaar een focaal insult met secundaire generalisatie, gevolgd door een post-ictaal beeld. Er was geen familiale belasting voor epilepsie. Lichamelijk en neurologisch onderzoek waren ongestoord en hij had geen koorts. Tijdens een kortdurende opname traden geen nieuwe insulten op. Een dag later had de jongen opnieuw een aanval, waarbij hij ongedurig was, gevolgd door speekselvloed en een afwezige blik gedurende 20 minuten. Hierbij traden geen trekkingen op. In verband met verdenking op epilepsie werd gestart met carbamazepine. De MRI-hersenen toonde geen afwijkingen. Het EEG liet een functiestoornis links temporaal zien. Na een kortdurende opname werd hij ontslagen uit het ziekenhuis.

Na ruim twee weken werd de jongen opnieuw opgenomen omdat hij sinds twee dagen alleen losse woorden sprak en voorwerpen niet goed kon benoemen. Ook ging het spelen met lego minder goed en sliep hij slecht. Sinds de eerdere opname was hij boos en huilerig. Aanvankelijk werd dit geweten aan de eerdere insulten, maar ondanks uitblijven van nieuwe insulten persisteerden de gedragsveranderingen. Bij neurologisch onderzoek was de jongen prikkelbaar, mild apraktisch en had hij een motore afasie, waarbij hij enkel losse woorden sprak. Het EEG toonde een toename van de functiestoornis links temporopariëtaal. Vanwege de nieuw ontstane gedragsverandering werd carbamazepine gestaakt, en werd er gestart met valproïnezuur en clobazam voor de nacht. Desondanks ontwikkelde hij steeds meer gedragsveranderingen en traden er opnieuw focale insulten met verminderde gewaarwording op. Hij

werd behandeld met een oplaaddosis intraveneus fenytoïne en ophoging van valproïnezuur. Vanwege aanhoudende insulten werd gestart met levetiracetam. De onrust en spraak- en taalstoornissen namen toe, waarvoor hij werd verwezen naar een academisch ziekenhuis. Daar ontwikkelde hij stereotype bewegingen, orofaciale dyskinesieën, katatonie, hallucinaties en autonome stoornissen. De liquor toonde een mononucleaire pleiocytose (34×10^6 cellen per liter, normaal $< 5 \times 10^6$), zonder aanwijzing voor een bacteriële of virale encefalitis.

Vanwege het ziekteverloop, in combinatie met de bevindingen bij het aanvullend onderzoek, werd bij hoge verdenking op Anti-N-methyl-D-aspartaat receptor (anti-NMDAR) encefalitis gestart met een vijfdaagse intraveneuze behandeling met methylprednisolon (ivMP) 20 mg/kg/dag en immunoglobulinen (IVIg) 0,4 gram/kg/dag, gevolgd door oraal prednison. De eerder aangevraagde anti-NMDAR antistoffen bleken sterk positief in zowel serum als liquor. Er waren geen aanwijzingen voor nieuwvormingen. Vanwege gebrek aan voldoende herstel twee weken na start van de ivMP/IVIg kuur, werd rituximab als tweedelijns immunotherapie toegevoegd. De gedragsveranderingen werden symptomatisch behandeld met lorazepam en haloperidol. Hierna namen de dyskinesieën toe, waarop haloperidol werd vervangen door quetiapine. Ongeveer drie weken na start van de immunotherapie begon de jongen op te knappen. Hij sprak korte zinnen en het taalbegrip verbeterde. De gedragsmedicatie en prednisontabletten werden afgebouwd. Na een opname van ruim twee maanden werd hij ontslagen uit het ziekenhuis en kreeg hij poliklinische revalidatie.

In de weken na het ontslag herstelden de spraak en het taalbegrip en kon hij weer fietsen en rennen. Resterende klachten waren overmatige vermoeidheid, concentratiestoornissen en gedragsstoornissen (sneller overprikkeld, boos en impulsiever dan voorheen). In de hierop volgende jaren werd de medicatie volledig afgebouwd en werd de revalidatie beëindigd. Inmiddels is het vier jaar na aanvang van de ziekte en kan de jongen met extra begeleiding het reguliere basisschoolonderwijs volgen. De gedragsveranderingen zijn nog in geringe mate aanwezig, maar duidelijk verbeterd na afbouwen van de anti-epileptica. Hij heeft nooit meer epileptische insulden gehad.

Achtergrond en beschouwing

Anti-NMDAR encefalitis is een neurologische auto-immuunziekte waarbij er antistoffen worden gevormd tegen de NMDA-receptor. Dit leidt tot een verstoorde functie van de hersenen. Patiënten met een anti-NMDAR encefalitis presenteren zich vaak met snel progressieve psychiatrische klachten, geheugenstoornissen, epilepsie en taalproblemen (Dalmau et al., 2019). Dit wordt gevolgd door een verlaagd bewustzijn met katatone kenmerken, dyskinesieën (met name orofaciaal) en autonome dysfunctie (Dalmau et al., 2019). Bij kinderen beginnen de symptomen vaker met neurologische, niet-psychiatrische klachten zoals insulden, dystonie en verminderde spraak (Titulaer et al., 2013, Dalmau et al., 2019). Symptomen bij anti-NMDAR encefalitis kunnen initieel fluctueren, met name bij kinderen. Ook bij deze casus was dit het geval en werd de patiënt meermaals beoordeeld alvorens de definitieve diagnose werd gesteld.

De ziekte kan op alle leeftijden voorkomen, maar komt met name bij jonge vrouwen en kinderen voor (Florance et al., 2009, Titulaer et al., 2013, Dalmau et al., 2019). Ongeveer 35% van de patiënten is kind, terwijl vrouwen in de vruchtbare leeftijd zes keer vaker zijn aangedaan dan mannen van dezelfde leeftijd (Titulaer et al., 2013). Bij kinderen jonger dan 12 jaar en volwassenen ouder dan 45 jaar is de man-vrouw verhouding twee staat tot drie (Titulaer et al., 2013). Eén derde van de patiënten met een anti-NMDAR encefalitis heeft een onderliggende tumor. Jonge vrouwen (in de leeftijd van 12 tot 35 jaar) hebben het hoogste risico op een tumor, 50% van hen heeft een ovariumteratoom (Titulaer et al., 2013). Dit in tegenstelling tot jonge kinderen, die vrijwel nooit tumoren hebben (Titulaer et al., 2013, Dalmau et al., 2019). Bij ouderen wordt in een kwart van de gevallen een tumor gevonden, vaak betreft dit een carcinoom en geen ovariumteratoom (Titulaer et al., 2013). Daarnaast is het aangetoond dat patiënten drie tot twaalf weken na een herpes simplex encefalitis een sterk verhoogd risico hebben op het doormaken van een anti-NMDAR encefalitis (Armangue et al., 2014).

De diagnose

De diagnose wordt gesteld aan de hand van de in het kader weergegeven diagnostische criteria (Graus et al., 2016), waarbij klinische herkenning essentieel is gezien de kans op normale aanvullende onderzoeken. Bij een patiënt met auto-immuun encefalitis bestaat het aanvullend onderzoek uit liquoronderzoek, een MRI-hersenen en een EEG. De lumbaalpunctie laat in 75-80% van de patiënten een pleiocytose zien (Titulaer et al., 2013). Bepaling van NMDAR-antistoffen is zowel sensitiever als specifiek in liquor dan in serum (Graus et al., 2016). De MRI is bij anti-NMDAR encefalitis vaak (65%) normaal (Titulaer et al., 2013). Het EEG toont meestal een diffuus vertraagd achtergrondpatroon. Een kwart van de patiënten vertoont epileptische activiteit. Bij ernstig aangedane patiënten met anti-NMDAR encefalitis kan het extreme delta brush patroon op een EEG

Criteria *probable* anti-NMDAR encefalitis

De diagnose kan gesteld worden indien aan alle drie onderstaande criteria wordt voldaan:

- Subacuut ontstaan (<drie maanden) van minstens vier symptomen uit onderstaande zes groepen:**
 - Abnormaal (psychiatrisch) gedrag en cognitieve dysfunctie
 - Epileptische aanvallen
 - Spraakproblemen (verminderd spreken, mutisme)
 - Bewegingsstoornis, dyskinesie of rigiditeit/abnormale houding
 - Verminderd bewustzijn
 - Autonome dysfunctie of hypoventilatie
- Minstens één van de volgende bevindingen:**
 - EEG: focaal of diffuus vertraagd, epileptische activiteit of extreme delta brush patroon.
 - Liquor: pleiocytose of aanwezigheid van oligoclonale banden.
- Exclusie van andere oorzaken.**

De diagnose kan ook gesteld worden bij aanwezigheid van een systemisch teratoom plus drie symptomen uit groep 1.

Definitie anti-NMDAR encefalitis

De diagnose kan gesteld worden indien aan één of meer van de groepen van symptomen wordt voldaan en IgG anti-GluN1-antibodies aanwezig zijn in liquor, en andere oorzaken geëxcludeerd zijn.

gezien worden, wat niet beschreven is bij andere ziektes (Schmitt et al., 2012).

De behandeling

Het doel van behandeling is om de immuunreactie te onderdrukken. Bij een onderliggende tumor is tumorresectie belangrijk om de aanzet tot antistofproductie weg te nemen. Ook bij een goedaardige tumor, zoals een ovariumteratoom, verbetert resectie de uitkomst. Daarnaast wordt de immuunreactie tegengegaan met immuunsuppressieve behandeling. Eerstelijnsbehandeling bestaat uit ivMP, IVIg en/of plasmaferese. Indien er binnen twee weken na de start van de behandeling geen klinische verbetering optreedt, is tweedelijnsbehandeling met rituximab en/of cyclofosfamide geïndiceerd. Daarnaast worden patiënten symptomatisch behandeld met anti-epileptica of antipsychotica. Deze middelen zijn vaak niet of matig effectief. Sommige middelen, zoals haloperidol, zijn niet gewenst omdat ze (al bij lage doseringen) bijwerkingen kunnen geven zoals het maligne neuroleptica syndroom of extrapyramidale bijwerkingen, zoals ook in deze casus is gebeurd (Lejuste et al., 2016).

Het functionele herstel van patiënten is vaak goed na adequate behandeling, zelfs na langdurige opname op de intensive care (Titulaer et al., 2013, Dalmau et al., 2019).

Ervaring leert dat de herstelperiode lang kan duren (maanden tot jaren). Ondanks goed functioneel herstel ervaren veel patiënten (ook kinderen) beperkende klachten na de ziekte. Deze bestaan veelal uit vermoeidheid, (subtiele) gedragsveranderingen en geheugenproblemen (de Bruijn et al., 2019).

Een bredere kijk op auto-immuun encefalitis

In navolging van de ontdekking van NMDAR-antistoffen zijn er steeds meer antistoffen tegen extracellulaire (membraan)eiwitten geïdentificeerd. Voorbeelden hiervan zijn antistoffen tegen LGI1, de GABA_B-receptor, Caspr2 en DPPX. Deze antistoffen leiden ieder tot auto-immuun encefalitis, maar de symptomen zijn afhankelijk van het type antistof.

Voorheen waren er enkel antistoffen tegen intracellulaire eiwitten bekend, paraneoplastische antistoffen genoemd. Deze antistoffen zijn sterk gerelateerd aan tumoren. Ze hebben geen direct pathogeen effect op het targeteiwit, maar worden beschouwd als een epifenomeen. Het directe pathogene effect wordt veroorzaakt door een cytotoxische T-cel reactie. Deze aandoeningen reageren daardoor zelden op immunotherapie. De neurologische klachten zijn progressief en stabilisatie is vaak het hoogst haalbare (Dalmau & Rosenfeld, 2008).

In tegenstelling tot de intracellulaire eiwitten zijn de meer recent ontdekte antistoffen tegen extracellulaire eiwitten (zoals anti-NMDAR) minder vaak geassocieerd met tumo-

ren. Ze hebben een pathogeen effect via interactie met targeteiwitten en patiënten reageren daardoor meestal goed op immunotherapie, hoewel niet altijd direct. Dit biedt behandelopties; door vroeg in het ziekteverloop te behandelen wordt een betere uitkomst bereikt en kan irreversibele schade worden voorkomen. Hoewel de incidentie van deze ziekten laag is, is snelle herkenning zeer belangrijk omdat immunotherapie (ook bij ernstig zieke patiënten) meestal leidt tot een goede behandeluitkomst. Herkenning van het ziektebeeld is echter niet altijd gemakkelijk, doordat de symptomen divers zijn, op alle leeftijden kunnen voorkomen en de incidentie laag is. Door de diversiteit in presenterende symptomen kunnen allerlei soorten artsen geconsulteerd worden in de eerste fase van de ziekte. Dit maakt snelle herkenning niet alleen door de (kinder)neuroloog, maar ook voor andere zorgverleners van belang. Het is met name belangrijk alert te zijn op auto-immuun encefalitis bij patiënten met een combinatie van subacuut ontstane, progressieve neuropsychiatrische symptomen, waaronder cognitieve klachten, epileptische aanvallen, bewegingsstoornissen en een psychose. Ook onverklaarde refractaire epilepsie en het krijgen van bijwerkingen bij relatief lage doseringen antipsychotica en anti-epileptica zijn rode vlaggen.

Epilepsie en auto-immuun encefalitis

Epilepsie komt voor bij 50-95% van de patiënten met auto-immuun encefalitis (Irani et al., 2011). Epilepsie komt het meest voor bij antistoffen tegen NMDAR, AMPAR, LGI1, Caspr2, GAD65 (bij hoge antistof titer), GABA_AR en GABA_BR. Bij kinderen worden met name antistoffen tegen de NMDAR gezien, de overige antistoffen zijn zeldzaam. Insulten kunnen het presenterende symptoom zijn, maar kunnen ook voorkomen nadat een patiënt al gedrags- of cognitieve stoornissen heeft ontwikkeld.

In ongeveer 4% van de patiënten met onverklaarde focale epilepsie blijkt de epilepsie veroorzaakt door een auto-immuun encefalitis (de Bruijn et al., 2019). Bij patiënten met nieuwe onverklaarde status epilepticus is dit 30-40% (ongepubliceerde informatie). Patiënten met epilepsie ten gevolge van auto-immuun encefalitis vrijwel altijd aanvalsvrij na immunotherapie, waarbij ook de anti-epileptica kunnen worden gestaakt (de Bruijn et al., 2019).

Conclusie

Bij kinderen met een nieuw ontstane epilepsie zonder duidelijke etiologie is het belangrijk om auto-immuun encefalitis als diagnose te overwegen. Klinische aanknopingspunten kunnen zijn; neuropsychiatrische symptomen, bewegingsstoornissen, autonome stoornissen en overgevoeligheid voor anti-psychotica en anti-epileptica. Snelle herkenning en behandeling van deze ziektebeelden dragen bij aan een betere behandeluitkomst.

Referenties

- Armangue T et al. (2014) Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol*, 75, 317-23.
- Dalmau J et al. (2019) An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*.
- Dalmau J et al. (2008) Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*, 7, 327-40.
- De Bruijn MAAM et al. (2019) Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology*, 92, e2185-e2196.
- De Bruijn MAAM et al. (2019) Antibodies Causing focal Epilepsy Signs and symptoms (ACES) score. A prospective, multicenter, observational cohort study. *Abstract American Academy of Neurology*.
- Florance NR et al. (2009) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol*, 66, 11-8.
- Graus F et al. (2016) A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 15, 391-404.
- Irani SR et al. (2011) Autoimmune epilepsies. *Curr Opin Neurol*, 24, 146-53.
- Lejoste F et al. (2016) Neuroleptic intolerance in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 3, e280.
- Schmitt SE et al. (2012) Extreme delta brush: a unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*, 79, 1094-100.
- Titulaer MJ et al. (2013) Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 12, 157-65.

Door: Eva Brilstra (e.h.brilstra@umcutrecht.nl), klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Genetische diagnostiek bij epilepsie

De kennis over genetische oorzaken van epilepsie, de mogelijkheden van genetische diagnostiek en de implicaties van een genetische diagnose nemen steeds meer toe. Deze bijdrage geeft een overzicht van de huidige stand van zaken.

Genetische testen bij epilepsie

Dankzij de implementatie van moderne technieken van DNA-onderzoek is de opbrengst van genetische diagnostiek bij patiënten met epilepsie de afgelopen vijftien jaar sterk toegenomen. De huidige diagnostiek kan de volgende testen omvatten:

- Een *array* analyse, waarmee wordt onderzocht of er kleine delen van een chromosoom ontbreken (deleties) of verdubbeld aanwezig zijn (duplicaties).
- Epilepsie genpanelonderzoek: onderzoek van een panel van genen voor (een bepaald type) epilepsie. Op dit moment is van enkele honderden genen bekend dat zij een rol kunnen spelen bij epilepsie.
- Exoomsequencing: onderzoek van alle ruim 20.000 genen van een persoon.
- Karyotypering: onderzoek naar het aantal en de structuur van de chromosomen.
- Onderzoek van één of enkele individuele genen.

De eerste vier onderzoeken hebben een screenend karakter en vereisen geen hypothese vooraf over de precieze

genetische afwijking. Gericht onderzoek van één gen wordt alleen gedaan als er een sterk vermoeden is dat een afwijking in het betreffende gen een rol speelt.

Mogelijke bevindingen

Bij een recente meta-analyse van 20 studies naar de opbrengst van genetische diagnostiek bij patiënten met epilepsie werd met *array* analyse bij 8% van de patiënten een diagnose gesteld, met epilepsie genpanelonderzoek bij 23% en met exoomsequencing bij 45% (Sánchez Fernandez, et al., 2019). Deze getallen hebben betrekking op vaak wisselend geselecteerde patiënten met een indicatie voor genetische diagnostiek.

Doel van genetische diagnostiek is het aantonen van een DNA-variant die een oorzaak is van de epilepsie. Deze DNA-varianten kunnen van (één van beide) ouders zijn geërfd of bij de persoon met epilepsie nieuw (de novo) zijn ontstaan. Er kunnen echter ook andere uitkomsten zijn. Zo kunnen er DNA-varianten worden aangetoond

waarvan niet duidelijk is of deze de oorzaak zijn van de epilepsie, of dat dit 'onschuldige' DNA-varianten zijn (VUS: Variant of Uncertain Significance). Naarmate de diagnostiek breder is en er meer genen worden geanalyseerd, wordt de kans hierop groter.

Vooral bij gebruik van *exoomsequencing* kunnen ook nevenbevindingen worden gedaan. Een nevenbevinding is een ziekte-veroorzakende variant die geen betrekking heeft op de epilepsie, maar wel een andere ziekte kan veroorzaken. Vanwege deze kans op nevenbevindingen wordt een volledig exoomonderzoek vooralsnog uitsluitend aangevraagd door de klinisch geneticus na *pre-test counseling*, terwijl *array* analyse en genpanelonderzoek ook veel worden aangevraagd door de (kinder)neuroloog. Als met genetische diagnostiek een verklarende afwijking of VUS wordt aangetoond dient deze door de aanvrager arts geïnterpreteerd te worden binnen de context van de klinische gegevens van de patiënt en de familiegegevens, hetgeen een specifieke expertise vergt. Veelal wordt hiervoor naar een klinisch geneticus verwezen of vindt overleg met een klinisch geneticus plaats.

Indicaties voor genetische diagnostiek

Wat zijn de indicaties voor genetische diagnostiek bij personen met epilepsie? Als personen met epilepsie (zonder een verworven oorzaak) daarnaast een ontwikkelingsachterstand/verstandelijke beperking en/of één of meer aangeboren afwijkingen hebben, is de kans op een monogene of chromosomale oorzaak groot. Genetisch onderzoek door middel van een *array* analyse en epilepsie genpanelonderzoek is aangewezen, hetgeen parallel of sequentieel kan worden ingezet. Als hiermee geen oorzaak wordt gevonden, kan *exoomsequencing* en eventuele andere genetische diagnostiek plaatsvinden door een klinisch geneticus. Afhankelijk van het laboratorium waar het DNA-onderzoek plaatsvindt omvat onderzoek van een genpanel of het exoom ook onderzoek naar deleties en duplicaties. In dat geval kan de *array* analyse achterwege worden gelaten.

Bij kinderen met epilepsie en een normale ontwikkeling is de indicatiestelling minder eenduidig. Hierbij is het onderscheid tussen focale epilepsie en gegeneraliseerde epilepsie van belang. De bijdrage van genetische oorzaken aan het ontstaan van focale epilepsie wordt sinds een aantal jaren in toenemende mate duidelijk. In een cohort van 40 patiënten met MRI-negatieve, focale epilepsie en tenminste één eerste- of tweedegraads familielid met koortsstuipen en/of epilepsie werd bij vijf kinderen (13 %) een (waarschijnlijk) ziekte-veroorzakende DNA-variant aangetoond (Perucca et al. 2017). Er worden bij focale epilepsie relatief frequent ziekte veroorzakende varianten gevonden in de genen binnen het zogenaamde GATOR1 complex van de mTOR pathway: *DEPDC5*, *NPRL2* en *NPRL3*. Hierbij kan

de MRI-hersenen normaal zijn, maar ook kan een focale corticale dysplasie worden gezien. Ziekte-veroorzakende varianten in deze genen resulteren in een autosomaal dominante focale epilepsie met verminderde penetrantie (niet ieder familielid met de DNA-variant krijgt daadwerkelijk epilepsie). Naast varianten in deze genen zijn ook varianten in andere genen beschreven als oorzaak van erfelijke, focale epilepsie. (Møller et al., 2019) Vragen naar het voorkomen van epilepsie bij eerste- en/of tweedegraads familieleden is van belang. Is de familieanamnese positief en/of is de epilepsie therapieresistent, dan kan onderzoek van een volledig epilepsie genpanel worden aangevraagd, of van een 'subpanel' voor focale epilepsie, als dit beschikbaar is. *Array* analyse kan van toegevoegde waarde zijn, vooral als er naast de focale epilepsie bijkomende neurologische of psychiatrische verschijnselen zijn zoals autisme of ADHD.

Bij gegeneraliseerde epilepsie spelen genetische factoren een belangrijke rol, maar meestal in het kader van een polygene of multifactoriële etiologie. Dit wil zeggen dat de epilepsie het gevolg is van een optelsom van meerdere erfelijke en soms ook niet-erfelijke factoren. Met genetische diagnostiek wordt maar zelden een op zichzelf staande genetische oorzaak aangetoond, ook niet bij een positieve familieanamnese. Bij gegeneraliseerde epilepsie kan genetische diagnostiek zinvol zijn als:

- het verloop atypisch is; zo kan bijvoorbeeld een absence-epilepsie met atypische kenmerken een uiting zijn van het glucose transporter type 1 deficiëntie syndroom, een zeldzame aandoening, waarbij behandeling met het ketogeen dieet effectief is;
- er bijkomende neurologische of psychiatrische verschijnselen zijn.

Geen genetische oorzaak gevonden, wat dan?

Met de huidige genetische tests wordt een aantal typen DNA-afwijkingen niet (altijd) gedetecteerd, zoals kleine intragene deleties of duplicaties en *repeatexpansies*. Ook kan een DNA-variant gemist worden doordat deze slechts in een deel van de cellen aanwezig is. Dit wordt mozaïcisme genoemd. Om een mozaïek DNA-variant op te sporen kan het nodig zijn om een ander weefsel dan bloed te onderzoeken en een specifieke techniek te gebruiken (*deep sequencing*). Als genetische diagnostiek geen verklaring heeft opgeleverd, terwijl er wel een sterke verdenking is op een genetische etiologie, kan met een klinisch geneticus worden overlegd in hoeverre vervolgonderzoek mogelijk is.

Het nut van een genetische diagnose

Het stellen van een genetische diagnose kan consequenties hebben voor de behandeling van de epilepsie. Zo dient bijvoorbeeld bij patiënten met het Dravet-syndroom op

basis van een SCN1A-genvariant behandeling met natriumkanaalblockers vermeden te worden, terwijl bij patiënten met een pathogene variant in SCN2A en een aanvalsbuut vóór de leeftijd van drie maanden natriumkanaalblockers vaak juist effectief zijn.

Veel wetenschappelijk onderzoek op het gebied van genetische epilepsie is gericht op het definiëren of ontwikkelen van *precision medicine*, dat wil zeggen behandeling die is geselecteerd op basis van het onderliggende genetische defect. Hierbij kan gedacht worden aan een meer geïndividualiseerde toepassing van de op dit moment gangbare therapeutische opties, zoals behandeling met anti-epileptica, het ketogeen dieet, een nervus vagus stimulator of epilepsiechirurgie. Maar daarnaast zijn er ook nieuwe behandelmodaliteiten in onderzoek, zoals gentherapie, waarbij genen worden vervangen of toegevoegd aan cellen, of therapie met *antisense oligonucleotiden* (ASO's), die aangrijpen op het RNA, het boodschappermolecuul dat ervoor zorgt dat de DNA-code wordt vertaald naar een eiwit. Op het gebied van behandeling zijn belangrijke innovaties te verwachten. Echter op dit moment is voor de meeste vormen van genetische epilepsie nog geen gerichte behandeling beschikbaar.

Dankzij een genetische diagnose is het mogelijk om een uitspraak te doen over de prognose van het verloop van de epilepsie en comorbiditeiten. De ernst van de verschijnselen van een genetisch epilepsiesyndroom kan van persoon tot persoon sterk uiteenlopen. Zo zijn er patiënten met een DEPDC5-gerelateerde focale epilepsie die slechts enkele epileptische aanvallen hebben, voor anderen kan de epilepsie ernstig zijn en gepaard gaan met een verstandelijke beperking. Dit hangt samen met het type DNA-variant, de aanwezigheid van andere, modifierende DNA-varianten, die vanaf de geboorte aanwezig zijn of in de loop van het leven zijn ontstaan, en met niet-genetische factoren zoals de ingestelde behandeling. Toch is het na een genetische diagnose vaak wel mogelijk om, binnen een bepaalde bandbreedte, een uitspraak te doen over de prognose ten aanzien van de epilepsie en de te verwachten bijwerkingen.

Als een DNA-variant als oorzaak is aangetoond, kunnen ouders en andere familieleden worden geïnformeerd over de kans om een (volgend) kind te krijgen met dezelfde genetische epilepsie. Bij een verhoogde kans kunnen zij,

mede afhankelijk van de ernst van de aandoening, kiezen voor reproductieve opties als prenatale diagnostiek of preimplantatie genetische diagnostiek (PGD). Belangrijk is om hierbij te vermelden dat, ook als een bij het kind aangetoonde pathogene DNA-variant bij ouders niet is teruggevonden, voor volgende kinderen toch een herhalingskans geldt van circa 1% en er een indicatie kan zijn voor prenatale diagnostiek in een volgende zwangerschap. Een volgend kind kan opnieuw zijn aangedaan, omdat de DNA-variant bij één van de ouders slechts in een deel van zijn of haar cellen of zelfs alleen in meerdere geslachtscellen aanwezig kan zijn. De variant wordt dan met DNA-onderzoek niet aangetoond, maar kan wel aan meerdere kinderen worden doorgegeven. Na een genetische diagnose dienen ouders met een kinderwens dus altijd naar een klinisch geneticus te worden verwezen!

Voorals als een kind ernstige epilepsie heeft is de persoonlijke betekenis van een genetische diagnose voor ouders vaak groot. Een diagnose maakt een einde aan de zoektocht naar de oorzaak die lang en belastend kan zijn voor kind en ouders. Soms wordt gedacht dat de epilepsie het gevolg is van omstandigheden in de zwangerschap of rondom de bevalling en zijn er schuldgevoelens, die met de genetische diagnose worden weggenomen. Tot slot stelt de diagnose hen in staat om ervaringen uit te wisselen met lotgenoten.

Wat brengt de toekomst?

De afgelopen vijftien jaar is de kennis over genen die betrokken kunnen zijn bij genetische epilepsiesyndromen sterk toegenomen. De hoop en verwachting is dat er de komende jaren belangrijke ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van deze aandoeningen zullen zijn, waarmee voor patiënten en behandelend (kinder)neurologen een nieuw tijdperk zal worden ingeluid.

Referenties

- Møller RS, Hammer TB, Rubboli G et al. (2019) From next-generation sequencing to targeted treatment of non-acquired epilepsies. *Expert Rev Mol Diagn*; 19:217-228.
- Perucca P, Scheffer IE, Harvey AS et al. (2017) Real-world utility of whole exome sequencing with targeted gene analysis for focal epilepsy. *Epilepsy Res*; 131:1-8.
- Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Gaínza-Lein M et al. (2019) Diagnostic yield of genetic tests in epilepsy: A meta-analysis and cost-effectiveness study. *Neurology*; doi: 10.1212.

SWO Midwintermeeting 'Epileptic Networks'

17 januari 2020, Amsterdam UMC, locatie AMC

Informatie: e.a.vanvliet@uva.nl

Epigenetica: een epileptogeen mechanisme na febrile convulsies?

De cellulaire processen waardoor genen worden aan- en uitgezet, reguleren de embryonale ontwikkeling maar ook de pathofysiologische condities zoals het ontstaan van tumoren en wellicht ook epilepsie. De kennis over deze processen is recent sterk toegenomen en de werking van farmaca (waaronder anti-epileptica) hierop leidt tot nieuwe inzichten in de behandeling van epilepsie. Hier worden de epigenetische veranderingen bij epilepsie beschreven en de mogelijke rol van anti-epileptica hierin.

Epigenetica, een normaal proces!

Epigenetica, letterlijk vertaald 'op de genetica', is de studie naar biochemische processen die het aflezen van de genetische code beïnvloeden, maar de code zelf niet aanpassen. Deze veranderingen vinden bijvoorbeeld plaats tijdens de embryonale ontwikkeling. Het zorgt ervoor dat cellen differentiëren, oftewel: ondanks hetzelfde DNA verandert de functie van een cel. Veranderingen in genexpressie ontstaan doordat specifieke enzymen moleculen aan het DNA en histonen (eiwitten waar omheen het DNA is gewonden) koppelen ('schrijvers') of er juist vanaf halen ('wissers'). DNA methyltransferasen (DNMT) en histon acetyltransferasen (HAT) zijn voorbeelden van 'schrijvers', histon deacetylase (HDAC) is een voorbeeld van een 'wisser' (Jaenisch & Bird, 2003).

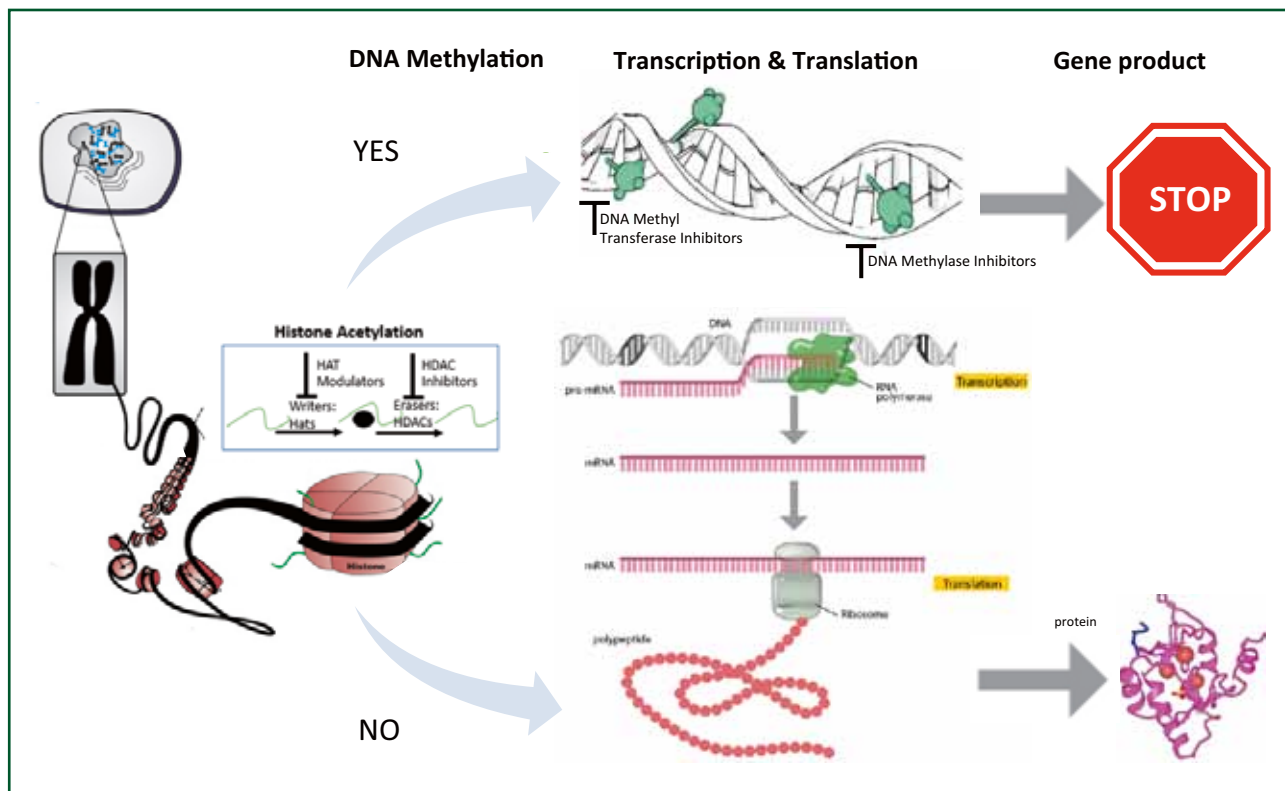
De bekendste epigenetische verandering tijdens de embryonale ontwikkeling is methylering door DNMT. Hierbij brengen DNMT subtypen 3a en 3b methylgroepen aan op het DNA (weergegeven in het groen in figuur 1); DNMT subtype 1 zorgt daarna voor het behoud van de methylgroepen op het DNA. Gemethyleerd DNA is niet meer toegankelijk voor transcriptie, oftewel: de eiwitten die betrokken zijn bij de vertaling van DNA naar boodschapper RNA (RNA polymerase, groen in figuur 1) kunnen niet meer aan het DNA binden. Als gevolg hiervan komt de eiwitproductie van het betreffende gemethyleerde gen stil te liggen (*gene silencing*). De embryonale ontwikkeling kan plaatsvinden doordat specifieke genen aan- en uitgezet worden door het respectievelijk af- en aankoppelen van methylgroepen (Jaenisch & Bird, 2003).

Een tweede epigenetisch proces wordt gereguleerd door

HAT-enzymen. Afhankelijk van de nucleotiden rondom gemethyleerd DNA kunnen HAT-enzymen wel of niet binden. Bij binding veranderen de HAT-schrijvers de structuur van histonen door er een acetylgroep op aan te brengen. De mate waarin DNA is opgevouwen bepaalt de toegankelijkheid en daarmee de afleesbaarheid van het DNA. Acetylering van histonen leidt tot ontvouwing van de DNA-structuur, waardoor genexpressie kan plaatsvinden. Dit proces kan worden omgekeerd door HDAC-enzymen, die acetylgroepen weer verwijderen, waardoor het DNA weer opvouwt en de genexpressie wordt uitgezet (Jaenisch & Bird, 2003). De verhouding van deze en andere epigenetische processen (epigenetisch profiel) is voor elk individu anders, is (deels) overerfbaar en kan veranderen door externe factoren zoals leefstijl, dieet, psychisch trauma en medicatie.

Epigenetica en epilepsie

Na de embryonale fase is de novo methylatie niet meer nodig voor de verdere ontwikkeling. Indien de novo methylatie toch plaatsvindt, verandert dit het epigenetisch profiel en daarmee (voorheen stabiele) genexpressiepatronen. Deze epigenetische veranderingen lijken een rol te spelen in de pathofysiologie van tumoren en verschillende neurologische aandoeningen, waaronder multiple sclerose, amyotrofische laterale sclerose, de ziekte van Huntington en epilepsie (Petronis, 2001). Zo worden tumoren vaak gekenmerkt door een verhoogde methylatiestatus. Deze hypermethylering leidt tot het inactiveren van tumor suppressor genen en daarmee tot selectieve groei van tumorcellen. Echter, een verlaagde methylatiestatus



Figuur 1 Weergave hoe epigenetische processen de expressie van genen reguleren. DNA methyltransferase is een enzym dat bindt aan delen van het DNA waar veel cytosine en guanine basen voorkomen (meestal stroomopwaarts van genen). De enzymatische reactie bestaat uit het koppelen van methylgroepen aan cytosine basen. Afhankelijk van hun naburige nucleotiden kunnen de gemethyleerde cytosinen herkend worden door het enzym histon-acetyltransferase (HAT) of histon-deacetylase (HDAC), die respectievelijk een acetylgroep aan de lysine aminozuren van histonen koppelen dan wel verwijderen. In het algemeen leidt acetylering van histonen tot activatie van DNA transcriptie en daarmee tot eiwitsynthese. Stoffen die de werking van deze enzymen veranderen worden momenteel onderzocht op hun mogelijk anti-epileptisch/anti-epileptogenetisch effect (Younus & Reddy, 2017).

kan ook leiden tot een ongeremde deling van tumorcellen als die plaatsvindt op oncogenen, die daardoor verhoogd tot expressie komen.

Er is tot nu toe weinig bekend over het epigenetisch profiel van patiënten met epilepsie (Henshall & Kobow, 2015). Eén van de eerste genomewijde analyses op hersenweefsel van patiënten met temporaalkwabepilepsie heeft aangetoond dat het methylatiepatroon van 146 genen is veranderd. Dat wil zeggen, bij 119 van deze genen is de promotor verhoogd gemethyleerd. Van deze 119 genen blijken er tien die alleen in mild sclerotische hippocampi gehypermethyleerd zijn en 46 die alleen in ernstig sclerotische hippocampi gehypermethyleerd zijn. In mild sclerotische hippocampi zijn de genen met een veranderde methylatiegraad met name betrokken bij neurale ontwikkeling, remodelering en maturatie van cellen (Miller-Delaney et al., 2015). Zoals besproken door de auteurs is er een aantal beperkingen aan deze studie (bijvoorbeeld groepsgrootte, mogelijk effect anti-epileptica, mogelijk effect post-mortem interval in autopsie controles) en dient deze eerste bevinding daarom gevalideerd te worden in een ander, groter cohort. Ook de hoeveelheid en activiteit van DNMT en de relatie hiervan tot de methylatiestatus van DNA is

nauwelijks onderzocht. In een dergelijke studie hebben Zhu et al. (2012) verhoogde hoeveelheden van het de novo methyleerend enzym DNMT3a en het 'onderhouds' methyleerend enzym DNMT1 gevonden in de neocortex van patiënten met temporaalkwabepilepsie. Als 'controle' werd hiervoor histologisch normaal neocortex weefsel gebruikt dat verkregen was ten tijde van de neurochirurgische behandeling van patiënten met intracranieële hypertensie. In een soortgelijke studie, zijn vergelijkbare resultaten gevonden (De Nijs et al., 2019). Als controle werd post-mortem verkregen neocortex- en hippocampusweefsel gebruikt van mensen waarbij tot het moment van overlijden geen neurologische aandoening was gediagnosticeerd (n=10). Binnen de temporaalkwabepilepsie patiëntgroep werden patiënten zonder hippocampus sclerose (n=14), met hippocampus sclerose (n=10) en met hippocampus sclerose plus febrile convulsies in de voorgeschiedenis (n=13) als aparte groepen geanalyseerd. Naast een hypermethylering in de neocortex vonden we in de hippocampus van alle patiëntgroepen een hypomethylering. Deze afname van de hoeveelheid gemethyleerd DNA ging gepaard met een verlaagde expressie van het DNMT3a2 gen (figuur 2C). Opmerkelijk was dat in patiënten met febrile con-

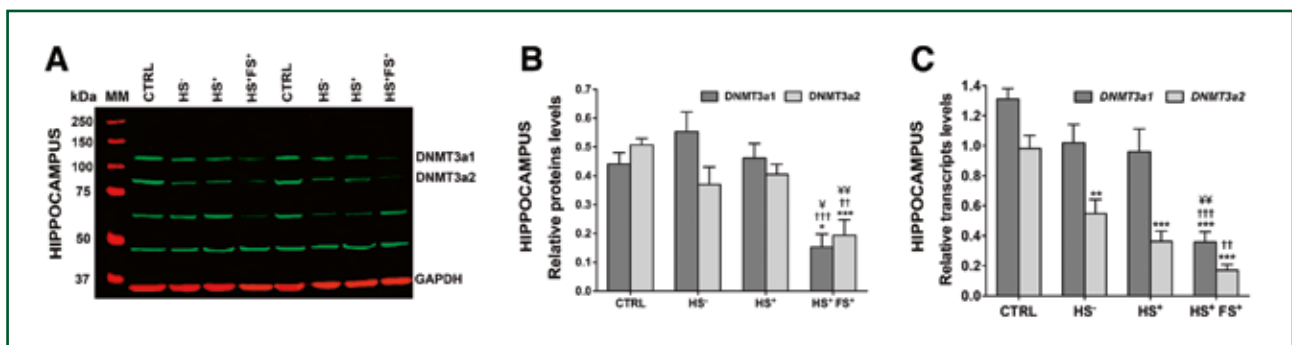
vulsies in de voorgeschiedenis niet alleen deze genexpressie het sterkst was afgenomen maar ook dat het DNMT3a2 eiwitgehalte significant was afgenomen (figuur 2A-B). Daarnaast was in deze patiënten ook de gen- en eiwitexpressie van DNMT3a1 significant afgenomen. Een post-mortem controle effect als bijdrage aan de gevonden verschillen lijkt onwaarschijnlijk, omdat er in de patiëntgroep regionaal tegenovergestelde bevindingen waren (hypermethylatie in de neocortex versus hypomethylatie in de hippocampus) en omdat patiënten met febrile convulsies in de voorgeschiedenis significant verschilden van de andere patiëntgroepen. Dit onderzoek laat zien dat de expressie van DNMT3a en de methylatiestatus sterk zijn afgenomen in de hippocampus van patiënten met temporaalkwabepilepsie en in het bijzonder in patiënten met febrile convulsies in de voorgeschiedenis. Omdat epigenetische processen niet alleen farmacologisch maar ook door dieet en leefstijl kunnen worden beïnvloed, lijkt onderzoek naar een mogelijke rol van deze processen in het ontstaan van epilepsie na febrile convulsies een logisch vervolg.

van andere anti-epileptica is nog minder bekend. Navarrete-Modesto et al. (2019) hebben onlangs in een overzichtsar-tikel beschreven hoe dertien verschillende anti-epileptica betrokken zijn bij epigenetische modificaties zoals methy-latie, expressie van DNMT en histon modificaties.

Voor de behandeling van tumoren zijn farmaca ontwikkeld die aangrijpen op epigenetische mechanismen, in het bij-zonder op de enzymactiviteit van HDAC 'wissers' en HAT 'schrijvers'. Doel hierbij is pathologische epigenetische veranderingen te remmen/normaliseren om zo tumorgroei te remmen. Dit type farmaca (waaronder DNMT- en HDAC remmers) worden nu ook getest op hun mogelijk anti-epileptisch effect.

Conclusie

Uit recent onderzoek blijkt dat het epigenetisch profiel van hersenweefsel van patiënten met temporaalkwabepilepsie regio-specifieke verschillen vertonen, vergeleken met dat van post-mortem controles zonder epilepsie. Binnen de patiëntgroep onderscheiden patiënten met febrile convulsies in de voorgeschiedenis zich door een significant



Figuur 2 DNMT3a expressie in hippocampi van mensen zonder epilepsie (CTRL), patiënten met temporaalkwabepilepsie zonder hippocampus sclerose (HS⁻), temporaalkwabepilepsie met hippocampus sclerose (HS⁺) en temporaalkwab epilepsie met hippocampus sclerose en febrile convulsies in de voorgeschiedenis (HS⁺FS⁺; De Nijs et al., 2019). A. Western blot van DNMT3a subtypen (groen) en GAPDH (rood) als referentie eiwit. B. Eiwit expressie op basis van kwantitatieve analyse Western blots, per sample genormaliseerd naar GAPDH expressie niveau. C. RNA expressie op basis van kwantitatieve analyse real-time PCR. Gemiddelden + SEM; *p < 0.05, **p < 0.01 en ***p < 0.001 significant verschillend ten opzichte van CTRL; ††p < 0.01 en †††p < 0.001 significant verschillend ten opzichte van HS; ‡p < 0.05 en ‡‡p < 0.01 significant verschillend ten opzichte van HS⁺. MM = moleculair gewicht marker.

Epigenetische veranderingen en medicatie

Een mogelijke oorzaak voor de gevonden epigenetische veranderingen bij patiënten met farmacotherapie-resistente focale epilepsie is het gebruik van anti-epileptica. Zo wordt van valproaat gedacht dat het de structuur van histonen en daarmee de afleesbaarheid van DNA verandert. Dit effect betreft met name de methylatiestatus van specifieke genen in de hippocampus (Navarrete-Modesto et al., 2019). Als activator van HDAC 'wisser' enzymen zorgt valproaat ervoor dat de histon acetylering, aangebracht door HAT 'schrijvers', ongedaan wordt gemaakt (zie ook figuur 1). Mogelijk draagt deze activiteit bij aan het anti-epileptisch effect van valproaat. Over de epigenetische effecten

verlaagde expressie van het DNA methylerend enzym DNMT3a in de hippocampus.

Onlangs zijn er aanwijzingen gevonden dat anti-epileptica epigenetische processen kunnen beïnvloeden. Of dit ook bijdraagt aan hun klinisch effect blijft vooralsnog een vraag. Vanuit oncologisch onderzoek is een aantal farmaca ontwikkeld die op epigenetische mechanismen aangrijpen. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of deze experimentele farmaca ook als anti-epilepticum kunnen dienen.

Referenties

De Nijs L, Choe K, Steinbusch H, Schijns OEMG, Dings J, Hove van den DLA, Rutten BPF, Hoogland G (2019)

- DNA methyltransferase isoforms expression in the temporal lobe of epilepsy patients with a history of febrile seizures. *Clin Epigenetics* 2019;11:118.
- Henshall DC, Kobow K (2015) Epigenetics and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5(12):a022731.
- Jaenisch R, Bird A (2003) Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature genetics* 2003;33:245.
- Miller-Delaney SE, Bryan K, Das S, McKiernan RC, Bray IM, Reynolds JP, Gwinn R, Stallings RL, Henshall DC (2015) Differential DNA methylation profiles of coding and non-coding genes define hippocampal sclerosis in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 2015;138(3):616-631.
- Navarrete-Modesto V, Orozco-Suárez S, Feria-Romero IA, Rocha L (2019) The molecular hallmarks of epigenetic effects mediated by antiepileptic drugs. *Epilepsy research* 2019;149:53-65.
- Petronis A (2001) Human morbid genetics revisited: relevance of epigenetics. *Trends in Genetics* 2001;17(3):142-146.
- Younus I, Reddy DS (2017) Epigenetic interventions for epileptogenesis: a new frontier for curing epilepsy. *Pharmacology & therapeutics* 2017;177:108-122.
- Zhu Q, Wang L, Zhang Y, Zhao FH, Luo J, Xiao Z, Chen GJ, Wang XF (2012) Increased expression of DNA methyltransferase 1 and 3a in human temporal lobe epilepsy. *Journal of Molecular Neuroscience* 2012;46(2):420-426.

Door: Loretta van Iterson (l.viterson@lwoe.nl), psychologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede, Landelijk Werkverband Onderwijs en Epilepsie (LWOE)-school De Waterlelie, Cruquius; Marian Fenenga, cluster manager, LWOE-school De Waterlelie, Cruquius.

Ambulant onderwijskundige begeleiding van kinderen met epilepsie

Neurologen diagnosticeren kinderen en jongeren met een breed spectrum aan epilepsieën, en neuropsychologen beschrijven het cognitieve beeld bij de epilepsie. Ambulant onderwijskundig begeleiders van het Landelijk Werkverband Onderwijs en Epilepsie begeleiden deze kinderen en jongeren vervolgens in het onderwijs. Ze maken de vertaalslag van wat de epilepsie, de cognitieve problemen en comorbiditeiten voor de lerende kinderen en jongeren in het onderwijs betekenen.

In het voorjaar 2019 bespraken de ambulant onderwijskundig begeleiders (a-OKB'ers) van het aan Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) verbonden Landelijk Werkverband Onderwijs en Epilepsie (LWOE)-De Waterlelie hun leerlingen om de bereikte en nieuwe begeleidingsdoelen vast te stellen. De dossiergegevens en besprekingen over 528 (54,2% van in totaal 974) leerlingen van 14 a-OKB'ers vormen de basis voor deze inventarisatie van epilepsiebeelden en comorbiditeiten (tabel 1). De term 'kinderen' zal worden gebruikt voor de voorschoolse en basisschoolleeftijd (3,5 tot 13 jaar, n=359), 'jongeren' voor de leeftijd van het voortgezet onderwijs (12-19 jaar, n=136) en 'studenten' voor Middelbaar Beroepsonderwijs (MBO, 16-26 jaar, n=36). Vraagstellingen zijn algemeen of specifiek en hangen af van leeftijd en type onderwijs, alsook van de zwaarte van de epilepsie. Een aantal epilepsiebeelden zal nader worden beschreven.

Vraagstellingen

Algemene vraagstellingen betreffen voorlichting over de epilepsie en de effecten van de epilepsie op school, leren en sociale en emotionele ontwikkeling. Ook zijn er begeleidingsvragen gerelateerd aan de schoolcarrière, zoals schoolkeuze. Begeleiding bij het vinden van een geschikte school wordt gevraagd bij de driejarigen, bij leerlingen in groep 8 die naar het voortgezet onderwijs gaan, of bij studenten die een geschikte opleiding en een reële stage zoeken. Daling van cognitieve vaardigheden bij langere duur van de epilepsie (van Iterson et al., 2014) kan leiden tot stagnerende schoolcarrières in basis- of voortgezet onderwijs en begeleidingsvragen naar een passende school voor speciaal onderwijs. Daarnaast helpen begeleiders bij het opstellen van een aanvalsprotocol voor school.

Comorbiditeiten

Meer specifieke vraagstellingen komen voor indien er

	N	Sexe: jongen	Leeftijds range	Leeftijd	Regulier onderwijs	SBO en Pro	Speciaal (voortgezet) onderwijs
		N (%)		Gem (SD)	N (%)	N	N
Kinderen	359	204 (58.8)	3 - 13	8.3 (2.4)	257 (71.6)	44	41
Jongeren	137	71 (51.8)	12 - 19	14.6 (1.5)	105 (76.6)	9	22
Studenten MBO	32	13 (40.6)	16 - 26	19.3 (2.7)	32		
Totaal	528	288 (54.5)	3 - 26	10.6 (4.1)	394 (74.6)	53	63

Tabel 1 Steekproef van door het LWOE De Waterlelie begeleide leerlingen. Leeftijd en type onderwijs (SBO = Speciaal Basisonderwijs, Pro = Praktijkonderwijs. MBO = Middelbaar Beroepsonderwijs).

sprake is van comorbiditeiten, zoals leer- en gedragsproblemen (tabel 2). De belangrijkste hiervan zijn de problemen met het lezen (17.8%). Bij kinderen betreft het vooral problemen met leren lezen (inclusief dyslexie), spelling en begrijpend lezen; bij jongeren gaat het vooral om problemen met vreemde talen. Problemen bij rekenen en wiskunde worden bij 13.1% gezien. Specifieke problemen in de taal-spraakontwikkeling, stoornissen in de articulatie of zinsbouw of verlies van taal (zoals in het zeldzame syndroom van Landau-Kleffner), worden in 12.7% beschreven. Gedragsproblemen en problemen rond de emotionele en sociale impact van de epilepsie is in 10.8% inzet van de begeleiding. Bij 10.2% is er sprake van epilepsie en stoornissen in het autisme spectrum (ASS). Vragen naar problemen met aandacht, tempo, (werk)geheugen en executieve functies zoals plannen en het opstarten van het werk leiden tot een rijk palet aan begeleidingsadviezen. Hierbij horen adviezen over het opdelen en herhalen van de leerstof, *preteaching*, extra checken of informatie is binnengekomen, maar ook aanvragen voor extra tijd, zoals extra tijd bij toetsen of een over twee jaar gespreid eindexamen. Daarnaast zijn er vraagstellingen rond emotieregulatie, acceptatie en motivatie die hun weerslag hebben op school. Samen met de leerling een

voorlichting voorbereiden is daarbij een vaak ingezet middel.

Achterstanden in de ontwikkeling, in de zin van algemene cognitieve problemen en daarmee ook zwakke prestaties in het onderwijs, vaak geassocieerd met een laag IQ, worden in 16.7% van de hier besproken groep genoemd. Daarnaast is er een groot aandeel (30.2%) aan jongeren en studenten dat binnen het onderwijs doubleert of afstroomt naar een lager onderwijstype. Bij een onderzoek naar de intellectuele vaardigheden van 32 jongeren in het voortgezet onderwijs werd gevonden dat de cognitieve vaardigheden gemiddeld 12.7 IQ-punten lager waren dan verwachte of eerder bepaalde cognitieve vaardigheden (van Iterson, 2010). Deze IQ-dalingen waren geassocieerd met dublures en afstromen.

Relatie met epilepsie

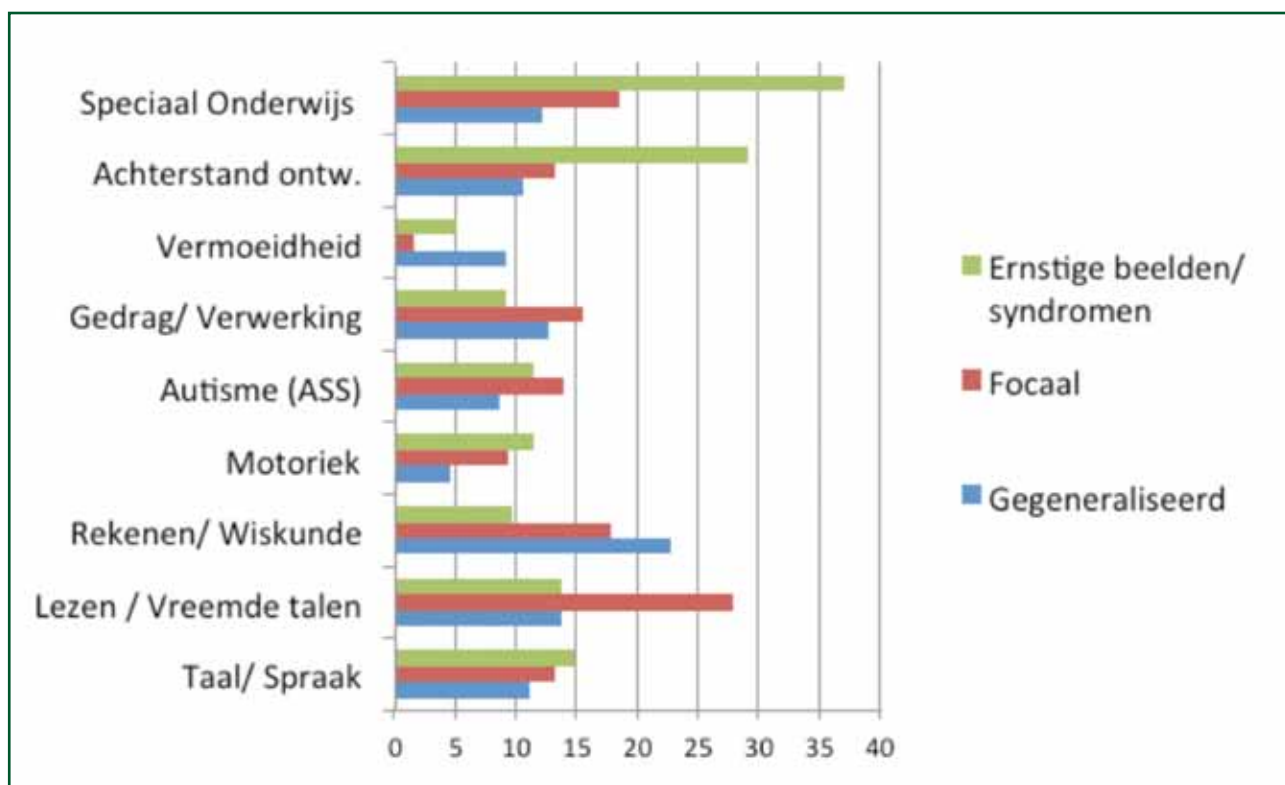
Onderwijskundige comorbiditeiten worden ingedeeld naar 'ongecompliceerde' en 'gecompliceerde' epilepsiebeelden. Focale (n=129) en gegeneraliseerde epilepsie (n=197) vormen samen de globaal 'ongecompliceerde' epilepsiebeelden (figuur 1). De 'gecompliceerde' ernstige epilepsiebeelden of syndromen (n=175) zijn ingedeeld naar ernst van de epilepsie (van Dunn et al., 2004). Bij

		Taal / Sprak	Lezen / Vreemde talen	Rekenen / Wiskunde	Motoriek	ASS	Gedrag / Emoties	Vermoeid- heid	Achter- stand ontwikk.	Tempo	Afstro- men
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Kinderen	359	58	74	51	35	38	39	15	70	15	
Jongeren	137	8	16	16	4	12	16	14	15	17	39
Studenten MBO	32	1	4	2	0	4	2	1	3	8	14
Totaal	528	67	94	69	39	54	57	30	88	40	51

Tabel 2 Comorbiditeiten en belangrijkste onderwijskundige vraagstellingen (ASS = Autisme Spectrum Stoornissen).

ongecompliceerde beelden gaat het vaak om wat volgens de nieuwe classificatie ‘ge-netische epilepsieën’ wordt genoemd; bij gecompliceerde epilepsie gaat het om beelden waarbij sprake is van een ernstig epilepsiesyndroom, afwijkingen bij beeldvormend onderzoek en genetische afwijkingen. De figuur toont dat de verschillende comorbiditeiten bij alle beelden kunnen voorkomen. Bij ‘ongecompliceerde’ epilepsie zijn er veelal specifieke onderwijskundige problemen, zoals met lezen, taal en rekenen. Bij focale epilepsie is statistisch significant vaker sprake van leesproblemen dan bij gegeneraliseerde epilepsie, bij ‘gecompliceerde’ beelden staat de algemene ontwikkelingsachterstand op de voorgrond.

er sprake van absences bij 17,5% van de kinderen en bij 19,1% van de jongeren. Van de 63 kinderen is bij vier geen specifieke vraagstelling, acht zijn aangewezen op speciaal basisonderwijs (SBO) of speciaal onderwijs (SO). Rekenen (n=23; 36,5%) is het vaakst genoemde comorbide probleem, gevolgd door taal- of spraakproblemen (15), lezen (tien), en gedrag (tien). Algemene ontwikkelingsachterstanden, zich bijvoorbeeld uitend in een laag IQ, wordt bij acht kinderen gezien. Van de 26 jongeren doorlopen er 13 een weliswaar begeleide, maar reguliere schoolloopbaan, terwijl er bij de andere 13 sprake is van doublures of afstromen (zeven), praktijkonderwijs (vier) of voortgezet speciaal onderwijs (VSO) (twee).



Figuur 1 Aandeel leerlingen (in percentages van de groep) met comorbiditeiten bij epilepsie, ontwikkelingsachterstanden en deelname aan speciaal onderwijs, ingedeeld naar focale en gegeneraliseerde epilepsie en ernstige epilepsiebeelden en syndromen. Leerlingen kunnen in meer dan één kolom vertegenwoordigd zijn, bijvoorbeeld bij zowel rekenproblemen als autisme.

Absence-epilepsie

Absences zijn een frequent voorkomend aanvalstype bij kinderen en jeugdigen. Ze zijn het centrale kenmerk van epilepsietypen, zoals de klassieke absence-epilepsie bij kinderen (Childhood Absence Epilepsy of CAE) en jeugdigen (Juvenile Absence Epilepsy of JME), die 10-17% van de epilepsieën uitmaken. Absences kunnen ook in andere epilepsiebeelden voorkomen, zoals de overige (genetische) gegeneraliseerde epilepsie, en ook in andere ernstige epilepsiesyndromen. Absences kunnen vergezeld gaan van emotionele problemen, met name internaliserende problemen, alsook van problemen in cognitie en leren (Precenzano et al., 2016). Binnen de huidige steekproef is

Specifieke epilepsiesyndromen

Epilepsiesyndromen kunnen samengaan met gedragsproblemen en dalingen in de cognitie en vragen veel begeleiding. Bij 46 leerlingen is er sprake van het syndroom van Dravet, Doose, Landau-Kleffner, Lennox Gastaut, Jeavons, Sturge-Weber of Rasmussen, of het Tubereuze Sclerose Complex. Bij 38 leerlingen is er een genetische afwijking gevonden, waarvan de meest frequente (n=11) de SCN1A en PCDH19-genmutaties zijn. De overige genetische afwijkingen zijn maar een enkele keer vertegenwoordigd. Van deze in totaal 78 leerlingen met epilepsiesyndromen en/of genetische mutaties volgt tweederde het regulier onderwijs (49), een derde volgt het speciaal onderwijs (19). Bij

het merendeel gaat het om kinderen (65), vaak kleuters (18 van deze 65), bij enkele om jongeren (tien) of studenten (drie). De belangrijkste vraagstelling bij deze leerlingen betreft de algemene ontwikkelingsachterstand (34.2%), daarnaast taal-spraakproblemen, problemen in de motoriek, het lezen en rekenen, gedrag of autisme (elk bij 12-14% van deze groep).

Electrical status epilepticus during slow-wave sleep (ESES) verwijst naar aanhoudende nachtelijke epileptische activiteit en wordt geassocieerd met een knik in de ontwikkeling, cognitieve stoornissen en gedragsproblemen (Pavlidis et al., 2019). In navolging van sommige auteurs (zie Scheltens de Boer, 2009) zijn in deze steekproef kinderen met een *spike wave index* (SWI) tussen de ~50 en 92 opgenomen, van de 31 (5.9%) leerlingen (30 kinderen, 1 jongere) werd de helft (16) begeleid binnen het speciaal onderwijs. Bij negen (29.0%) is de begeleiding gericht op de algehele ontwikkelingsachterstand, bij zeven (22.6%) op het lezen, bij vier (12.9%) op autisme.

MRI-afwijkingen en epilepsiechirurgie

Bij therapieresistente focale epilepsie wordt epilepsiechirurgie overwogen bij zorgvuldig geselecteerde kinderen (Ryvlin et al., 2014). De impact van een epilepsiechirurgietraject op cognitie en emotie is groot. Schoolverzuim door ziekenhuisbezoek en -opname vraagt om aanpassingen in het rooster. Wanneer de chirurgie geen doorgang vindt of de epilepsie terugkeert, vraagt de schoolgaande leerling om hulp. In de huidige steekproef is er bij 26 leerlingen sprake van (mogelijke) epilepsiechirurgie. Van hen zitten de meesten (12) in het pre-chirurgisch traject, zijn er drie afgewezen, drie leerlingen zijn aanvalsvrij na de operatie, acht leerlingen hebben na chirurgie opnieuw aanvallen.

Bij nog eens 54 leerlingen zijn er afwijkingen op de MRI waargenomen, die niet voor chirurgie in aanmerking komen. Het gaat bijvoorbeeld om onvoldoende grijs-witte stof differentiatie of status na perinatale herseninfarcten, die gevolgen hebben voor de motoriek en het tempo van informatieverwerking. De in totaal 80 leerlingen met chirurgietrajecten en/of MRI-afwijkingen betreffen 50 kinderen, 21 jongeren en negen MBO-studenten. Van de kinderen volgt 44% (22) het SBO of SO. Van de jongeren volgt 33.3% (zeven jongeren) het VSO, nog eens 28.6% (zes jongeren) is afgestroomd of doubleerde binnen het reguliere onderwijs. Van de MBO-studenten zijn er vier afgestroomd. Frequent voorkomende comorbiditeiten zijn algemene ontwikkelingsproblemen (18 kinderen, drie jongeren), autisme (zes kinderen, vier jongeren, twee studenten), taal-spraakproblemen (zeven kinderen, drie jongeren), leesproblemen (zes kinderen, vier jongeren), motorische problemen (acht kinderen, één jongere).

Tot slot

De gegeven inventarisatie is slechts een momentopname. Het valt op dat slechts weinig jongeren praktijkonderwijs volgen en dat het aantal leerlingen dat na epilepsiechirurgie aanvalsvrij is, klein is. Dit zou vooral kunnen betekenen dat wanneer er een 'goede plek' voor de leerling is gevonden, of wanneer er na aanvalsvrijheid geen onderwijskundige vraagstellingen meer zijn, de begeleiding wordt beëindigd. Om hier meer over te weten te komen blijft regelmatige monitoring van de leerlingen met epilepsie belangrijk. De momentopname geeft evenwel wél een beeld van de complexiteit van de beelden, de comorbiditeiten bij leerlingen met epilepsie en de breedte en diepte van de vraagstellingen waar de ambulante onderwijskundig begeleiders mee geconfronteerd worden..

Referenties

- Dunn DW, Buelow JM, Austin JK, Shinna S, Perkins SM (2004) Development of syndrome severity scores for pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 45(6), 661-666.
- Pavlidis E, Møller RS, Nikanorova M, Kölmer MS, Stendevad P et al. (2019) Idiopathic encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) as a 'pure' model of epileptic encephalopathy. An electro-clinical, genetic, and follow-up study. *Epilepsy & Behavior*, 97, 244-252.
- Precenzano F, Lombardi P, Ruberto M, Paris, L, Salerno M et al. (2016) Internalizing symptoms in children affected by childhood absence epilepsy: a preliminary study. *Acta Medica Mediterranea*, 32(6), 1749-1753.
- Ryvlin P, Cross JH, Rheims S (2014) Epilepsy surgery in children and adults. *The Lancet Neurology*, 13(11), 1114-1126.
- Scheltens de Boer M (2009) Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia*, 50, 13-17.
- Tenney JR, Glauser TA (2013) The Current State of Absence Epilepsy: Can We Have Your Attention? The Current State of Absence Epilepsy. *Epilepsy Currents*, 13(3), 135-140.
- van Iterson L (2010) Failing to progress in secondary school and Reliable Changes in cognitive functioning in adolescents with epilepsy (Falta de progreso escolar en ense-nanza secundaria y Cambios Confiables (RC) de nivel cognitivo en adolescentes con epilepsia). Paper presented at the 6th congreso latinoamericano de epilepsia (6th Latin American congress on epilepsy), Cartagena, Colombia, Aug 1 - 4 2010.
- van Iterson L, Zijlstra BJ, Augustijn PB, van der Leij A, de Jong PF (2014) Duration of epilepsy and cognitive development in children: a longitudinal study. *Neuropsychology*, 28(2), 212-221.

Transitiezorg bij patiënten met een verstandelijke beperking en epilepsie

De overgang naar volwassenheid brengt vaak ingrijpende veranderingen met zich mee op het gebied van wonen, werken, relaties en zorg. Zeker voor jongeren met epilepsie en een verstandelijke beperking en hun ouders kan dit een moeilijke periode zijn. Hiervoor hebben zij informatie nodig en ondersteuning op alle levensdomeinen. In deze bijdrage worden onderdelen van transitie besproken en adviezen gegeven voor de medische zorg en andere levensdomeinen.

Definities

Het begrip 'transitie' wordt door de NICE Guideline (Singh, 2016) beschreven als het proces van kinder- naar volwassenenzorg: de planning aan het begin, de transfer tussen de zorgaanbieders en de ondersteuning gedurende de hele periode. Het doel is hierbij om zorg te verlenen die continu, integraal, gecoördineerd en passend is bij de ontwikkeling en bij psychosociale factoren.

Met het begrip 'transitieleeftijd' of 'transitieperiode' wordt de levensfase tussen vijftien en vijfentwintig jaar bedoeld. In deze fase worden mijlpalen naar volwassenheid en zelfstandigheid bereikt. Bij jongeren met een verstandelijke beperking kan het vaak langer duren om de mijlpalen te

bereiken op het gebied van zelfzorg, dagbesteding/werken, wonen, activiteiten en relaties. Ook is zelfstandigheid op deze domeinen vaak niet mogelijk. Daarom blijven zorgverleners bij deze jongeren vaak tot een leeftijd van 30 jaar alert op transitieproblemen.

Transfer is het moment waarop de verantwoordelijkheid voor het verlenen van zorg van de kinder- naar volwassenenzorgaanbieder wordt overgedragen. Dit is een éénmalige gebeurtenis, meestal rond de leeftijd van achttien jaar.

Knelpunten

Uit recente studies onder jongvolwassenen en hun ouders bleek dat er moeilijkheden waren in de transitieleeftijd, zo-

ICF Classificatie	Thema's
Beperkingen lichamelijke en geestelijke gezondheid	<ul style="list-style-type: none">• Fysieke afwijkingen• Psychologische klachten / gedragsproblemen• Cognitieve beperkingen• Moeite met gezinsplanning en seksualiteit• Indicatie en bijwerkingen van medicatie
Beperkingen activiteiten & participatie	<ul style="list-style-type: none">• Beperkingen zelfstandigheid, autonomie• Beperking zelfstandig wonen• Problemen met sociale en romantische relaties, eenzaamheid• Moeite met vinden van passende stages / werk
Omgevingsfactoren	<ul style="list-style-type: none">• Niet passende steun• Hoge ouderlijke stress• Problemen met transitie van zorg• Gebrek aan informatie en expertise

Tabel 1 Thema's in de transitieleeftijd op alle levensdomeinen, gecategoriseerd volgens de International Classification of Functioning (ICF) and disability (van Remmerden, 2019; Both, 2018).

als lichamelijke problemen, psychische klachten en problemen met activiteiten, participatie en de omgeving (Both, 2018; van Remmerden, 2019; Geerlings, 2019). In tabel 1 zijn deze thema's gecategoriseerd volgens de *International Classification of Functioning* (ICF). Vaak is er in de tienerleeftijd nog gestructureerde invulling door school, hobby's en sociale activiteiten; deze zaken vallen vaak gelijktijdig weg bij het verlaten van school of dagbesteding, met eenzaamheid en frustratie tot gevolg. Op het gebied van medische zorg werd onder andere gesproken over het missen van een lokaal aanspreekpunt, het missen van expertise, onduidelijkheid over *follow-up* en gebrekkige overdracht naar de volwassenenzorg.

Proces en infrastructuur

Tijdens de transitie van de kindzorg naar de volwassenenzorg is het niet vanzelfsprekend om de weg naar de juiste hulpverlening te vinden. Dit vereist kennis, ervaring en een open en proactieve houding van de kinderarts of de arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG), die veelal als coördinator van de zorg optreedt, zeker als een uitgebreid medisch hulpverlenersnetwerk betrokken is. De kindzorg en volwassenenzorg verschillen veel van elkaar qua structuur, systeem en begeleiding. De variatie in de transitie van kinder- naar volwassenenzorg in Nederland is groot: er zijn plekken waar de transitiezorg ontzettend goed is en plekken waar weinig tot niets geregeld is. Op regionaal niveau hebben de kinderarts of kinderneuroloog, in samenwerking met collega's zoals de AVG en neuroloog/epileptologen, de verantwoordelijkheid om samen een 'sociale kaart' te ontwikkelen van zorgverleners voor iedere zorgbehoefte (figuur 1).

Er zijn meerdere landelijke expertisecentra voor zeldzame genetische aandoeningen waarbij epilepsie voorkomt, waaronder de expertisecentra voor Tubereuze Sclerose en

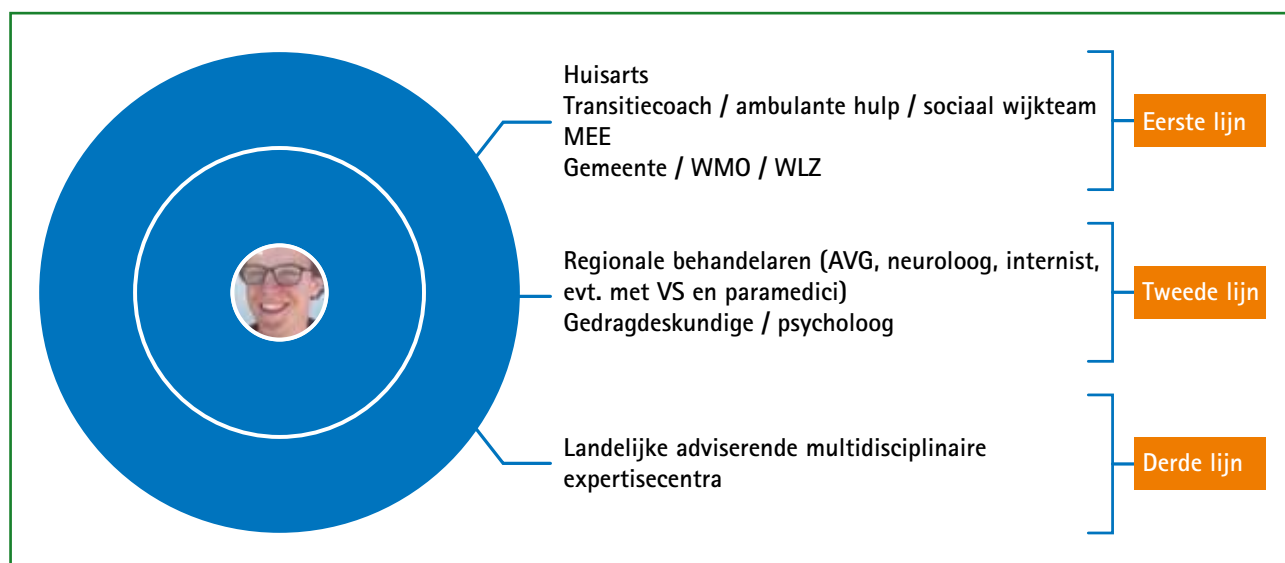
Angelman Syndroom bij het Expertisecentrum Erfelijke Neurocognitieve Ontwikkelingsstoornissen (ENCORE) in het Erasmus MC. Voor (ouders van) patiënten is er de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties, www.vsop.nl. Deze expertisecentra leveren ook zorg aan volwassenen en kunnen tevens adviseren op het gebied van organiseren van zorg in de regio. Knelpunten zijn ondercapaciteit van AVGs, ondercapaciteit van (kinder) psychiaters met affiniteit voor de doelgroep met een verstandelijke beperking en problemen met bekostiging van zorg door AVGs en psychologen, zowel in de tweede als derde lijn.

Risicofactoren

Er zijn verscheidene risicofactoren geïdentificeerd voor een moeizame transitie van zorg (Geerlings, 2015), onder andere:

- Een lichte verstandelijke beperking
- Epilepsie
- Autisme
- Een relatief milde uitingsvorm van een ernstige aandoening
- Complexe familie-dynamiek
- Laag sociaal-maatschappelijk niveau
- Gebrek aan werk / stage / dagbesteding
- Verhuizing buiten de regio

Bij deze patiënten is het extra van belang om de transitie te ondersteunen, op alle levensdomeinen. Hiervoor is betrokkenheid van een ambulante begeleider/transitiecoach vanaf de vroege tienertijd erg zinvol. De jongere en zijn/haar gezin kan een vertrouwensrelatie opbouwen met deze persoon, en deze kan ouders ondersteunen. Bij jongeren met een verstandelijke beperking of complexe systemen kan een AVG of gedragsdeskundige betrokken worden.



Figuur 1 Zorg rond de patiënt met epilepsie in de transitieleeftijd.

Jaap is 23 jaar en heeft epilepsie, een lichte verstandelijke beperking en een autisme spectrum stoornis passend bij zijn diagnose Tubereuze Sclerose Complex (TSC). Jaap zou enkele jaren geleden elders gaan wonen en dagbesteding krijgen. Deze naderende veranderingen riepen zoveel spanning op dat Jaap niet goed meer kon functioneren. Hij huilde en piekerde continu en er was toename van zijn repetitief gedrag, tics en slaapproblemen; tevens was er hoge ouderlijke stress en belasting. Jaap heeft een half jaar thuis gezeten en langzaam dagbesteding opgebouwd. Ook heeft hij psychomotorische therapie ontvangen. Dat is goed gegaan. Jaap woont nu naar volle tevredenheid in een groepswoning en gaat met plezier naar de dagbesteding.

Een voorbeeld van de problematiek van een dergelijke jongere is te vinden in het bovenstaande kader.

Cave 'loss to follow-up'

Een grote valkuil is om kinderen met relatief milde epilepsie niet standaard op te roepen voor controles in de tienerleeftijd en jong-volwassenheid. Juist deze jongeren hebben vaak ook een lichte verstandelijke beperking of zwakbegeerdheid en hierdoor grotere kans om psychosociale problemen te ontwikkelen. Vice versa, als psychiatrische en gedragsproblemen op de voorgrond staan, lopen deze jongeren het risico om in de transitieleeftijd geen passende medische zorg te zoeken of te krijgen. Deze *loss to follow-up* heeft ook een aangetoond negatief effect op de kwaliteit van leven bij jongvolwassenen met een verstandelijke beperking (Geerlings, 2015). Voorbeelden zijn beperkte sociale vaardigheden die samenwerking bij stages bemoeilijken waardoor in toenemende mate faalervaringen en depressieve verschijnselen ontstaan; gebrekkige medicatie-compliance bij adolescenten met epilepsie of gezinnen die vanuit een culturele achtergrond de zorg voor hun kinderen op zich nemen, waardoor deze jongeren in een sociaal isolement terecht kunnen komen.

Adviezen

Iedere adolescent is anders, en heeft dan ook een 'gepersonaliseerd' transitietraject nodig. De 'Handreiking transitie van zorg bij adolescenten met een verstandelijke beperking' (www.nvavg.nl) kan zorgverleners hierin ondersteunen. Tevens is op dit moment een multidisciplinaire 'Kwaliteitsstandaard Transitiezorg' in ontwikkeling waarbij ook jongeren met epilepsie een aandachtspunt zijn.

Er zijn ook steeds meer instrumenten om zelfstandigheid en autonomie bij jongeren met epilepsie te ondersteunen. De Epilepsie Groei-wijzer is hier bij uitstek voor ontwikkeld, met een speciale variant voor jongeren met epilepsie en een verstandelijke beperking (www.opeigenbenen.nu).

Over het algemeen kunnen aan zorgverleners de volgende adviezen gegeven worden op het gebied van de ontwikkeling van transitiezorg:

- Ontwikkel een 'visie' per organisatie en regio.
- Identificeer een coördinator en aanspreekpunt per

organisatie.

- Ontwikkel een netwerk per organisatie, regio, en landelijk in het geval van epilepsie- en expertisecentra.
- Ontwikkel een proces, inclusief systematische identificatie van risicopatiënten.
- Ondersteun het proces met instrumenten.

Op individueel niveau kunnen de volgende adviezen worden gegeven:

- Voer een 'levensfasegesprek' vanaf de leeftijd van elf tot twaalf jaar met de patiënt, ook waar mogelijk zonder ouders, waarbij aandoening-specifieke zaken worden besproken en educatie wordt gegeven en tevens gedrag, seksualiteit, sociale vaardigheden, sterktes en zwaktes en de toekomst deel van het gesprek zijn.
- Betrek een ambulante medewerker/transitiecoach als coördinator en vertrouwenspersoon voor de patiënt en ouders.
- Start de transitie vanaf vijftien jaar.
- *Shared decision making* op gebied van transitie van zorg naar perifere zorgverleners (bijvoorbeeld AVG of huisarts) met expliciete beschikbaarheid van orgaan-specifieke expertise voor jongeren ouder dan achttien jaar (neuroloog, internist, psychiater).
- Neuropsychologisch onderzoek rond zestien tot zeventien jaar met sterkte-zwakke analyses en adviezen ten aanzien van begeleiding.
- Bij voorkeur een 'warme overdracht' in bijzijn van de hoofdbehandelaar voor jongeren ouder dan achttien jaar.

Conclusies

Zorg voor kinderen met epilepsie en een verstandelijke beperking in de transitieleeftijd is complex. Zorg dient gericht te zijn op alle levensdomeinen en vraagt om interdisciplinaire samenwerking en ondersteuning van zowel het kind als de ouders. De kinderarts of kinderneuroloog heeft hierin een initiërende en regie-voerende rol. De AVG kan door de kinderarts of (kinder)neuroloog betrokken worden als consulent of medebehandelaar en bij complexe problematiek de integrale handicap-gerelateerde zorg overnemen. Daarnaast zijn er syndroom-specifieke poliklinieken waar integraal zorg wordt geleverd aan volwassenen met zeldzame syndromen.

Referenties

- Both P, Ten Holt L, Mous S, Patist J, Rietman A, Dieleman G, Ten Hoopen L, Vergeer M, de Wit MC, Bindels-de Heus K, Moll H, van Eeghen A (2018) Tuberous sclerosis complex: concerns and needs of patients and parents from the transitional period to adulthood. *Epilepsy Behav.* 2018; 83: 13-21.
- Van Remmerden MC, Hoogland L, Mous SE, Dierckx B, Coesmans M, Moll HA, Lubbers K, Lincken CR, Van Eeghen AM (2019) Growing up with Fragile X Syndrome: Concerns and Care Needs of Young Adult Patients and Their Parents. *J Autism Dev Disord.* 2019. doi: 10.1007/s10803-019-03973-7.
- Geerlings RPJ, Gottmer-Welschen LMC, Machielse JEM, de Louw AJA, Aldenkamp AP (2019) Failed transition to independence in young adults with epilepsy: The role of loneliness. *Seizure.* 2019; 69: 207-212.
- Geerlings RP, Aldenkamp AP, Gottmer-Welschen LM, de With PH, Zinger S, van Staa AL, de Louw AJ (2015) Developing from child to adult: Risk factors for poor psychosocial outcome in adolescents and young adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015 Oct;51:182-90.
- Singh SP, Anderson B, Liabo K, Ganeshamoorthy T, guideline committee (2016) Supporting young people in their transition to adults' services: summary of NICE guidance. *BMJ* 2016; 353: i2225.



Epilepsiefonds

Subsidies voor epilepsieonderzoek startend in 2021

Het Epilepsiefonds wil wetenschappelijk onderzoek stimuleren en stelt daarom subsidies beschikbaar voor onderzoeksprojecten over epilepsie en de behandeling/bestrijding daarvan.

Uitgangspunt is dat de instelling waarbij de onderzoeker werkt een belangrijke inbreng heeft in het te subsidiëren onderzoek. De subsidie heeft in principe een aanvullend karakter. Belangrijke beoordelingscriteria zijn kwaliteit van het onderzoek en klinische en maatschappelijk relevantie. Projecten mogen in principe de duur van vier jaar niet overschrijden. De exacte hoogte van de subsidie wordt in najaar 2019 bekend. Bij een combinatie van een specialistenopleiding en wetenschappelijk onderzoek behoort een langere duur van het project, binnen eenzelfde budget, tot de mogelijkheden.

Subsidieaanvragen voor onderzoeken die in 2021 beginnen kunnen bij het Epilepsiefonds worden ingediend tot en met **15 januari 2020**. In het voorjaar 2020 wordt uit de ontvangen subsidieaanvragen de eerste selectie gemaakt door de Wetenschappelijke Adviesraad van het Epilepsiefonds. In juni 2020 wordt een besloten hoorzitting gehouden. Subsidieaanvragers die door de eerste selectieronde heen zijn, kunnen voor deze hoorzitting worden uitgenodigd om hun onderzoeksvorstel nader toe te lichten aan de Wetenschappelijke Adviesraad.

Een aanvraag indienen?

Subsidieaanvraagformulieren kunt u in najaar 2019 vinden op www.epilepsie.nl onder het kopje 'Onderzoek' en vervolgens 'Voor onderzoekers'. Daar kunt u ook alle informatie over het aanvragen van subsidie vinden.

Epilepsiefonds

Secretariaat Wetenschappelijke Adviesraad

Postbus 270

3990 GB HOUTEN

Telefoon: 030 63 440 63

E-mail: pennink@epilepsiefonds.nl

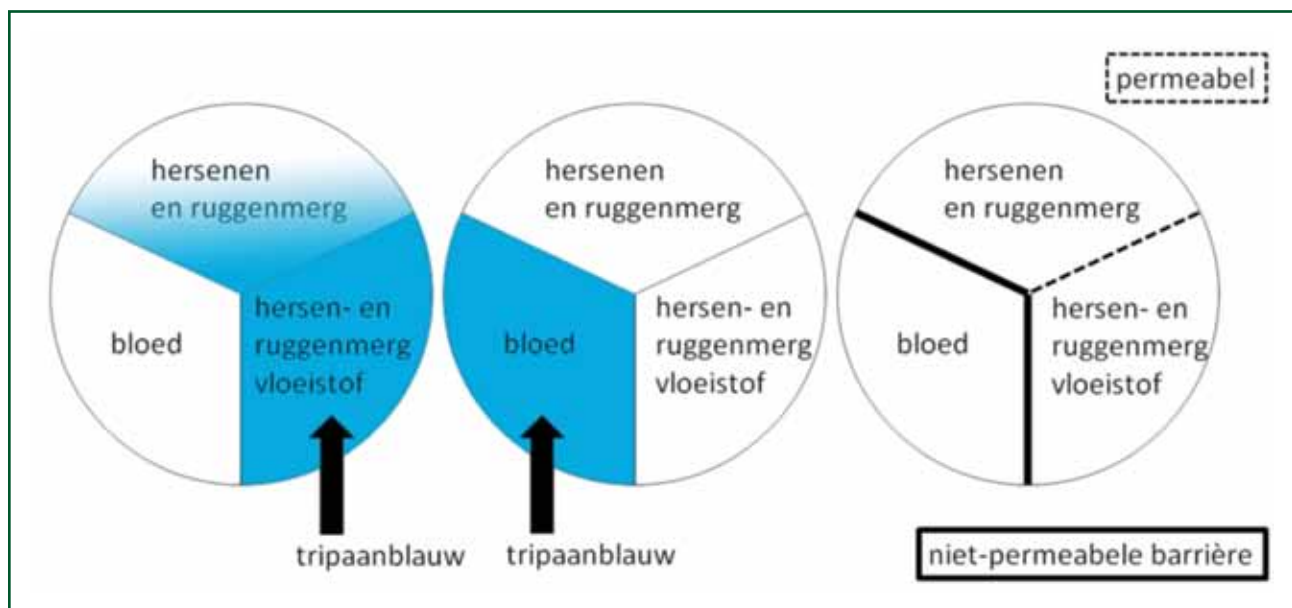
Door: Robrecht Raedt (robrecht.raedt@ugent.be), neurowetenschappen, Universiteit Gent, België en Erwin van Vliet, neurobiologie, Swammerdam Instituut voor Levenswetenschappen, Universiteit van Amsterdam.

Aanvullende uitleg op ‘Bloedvaten en epilepsie’

Naar aanleiding van de korte inleiding ‘Bloedvaten en epilepsie’ op de rubriek Wetenschappelijk Onderzoek in het septembernummer van *Epilepsie* (jaargang 17, nummer 3) ontvingen wij een opmerking over de daarin beschreven methode en de getoonde figuur.

De opmerking ging over het volgende: onderzoeker Goldmann verbaasde zich over het feit dat na een lumbale injectie met een tripaanblauw oplossing het ruggenmerg en de hersenstam blauw kleurden, terwijl de kleine en grote hersenen geen blauwkleuring vertoonden. Feitelijk

gezien werd hij op het verkeerde been gezet, doordat tripaanblauw niet geheel doordrong tot aan de oppervlakte van de hersenen. Het concept van de bloed-hersenbarrière werd opgesteld aan de hand van een experiment waarbij Goldmann tripaanblauw intraveneus toediende. Hierbij kleurden alle organen blauw, behalve de hersenen en het ruggenmerg (figuur 1). In de jaren die volgden werd de bloed-hersenbarrière pas echt aangetoond door diverse technologische ontwikkelingen (waaronder elektronenmicroscopie en cellulaire imaging).



Figuur 1 Het concept van de bloed-hersenbarrière werd in het begin van de vorige eeuw door Goldmann opgesteld aan de hand van experimenten met de kleurstof tripaanblauw.

Veilig de weg op met epilepsie

Het CBR heeft onlangs de informatie over rijgeschiktheid en epilepsie voor patiënten en zorgverleners op hun website aangevuld. Doel is bestuurders te helpen bij het nemen van verantwoordelijkheid als zij geconfronteerd worden met epilepsie, een aandoening die risico's met zich meebrengt in het verkeer, aldus het CBR. Kijk voor alle vragen en antwoorden op: www.cbr.nl/epilepsie. Voor uitleg over de wetgeving rond epilepsie en rijgeschiktheid, en voor achtergrondinformatie blijft ook de gratis download in de webwinkel van het Epilepsiefonds beschikbaar (www.epilepsie.nl/webwinkel).

82%

of patients with epilepsy experience rapid heart rate increase associated with a seizure¹

61%

of seizures treated with AutoStim through responsive VNS Therapy ended during the course of stimulation²

Responsive VNS Therapy detects and responds to rapid heart rate increases to automatically deliver an extra stimulation to the vagus nerve and may **stop, shorten** or **decrease** the intensity of a **seizure**.

www.vnstherapy.nl



SerTiva is not approved in all geographies. Consult your labeling.

LIVANOVA BELGIUM NV
Wardelaan 81, 1870 Zaventem
Belgium

INTENDED USE / INDICATIONS:

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

Incidence of adverse events following stimulation (AS) included: dysphoria, convulsion headache, oropharyngeal pain, depression, dysphagia, dyspnea, dyspnea exertional, stress, and vomiting.

Visit <http://en.eu.livanova.com/safety-information> to view important safety information.

1. Eggleston KS, et al. Seizure 2014;23(7):496-505. 2. E-367E-37 Integrated Clinical Study Report. Data on file, Cyberonics, Inc. Houston, TX

©2019 LivaNova USA, Inc, a wholly-owned subsidiary of LivaNova PLC. All rights reserved. LivaNova®, SerTiva®, AspiraSR™ and VNS Therapy® are registered trademarks of LivaNova USA, Inc.

HTPAdL1000E1

VIMPAT[®]
lacosamide

Nieuwe richtlijnen NVN 2019 / 2020*

Een 1^{ste} keus?

*Geef de voorkeur aan lamotrigine of levetiracetam bij patiënten met epileptische aanvallen met een focaal begin. Overweeg als eerste keus middel ook carbamazepine, lacosamide, oxcarbazepine en valproaat (in alfabetische volgorde) wanneer daar aanleiding voor is op grond van bijwerkingenprofiel, de comorbiditeit, de comedicatie, leeftijd, geslacht, leefpatroon of het gebruiksgemak. (Bron: Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijnen Epilepsie, aanvallen met een focaal begin, vastgesteld april 2019)

Volgens productinformatie Vimpat[®] Samenvatting: De farmacologische activiteit van Vimpat[®] wordt veroorzaakt door lacosamide, een structuurverwant van de natuurlijke neurotransmitter lacosamine. Lacosamide wordt voornamelijk gebruikt bij de behandeling van focaal beginnende epilepsie. De veiligheid van lacosamide is onderzocht bij volwassenen en kinderen met focaal beginnende epilepsie.

	Volwassenen	Kinders epilepsie
Samenvatting	500 mg/dag of 200 mg/dag	50 mg/dag
Indicatie epilepsie	500 mg	200 mg
Maximaal aanvaardbaar dosis bij patiënten <18%	50 mg maximaal (dagje 100 mg/dag) met voldoende interval	10 mg maximaal (dagje 20 mg/dag) met voldoende interval
Maximaal aanvaardbaar dosis bij patiënten >18%	500 mg/dag	500 mg/dag
In afgepaste klinische onderzoeken is aangetoond dat lacosamide bij patiënten met focaal beginnende epilepsie een goede keuze is voor de behandeling van focaal beginnende epilepsie.		
Samenvatting	50 mg/dag	50 mg/dag
Indicatie epilepsie	50 mg/dag	50 mg/dag
Maximaal aanvaardbaar dosis bij patiënten <18%	50 mg maximaal (dagje 100 mg/dag) met voldoende interval	10 mg maximaal (dagje 20 mg/dag) met voldoende interval
Maximaal aanvaardbaar dosis bij patiënten >18%	500 mg/dag	500 mg/dag
In afgepaste klinische onderzoeken is aangetoond dat lacosamide bij patiënten met focaal beginnende epilepsie een goede keuze is voor de behandeling van focaal beginnende epilepsie.		

De patiënten met een focaal beginnende epilepsie die in het onderzoek zijn vastgesteld als eerste keus voor de behandeling van focaal beginnende epilepsie, zijn voornamelijk vrouwen. De patiënten met een focaal beginnende epilepsie die in het onderzoek zijn vastgesteld als eerste keus voor de behandeling van focaal beginnende epilepsie, zijn voornamelijk vrouwen. De patiënten met een focaal beginnende epilepsie die in het onderzoek zijn vastgesteld als eerste keus voor de behandeling van focaal beginnende epilepsie, zijn voornamelijk vrouwen.

17 januari 2020

SWO Midwinter Meeting 'Epileptic Networks'

Locatie: Amsterdam UMC, locatie AMC

Informatie: www.epilepsieliga.nl

20 - 24 januari 2020

10th EPODES Advanced II: Paediatric Epilepsy Surgery, Palliative surgery & Neuromodulation

Locatie: Brno, Tsjechië

Informatie: www.ilae.org/congresses/10th-epodes-advanced-ii

4 - 6 maart 2020

2020 Epilepsy Review Course and Best Practices

Locatie: Caïro, Egypte

Informatie: www.ilae.org/congresses/2020-epilepsy-review-course-and-best-practices

16 - 20 maart 2020

22^e editie van Update@Kempenhaeghe.nl

Locatie: Heeze, Nederland

Informatie: www.kempenhaeghe.nl/kennishuis/internationaal-symposium-update-at-kempenhaeghe-nl

26 - 28 maart 2020

4th Epilepsy Neuroimaging Teaching Course

Locatie: Chalfont St. Peter, Verenigd Koninkrijk

Informatie: www.ilae.org/congresses/4th-ilae-british-branch-epilepsy-neuroimaging-course

26 - 29 maart 2020

14th World Congress on Controversies in Neurology (CONy)

Locatie: Londen, Verenigd Koninkrijk

Informatie: www.ilae.org/congresses/14th-world-congress-on-controversies-in-neurology-cony

29 maart - 3 april 2020

3rd International Training Course on Neuropsychology in Epilepsy

Locatie: Bordeaux, Frankrijk

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

14 - 17 mei 2020

International Training Course on Neuroimaging of Epilepsy

Locatie: Montreal, Canada

Informatie: www.ilae.org/congresses/3rd-international-training-course-on-neuroimaging-of-epilepsy

23 - 26 mei 2020

11th Latin American Congress on Epilepsy 2020 (LACE)

Locatie: Medellín, Colombia

Informatie: www.epilepsycongress.org/lace

10 - 13 juni 2020

38^o Congresso da Liga Brasileira de Epilepsia - Curitiba 2020

Locatie: Curitiba, Brazilië

Informatie: www.ilae.org/congresses/38-congresso-da-liga-brasileira-de-epilepsia-curitiba-2020

4 - 9 juli 2020

14th European Congress on Epileptology (ECE)

Locatie: Genève, Zwitserland

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

9 - 10 juli 2020

ESTM Epilepsy Surgery Techniques Meeting

Locatie: Genève, Zwitserland

Informatie: www.estm2020.com

20 - 31 juli 2020

2020 Advanced San Servolo Epilepsy Course

Locatie: San Servolo, Venetië, Italië

Informatie: www.ilae.org/congresses/2020-advanced-san-servolo-epilepsy-course

9 - 15 augustus 2020

14th Baltic Sea Summer School on Epilepsy

Locatie: Sigulda, Letland

Informatie: www.epilepsiestiftung-wolf.de

25 - 27 september 2020

First North American Epilepsy Congress

Locatie: Toronto, Canada

Informatie: www.ilae.org/congresses/1st-north-american-epilepsy-congress-naec

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

Epilepsiefonds

UCB Pharma B.V.

Liva Nova Nederland N.V.