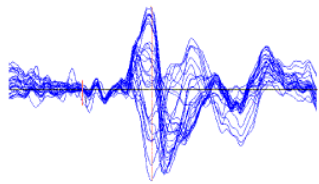
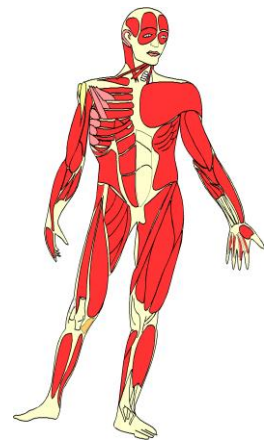


nascholing laboranten KNF



donderdag 19 en vrijdag 20 april 2018

Niets uit deze syllabus mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de nascholingscommissie van de Nederlandse Vereniging van Laboranten Klinische Neurofysiologie (NVLKNF). De teksten zijn met grote zorgvuldigheid vastgesteld. De NVLKNF kan echter niet aansprakelijkheid gesteld worden voor eventuele fouten, vergissingen of andere onvolkomenheden.

©2018 Nederlandse Vereniging van Laboranten Klinische Neurofysiologie

Inleiding

[terug naar inhoudsopgave](#)

Na al enige jaren na- en bijscholingen georganiseerd te hebben, denken we ook dit jaar weer een leuk programma voor u samen gesteld te hebben. We hebben hierbij geprobeerd zoveel mogelijk afwisselende aspecten binnen ons vak gebied te belichten, waarbij we rekening gehouden hebben met de items die spelen binnen ons vak of waar veel vraag naar gedaan is.

Wij hopen dat deze dag aan uw verwachtingen voldoet; dit voor u als bezoeker of cursist en hopen dat u met net zoveel plezier aan deze dag terug zult denken als dat wij deze dag georganiseerd te hebben.

Wij wensen u een hele leerzame en prettige nascholingsdag toe en wij hopen dat u deze syllabus nog vaak zult gebruiken op uw eigen KNF afdeling.

Bij na- en bijscholingen zullen de deelnemers een syllabus ontvangen, een certificaat ontvangen en worden geregistreerd als de na- en bijscholing volledig is gevolgd en aan de financiële verplichtingen is voldaan.

De docenten zullen per na- en bijscholing worden gevraagd.

Namens de na- en bijscholingscommissie laboranten KNF

	Naam	Instelling
Voorzitter	Jan de Vries	SEIN - Locatie Heemstede
Penningmeester	Paul Bergs	Maastricht Universitair Medisch Centrum
Secretaris	Marcel de Haan	Diakonessenhuis Utrecht / Zeist
Inschrijfbureau	Elsa Hoeksma	ziekenhuis Nijsmellinghe Drachten
Lid	Nico Teunissen	UMC Utrecht

Opmerkingen:

- Wij zijn er ons van bewust dat er bij veel deelnemers de wens bestaat om de PowerPoint van de sprekers online (al dan niet in "PDF") te hebben of graag opgenomen zien in de syllabus. Daarnaast is er de vraag om uitgebreidere documentatie en/ of de opmerkingen van de spreker in de syllabus op te nemen. Wij doen hier ons uiterste best voor, maar veel sprekers willen hun PowerPoint beschermen zodat deze niet door iedereen willekeurig gebruikt gaan worden. Men wil dus niet dat deze online of op een website geplaatst worden. Bovendien doen wij ons uiterste best om zoveel mogelijk documentatie van de sprekers te krijgen om dit op te nemen in de syllabus. Hiervoor zijn we wel afhankelijk van wat de spreker aanlevert. Onze excuses als dit niet altijd aan de verwachtingen voldoet. Er is volgens ons voldoende ruimte opgenomen in deze syllabus voor het maken van aantekeningen.
- Indien u nog wensen, op- of aanmerkingen heeft ten aanzien van deze dag, of de commissie, schroom niet en meldt dit dan bij een van de leden van de commissie. Dank.

Inhoudsopgave

Onderwerp	bladzijde
INLEIDING	5
INHOUDSOPGAVE.....	7
PROGRAMMA DONDERDAG 19 APRIL 2018	12
PROGRAMMA VRIJDAG 20 APRIL 2018.....	13
LOCATIE.....	14
Ruimte voor aantekeningen	15
BOTULINE TOXINE BEHANDELING BIJ DYSTONIE.....	17
Samenvatting voor syllabus nascholingsdagen KNF Laboranten	17
Ruimte voor aantekeningen	18
AMYOTROFISCHE LATERAAL SCLEROSE (ALS).....	20
Amyotrofische laterale sclerose	20
Symptomen	21
Diagnostiek	21
Oorzaak	22
Behandeling/ begeleiding	22
Literatuur	23
Ruimte voor aantekeningen	24
EPILEPSIE EN ONTWIKKELING	27
Literatuur	28
Ruimte voor aantekeningen	29
HET PANAYIOTOPOULOS SYNDROOM.....	31
Inleiding	31
Definitie.....	31
Kliniek.....	31
Behandeling en prognose	32

EEG	32
Differentiaal diagnose	33
Literatuur	36
Ruimte voor aantekeningen	37
BESTUUR MEDEDELINGEN DONDERDAG 19 APRIL 2018	39
Ruimte voor aantekeningen	39
PRAKTISCHE ASPECTEN VAN HET ZENUWGELEIDINGSONDERZOEK	41
Praktische aspecten van het zenuwgeleidingsonderzoek	41
1) Pijn bij het geleidingsonderzoek	41
2) Temperatuur bij het geleidingsonderzoek	41
3) Het EMG ter bepaling van de prognose van Zenuwletsels.	42
3.1 Neurapraxie	43
3.2 Axonotmesis	44
3.3 Neurotmesis	45
3.4 Timing van EMG onderzoek	45
3.5 Samenvattend	47
Literatuur	48
Ruimte voor aantekeningen	49
TREMOR REGISTRATIE EN ANALYSE	51
Literatuur	52
Ruimte voor aantekeningen	53
DIAGNOSTIEK NAAR HET PATENT FORAMEN OVALE MET BEHULP VAN TCD: TERUG VAN WEG GEWEEST	55
Inleiding	55
Wat is een PFO?	55
Het bestaansrecht van het PFO	56
De volwassen situatie	56
De situatie in de baarmoeder	57
Anatomische veranderingen na de bevalling	57
De sluiting van het open foramen ovale gebeurt niet altijd	58
Het PFO als oorzaak van een beroerte	58
De behandeling van een PFO	59
Zin en onzin van het sluiten van een PFO	60
De PFO test met behulp van TCD	61
Dank	61
Literatuur	62
Ruimte voor aantekeningen	63
ELEKTRISCHE STATUS EPILEPTICUS IN SLAAP (ESES)	65

Inleiding	65
Mogelijke oorzaken.....	65
EEG-verschijnselen.....	65
Verband epileptiforme afwijkingen ~ cognitie	67
Behandeling	68
Prognose.....	69
Let op	69
Literatuur	70
Ruimte voor aantekeningen	71
NARCOLEPSIE BIJ KINDEREN	73
Artikel van PubMed.....	74
Abstract.....	74
Study Objective	74
Design, Patients, and Setting	74
Measurements and Results	74
Conclusion	75
Citation.....	75
Narcolepsy – Cataplexy	75
Methods.....	76
Patients	76
Baseline Evaluation.....	76
Follow-up Evaluation.....	77
Data and Statistical Analysis.....	77
Clinical Characteristics	77
Comorbidities and Medical History	79
Use of Medications and Therapeutic Response.....	79
Discussion.....	81
Disclosure statement	83
Literatuur	84
Ruimte voor aantekeningen	87
DEMENTIE EN HET EEG	89
Inleiding	89
EEG patronen.....	89
Normale veroudering?.....	89
Ziekte van Alzheimer	90
Dementie met Lewy lichaampjes (DLB).....	91
Fronto-temporale dementie (FTD)	91

Vasculaire dementie	92
Overige aandoeningen	92
Temporale epilepsie	92
Metabole/toxische encefalopathie	92
Slaap-apneu syndroom	92
Het EEG bij dementie: de praktische aanpak	93
Conclusie	94
Literatuur	95
Ruimte voor aantekeningen	96
TUBUREUZE SCLEROSE COMPLEX (TSC).....	98
Inleiding	98
Epilepsie bij Tubereuze Sclerose Complex	100
Behandeling van epilepsie bij TSC	101
EPISTOP studie	101
Literatuur	103
Ruimte voor aantekeningen	104
BESTUUR MEDEDELINGEN VRIJDAG 20 APRIL 2018.....	106
Ruimte voor aantekeningen	106
DE BASIS VAN HET SEP ONDERZOEK.....	108
Het SEP onderzoek.....	108
SSEP n. medianus op de ICU (na reanimatie).....	111
Indicaties	111
Elektrode plaatsing en afleidingen.....	111
Stimulatie.....	112
Aandachtspunten techniek.....	112
Aandachtspunten patiënt.....	112
Hoe het signaal te interpreteren	112
Literatuur	114
Ruimte voor aantekeningen	115
EEG BIJ ENCEPHALOPATHIE.....	117
Inleiding	117
Veelvoorkomende aspecifieke EEG patronen	117
Metabole encefalopathie	119
Encefalopathie door intoxicatie	119
Postanoxische encefalopathie	120

Een oorzaak van degeneratieve encefalopathie: de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD)	120
Infectieuze encefalitis	120
Herpes Simplex Virus encefalitis	120
Subacute scleroserende panencefalitis (SSPE)	121
Literatuur	122
Ruimte voor aantekeningen	123
FILTERING EN ANALYSE VAN HET EEG	125
Filtering.....	125
Hardware filters.....	126
Software filters	126
Analyse op basis van filtering.....	126
Ruimte voor aantekeningen	128
VRAAG.....	131

Programma donderdag 19 april 2018

[terug naar inhoudsopgave](#)

Tijd	Activiteit	Spreker
09.00 - 09.30	Inschrijving	
09.30 - 10.05	Botuline toxine behandeling bij dystonie	M. Postma – AMC - Amsterdam
10.10 - 10.45	Amyotrofische Lateraal Sclerose (ALS)	K. Holtmaat – UMC - Utrecht
10.45 - 11.15	Koffie of theepauze	
11.15 - 11.50	Epilepsie en ontwikkeling	Dr. P. Augustijn – SEIN - Heemstede
11.55 - 12.30	Het Panayiotopoulos syndroom	Dr. P. Augustijn – SEIN - Heemstede
12.30 - 12.45	Bestuur mededelingen	
12.45 - 13.45	Lunch	
13.45 - 14.20	Praktische aspecten van het zenuwgeleidingsonderzoek	M.R. Tannemaat – LUMC Leiden en M. Datema – St. Antonius ziekenhuis - Nieuwegein
14.25 - 15.00	Tremorregistratie en analyse	Dr. J.W. Elting – UMC - Groningen
15.00 - 15.30	Koffie of thee pauze	
15.30 - 16.20	Diagnostiek naar het patent foramen ovale met behulp van TCD: terug van weggeweest	W.H. Mess – Maastricht UMC+
16.25 - 17.00	Afsluiting en borrel	

Programma vrijdag 20 april 2018

[terug naar inhoudsopgave](#)

Tijd	Activiteit	Spreker
09.00 - 09.30	Inschrijving	
09.30 - 10.05	Elektrische status epilepticuss in slaap (ESES)	Bart van den Munckhof – UMC - Utrecht
10.10 - 10.45	Narcolepsie bij kinderen	Dr. G.J. Lammers – Leiden - UMC
10.45 - 11.15	Koffie of theepauze	
11.15 - 11.50	Dementie en het EEG	Dr. Willem de Haan – VU Medisch Centrum - Amsterdam
11.55 - 12.30	Tubereuze Sclerose Complex (TSC)	Drs. H. M. Hulshof – UMC - UtrechtU
12.30 - 12.45	Bestuur mededelingen	
12.45 - 13.45	Lunch	
13.45 - 14.20	De basis van het SEP onderzoek	Linda Flens en Ton Hilgevoord - OLVG Amsterdam
14.25 - 15.00	EEG bij encephalopathie	Dr. E.C.W. van Straaten - VU Medisch Centrum - Amsterdam
15.00 - 15.30	Koffie of thee pauze	
15.30 - 16.20	Filtering en analyse van het EEG	Geertjan Huiskamp – UMC - Utrecht
16.25 - 17.00	Afsluiting en borrel	

Locatie

[terug naar inhoudsopgave](#)

De bij en nascholing wordt georganiseerd in:

De Reehorst Hotel & Congressentrum

Bennekomseweg 24

6717 LM EDE

Nederland

+31 (318) -750300

www.reehorst.nl



(van Google Maps)

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Botuline toxine behandeling bij dystonie

[terug naar inhoudsopgave](#)

*M. Postma, verpleegkundig specialist neurologische bewegingsstoornissen
Academisch Medisch Centrum Amsterdam*

Samenvatting voor syllabus nascholingsdagen KNF Laboranten

Botulinetoxine behandeling bij dystonie

Dystonie is een relatieve onbekende ziekte, toch wordt het aantal dystonie patiënten in Nederland geschat op 20.000. Daarmee is dystonie, na essentiële tremor en de ziekte van Parkinson, de meest voorkomende neurologische bewegingsstoornis.

De ziekte wordt gekenmerkt door onwillekeurige, wisselende spierspanningen. Daardoor ontstaan draaiende, wringende bewegingen en abnormale houdingen van een of meer lichaamsdelen die beperkingen kunnen geven in het functioneren.

Dystonie aan de nek en oogleden komt het meeste voor.

Deze presentatie biedt u de gelegenheid te leren wat dystonie is. Door het tonen van een aantal video's van patiënten leert u een aantal uitingsvormen kennen van dystonie. De verschillende behandelingsmogelijkheden van dystonie zal aandacht krijgen waarbij nadruk wordt gelegd op de behandeling met botulinetoxine.

Vaak wordt botulinetoxine geïnjecteerd onder elektromyografie (EMG) geleiding, maar dat is niet in alle ziekenhuizen het geval. Waarom is dat zo en wat zijn de voor- en nadelen van het gebruik van EMG bij het toedienen van botulinetoxine?



Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Amyotrofische Lateraal Sclerose (ALS)

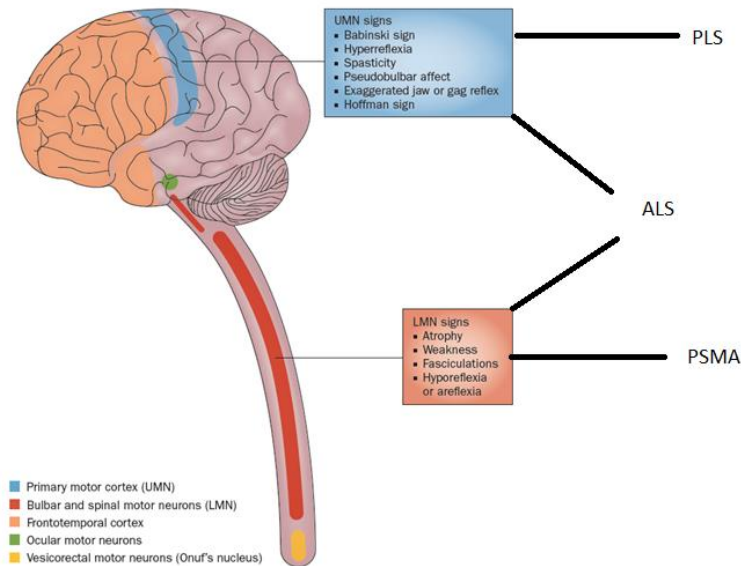
[terug naar inhoudsopgave](#)

K. Holtmaat
UMC - Utrecht

Amyotrofische laterale sclerose

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) is een progressieve aandoening, waarbij zowel de motorische zenuwcellen van het centrale zenuwstelsel als de motorische zenuwcellen van het perifere zenuwstelsel langzaam afsterven. De ziekte breidt zich uiteindelijk uit naar alle dwarsgestreepte spieren in het lichaam. De dwarsgestreepte spieren van de ogen raken om onbekende reden zelden aangedaan bij ALS. Dit wordt alleen wel eens beschreven bij patiënten met langdurig invasieve beademing.³

ALS behoort tot de de groep 'motor-neuron diseases' (MND). Ziekten die ook onder deze groep vallen zijn progressieve spinale musculaire atrofie (PSMA) en primaire laterale sclerose (PLS) (figuur 1). Bij PSMA zijn alleen de zenuwcellen in het ruggenmerg aangedaan; deze ziekte heeft over het algemeen een iets langzamer beloop. Bij PLS zijn alleen de zenuwcellen in de hersenen aangedaan. Patiënten met PLS overlijden primair niet aan deze ziekte.



Figuur 1 Motorneuronziekten

Jaarlijks worden er in Nederland tussen de 1,4 en 3 per 100.000 mensen gediagnosticeerd met ALS. Dat is omgerekend ongeveer tien nieuwe patiënten per week in Nederland. De ziekte ALS begint op volwassen leeftijd (gemiddeld 50 tot 60 jaar).

De prevalentie van ALS ligt tussen de 4 en 6 per 100.000 Nederlanders. Het totaal aantal patiënten met ALS in Nederland is ongeveer 1400 (figuur 2). ALS komt iets meer voor bij

mannen dan bij vrouwen (de verhouding is ongeveer 1,5 : 1). Boven de 65 jaar is dit verschil echter verdwenen.



Figuur 2 Epidemiologie bij ALS

Patiënten overlijden als gevolg van toenemende zwakte van de ademhalingsspieren. De levensduur varieert tussen enkele maanden en meer dan tien jaar en is gemiddeld drie tot vijf jaar na de eerste symptomen.

ALS kenmerkt zich door spierzwakte, krampen, spieratrofie en fasciculaties. De sensibiliteit blijft intact. De klinische presentatie van ALS is heel verschillend, twee derde van de patiënten presenteert zich met zwakte of atrofie in de spieren van de armen of benen (spinaal debuut). Ongeveer een derde van de patiënten presenteert zich met onduidelijk spreken of moeite hebben met slikken (bulbair debuut), bij een zeer kleine groep van de patiënten begint de zwakte in de spieren van de romp en ervaart de patiënt ademhalingsproblemen (thoracaal debuut). De volgorde van het aangedaan raken van de spieren en de snelheid van progressie verschillen per patiënt.^{1,2}

Symptomen

Afhankelijk van de spieren die aangedaan raken, kan er een groot aantal symptomen ontstaan. De meest voorkomende symptomen zijn:

- toename van functieverlies/bewegingsbeperkingen;
- bulbair zwakte, waardoor slik- en spraakstoornissen ontstaan, gewichtsverlies, overmatige speekselvloed, verhoogde kans op aspiratie;
- pseudobulbair symptomen, waaronder dwanglachen en dwanghuilen;
- ademhalingszwakte, waardoor kortademigheid en onvoldoende hoestkracht;
- cognitieve en gedragsveranderingen;
- angst om te stikken.

Naast deze symptomen komen onder andere spierkrampen, spierspasmen, perifere oedeem, angst- en slaapstoornissen voor.

Diagnostiek

Er is geen specifieke test om de diagnose te kunnen stellen. Bij de diagnose zijn het beloop van de klachten en het neurologisch onderzoek, waarbij beoordeling van zwakte en atrofie van meerdere spiergroepen, normale sensibiliteit en afwijkende reflexen, belangrijk. Meestal wordt ter ondersteuning van de diagnostiek een elektromyografisch onderzoek verricht. ALS is een diagnose per exclusionem, alle andere oorzaken die de klachten en het neurologisch beeld kunnen verklaren worden uitgesloten. Om die reden zijn in veel gevallen MRI-onderzoek en uitgebreid bloedonderzoek nodig. Omdat ALS een ernstige aandoening is, de diagnostiek complex is en de ziekte relatief weinig voorkomt, verwijzen de meeste neurologen bij verdenking op ALS door naar het ALS Centrum voor een second opinion. Het ALS Centrum streeft ernaar de diagnostiek in één dag af te ronden. Bij de diagnostiek in het

ALS Centrum krijgt de patiënt ook een cognitieve screening. Kennis over de aanwezigheid en aard van cognitieve en gedragsveranderingen zijn van belang voor de verdere begeleiding en ondersteuning van de patiënt. Na het stellen van de diagnose wordt de patiënt verwezen naar een ALS-behandelteam in de regio voor verdere begeleiding en ondersteuning. Dit team bevindt zich in een revalidatiecentrum of revalidatieafdeling van een ziekenhuis.

Oorzaak

In de meeste gevallen van ALS is de oorzaak niet bekend. Bij 5-10% van de patiënten is het erfelijk. Bij deze patiënten komt de ziekte voor bij meerdere mensen in de familie. Bij de overige patiënten is de oorzaak onbekend (sporadische ALS). Waarschijnlijk is er bij deze groep patiënten sprake van een genetische afwijking in combinatie met risicofactoren in de leefstijl en -omgeving. Risicofactoren die onderzocht worden zijn onder andere fysieke inspanning, voedingspatroon, medische voorgeschiedenis en blootstelling aan toxische stoffen. Er is uit onderzoek gebleken dat mensen met een vasculair risicoprofiel een lager risico hebben op het krijgen van ALS dan mensen met een normaal vasculair profiel. Ook is gebleken dat mensen die in het verleden hoofdletsel hebben gehad een hoger risico hebben op het krijgen van ALS.⁴ In de afgelopen jaren zijn verschillende genen ontdekt die bijdragen aan het ontstaan van ALS. De kans op het krijgen van ALS bij een drager van een afwijkend gen is echter niet voor elk afwijkend gen hetzelfde.⁵

Behandeling/ begeleiding

ALS is een ziekte die tot de dood leidt. Een curatieve behandeling is er helaas niet, verlenging van het leven is beperkt mogelijk. Riluzol is tot nu toe het enige bewezen werkzame medicijn dat de levensduur gemiddeld drie tot zes maanden verlengt. ALS-patiënten hebben een teveel van de neurotransmitter glutamaat in het zenuwstelsel. Doordat het glutamaat onvoldoende wordt afgebroken, hoopt dit op in de zenuwuiteinden, waardoor de zenuwcellen beschadigd raken. Riluzol zorgt ervoor dat glutamaat sneller wordt afgebroken.

De therapie en begeleiding zijn gericht op het handhaven van de kwaliteit van leven en symptommanagement.

Literatuur

[terug naar inhoudsopgave](#)

1. Berg LH. Richtlijn Amyotrofische Laterale Sclerose, 2010. Geraadpleegd via <http://www.pallialine.nl/als> op 7 november 2016.
2. Kennisplatform ALS Centrum Nederland (<http://www.als-centrum.nl/>).
3. Mizutani T, Aki M, Shiozawa R, Unakami M, Nozawa T, Yajima K, et al. Development of ophthalmoplegia in amyotrophic lateral sclerosis during long-term use of respirator. Journal of the Neurological Sciences 1990;99(2-3):311-9.
4. Schröder C. Cognitieve en gedragsveranderingen bij ALS. Geraadpleegd via <http://www.als-centrum.nl/kennisplatform/cognitieve-en-gedragsveranderingen> op 7 november 2016.
5. Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M, et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. The Lancet Neurology 2013;12(3):310-22.

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Epilepsie en ontwikkeling

[terug naar inhoudsopgave](#)

*Dr. P. Augustijn, kinderneuroloog
SEIN - Heemstede*

Aangezien Dr. M.H.J.A. Debeij – van Hall uit Kempenhaeghe – Heeze helaas vanwege trieste omstandigheden heeft moeten afzeggen, hebben we dr. P. Augustijn uit SEIN – Heemstede bereid gevonden om een extra voordracht te geven.

Dit is allemaal een dag van te voren geregeld, waardoor er geen bijdrage in de syllabus mogelijk was.

Onze hartelijk dank gaat uit naar dr. P. Augustijn die zo bereid was de open gevallen plek met een voordracht op te vullen.

Literatuur

[terug naar inhoudsopgave](#)

1.

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Het Panayiotopoulos syndroom

[terug naar inhoudsopgave](#)

*Dr. P. Augustijn, kinderneuroloog
SEIN - Heemstede*

Inleiding

Panayiotopoulos syndroom (PS) behoort tot de groep van leeftijdsgebonden genetisch bepaalde focale epilepsiën/syndromen met een gunstige prognose (Voorheen: benigne idiopathische partiële kinderepilepsie). Deze syndromen betreffen 22% van de kinderen met niet-febriele epileptische aanvallen. Een gunstige prognose betekent dat er in het algemeen een goede (voor zover behandeling noodzakelijk) behandelbaarheid, weinig of geen comorbiditeit en een grote kans op spontane remissie. Samen met de andere syndromen zoals Rolandische epilepsie en idiopathische occipitale epilepsie van Gastaut worden deze vormen van epilepsie gerekend tot de “benign childhood seizure susceptibility syndrome” (BCSSS). Als oorzaak wordt een genetisch bepaalde leeftijdsafhankelijke functionele stoornis in de algemene hersenontwikkeling verondersteld. In het algemeen is deze stoornis mild. Een enkele keer ontardt de epilepsie zoals bij een epileptische encefalopathie met continuous spike and wave during sleep (CSWS). Een andere vorm van BCSSS, en op een andere leeftijd, zijn bijvoorbeeld benigne focale neonatale convulsies en koortsstuipen.

Definitie

PS is een goedaardige leeftijdsgebonden focale epilepsie van de vroege tot midden kinderleeftijd, die gekarakteriseerd wordt door aanvallen met voornamelijk (langdurige) autonome verschijnselen. Het EEG toont wisselende en of multipele epileptische foci met een occipitale voorkeur.

Kliniek

Debutleeftijd: 1-14 jaar, maar 76% : 3-6 jaar

De kernsymptomen van deze aanvallen zijn

1. Autonome verschijnselen (80-90%) en dan met name braken in 70-80%
2. De lange duur van de aanvallen van meer dan 6 minuten en bij meer dan de helft van de aanvallen meer dan 30 minuten.
3. 2/3^{de} van de aanvallen ontstaat in slaap

In het algemeen ontstaan er autonome verschijnselen bij een helder bewustzijn en spraak. Misselijkheid gaat over in braken (74-82%) . Niet altijd is misselijkheid het eerste verschijnsel. Dat kan ook bleekheid (8%), urine incontinentie (19%), +faeces (3%), speekselvloed (10%), cyanose (12%), pupilverwijding (7%), pupilvernauwing (2%), hoesten (3%) zijn. Onregelmatige ademhaling (7%) en hartslag komen mogelijk vaker voor dan

gerapporteerd. Meestal is er een ictale tachycardie. Ademhalings/hartstilstand komen in lage frequentie voor (4/1000 gevallen), met in alle gevallen een goed herstel. (Neiging tot flauwvallen wordt bij 20% gezien. En kan zelfs de enige manifestatie zijn. Bovendien kan deze neiging in alle lichaamshoudingen voorkomen. De kinderen zijn vaak onrustig, geprikkeld en angstig. Pure autonome verschijnselen komen bij 10% van de kinderen voor. Meestal worden autonome verschijnselen gevolgd door conventionele aanvalsverschijnselen. Bijna altijd wordt het kind geleidelijk of plotseling verward en is het niet meer aanspreekbaar. Dan treden ook niet-autonome verschijnselen op. In volgorde van meest naar minst voorkomend: oog-deviatie en of geopende ogen (60-83%), speech arrest (8-13%), hemifaciale convulsies (6-13%), visuele hallucinaties (6-10%), Oro-pharyngo-laryngeale verschijnselen (3%), hangende mondhoek (3%), en zelden (1%) schokken van ogen/ledematen, nystagmus en automatismen.

De aanvallen gaan vervolgens vaak over in een hemiconvulsie met Jacksonian march (19-30%) of gegeneraliseerd TC (21-36%). En convulsieve status epilepticus is zeldzaam (4%). Bij meer dan de helft van de kinderen duren de aanvallen langer dan 30 minuten en met regelmaat is er sprake van een zeer langdurige autonome status epilepticus. Zelfs na de meest heftige aanvallen/ status epilepticus is er een volledig herstel.

Behandeling en prognose

De meerderheid van de kinderen hebben 1 of minder dan 5 aanvallen totdat remissie optreedt. Ongeveer ¼ van de kinderen heeft frequent aanvallen die medicatie resistent zijn.

Remissie treedt in het algemeen op binnen 1-2 jaar na het debuut. Bij ongeveer 10% duurt de periode met aanvallen langer. Ongeveer 20% ontwikkelt Rolandische of occipitale epilepsie. De kans dat de kinderen op latere leeftijd epilepsie krijgen is niet verhoogd t.o.v. de algemene populatie.

Er is geen aangetoonde medicamenteuze voorkeursbehandeling voor het PS. Bij zeker 40% wordt geen behandeling gestart vanwege de lage aanvalsfrequentie. Bij anderen worden vaak carbamazepine en levetiracetam genoemd. Uiteraard moet een status wel behandeld worden. In het algemeen worden dan benzodiazepines gegeven.

EEG

(zie ook figuur 1 en 2)

Het EEG toont zeer variabele afwijkingen. In 90% zijn er multifocale hooggevolteerde scherpe golf/langzame golf complexen. Die kunnen in alle gebieden voorkomen en verspringen van het ene gebied naar het andere gebied in opvolgende EEG's. Ook de voorkeurs lateralisatie kan van de ene naar de andere hemisfeer verspringen. In het algemeen zijn er m.n. pieken in de occipitale gebieden, maar bij 1/3^{de} komen deze niet in dit gebied voor. Soms komen er reeksen van identieke pieken simultaan voor over verschillende hersengebieden, zelfs bilateraal. Meestal echter is er een generator occipitaal en die leidt dit pieken elders. Ook korte gegeneraliseerde reeksen trage golven vermengd met kleine pieken kunnen worden gezien. Alleen in 4% en in combinatie met focale pieken (15%). Ongeveer 10% heeft een normaal eerste EEG. Het EEG toont in slaap een toename van afwijkingen. Fotosensitiviteit is afwezig. Er is geen correlatie tussen de klinische (autonome) verschijnselen en de topografie van interictale pieken. Ook is er geen verband tussen de ernst van de EEG-afwijkingen en de aanvalsfrequentie en de prognose. Pieken kunnen nog jaren na remissie van de aanvallen worden gezien.

Ictale EEG's tonen ontladingen die voornamelijk bestaan uit minuten durende unilaterale ritmische trage activiteit vermengd met snelle golven en kleine pieken. Vaker ontstaat in de

achterste gebieden dan in de voorste gebieden en al snel leidend tot diffuse afwijkingen. De eerste klinisch verschijnselen ontstaan veel later dan de eerste EEG ontladingen.

Differentiaal diagnose

De eerste aanval wordt vaak niet meteen als zodanig herkend. De verschijnselen, waarbij het kind een zeer zieke indruk kan maken, zijn vaak zeer alarmerend en de diagnose wordt dan bij uitsluiting van andere intracraniële pathologie vastgesteld. Vaak pas de volgend ochtend als alle verschijnselen geheel verdwenen zijn. De aanvallen kunnen ook lijken op een migraine aanval of gastroenteritis.

Bij 10-20% van de kinderen met autonome aanvallen/status epilepticus is sprake van onderliggende cerebrale pathologie. Bij deze kinderen zijn het neurologisch onderzoek en of de aanvullende onderzoeken in het algemeen afwijkend.

Hoewel Rolandische epilepsie en BEOP (type Gastaut) meestal met andere klinische verschijnselen en EEG veranderingen gepaard gaan zijn kunnen die ook overlappen.

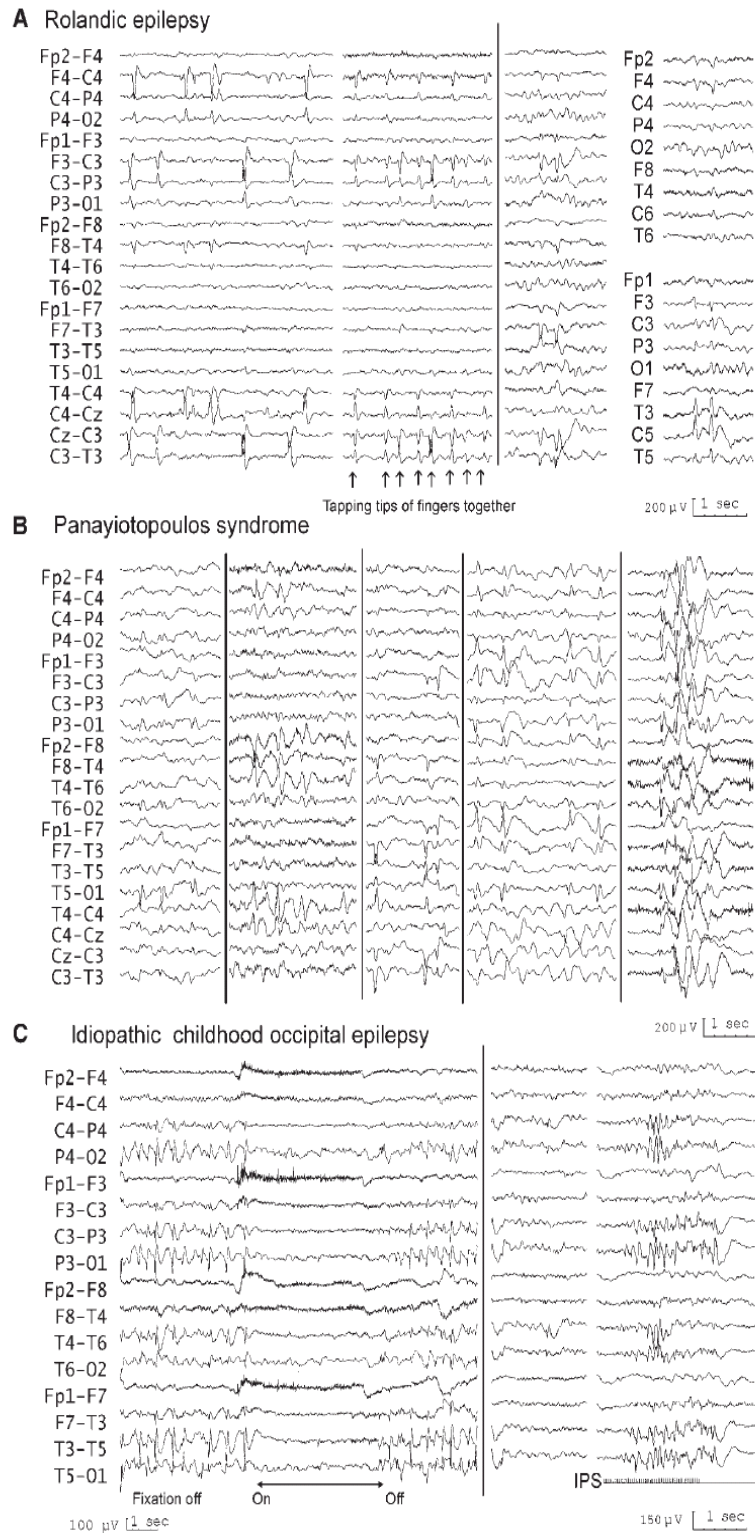


Fig. 1 Interictal EEG in rolandic epilepsy (top), PS (middle) and idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut (bottom). **(A)** Interictal EEG with CTS of two children with rolandic epilepsy separated by the vertical line. Left: spontaneous and GSES elicited by the patient simultaneously tapping the tip of the fingers of both hands (arrows). Right: the same EEG sample at two different montages (extreme right is laplacian montage) to show that what appears as CTS are not temporal which on this occasion are localized in the lower central electrode (C5) of the laplacian montage. **(B)** Interictal EEG in five patients with PS separated by vertical lines. Despite similar clinical features, spikes are localized in the occipital, centro-temporal and frontal regions or they are frequently multifocal and may appear as clone-like, repetitive, spike-wave complexes. Brief generalized discharges of slow wave with small spikes (extreme right) are sometimes an interictal EEG feature. **(C)** Interictal EEG in two patients with ICOE-G separated by a vertical line. Left: Classical occipital paroxysms demonstrating FOS. Right: spontaneous scattered occipital spikes and occipital photosensitivity.

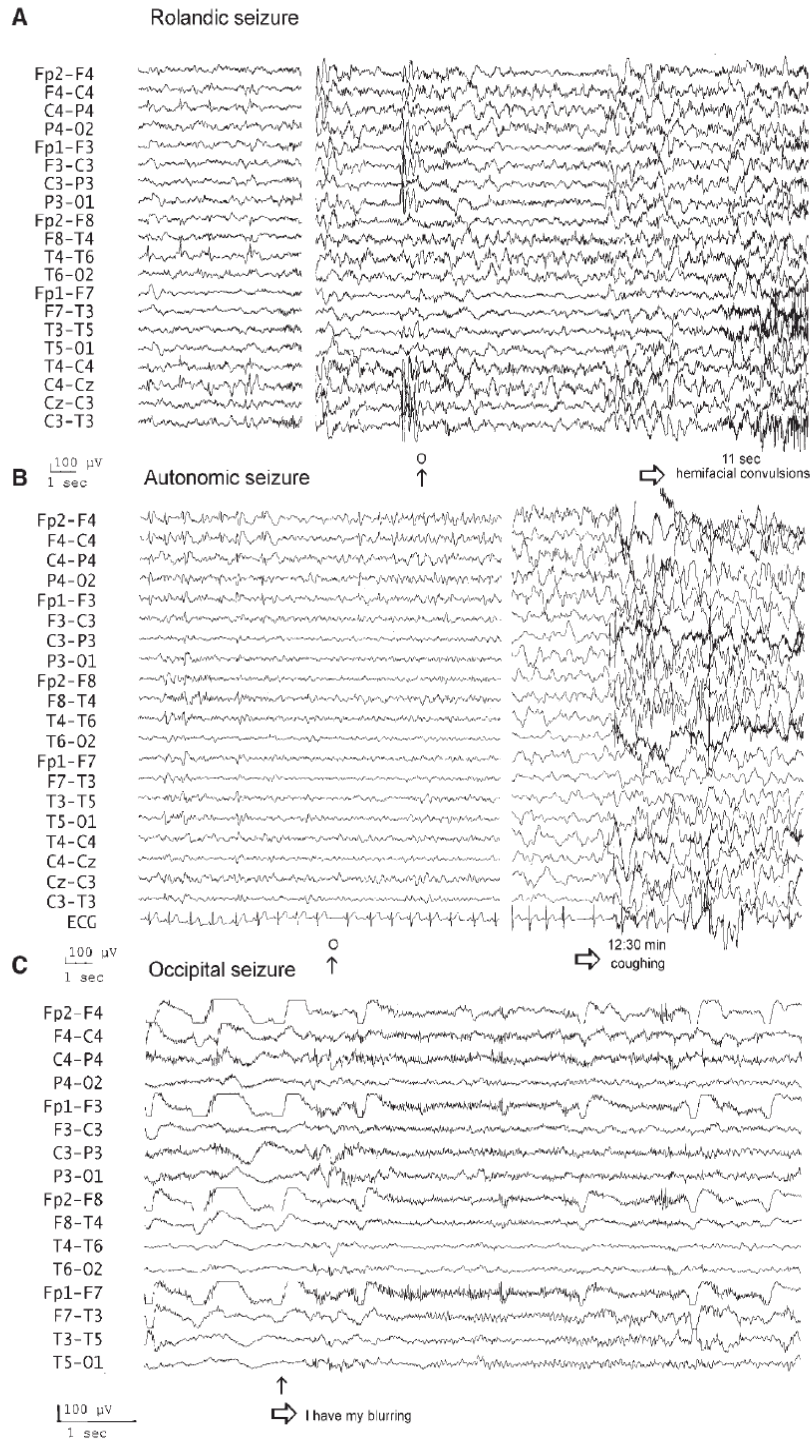


Fig. 2 Ictal EEG of rolandic (A), autonomic (B) and occipital lobe (C) seizures. (A) Ictal EEG of a rolandic seizure. The onset of ictal discharge becomes apparent at the right central regions (black arrow) and the first clinical events (open arrow) occur 12 s later and consist of hemifacial motor symptoms indicated by the muscle artefacts. The seizure ended with a GTCS. (B) Ictal EEG of an autonomic seizure. The onset of ictal discharge becomes apparent at the right frontal regions (black arrow) and the first clinical event (open arrow) occurs 12 min later and consists of coughing. The seizure was prolonged for over 40 min terminated with intravenous benzodiazepine. Modified with permission from Koutroumanidis *et al.* (2005) where further details can be found. (C) Ictal EEG of an occipital seizure. The onset of ictal discharge becomes apparent at both occipital regions (black arrow) nearly simultaneously with the first clinical events (open arrow) which consist of blurring of vision. The seizure also consisted of forced eyelid closures and lasted for less than a minute.

Literatuur

[terug naar inhoudsopgave](#)

1. De figuren zijn overgenomen uit:
Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes.
Brain: 2008(131); 2264–2286

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Bestuur mededelingen donderdag 19 april 2018

[terug naar inhoudsopgave](#)

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Praktische aspecten van het zenuwgeleidingsonderzoek

[terug naar inhoudsopgave](#)

M.R. Tannemaat, neuroloog/klinisch neurofysioloog LUMC Leiden

M. Datema, neuroloog/klinisch neurofysioloog, st Antoniusziekenhuis Nieuwegein

Praktische aspecten van het zenuwgeleidingsonderzoek

1) Pijn bij het geleidingsonderzoek

De elektrische stimuli die gebruikt worden bij het geleidingsonderzoek; voor iedereen die ooit een geleidingsonderzoek heeft ondergaan is dit een vanzelfsprekend feit. Daarom is het des vreemder dat er weinig onderzoek is gedaan naar pijn tijdens het geleidingsonderzoek en manieren om deze te minimaliseren.

Wat we wel weten is dat de pijn veroorzaakt wordt door stimulatie van de dunne pijnvezels, zowel in de gestimuleerde zenuw als in de huid. De huidvezels spelen hierbij waarschijnlijk een grotere rol in de pijnbeleving dan die in de zenuw. De dunne, ongemyleiniseerde pijnvezels zijn andere vezels dan de dikke vezels die gemeten worden bij het EMG. De activatie van de dunne pijnvezels is met conventionele methoden niet te meten. De excitatie van dunne pijnvezels verloopt anders dan die van de dikkere vezels: als je de stimulusintensiteit geleidelijk opvoert zal de SNAP op een gegeven niet meer stijgen omdat alle dikke vezels gestimuleerd zijn, terwijl de pijn wel verder toeneemt. Dit suggereert dat stimulusdrempel van sommige dunne vezels hoger ligt dan die van de dikke vezels. Daarnaast neemt de pijn bij hardere stimuli omdat er een groter gebied in de huid (dus meer huidvezels) gestimuleerd wordt. Daarnaast is de pijnbeleving sterk afhankelijk van stimulusfrequentie: herhaaldelijke stimuli worden bij een hogere frequentie veel minder goed verdragen dan bij een lagere frequentie. Mogelijk berust dit fenomeen op een late recrutering van pijnvezels. In de praktijk betekent dit dat het aan te bevelen is om zo precies mogelijk boven de bedoelde zenuw te stimuleren en de sterkte in kleine stapjes op te voeren zodat de stimulussterkte niet ver boven de benodigde sterkte uitkomt om supramaximaal te stimuleren.

2) Temperatuur bij het geleidingsonderzoek

Temperatuur heeft een grote invloed op verschillende variabelen die in de EMG kamer gemeten worden: op de geleidingssnelheid, op de amplitude van CMAP's en SNAP's en op de mate van decrement bij een neuromusculaire transmissiestoornis.

Voor de dagelijkse praktijk is vooral het effect van de temperatuur op de geleidingssnelheid erg hinderlijk. De geleiding is in koude zenuwen trager dan in warme, en aangezien zieke zenuwen langzamer geleiden dan gezonde kan een zenuw in een koude ledemaat makkelijk aangezien worden voor een zieke. Het verband tussen temperatuur en geleidingssnelheid is min of meer lineair: voor elke graad temperatuurstijging is de geleidingssnelheid ongeveer 2 m/s hoger. Dit betekent dat de geleidingssnelheid in een hand van 24 graden ongeveer 20 m/s lager ligt dan in diezelfde hand als deze is opgewarmd tot 34 graden. Dit effect is dus zo groot dat metingen een totaal vertekend beeld kunnen geven als er geen rekening gehouden wordt

met de temperatuur. Voor zover we weten zit er, binnen de range van temperaturen die een patiënt normaliter kan hebben, geen plafond aan dit fenomeen. Er is dus geen temperatuur waarboven men veilig kan zeggen: “dit is de daadwerkelijke snelheid van deze zenuw”. Om deze reden wordt meestal aanbevolen om de temperatuur binnen een bepaalde range te houden, zodat herhaaldelijke metingen in ieder geval onderling zijn te vergelijken. Praktisch gezien is het over het algemeen zinvol om een temperatuur van boven de 30 graden te hanteren. In het LUMC hanteren we geen bovengrens, enerzijds omdat het toch wat ondoenlijk is om ledematen af te koelen (maar niet teveel) en anderzijds omdat we temperaturen boven de 34 graden vrijwel nooit tegenkomen, zodat alle metingen toch binnen een bandbreedte van 30-34 graden plaatsvinden. Uiteraard moet u normaalwaarden gebruiken die bij dezelfde temperatuur zijn gegenereerd als die u in de praktijk hanteert. Door het lineaire verband tussen temperatuur en snelheid in gezonde zenuwen wordt wel eens verondersteld dat het voldoende is om alleen de temperatuur te meten en vervolgens een correctiefactor toe te passen in plaats van de ledemaat op te warmen. Dit zou uiteraard een hoop tijd schelen. Toch wordt dit afgeraden. Uit onderzoek blijkt dat het verband tussen temperatuur en geleidingssnelheid bij zieke zenuwen anders is dan bij gezonde: de afname in snelheid bij lagere temperaturen is minder groot dan bij gezonde, zodat bij lagere temperaturen het verschil tussen ziek en gezond kleiner wordt. Er zijn zelfs aanwijzingen dat dit verband tussen snelheid en temperatuur anders bij verschillende oorzaken van neuropathie is. U loopt dus het risico de sensitiviteit van uw onderzoek te verlagen als u niet opwarmt. Daarnaast komt het regelmatig voor dat de temperatuur in bijvoorbeeld een hand niet gelijk verdeeld is. Zeker in de winter kunnen vingers enkele graden kouder zijn dan de hand zelf. Als u voor de vraagstelling carpaletunnelsyndroom in een dergelijk geval de geleidingssnelheid van de n. medianus in de carpaletunnel vergelijkt met die distaal (lees: koude vinger), kan een geleidingsvertraging van 10 m/s gemaskeerd worden door een verschil in temperatuur van 5 graden tussen de vinger en de hand.

3) Het EMG ter bepaling van de prognose van Zenuwletsels.

De prognose van zenuwletsels is in het algemeen de resultante van klinisch en zo nodig EMG onderzoek. Hierbij dient een groot aantal variabelen te worden betrokken. In de eerste plaats de aard van het letsel, bijvoorbeeld open of gesloten. Daarnaast spelen de mate van uitval en welke zenuw, (deel van de) plexus en/of wortel is betrokken een rol. De lengte van het segment tussen letsel en doelspier kan ook een belangrijke factor zijn. Tot slot speelt de leeftijd van de patiënt ook een belangrijke rol.

Er zijn meerdere classificaties om de ernst van zenuwletsels in te delen, bijvoorbeeld de Seddon en de Sunderland classificatie (zie tabel)^{1,2}. De laatste is een indeling die meer op een chirurgisch gedachtegoed is gebaseerd, voor de neurologische praktijk voldoet de Seddon classificatie zeer goed³. In het algemeen worden deze classificaties vooral gebruikt bij traumatische zenuwletsels, maar ook bij meer chronische aandoeningen van de zenuw is het zeer nuttig om deze indeling te gebruiken als een handvat voor de aard en ernst van een zenuwletsel en om een inschatting te kunnen maken van de prognose.

Tabel 1.

Classificatie van zenuwletsels*			
Seddon	Sunderland	pathologie	prognose
Neurapraxie	1 ^e graads	myelineschade of ischaemie	excellent in weken tot maanden
Axonotmesis		axonaal verlies	goed tot slecht
	2 ^e graads	axonaal verlies	goed
	3 ^{de} graads	endo- en perineurium intact	slecht
	4 ^{de} graads	perineurium beschadigd	slecht
Neurotmesis	5 ^{de} graads	axonen en endo-, peri- en epineurium geheel doorsneden	geen spontaan herstel

*Naar Dillingham, 1998⁴.

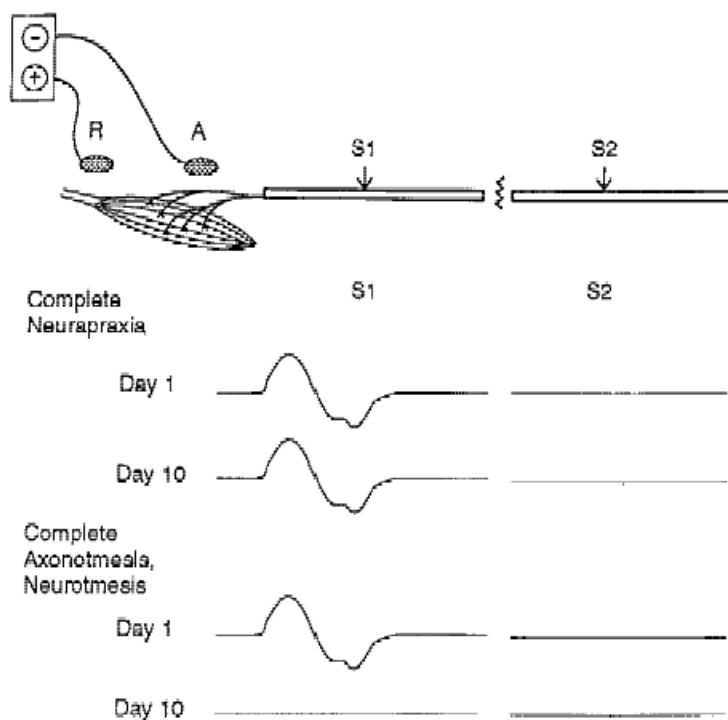
3.1 Neurapraxie

De lichtste vorm van zenuwaandoening is neurapraxie, in het algemeen is dit bij een gesloten letsel. Hierbij zijn er 2 verschillende pathofysiologische mogelijkheden: 1. Er kan sprake zijn van externe compressie die tijdelijke ischemie veroorzaakt (iedereen is welbekend met de dove voet bij verkeerd zitten), 2. of er kan sprake zijn van segmentale demyelinisatie door het 'opschuiven' van de myeline, welke met name aan de randen van de compressieplaats ontstaat. Het diermodel dat hier meestal voor wordt gebruikt is de opgeblazen cuff rond een ledemaat⁵. Men ziet een afplatting en later een verdwijnen van de myeline juist onder de randen van de cuff (segmentale demyelinisatie). Er ontstaat op deze manier een stukje naakt axon dat een geleidingsblok veroorzaakt. Er is dus klinische uitval met eventueel spierzwakte en doofheid en vaak sensibele prikkelingsverschijnselen, maar geen axonale degeneratie en dus ook geen atrofie van de geïnnerveerde spieren. Meestal is de uitval partieel en het herstel snel. In zeldzame en extreme gevallen waarbij de gehele zenuw is aangedaan kan er een forse tot totale klinische uitval ontstaan en kan het herstel tot maximaal 6 maanden duren.

EMG-technisch is er sprake van een lokale geleidingsvertraging over het aangedane segment en een geleidingsblok. Distaal van de aangedane plek is de CMAP en SNAP intact en vindt men bij naaldonderzoek in de geïnnerveerde spieren geen denervatie. Het aanspanningspatroon is neurogeen verarmd als gevolg van het geleidingsblok, maar de MUAP's zijn en blijven normaal van amplitude, duur en vorm (figuur 1). De prognose is dus in principe zeer gunstig met een restitutio ad integrum.

3.2 Axonotmesis

Bij axonotmesis is er schade aan de axonen, waarbij een deel ervan een transectie heeft ondergaan. Dit kan ontstaan bij zowel gesloten als open letsels. Het gevolg is uiteraard onmiddellijk klinische uitval. Op het EMG is bij stimulatie proximaal van de lesie geen, of een lagere respons te verkrijgen (figuur 1). Distaal van de lesie zijn de bevindingen echter aanvankelijk nog normaal. Dit is omdat de Wallerse degeneratie als het gevolg van de axonale disruptie tijd kost. In het algemeen is 7-10 dagen na het trauma de Wallerse degeneratie compleet en worden de motorische en sensibele responsies bij distaal stimuleren lager afhankelijk van de ernst van de axonale uitval. De motorische responsies verdwijnen enkele dagen eerder dan de sensibele omdat de motorische eindplaten sneller te gronde gaan. Daarnaast is de tijdsduur van de Wallerse degeneratie afhankelijk van de lengte van het zenuwsegment waarover de degeneratie plaatsvindt. Bij bijvoorbeeld een n. facialis uitval in het kader van een Bellse parese is de CMAP veel sneller afwezig dan bij een totale uitval van de m. tibialis bij een L5 radiculopathie. Bij naald-EMG zien we 10-14 dagen (ook afhankelijk van de lengte van de zenuw) na het trauma spontane spiervezelactiviteit ontstaan. De mate van spontane spiervezelactiviteit zegt niet veel over het aantal beschadigde axonen. Ook een totale afwezigheid van MUAP's bij aanspanning wijst niet met zekerheid op een totale axonotmesis. Er kan immers sprake zijn van een combinatie van neurapraxie en axonotmesis. Bij een totaal geleidingsblok ziet men distaal van het letsel in de geïnnerveerde spieren ook geen MUAP's. De mate van axonotmesis wordt het beste geschat uit de verlaging van de CMAP bij stimulatie distaal van het letsel; met inachtneming van de bovengenoemde tijd voor Wallerse degeneratie.



Figuur 1. Het resultaat van motorisch geleidingsonderzoek op dag 1 en 10 bij een neurapraxie en axonotmesis, bij stimulatie distaal en proximaal van de lesie. (Uit: Robinson, 2000)

De prognose is zeer wisselend en afhankelijk van de verhouding tussen axonen die doorsneden zijn tot de hoeveelheid resterende gezonde axonen binnen een zenuw. Er kan sprake zijn van een lichte uitval met redelijk snel herstel door collaterale reïnnervatie in de

spier zelf tot een ernstig beeld met totale uitval waarbij het herstel afhankelijk is van sprouting vanuit het meest distale, nog gezonde deel van de zenuw. Hierbij is het succes vooral afhankelijk van de lengte van het te overbruggen zenuwdeel en de leeftijd van de patiënt. Bij sprouting vanuit de proximale stomp van de zenuw kan er ook van sprake van “misrouting” en de daarmee gepaard gaande synkinesieën. Als misrouting leidt tot een gelijkmatige, maar willekeurige innervatie van antagonistische spieren (bijvoorbeeld de m. biceps en m. triceps, zoals gezien wordt bij letsels van de truncus superior van de plexus brachialis), dan kan dit ondanks een goede innervatie leiden tot een functionele paralyse omdat de patiënt niet in staat is de spieren afzonderlijk aan te spannen.

3.3 Neurotmesis

Neurofysiologisch is een neurotmesis niet anders dan een totale axonotmesis. Klinisch is de neurologische uitval ook identiek aan die van een totale axonotmesis. De diagnose neurotmesis wordt dan ook gesteld op klinische (c.q. de aard van het letsel) en (soms) radiologische gronden. Indien er sprake is van een totale uitval in combinatie met een scherp letsel, dan wel een ernstig gesloten letsel met bijvoorbeeld een versplinterd bot is er in het algemeen sprake van een neurotmesis. Spontaan herstel van de zenuw is bij een neurotmesis niet mogelijk. Een primaire end-to-end anastomose is meestal aangewezen. Indien het niet duidelijk is of er sprake is van een neurotmesis kan ook later een zenuwreconstructie worden gedaan. In het algemeen uiterlijk tot 6 maand na het letsel, omdat anders de spier zodanig geatrofieerd is, dat er geen bruikbaar herstel kan plaatsvinden. EMG kan in de tussentijd nodig zijn om een partiele axonotmesis uit te sluiten, dan wel aan te tonen. In dit geval is het naald EMG de meest sensitieve test. Beginnende reïnnervatie van spieren door axonale sprouting ziet men in de spier aan de hand van zogenaamde “nascent potentials”: zeer laaggevolteerde, polyfasische en smalle MUAP's die de patiënt kan recrutereren maar nog geen klinisch zichtbare aanspanning van de spier of beweging bewerkstelligen.

3.4 Timing van EMG onderzoek

Speciale aandacht verdient de timing van het EMG onderzoek (tabel 2). Regelmatig komt het voor dat de clinicus in een vroege fase na een trauma geïnformeerd wil worden over de status van een mogelijk beschadigde zenuw. In de acute fase kan men met EMG echter alleen door middel van proximaal en distaal stimuleren van een zenuw (indien al mogelijk!) bepalen of er een totaal of partieel blok is. In hoeverre dit blok dan berust op een neurotmesis of axonaal verval is op dat moment niet te zeggen. Een te vroeg gepland EMG kan daardoor verwarring zaaien en een onterecht gunstig beeld geven (bijvoorbeeld doordat het nog te vroeg is voor spontane spiervezelactiviteit en er nog een CMAP op te wekken is bij distale stimulatie). Men moet dus de Wallerse degeneratie zijn tijd geven, voordat een goede inschatting van de ernst van het letsel gegeven kan worden.

Tabel 2. Bevindingen bij axonaal verval

	Hyperacuut	Acuut	Subacuut	Subacuut- chronisch	Chronisch
	< 3 dgn	1 wk – 3-6 wkn	3-6 wkn – 2-3 mnd	2-3 mnd – mnd- jaren	> mnd-jaren
Klinische bevindingen	Afwijkend	Afwijkend	Afwijkend	Afwijkend	Afwijkend/ normaal
Geleidingsonderzoek	Normaal	Afwijkend	Afwijkend	Afwijkend	Afwijkend/ normaal
MUAP recruitment	Verminderd	Verminderd	Verminderd	Verminderd	Verminderd
Spontane spiervezel activiteit	Afwezig	Afwezig / aanwezig (afhankelijk van lengte segment)	Aanwezig	Aanwezig	Afwezig
MUAP morfologie	Normaal	Normaal	Normaal	Vroege reïnnervatie (klein, kort, polyfasisch)	Late reïnnervatie (groot, lange duur)

* Naar Preston, 2013 (gemodificeerd) ⁶.

3.5 Samenvattend

De prognose van de neurapraxie is gunstig, die van de axonotmesis is zeer wisselend afhankelijk van de mate van uitval, en varieert van gunstig tot afwezig herstel. De neurotmesis kan spontaan niet herstellen: er is meestal een indicatie voor operatieve exploratie. De CMAP opgewekt distaal van het letsel is het meest informatief over het aantal overlevende motorische axonen. Een te vroeg gepland EMG kan vanwege de nog onvolledige Wallerse degeneratie ten onrechte een gunstig beeld geven.

Literatuur

[terug naar inhoudsopgave](#)

1. Seddon HJ. Surgical disorders of the peripheral nerves, 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 1975. p 21–23.
2. Sunderland S. Nerves and nerve injuries, 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 1978. p 133–138.
3. LR Robinson. Traumatic injury to peripheral nerves, *Muscle Nerve*, 2000; 23:863-873
4. Dillingham TR. Approach to trauma of peripheral nerves. In: 1998 AAEM Course C: Electrodiagnosis in traumatic conditions. Rochester: American Association of Electrodiagnostic Medicine; 1998. p 7–12.
5. Gilliatt RW. Acute compression block. In: Sumner AJ, editor. *The physiology of peripheral nerve disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1980. p 287–315.
6. Preston DC and Shapiro BE. Neuropathic lesions. In: *Electromyography and neuromuscular disorders: clinical-electrophysiologic correlations*, 2013 3rd edition. p

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Tremor registratie en analyse

[terug naar inhoudsopgave](#)

Dr. J.W. Elting
UMC - Groningen

Ondanks onze grote bemoeienissen en inspanningen is het ons helaas niet gelukt om ten tijde van het drukken van deze syllabus de benodigde gegevens en/ of presentatie in bezit te krijgen.

Onze welgemeende excuses voor dit ongemak.

Literatuur

[terug naar inhoudsopgave](#)

1.

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Diagnostiek naar het patent foramen ovale met behulp van TCD: terug van weg geweest

[terug naar inhoudsopgave](#)

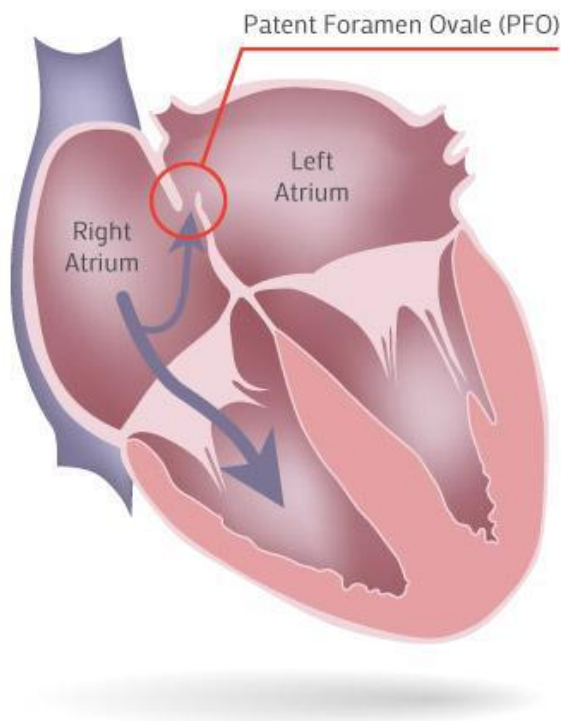
W.H. Mess
Maastricht – UMC+

Inleiding

Een open foramen ovale (=patent foramen ovale; PFO) kan in zeldzame gevallen tot een beroerte leiden. Daarom kan het nodig zijn om hiernaar onderzoek te doen bij patiënten die een doorbloedingsstoornis van de hersenen hebben doorgemaakt. Mits een PFO aangetoond wordt kan dit therapeutische consequenties hebben. Deze bijdrage gaat vooral op het PFO zelf in en vervolgens op het wetenschappelijk onderzoek dat ertoe geleid heeft dat de diagnostiek naar een PFO weer in de belangstelling staat.

Wat is een PFO?

Een PFO is een opening tussen de twee hartboezems (zie figuur 1).



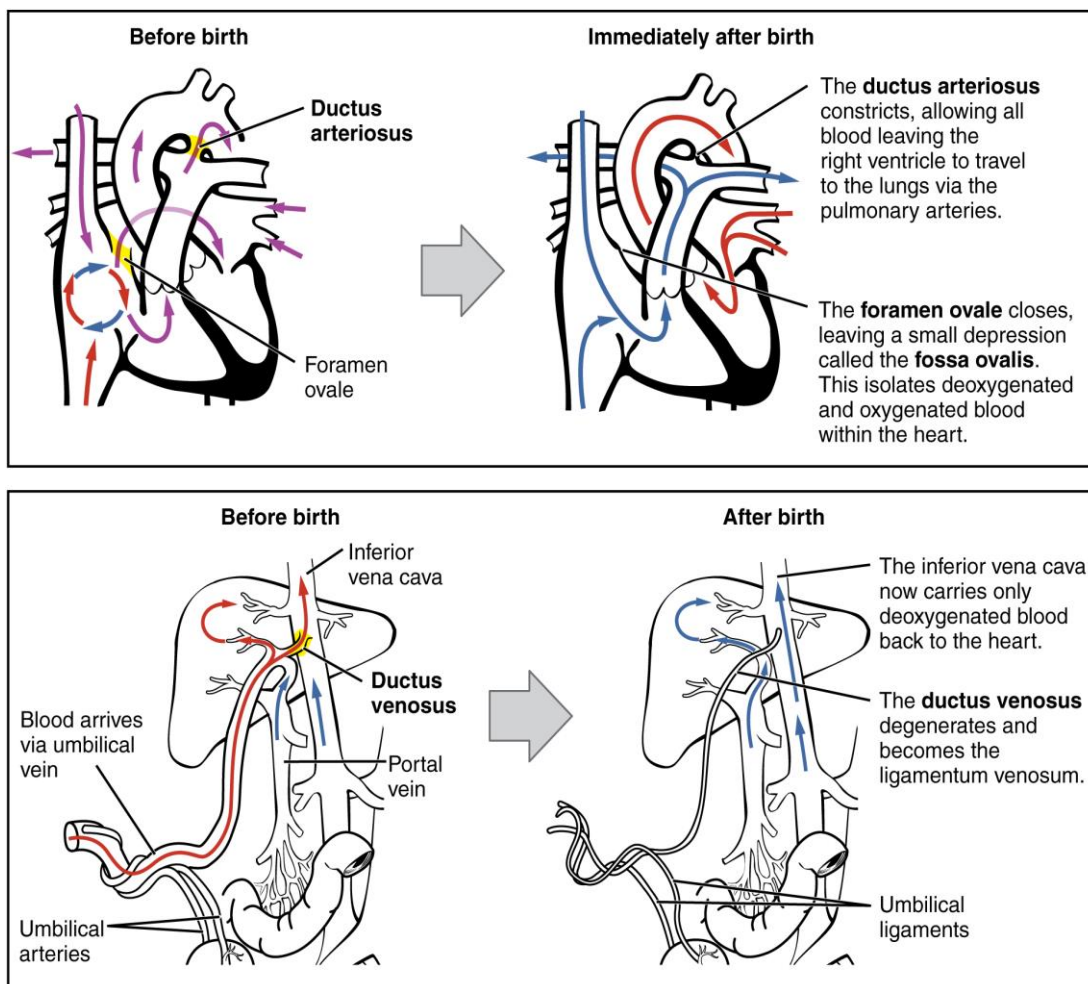
Figuur 1: Het patent foramen ovale

Het bestaansrecht van het PFO

Als het PFO op een gegeven moment voor problemen kan zorgen, stelt zich de vraag of het ooit nuttig of zelfs nodig was. Het antwoord ligt in het verschil tussen de bloedsomloop voor en na de bevalling.

De volwassen situatie

De “normale” situatie van de bloedsomloop is als volgt: het zuurstofarme bloed komt via de vena cava in de rechter hartboezem terecht en gaat van daar naar de rechter kamer en via de pulmonaalarterie naar de longen. Via de pulmonale venen komt het bloed terug in de linker hartboezem en gaat door naar de linker kamer waar vandaan het in de aorta wordt gepompt om het hele lichaam van zuurstofrijk bloed te voorzien (figuur 2, rechter bovenste gedeelte).



Figuur 2: Bloedsomloop: De situatie voor en na de bevalling

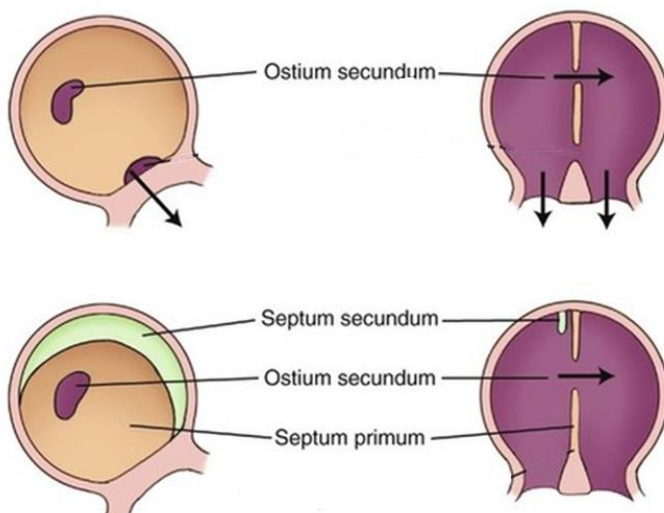
Voor toelichting zie tekst. Bron: <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/28-5-adjustments-of-the-infant-at-birth-and-postnatal-stages/>

De situatie in de baarmoeder

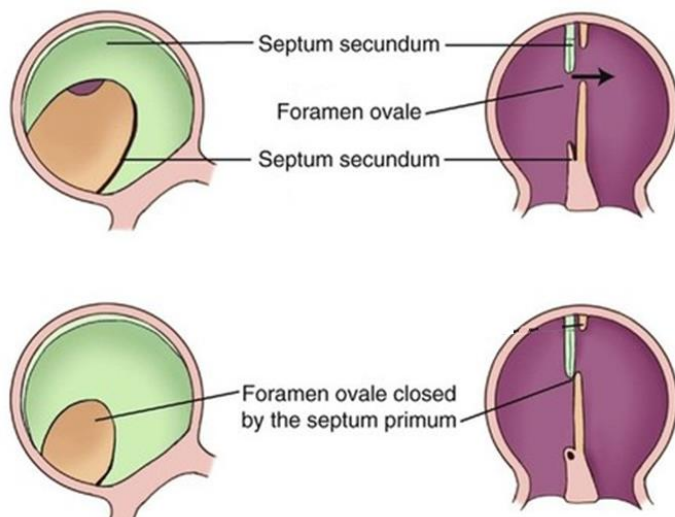
Omdat de embryo niet via de longen van zuurstof kan worden voorzien is een alternatieve toevoer nodig. Dit geschiedt via de baarmoeder. Vanaf het onderste gedeelte van de aorta stroomt zuurstofarm bloed via de zogenaamde umbilicale arteriën naar de placenta. Daar wordt het bloed van zuurstof voorzien en gaat terug naar het lichaam via de umbilicale vene. Deze maakt ongeveer ter hoogte van lever contact met de vena cava via de zogenaamde ductus venosus (figuur 2, linker onderste gedeelte). Vandaar stroomt het zuurstofrijke bloed naar de rechter hartboezem. Teneinde dit aan het lichaam ten goede te laten komen gaat er slechts een klein gedeelte naar de rechter kamer en vervolgens naar de longen. Het grootste gedeelte gaat direct via het open foramen ovale van de rechter hartboezem naar de linker hartboezem, van daar naar de linker kamer en vervolgens de aorta. Het deel van het bloed dat wel naar de rechter kamer gaat komt vervolgens in de longen terecht en komt van daar met min of meer dezelfde hoeveelheid zuurstof terug naar het hart via de linker hartboezem. Overigens is er nog een andere kortsluiting tussen het rechter en linker gedeelte van het hart, namelijk de zogenaamde ductus arteriosus: deze verbindt de pulmonale arterie met de aortaboog (figuur 2, linker bovenste gedeelte).

Anatomische veranderingen na de bevalling

Naast het sluiten van het open foramen ovale (zie figuur 3) treden de volgende veranderingen op: de ductus arteriosus wordt een fibreus ligament, hetzelfde gebeurt met de umbilicale arteriën en vene, alsmede de ductus venosus (figuur 2, rechter onderste gedeelte).



Figuur 3: De sluiting van het PFO



In de linker kolom kijken wij vanuit de rechter hartboezem tegen de scheidingswand met de linker hartboezem. Rechts is het zicht met 90 graden gedraaid, links is de rechter en rechts de linker hartboezem te zien. Het bovenste paar laat de intra-uteriene situatie zien. De scheidingswand bestaat enkel uit het septum primum met daarin het ostium secundum. Daardoor is er een open verbinding tussen beide hartboezems. Vervolgens groeit van boven het septum secundum sikkelvorming over deze opening heen. In de dagen na de bevalling verkleven bij de meeste mensen het septum primum en secundum met elkaar. Bron: presentatie dr. Julie Staals (neuroloog MUMC+).

De sluiting van het open foramen ovale gebeurt niet altijd

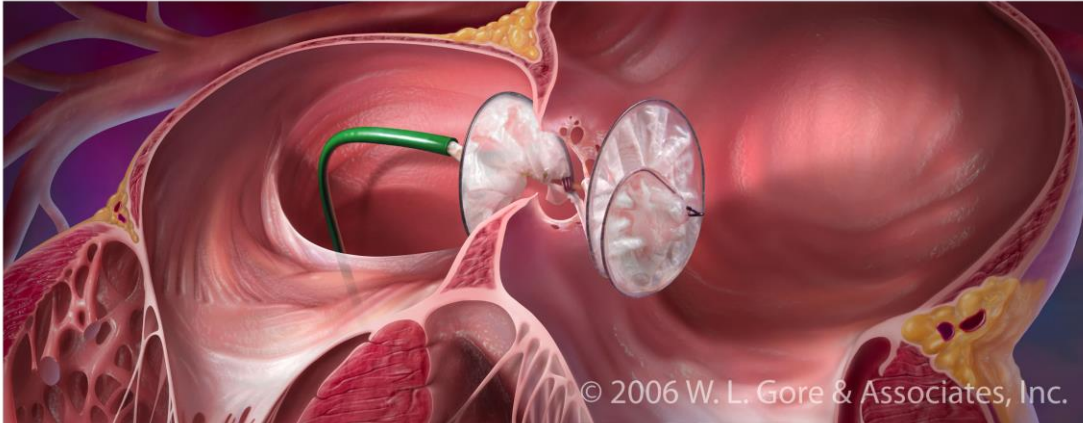
Als het septum secundum het septum primum niet bereikt, blijft er een permanente verbinding tussen de hartboezems bestaan. Dit is een anatomisch open foramen ovale. Maar het kan ook gebeuren dat het septum secundum over het septum primum heen groeit, echter niet ermee gaat verkleven. Het septum secundum ligt dan los op het septum primum. Omdat de druk in de linker hartboezem normaal gesproken duidelijk hoger is dan die in de rechter hartboezem kan er toch geen bloed van rechts naar links stromen. De hoge druk houdt bij wijze van spreken de poort dicht. Keert de druk echter om, b.v. bij een Valsalva manoeuvre, dan gaat de poort open, oftewel het septum secundum en primum wijken uit elkaar. Dit is een functioneel open foramen ovale. Ongeveer een kwart van alle mensen heeft een open foramen ovale, bij mensen met migraine kan dit oplopen tot zelfs 50%.

Het PFO als oorzaak van een beroerte

Mits er een PFO is kan een zogenaamde paradoxale embolisatie optreden. Daarbij geraken stolsels uit het veneuze systeem in de arteriële circulatie. Dit is normaal gesproken niet mogelijk, omdat stolsels uit het veneuze systeem via het rechter hart in de longen terecht komen en daar blijven hangen. Bij een PFO kunnen deze stolsels echter van de rechter naar de linker hartboezem oversteken en zodoende de bron van embolisatie in het arteriële systeem zijn. Gezien de grote hoeveelheid mensen met een PFO en het zeer vaak voorkomen van veneuze trombose, dus stolselvorming (zoals b.v. bij een lange afstandsvlucht) zou voornoemd mechanisme vaak de bron van een beroerte kunnen zijn. Dat is in de praktijk echter niet zo.

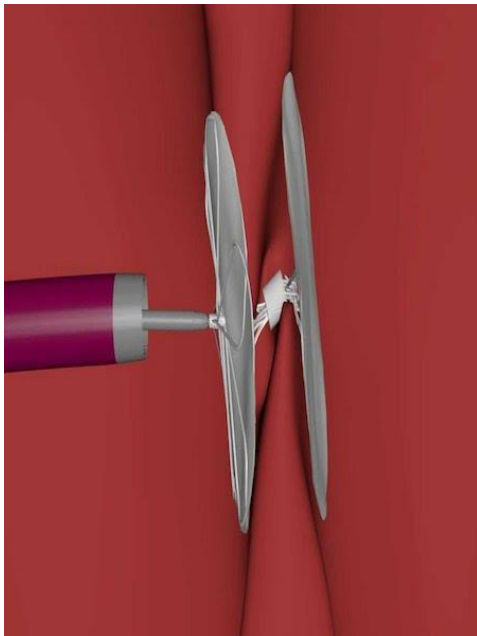
De behandeling van een PFO

Het is door middel van een endovasculaire ingreep mogelijk een PFO te sluiten. Via de lies wordt b.v. de Amplatzer septic occluder (bevestigd aan een katheter) opgeschoven tot in de rechter hartboezem (zie figuur 4). Dan wordt het gedeelte dat later in het rechter atrium blijft ontplooit en de katheter een stukje terug getrokken tot het genoemde gedeelte tegen de scheidingswand van de hartboezem aan ligt. Daarna wordt het gedeelte dat in de linker hartboezem blijft ontplooit (zie figuur 5) en de katheter los gekoppeld van het device.



Figuur 4: De Amplatzer septic occluder in het PFO voor ontplooiën

Voor toelichting zie tekst. Bron: <http://www.clinicaladvisor.com/cardiology/patent-foramen-ovaleatrial-septal-defectventricular-septal-defect-closure/article/583909/>



Figuur 5: De Amplatzer septic occluder in het PFO na ontplooiën

Voor toelichting zie tekst. Bron: <http://www.crtonline.org/news-detail/pfo-closure-cryptogenic-stroke-prevents-recurrence>

Zin en onzin van het sluiten van een PFO

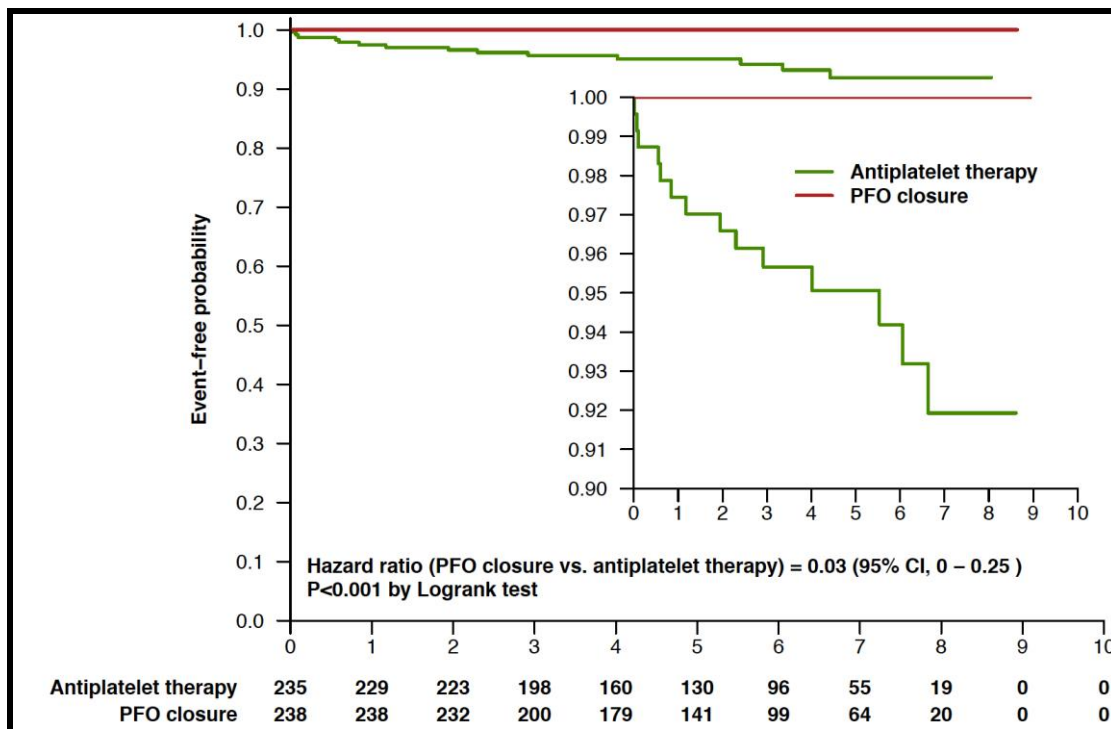
Nog in 2017 werd door de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie gesteld dat het niet zinvol is om een PFO te sluiten mits men daarmee een beroerte wil voorkomen. Er waren immers drie grote onderzoeken geweest die geen duidelijk preventief effect hadden laten zien. Dezelfde redenering leidde ertoe dat in de laatste versie van de beroerterichtlijn van Nederlandse Vereniging voor Neurologie eveneens van het zoeken naar een PFO wordt afgeraden.

PFO sluiting: 2017 - de 'nieuwe' trials

	RESPECT extended	Gore REDUCE	CLOSE
Lokatie	US/Canada	Scandinavië	Frankrijk
Periode	2003-2011	2008-2015	2008-2014
Leeftijd	<60j mean 46	<60j mean 45	<60j mean 44
Index event	Cryptogenic ischemic stroke	Cryptogenic ischemic stroke	Imaging confirmed cryptogenic ischemic stroke
PFO			+ASA or large shunt
Interventie N	499	441	238
Controle N	481	223	235
Follow-up (mean)	6 jaar	3 jaar	5 jaar
Eindpunt	Ischemic stroke	Ischemic stroke	Ischemic stroke

Tabel 1: Overzicht van de onderzoeken die in 2017 over de PFO sluiting gepubliceerd werden

In 2017 echter verschenen maar liefst 3 artikelen (zie tabel 1) over het effect van het sluiten van een PFO op de prognose van vrij jonge patiënten (<60 jaar) met een zogenaamde cryptogene beroerte (er kon dus geen andere oorzaak zoals een carotisstenose of atriumfibrilleren worden aangetoond). Alle drie de onderzoeken lieten een duidelijk voordeel voor de patiënten zien bij wie het PFO gesloten werd. Figuur 6 laat de resultaten van het CLOSE onderzoek zien.



Figuur 6: Het verschil in beloop tussen patiënten bij wie wel of niet het PFO geoccludeerd werd.

De aanbeveling die door dr. Julie Staals bij de laatste nascholing van de Nederlandse Neurovasculaire Werkgroep werd gedaan was dan ook dat het wèl zinvol is om naar een PFO te zoeken mits het een jonge patiënt met een zogenaamde cryptogene beroerte betreft.

De PFO test met behulp van TCD

Het principe van de test is dat er veneus luchtbelletjes worden toegediend die de long niet kunnen passeren. Mits er een PFO is kunnen de luchtbelletjes in de linker hartboezem en vandaar onder ander in de a.cerebri media geraken. Aldaar wordt tijdens deze test het TCD signaal gemeten (één kant is voldoende). De luchtbelletjes kaatsen zeer veel ultrageluid terug en zijn daarom niet te missen. De test wordt eerst in rust uitgevoerd en daarna met een Valsalva manoeuvre. De eerste test zal alleen bij een anatomisch PFO positief zijn, de tweede ook bij een functioneel PFO. Deze test is ongevaarlijk en nauwelijks belastend voor de patiënt en daarnaast in korte tijd en goedkoop uit te voeren. De betrouwbaarheid is verbluffend hoog. Mits er geen transcraniëel schedelvenster is kan de insonatie ook in de a.carotis gebeuren. Werk dan wel met een transcraniële Doppler transducer omdat die een bredere ultrageluidbundel heeft.

Het artikel van Hoff et al. uit 2011 voorziet in een gedetailleerde uitleg van het onderzoek hetgeen ook een lijst van de benodigdheden voor het onderzoek inhoudt. Via de link kan het artikel geraadpleegd of gedownload worden. Daarnaast staat via de uitgever (Ariez) een online video over de uitvoering ter beschikking.

Dank

In deze bijdrage wordt veelvuldig gebruik gemaakt van een presentatie die door dr. Julie Staals, MUMC+, bij de nascholing van de Nederlandse Neurovasculaire Werkgroep in Januari 2018 werd gegeven. Waarvoor nogmaals veel dank.

Literatuur

[terug naar inhoudsopgave](#)

1. Hoff EI, Knol RJJ, Nöthen G, Mess WH. Diagnostiek naar het open foramen ovale met transcranieel doppler-onderzoek. Tijdschr Neurol Neurochir. 2011;112:20-24. Dit artikel is onder volgend adres online te vinden: https://www.researchgate.net/publication/262639262_Diagnosis_of_patent_foramen_ovale_with_transcranial_Doppler_ultrasonography

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Elektrische status epilepticus in slaap (ESES)

[terug naar inhoudsopgave](#)

*Bart van den Munckhof
UMC - Utrecht*

Inleiding

Epilepsie en slaap kennen verschillende raakvlakken. Veel patiënten met epilepsie geven aan dat een aanval kan worden uitgelokt door een tekort aan slaap. Anderzijds zijn er ook vormen van epilepsie (bijvoorbeeld Rolandische epilepsie) waarbij aanvallen vaak vanuit slaap of net na ontwaken optreden. Een vorm van epilepsie waarbij de epileptiforme activiteit vooral, of soms zelfs uitsluitend, in de slaap voorkomt is het elektrische status epilepticus in slaap (ESES) syndroom. Dit is een vorm van epilepsie die voorkomt bij kinderen vanaf 2 jaar (piekleeftijd van presentatie 4-8 jaar). Het EEG laat in non-REM slaap veel epileptiforme afwijkingen zien (meer dan 50% van de tijd) en klinisch presenteert het zich met een achteruitgang in functioneren. Het merendeel (80-90%) van de kinderen heeft ook epileptische aanvallen (in waak of vanuit slaap).

De achteruitgang in functioneren kent verschillende uitingsvormen:

- Een **globale ontwikkelingsachterstand**: stoornissen op verschillende gebieden, achteruitgang van schoolprestaties en gedragsproblemen. Deze klinische vorm wordt ook wel omschreven als het “continuous spikes and waves during slow wave sleep syndrome” (CSWS)
- Een **epileptische afasie of auditieve agnosie**: een verworven stoornis van de taalfuncties of het herkennen van geluiden. Deze klinische vorm wordt ook wel omschreven als het Landau-Kleffner syndroom (LKS).
- Diverse atypische varianten zijn beschreven.

Mogelijke oorzaken

In ongeveer de helft van de gevallen wordt er een oorzaak voor het ESES syndroom gevonden. Kinderen met problemen rond de geboorte (bijvoorbeeld een sinustrombose met thalamusbloeding, infarct of een cerebrale infectie) hebben een vergrote kans om later ESES te krijgen en er zijn enkele genetische mutaties bekend waarbij ESES zich kan ontwikkelen (bijvoorbeeld mutaties in het GRIN2A gen). Zowel bij kinderen bij wie een duidelijke oorzaak bekend is, als bij de kinderen bij wie geen oorzaak op de MRI en bij genetisch onderzoek gevonden wordt, zijn er aanwijzingen dat inflammatie (ontsteking) in de hersenen een rol speelt.

EEG-verschijnselen

Bij het beoordelen van een EEG van een kind met (potentieel) ESES, verdienen de volgende punten extra aandacht:

- piekgolfindex in non-REM slaap (en piekgolfindex in waak)

- aard en lokalisatie van epileptiforme afwijkingen
- aan / afwezigheid van normale slaapstructuur

piekgolfindex

Om de hoeveelheid epileptiforme afwijkingen in slaap aan te duiden wordt de piekgolfindex (in de Engelstalige literatuur spike wave index) gebruikt. Dit is een percentage dat aangeeft hoeveel procent van de tijd er epileptiforme afwijkingen zijn. Hoewel er geen consensus bestaat over de wijze waarop deze wordt berekend, houden wij aan dat de piekgolfindex wordt berekend op basis van 10 minuten non-REM slaap, gemeten vanaf 5 minuten na het in slaap vallen (bij voorkeur gebaseerd op verdwijnen van het alfa-ritme).

$$\text{Piekgolfindex} = \frac{\text{aantal seconden met epileptiforme activiteit}}{\text{totaal aantal seconden (60x10)}} \times 100\%$$

Bij de klassieke vorm van ESES syndroom / CSWS is sprake van een piekgolfindex groter dan 85%, maar tegenwoordig worden patiënten met een piekgolfindex van 50-85% ook wel gezien als onderdeel van het ESES-spectrum. Er moet een duidelijke toename van epileptiforme afwijkingen zijn bij de overgang van waak naar slaap en wij houden aan dat de piekgolfindex in waak gemiddeld niet hoger dan 50% mag zijn.

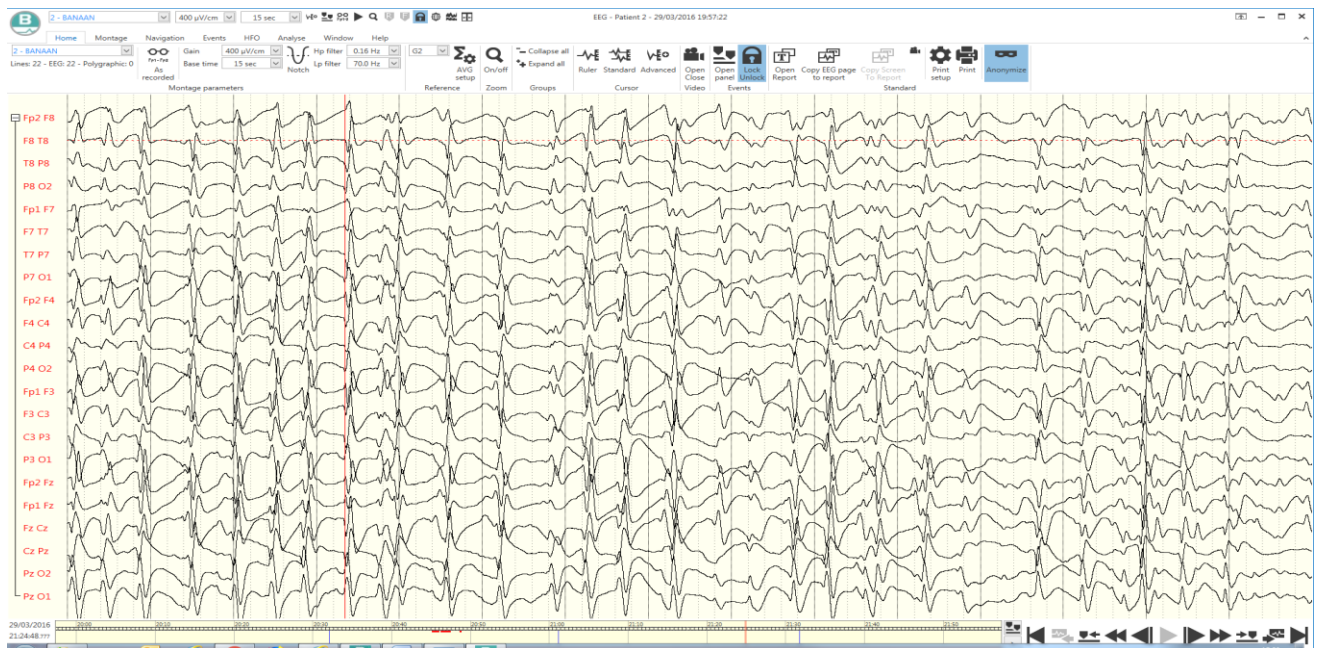
aard en lokalisatie van epileptiforme afwijkingen

De epileptiforme afwijkingen in non-REM slaap bestaan bij kinderen met een globale ontwikkelingsstoornis (CSWS) vaak uit bilateraal gegeneraliseerde piekgolfcomplexen. Bij kinderen met het Landau-Kleffner syndroom zijn de epileptiforme afwijkingen vaak meest uitgesproken temporaal. Ook gevallen met uitsluitend focale piekjes of scherpe golven komen voor. De EEG-verschijnselen zijn dan ook zeer uiteenlopend. De epileptiforme afwijkingen zijn het meest uitgesproken in non-REM slaap en nemen meestal af in de REM-slaap.

aan / afwezigheid van normale slaapstructuur

Er zijn aanwijzingen dat het al dan niet voorkomen van normale slaapverschijnselen (slaapspoelen, K-complexen, vertexgolven) bij kinderen met ESES betekenis heeft voor de prognose. Het is ongunstig wanneer deze verschijnselen en het onderscheid tussen de verschillende slaapstadia volledig verdwenen zijn.

In *figuur 1 en 2* zijn verschillende verschijningsvormen van ESES te zien. In *figuur 1* is sprake van een gegeneraliseerde ESES met verlies van slaapstructuur, terwijl *figuur 2* een meer focale ESES (bitemporaal met een nadruk op links) laat zien, waarbij nog normale slaapverschijnselen zichtbaar zijn.



Figuur 1: EEG in non-REM slaap bij een meisje van 10 jaar met status na thalamusletsel rond de geboorte en een globale ontwikkelingsachterstand (400 µV / cm, 15 sec / pagina)

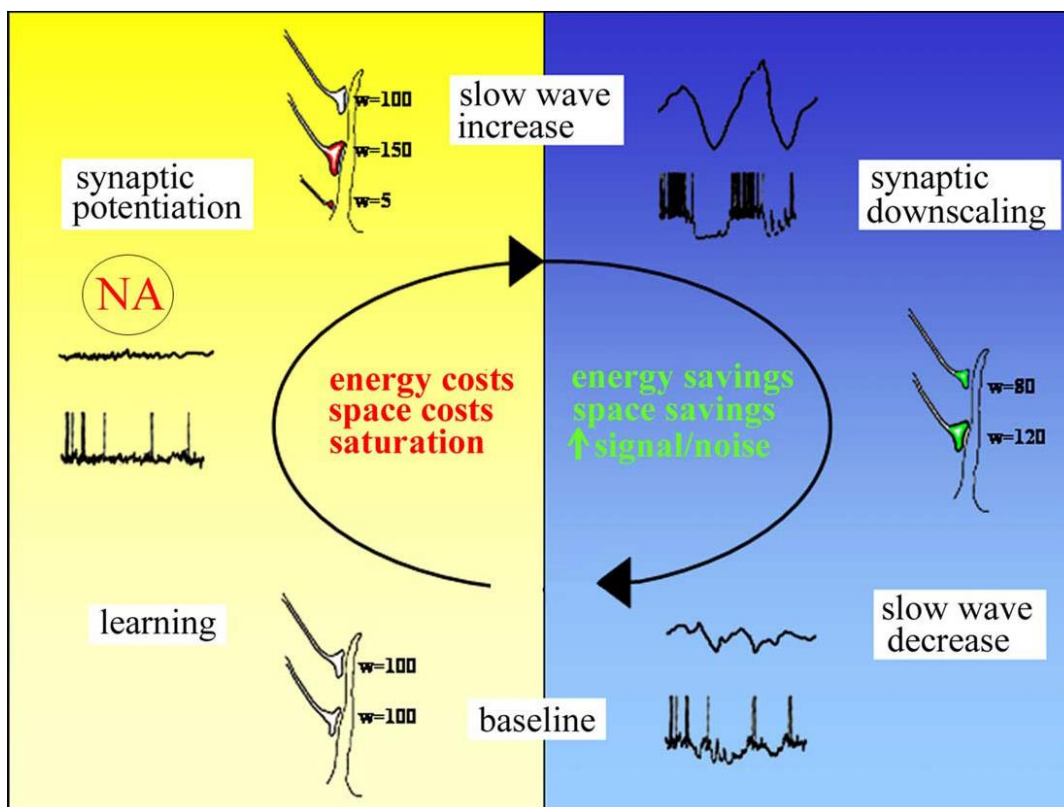


Figuur 2: EEG in non-REM slaap bij een jongen van 4 jaar met blanco voorgeschiedenis en een verworven afasie (200 µV / cm, 15 sec / pagina)

Verband epileptiforme afwijkingen ~ cognitie

Het is nog niet precies bekend hoe ESES leidt tot cognitieve stoornissen. Een mogelijke verklaring gaat uit van de “synaptische homeostase hypothese”: overdag neemt de kracht van de synaptische verbindingen in de hersenen toe en worden er nieuwe verbindingen gemaakt (de synapsdichtheid neemt toe). In slaap neemt de kracht van deze verbindingen weer af en verdwijnen de minst relevante verbindingen. Deze reorganisatie van het hersennetwerk ’s nachts zorgt ervoor dat het hersennetwerk efficiënt blijft en is daarmee van groot belang voor

leergedrag (figuur 3). In het EEG is het aantal en de kracht van de synaptische verbindingen direct gerelateerd aan de slow waves: Dit zijn langzame golven in slaap die ontstaan doordat de membraanpotentiaal van veel hersencellen tegelijkertijd oscilleert. Een grotere synapsdichtheid is in het EEG te zien als een grotere helling en amplitudo van de slow waves. De helling en amplitudo van slow waves nemen normaal af gedurende de nacht, wat een afname in aantal synapsen reflecteert en daarmee reorganisatie van het hersennetwerk. Uit eerder onderzoek (Bolsterli et al, Clin Neurophys 2011; Bolsterli et al, Epilepsia 2014) is gebleken dat de normale veranderingen van slow-wave kenmerken gedurende de nacht niet optreden bij kinderen met ESES. Bij kinderen met ESES wordt juist een toename gezien. De hypothese is dat de cognitieve problemen van kinderen met ESES gecorreleerd zijn aan de verstoring van slow wave kenmerken.



Figuur 3: De synaptische homeostase hypothese: in waak (links) nemen de synaptische verbindingen toe. In het begin van de nachtslaap (rechts) zorgen deze vele verbindingen voor grote slow waves. In de slaap verdwijnen minder belangrijke verbindingen, waardoor het netwerk efficiënt blijft en slow waves aan het eind van de nacht kleiner zijn. (overgenomen uit Tononi et al, Sleep Med Rev 2006)

Behandeling

Het doel van de behandeling van kinderen met ESES is primair het verbeteren van het cognitief functioneren. Aanvallen zijn doorgaans goed te behandelen met gewone anti-epileptica zoals valproïnezuur of levetiracetam. De cognitieve problemen bij kinderen met ESES reageren in de meeste gevallen echter onvoldoende op behandeling met deze gewone anti-epileptica. Op basis van een meta-analyse van (veelal retrospectieve) cohortstudies wordt met deze medicijnen slechts in 34% van de gevallen verbetering (van EEG / cognitie) bereikt. Benzodiazepines, zoals clobazam, waren in 59% van de gevallen succesvol en zijn momenteel vaak de eerste keuze zodra ESES ontdekt wordt. Corticosteroiden gaven in 75% van de gevallen verbetering van EEG en / of cognitie, maar worden in de praktijk vaak pas gegeven als benzodiazepines niet effectief zijn. Bij kinderen met een duidelijk focus als oorzaak van

hun ESES kan chirurgie worden overwogen (verbetering in 93% van de gevallen). Aangezien de kwaliteit van deze studies beperkt is, loopt er momenteel een gerandomiseerde studie (RESCUE ESES) waarin behandeling met clobazam wordt vergeleken met behandeling met corticosteroiden.

Prognose

ESES verdwijnt spontaan in de puberteit. Wel kan er nadien nog sprake zijn (meestal laag-frequente) aanvallen. De ontwikkelingsachterstand die kinderen met ESES oplopen, halen zij echter vaak niet meer in. De prognose is relatief gunstig, wanneer de ESES korter heeft bestaan en tijdige opsporing en behandeling zijn daarom van groot belang.

Let op

Door slaap geïnduceerde interictale epileptiforme activiteit komt voor bij 2% van de gezonde kinderen. Een hogere prevalentie (20-65%) wordt beschreven bij kinderen met een diversiteit aan beschrijvende diagnoses, waaronder ADHD, autisme en taalontwikkelingsstoornis. Een evidente relatie tussen de epileptiforme activiteit en de symptomen werd bij deze kinderen niet aangetoond. Een slaap-EEG heeft daarom geen plaats in de routine-diagnostiek van deze groepen patiënten. Wel is bij een stagnatie of regressie van cognitief functioneren natuurlijk alertheid geboden.

Literatuur

[terug naar inhoudsopgave](#)

1. Bolsterli BK, Schmitt B, Bast T, et al. *Impaired slow wave sleep downscaling in encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES)*. Clin Neurophysiol 2011;122:1779–1787.
2. Bolsterli BK, Fattinger S, Kurth S, et al. *Spike wave location and density disturb sleep slow waves in patients with CSWS (continuous spike waves during sleep)*. Epilepsia. 2014 Apr;55(4):584-91.
3. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. *Local sleep and learning*. Nature 2004;430:78–81
4. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, et al. *Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES)*. Epilepsia 2009;50:1517–1524.
5. Nickels K, Wirrell E. *Electrical status epilepticus in sleep*. Semin Pediatr Neurol 2008;15:50–60.
6. Riedner BA, Vyazovskiy VV, Huber R, et al. *Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans*. Sleep 2007;30:1643–1657
7. Sánchez Fernández I, Chapman K, Peters JM, et al. *Treatment for continuous spikes and waves during sleep (CSWS): survey on treatment choices in North America*. Epilepsia. 2014 Jul;55(7):1099-108
8. Scheltens-de Boer M, *Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children*. Epilepsia. 2009 Aug;50 Suppl 7:13-7.
9. Silvestri R, Gagliano A, Calarese T, et al. *Ictal and interictal EEG abnormalities in ADHD children recorded over night by video-polysomnography*. Epilepsy Res. 2007 Jul;75(2-3):130-7.
10. Tononi G, Cirelli C. *Sleep function and synaptic homeostasis*. Sleep Med Rev 2006;10:49–62.
11. Van den Munckhof B, van Dee V, Sagi L, et al. *Treatment of electrical status epilepticus in sleep: A pooled analysis of 575 cases*. Epilepsia 2015;56:1738–1746.
12. van den Munckhof B, de Vries EE, Braun KP, et al. *Serum inflammatory mediators correlate with disease activity in electrical status epilepticus in sleep (ESES) syndrome*. Epilepsia. 2016 Feb;57(2):e45-50.

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Narcolepsie bij kinderen

[terug naar inhoudsopgave](#)

Dr. G.J. Lammers, neuroloog
Leiden - UMC

Dokter Lammers gaf ons het advies onderstaand artikel te gebruiken voor de bijdrage aan de syllabus.

The screenshot shows a PubMed article page. The main title is "Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children." The authors listed are Aran A, Eizen M, Lin L, Piazzi G, Nishino S, Mignot E. The abstract is visible, starting with "STUDY OBJECTIVE: to report on symptoms and therapies used in childhood narcolepsy-cataplexy." A blue box highlights a reference within the text: "Sodium oxybate in the treatment of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study" by Mansukhani MP, Kotagal S, Sleep Med 2012 Jun; 13(6):606-10. Epub 2012 Mar 24. The right sidebar contains sections for "Full text links" (with a PMC Full text button), "Save items" (with an "Add to Favorites" button), "Similar articles" (listing related papers like "Narcolepsy: action of two gamma-aminobutyric acid type B agonists, baclofen" and "The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis"), "Cited by 31 PubMed Central articles" (listing "Autoimmunity in narcolepsy" and "The Medical and Economic Burden of Narcolepsy, Implications for Health Drug Benefits"), and "Related information" (listing "Articles frequently viewed together", "MedGen", "PubChem Compound", "PubChem Compound (MeSH Keyword)", "PubChem Substance", "References for this PMC Article", "Free in PMC", and "Cited in PMC").

Artikel van PubMed

Clinical and Therapeutic Aspects of Childhood Narcolepsy-Cataplexy: A Retrospective Study of 51 Children

[Adi Aran](#), MD,¹ [Mali Einen](#),² [Ling Lin](#), MD, PhD,² [Guiseppe Plazzi](#), MD,³ [Seiji Nishino](#), MD, PhD,² and [Emmanuel Mignot](#), MD, PhD²

[Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#) ►

This article has been [cited by](#) other articles in PMC.

Abstract

Study Objective

To report on symptoms and therapies used in childhood narcolepsy-cataplexy.

Design, Patients, and Setting

Retrospective series of 51 children who completed the Stanford Sleep Inventory. HLA-DQB1*0602 typing (all tested, and 100% positive), polysomnography or Multiple Sleep Latency Test (76%), and cerebrospinal fluid hypocretin-1 measurements (26%, all with low levels) were also conducted. Prospective data on medication response was collected in 78% using a specially designed questionnaire.

Measurements and Results

Patients were separated into children with onset of narcolepsy prior to (53%), around (29%), and after (18%) puberty. None of the children had secondary narcolepsy. Clinical features were similar across puberty groups, except for sleep paralysis, which increased in frequency with age. Common features included excessive weight gain (84% \geq 4 kg within 6 months of onset of narcolepsy) and earlier puberty (when compared with family members), notably in subjects who gained the most weight. Streptococcus-positive throat infections were reported in 20% of cases within 6 months of onset of narcolepsy. Polysomnographic features were similar across groups, but 3 prepubertal children did not meet Multiple Sleep Latency Test diagnostic criteria. Regarding treatment, the most used and continued medications were modafinil (84% continued), sodium oxybate (79%), and venlafaxine (68%). Drugs such as methylphenidate, tricyclic antidepressants, or selective serotonin reuptake inhibitors were often tried but rarely continued. Modafinil was reported to be effective for treating sleepiness, venlafaxine for cataplexy, and sodium oxybate for all symptoms, across all puberty groups. At the conclusion of the study, half of children with prepubertal onset of narcolepsy were treated “off label” with sodium oxybate alone or with the addition of one other compound. In older children, however, most patients needed more than 2 drugs.

Conclusion

This study reports on the clinical features of childhood narcolepsy and documents the safe use of treatments commonly used in adults in young children.

Citation

Aran A; Einen M; Lin L; Plazzi G; Nishino S; Mignot E. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. *SLEEP* 2010;33(11):1457-1464.

Keywords: Narcolepsy, cataplexy, childhood, hypocretin, orexin, MSLT, HLA, DQB1*0602, modafinil, sodium oxybate, venlafaxine

Narcolepsy – Cataplexy

NARCOLEPSY-CATAPLEXY IS A COMMON DISORDER, AFFECTING 0.02% TO 0.05% OF THE POPULATION IN THE UNITED STATES. RECENT RESEARCH HAS shown that the cause of narcolepsy-cataplexy is the loss of approximately 70,000 hypothalamic neurons producing the neuropeptide hypocretin.^{1–3} Hypocretin knockout mice and hypocretin receptor-2 mutated dogs have narcolepsy-cataplexy, demonstrating that the loss of hypocretin transmission causes narcolepsy.^{4–6} Since 1983, it has been known that narcolepsy is associated with the HLA,⁷ most specifically, allele DQB1*0602.^{8–10} Because most diseases that are strongly HLA associated are autoimmune, these discoveries have led to the hypothesis that narcolepsy is caused by an autoimmune destruction of hypocretin cells. This finding was recently strengthened by the discovery that narcolepsy/hypocretin deficiency is strongly associated with T-cell receptor α polymorphisms,¹¹ anti-TRIB2 antibodies¹² and that streptococcus infections are a possible trigger for narcolepsy.¹³

Although narcolepsy is considered to be a disease of adulthood, most cases have their onset in childhood or adolescence.¹⁴ Early observation in the United States¹⁵ and Japan¹⁶ has reported that approximately half of patients with narcolepsy had onset prior to 15 years of age, with fewer than 10% with onset prior to age 5. Similarly, in our own database of 1219 cases, although fewer than 10% are children (< 18 years of age) at evaluation, 40% reported symptom onset prior to age 15, and 2.1% had onset prior to age 5 (1.1% with cataplexy onset prior to age 5) (data not shown). With increased recognition, it is also evident that narcolepsy is diagnosed more frequently close to onset and in childhood. Early studies in the 1980s to 1990s have reported a median delay between onset and diagnosis of more than 10 years.¹⁷ With narcolepsy increasingly recognized in children and adolescents, there is a paucity of studies describing this population. Challamel et al.¹⁸ reported a high frequency of secondary cases in children, especially those younger than 5 years old. From 97 cases reported, 20 were symptomatic in origin, 12 having Niemann Pick type-C, a disorder associated with cataplexy; 2 with diencephalic tumors; and 2 with other unspecified neurologic abnormalities. A few years later, Guilleminault and Pelayo¹⁹ reported on 51 cases but found none to be secondary in etiology. These authors found that prepubertal cases were frequently misdiagnosed as seizures, cataplexy being the cause of referral. In older children, referral was secondary to sleepiness or abnormal behavior, for example, attention deficit or school-performance complaints.¹⁹ More recently, Vendrame et al.²⁰ reported on the retrospective study of 125

children with a complaint of hypersomnolence, stressing the importance of sleep disordered breathing (72% of cases), delayed sleep phase syndrome (17%), and the frequency of periodic leg movements during sleep (16%) as more frequent causes. In this series, 20 patients (16%) had narcolepsy (defined using the multiple sleep latency test, MSLT), and only 3 reported cataplexy. Other recent narcolepsy-cataplexy case studies include a report on disease characteristics in 16 Caucasian subjects younger than 13 years old²¹ and the study of 29 Chinese children.²² Serra et al.,²³ reporting on cataplexy presentation in 23 young Italian subjects, stressed how cataplexy can be polymorphic and difficult to diagnose when close to disease onset.

Treatment studies are also lacking in this population. Studies have reported on the anecdotal use of modafinil and sodium oxybate in 35^{20,24} and 22^{20,25,26} children, respectively, with only 1 prepubertal subject reportedly treated “off label” with sodium oxybate.²⁵ Huang and Guilleminault²⁶ reported on the use of sodium oxybate versus baclofen, a gamma-amino-n-butyric acid (GABA)_B-receptor agonist, in 26 teenagers, finding both drugs to be effective in treating disturbed nocturnal sleep. Because only sodium oxybate had effects on cataplexy and daytime sleepiness, however,²⁶ the authors suggested that sodium oxybate had a non-GABA_B mediation effect on cataplexy. A major goal of this study was to provide data on disease presentation and therapeutic response in children with narcolepsy, with an emphasis on prepubertal children. To do so, we used retrospective chart review in 51 children and prospective data collection in 40 children with narcolepsy-cataplexy.

Methods

Patients

All patients gave written assent with parental consent for the study; those who were no longer under the age of 18 provided written consent. The local institutional review board of Stanford University approved the study. Patients were 51 successive children with a major complaint of excessive daytime sleepiness and cataplexy, all meeting International Classification of Sleep Disorders-2 criteria for narcolepsy with cataplexy. Patients were from the United States, and all were either evaluated at the Stanford Sleep Disorders Center from 2001 to 2009 or had participated in research and had been followed for a mean of 4.6 ± 0.5 years (mean \pm SEM). Although a few patients first presented with sleepiness and cataplexy-like symptoms, not meeting the strict definition of International Classification of Sleep Disorders-2 for cataplexy upon presentation, all children subsequently developed definitive cataplexy (triggered by laughing and joking). Cataplexy-like symptoms not typically triggered by emotions, such as tongue thrusting and cataplectic gapes, are common close to onset²³ and generally develop into typical events triggered by laughing within a year.

Baseline Evaluation

All patients provided a blood sample for HLA-DQB1*0602 typing (all subjects were HLA positive) and completed the Stanford Center for Narcolepsy Sleep Inventory (SSI). The SSI is a previously validated questionnaire predictive of cataplexy; it also evaluates for the presence and severity of various other narcolepsy symptoms, such as sleepiness, napping, disturbed nocturnal sleep, sleep paralysis, and hypnagogic hallucinations.^{14,27}

The SSI questionnaire was completed by the patient, family members or by a combination of the patient and family members, together with a first consent form. Age, sex, and demographic characteristics were also collected. Body mass index was calculated, and most patients were asked to undergo a nocturnal polysomnogram (73%) followed by an MSLT (76%) or/and CSF hypocretin-1 evaluation (26%, all with low CSF hypocretin-1 concentrations).

Follow-up Evaluation

From 2008 to 2009, we attempted to recontact the 51 families by phone and asked whether they were willing to participate to a follow-up interview. A total of 40 families (78%) could be recontacted, accepted, and returned a questionnaire and a newly signed consent form, approved by the Institutional Review Board (in addition to the first consent form, signed by all 51 families). They were then asked to complete a 9-page follow-up questionnaire (see supplementary information) focused on descriptions of disease onset and experience with prior therapies. Data collected in this follow-up questionnaire included dates of appearance of each symptom, number of physicians seen prior to diagnosis (and date of diagnosis), associated disorders, impact of the disease on school performance, existence of a streptococcus throat infection prior to onset of narcolepsy symptoms, evolution of body weight around disease onset, date of puberty if applicable (for boys age of “sparse rather than few pubic hair,” for girls “age of first menarche,” in comparison to a same-sex sibling or parent), therapies tried (comprehensive list), effects on each symptom (no change [0], decrease [-], increase [+], mild [1], moderate [2], or large [3] effect), side effects (listed categories, including dizziness, nausea, headache, nervousness, anxiety, tremor, leg cramps, somnambulism, early awakenings, constipation, weight gain, weight loss, dry mouth, irritability, insomnia, hypertension, tics, diarrhea), and continuation of medication (stopped medication and why).

Data and Statistical Analysis

Data from both the SSI and the supplementary questionnaire were collated. One of our goals was to contrast patients before, during, and after puberty. Patients were thus separated into three groups, children with prepubertal onset ($n = 27$, including 24 children with narcolepsy diagnosed prior to puberty and 3 with narcolepsy diagnosed after puberty; 19 with follow-up questionnaire data available), children with onset of narcolepsy symptoms and evaluation while undergoing puberty ($n = 15$, all within one year of puberty, 14 with follow-up questionnaire data), children with postpubertal onset of narcolepsy and studied after puberty ($n = 9$, 7 with questionnaire data). These three groups were compared for all variables, but, when most appropriate, data were reported for all three groups combined. Data are reported as means \pm SEM or percentage, as appropriate. Statistical comparisons were conducted using analysis of variance across 3 groups, χ^2 tests, or Fisher exact tests, with posthoc comparison when appropriate.

Clinical Characteristics

Table 1 compares clinical characteristics across the three groups. The clinical picture of all three groups was very comparable, except for severity of cataplexy, which was lower in children with prepubertal onset of narcolepsy, compared with children with peripubertal and postpubertal onset of narcolepsy ($P < 0.05$) and for prevalence and severity of sleep paralysis

that increased significantly across puberty groups ($P < 0.05$, trend test). Sleepiness was the first symptom to occur in most cases. Cataplexy occurred within 3 months of onset in 85% of cases (Table 1).

Demographics	All patients (n = 51)	Prepubertal onset (n = 27)	Peripubertal onset (n = 15)	Postpubertal onset (n = 9)
Age, y				
At first symptom	10.3 ± 0.5 (51)	7.5 ± 0.4 (27)	12.3 ± 0.6 (15)	15.3 ± 0.6 (9)
At diagnosis	11.8 ± 0.5 (51)	9.3 ± 0.5 (27)	13.6 ± 0.6 (15)	16.4 ± 0.5 (9)
Sex				
Female	43 (51)	41 (27)	53 (15)	33 (9)
Race				
Caucasian	75 (51)	67 (27)	87 (15)	67 (9)
African American	14 (51)	22 (27)	0 (15)	11 (9)
Weight and puberty ^a				
MSLT ^b	25.2 ± 1.2 (40)	21.8 ± 1.4 (16)	26.1 ± 1.2 (15)	29.4 ± 5.0 (9)

Table 1: Clinical characteristics of narcolepsy by puberty status

More children with prepubertal onset were African American (versus peripubertal and postpubertal groups combined, $P < 0.05$, Table 1). Strikingly, weight gain was a prominent feature of childhood narcolepsy in all ages (82%–86% gained at least 4 kg within 6 months of onset). Comparing age of puberty (as defined earlier) between patients and a same-sex sibling or parent, we found that puberty occurred earlier in narcoleptic patients diagnosed before and during puberty in comparison to family control ($P = 0.058$). Interestingly, earlier puberty was related to weight gain; puberty occurred roughly 1 year earlier in patients reporting a weight gain over 10 kg than in control subjects, versus 0.3 years when the weight gain reported was less than 10 kg ($P < 0.01$, Table 1). Of note, however, earlier puberty occurred even when puberty preceded onset (and weight gain) (71% of cases), ruling out simple weight gain as a cause of early puberty (detailed data not shown).

Table 2 reports on the polysomnography and diagnostic characteristics of the three groups. Although results were similar across groups, we found that 15% of prepubertal children ($n = 3$) did not have a positive MSLT, a significantly larger number than the other two groups combined ($P < 0.05$). The 3 children with a negative MSLT were all prepubescent at testing, including a girl who was 5.5 years old at diagnosis, a 6.1-year-old boy (both Caucasians seen within 8 months of onset, with undetectable CSF hypocretin-1 concentration), and a 10.4-year-old boy (African American, 2.5 years after onset). The 5.5-year-old girl with undetectable hypocretin had essentially a normal MSLT (mean sleep latency = 11.5, 0 sleep-onset rapid eye movement [REM] periods, and a normal REM latency at night of 88 minutes). All other children had a positive MSLT (mean sleep latency ≤ 8 min, ≥ 2 sleep-onset REM periods). Mean sleep latency on the MSLT was lowest in postpubertal children (Table 2); a shorter sleep latency on the MSLT has also been reported in normal children during and after puberty. Interestingly, we also found an increased periodic limb movement index in children with an older postpubertal onset of symptoms but not in younger subjects (Table 2).

	All patients (n = 51)	Prepubertal onset (n = 27)	Peripubertal onset (n = 15)	Postpubertal onset (n = 9)
HLA DQB1*0602 positive, %	100	100	100	100
CSF hypocretin concentration				
Low, %	100 (12)	100 (8)	100 (5)	100 (1)
Value	4.5 ± 2.2 (13)	6.1 (8)	3.4 (8)	0 (1)
Nighttime polysomnography				
Sleep efficiency, %	86 ± 1.6 (34)	85.4 ± 2.1 (17)	85.2 ± 3.1 (12)	86.9 ± 2.3 (5)
REM latency	94 ± 18.5	77 ± 20.2 (19)	144 ± 39.2 (11)	60 ± 20.7 (6)

Table 2: Biologic markers and sleep studies in childhood narcolepsy

Comorbidities and Medical History

We next evaluated comorbidities and medical history (Table 3). Time from onset to diagnosis did not differ by age groups, and a similar number of medical consultations (~4.0) were needed prior to diagnosis. Families of prepubertal patients reported 33 misdiagnoses (9, emotional disturbances; 6, normal maturational behaviors; 5, infection; 3, epilepsy; 3, other sleep disorders; and 7, other disorders). Families of peripubertal and postpubertal patients reported 32 misdiagnoses (11, normal maturational behaviors; 9, emotional disturbances; 3, infection; 3, epilepsy; 2, other sleep disorders; and 4, other disorders). As reported recently,²⁸ we also found a high prevalence of streptococcal throat infections prior to onset, most notably in prepubertal and peripubertal children (Table 3, $P < 0.05$ combined vs postpubertal children). Other findings were unremarkable. Of note, 66% reported social difficulties, and 72% reported a decrease in the academic performance after disease onset, with significant improvement in academic performance but not for social problems with appropriate treatment.

	All patients (n = 51)	Prepubertal onset (n = 27)	Peripubertal onset (n = 15)	Postpubertal onset (n = 9)
Time from onset to diagnosis, y	1.5 ± 0.3 (51)	1.8 ± 0.44 (27)	1.3 ± 0.26 (15)	1.1 ± 0.4 (9)
Medical consultations prior to diagnosis, no.	3.9 ± 0.3 (36)	3.9 ± 0.33 (18)	3.9 ± 0.55 (13)	4 ± 0.45 (7)
Events occurring prior to onset of symptoms ^a				
Streptococcal infection, %				
Fever & sore throat	58 (38)	68 (19)	46 (13)	57 (7)
Throat culture ^b				
Positive	21 (38)	26 (19)	15 (13)	14 (7)
Streptolysin O titer	58 (38)	63 (19)	67 (12)	29 (7)

Table 3: Evaluation and diagnostic features in childhood narcolepsy

Use of Medications and Therapeutic Response

Table 4 reports on the use and continuation of medications. We found that the most commonly used and continued medications were modafinil and sodium oxybate, followed by venlafaxine (Table 4). The high rate of use for these medications reflects usage at Stanford University for adult narcoleptic patients as well. Continuation of both modafinil and sodium oxybate was remarkably high (71%-100%) and did not differ across puberty groups. Continuation for venlafaxine was moderate (58%-83%) and higher than for fluoxetine (25% overall), tricyclic antidepressants (13%), or other selective serotonin reuptake inhibitors (0%). The continuation rates of modafinil, sodium oxybate, and venlafaxine were individually higher than those of any other drugs tried ($P < 0.01$). Methylphenidate was also commonly tried, but continuation rates were low (0% for Ritalin, 20% for Concerta). Atomoxetine also had a moderate continuation rate, having been tried in 6 patients and remaining in use in 2 patients after having been tried (33%).

Individual drugs	All patients (n = 40)	Prepubertal onset (n = 19)	Peripubertal onset (n = 14)	Postpubertal onset (n = 7)
Modafinil (Provigil)	93 → 78 (94)	94 → 88 (91)	100 → 93 (92)	100 → 71 (71)
Sodium oxybate (Xyrem)	85 → 68 (79)	89 → 68 (76)	79 → 64 (82)	86 → 86 (100)
Venlafaxine (Effexor)	79 → 48 (68)	63 → 37 (58)	71 → 57 (73)	86 → 57 (63)
Methylphenidate (Ritalin)	63 → 0 (0)	74 → 0 (0)	57 → 0 (0)	43 → 0 (0)
Methylphenidate (Concerta)	25 → 5 (20)	37 → 5 (14)	14 → 0 (0)	14 → 14 (100)
Fluoxetine (Prozac)	30 → 7.5 (25)	37 → 0 (0)	21 → 14 (66)	29 → 14 (50)
Other SSRIs ^a	15 → 0 (0)	11 → 0 (0)	21 → 0 (0)	14 → 0 (0)

Table 4: Use and continuation of medications in childhood narcolepsy

Tables 5 and 6 report on the effects of sodium oxybate, modafinil, and venlafaxine, the most commonly used compounds. In Table 6, prepubertal children were contrasted with peripubertal and postpubertal children. Modafinil and venlafaxine were used sooner than sodium oxybate in prepubertal children but not as much in peripubertal and postpubertal children (number of medications used prior to this medication) (Table 6). Sodium oxybate was self-reported as being effective for all narcolepsy symptoms (including insomnia, hypnagogic hallucinations, and sleep paralysis) (Table 5). These effects did not differ across groups except for the effect of sodium oxybate on hypnagogic hallucinations, which was lower in prepubertal children in comparison with others ($P < 0.01$, data not shown). In contrast, modafinil and methylphenidate were reported to be effective only for sleepiness (Table 5). Interestingly, venlafaxine was reported to be primarily effective for cataplexy and had minor effects on sleepiness, sleep paralysis, and hypnagogic hallucinations, all inferior to those reported after the use of sodium oxybate. These compounds had very similar effects in prepubertal versus peripubertal and postpubertal children (data not shown).

	Effect on sleepiness	Effect on insomnia	Effect on cataplexy	Effect on hypnagogic hallucinations	Effect on side effects
Modafinil	1.9 ± 0.1 (36)	0.0 ± 0.1 (31)	0.2 ± 0.1 (33)	0.1 ± 0.1 (22)	0 ± 0
Sodium oxybate	2.1 ± 0.1 (31)	2.8 ± 0.1 (31)	2.1 ± 0.1 (33)	1.9 ± 0.2 (20)	2.0 ± 0.1 (11)
Venlafaxine	0.4 ± 0.1 (24)	0.0 ± 0.1 (24)	2.1 ± 0.1 (28)	0.5 ± 0.3 (15)	0.0 ± 0.1 (11)
Methylphenidate	1.5 ± 0.1 (19)	-0.1 ± 0.1 (14)	0.2 ± 0.1 (18)	0.1 ± 0.2 (10)	0.0 ± 0.1 (5)
(Ritalin; Concerta)	1.9 ± 0.2 (8)	0.0 ± 0.0 (7)	0.0 ± 0.0 (8)	0.0 ± 0.0 (4)	0.0 ± 0.1 (4)
Fluoxetine	0.0 ± 0.1 (10)	-0.1 ± 0.1 (8)	0.9 ± 0.2 (11)	0.0 ± 0.0 (5)	0.0 ± 0.1 (4)

Table 5: Pharmacologic treatment of childhood narcolepsy: effects and side effects of the various medications used in 40 children with narcolepsy^a

Prepubertal onset of narcolepsy (n = 18)	Modafinil (Provigil)	Sodium oxybate (Xyrem)	Venlafaxine (Effexor)
Number of medications tried prior to this medication	0.9 ± 0.25 (16)	3.8 ± 0.6 (17)	1.1 ± 0.5 (12)
Months started after diagnosis	9.8 ± 3.1 (16)	26 ± 4.8 (17)	21 ± 6.6 (12)
Maximum dose, mg/d	333 ± 32 (16)	7200 ± 400 (17)	79 ± 16 (12)
Duration of treatment, mos.	46 ± 6 (16)	36 ± 4.1 (17)	20 ± 7 (12)
Side effects, %	38 (16)	69 (16)	55 (11)
Irritability	25 (16)	19 (16)	36 (11)
Dry mouth	6 (16)	12 (16)	9 (11)
Nausea	0 (16)	19 (16)	0 (11)
Weight loss	6 (16)	25 (16)	0 (11)

Table 6: Pharmacologic treatment of narcolepsy based on onset of symptoms related to puberty: use, side effects, and reasons for discontinuation

Side effects were collected using retrospective questionnaire responses (Table 6). Irritability was the most common side effect of both modafinil and venlafaxine and a common side effect of sodium oxybate. This side effect was also more commonly reported in prepubertal versus older children (Table 6) ($P < 0.01$). Nausea and weight loss were the most commonly reported side effects for sodium oxybate in all groups (Table 6). Sodium oxybate had more side effects in prepubertal versus older children (Table 6; $P = 0.058$), and a larger number of prepubertal children stopped this medication due to side effects (18%), in comparison with in older children (0%) (Table 6). We found no effects of sodium oxybate treatment in prepubertal children on the occurrence of subsequent puberty. Indeed, of 11 children who started sodium oxybate prior to puberty, 4 have undergone puberty (1 girl, 3 boys, average age at puberty 12 years), and 7 are still prepubertal (4 girls, 3 boys; average current age, 11.6 years). The average age at puberty of the 4 subjects who have been treated all along with sodium oxybate (12 years) is similar to that of all other children (12.2 years).

Table 4 reports on current treatment combinations in these children. About half of our prepubertal cohort was currently treated with sodium oxybate without any other additional

treatment or with the addition of only one compound. In older children, however, most patients needed more than 2 drugs, and only 14% to 28% used sodium oxybate alone or with 1 other compound (P = 0.013).

Discussion

In this study, we systematically gathered data in a cohort of 51 children with narcolepsy-cataplexy. We found that the clinical and polysomnographic picture of narcolepsy-cataplexy was similar across puberty groups, with the exception of sleep paralysis and periodic limb movements of sleep, which were more common in the older age groups. As reported by others,^{21,29} a striking weight gain was frequently reported in children around onset (8-12 kg within 6 months), and, though usually occurring after puberty, weight gain correlated with earlier onset of puberty. Indeed, children having gained more than 10 kg had puberty 1 year earlier than matched controls, versus only 4 months earlier when gaining less than 10 kg. This last result suggests that weight gain and early puberty are somehow related, but not because weight gain triggers puberty. This may reflect a broader hypothalamic dysfunction around onset, as suggested by Plazzi,³⁰ or a simple correlation with disease severity. In all cases, we strongly advocate careful monitoring and prevention of weight gain and its aggressive treatment through the use of medications (e.g., sodium oxybate treatment often associated with weight loss) and the restoration of preonset exercise routines. We also found that the MSLT was an adequate tool to diagnose narcolepsy in peripubertal and postpubertal children¹⁹ but that the test occasionally failed to be useful in young prepubertal children (younger than 7 years) and close to disease onset (2 cases within 8 months of onset). In 1 case, the MSLT (and REM sleep latency at night) results were normal, yet the patient had bona fide cataplexy and low CSF hypocretin-1 concentrations, ruling out a diagnosis of conversion disorder. Encouragingly, we found that, in our population, a mean of 1 to 2 years and 4 office visits were needed prior to diagnosis, values much lower than were reported several years ago,¹⁷ thus suggesting increased awareness of the condition. Similar to former reports in children¹⁹ and adults,³¹ narcolepsy was frequently misdiagnosed, with behavior and depressive symptoms (emotional disturbances or within normal maturation behaviors) being common misdiagnoses. One of the most interesting aspects of this study was the collection and analysis of systematic data on narcolepsy therapies in this population. Whereas the treatment of narcolepsy is well codified in adults, less is known regarding narcolepsy therapies in children,^{32,33,25,34} and virtually nothing is known about the “off label” use of sodium oxybate in prepubertal children (only 1 case reported by²⁵). In this study, we found that modafinil, venlafaxine, and sodium oxybate, 3 therapeutic agents commonly used in the treatment of adult narcolepsy, could be used successfully in children of all ages. Of note, narcolepsy-cataplexy symptoms were severe enough to require ongoing medications in all patients but 1. Therapeutic effects similar to those that have been previously reported in adults were found in children. Modafinil was reported to be effective only on sleepiness and has no effect on cataplexy. Venlafaxine was reported to be primarily effective in treating cataplexy, with a minor effect on sleepiness. Sodium oxybate was reported to be effective on all symptoms, including disturbed nocturnal sleep. Special caution is needed, however, with the off-label use of sodium oxybate in this population. We recommend starting with 60 to 90 mg/kg per day (on an empty stomach, divided in 2 doses—1 at bedtime and the second 2.5-4 hours later) and increasing the dose every 1 to 2 week until effective or the development of significant side effects (maximal dose—180 mg/kg per day, up to 9 gm). Enuresis is not uncommon at the beginning of treatment and mandates reducing the dose and starting the titration more slowly, as some habituation occurs. Depending on age, the 2 nightly doses may be administered by the parents or may be prepared at bedtime. In rare cases, patients may be

asked to take the first dose only after a first sleep cycle or the total nightly dose may be divided in 3. A goal is to ensure consolidated undisturbed sleep of age-adequate duration and no residual sedation in the morning.

Main side effects for these medications were also similar to those reported in adults. Irritability was reported with all medications in 38% to 69% of cases. Modafinil, in particular, was well tolerated and was almost never stopped after initiation of therapy. It is our experience that modafinil alone is rarely sufficient as a treatment for narcolepsy-hypocretin deficiency. Weight loss was reported as a side effect of sodium oxybate in 20% to 25% of children treated with this medication but almost never as the result of modafinil (0%-6%) or venlafaxine (0%) (Table 6). Weight gain and constipation were reported when using venlafaxine only. Because sodium oxybate has been reported to increase growth-hormone release in adults,³⁵ we feared that the drug would trigger premature puberty. Not only did our data not support this hypothesis (sodium oxybate was used in 19 prepubertal cases in this study), but we also found a strong relationship between acute weight gain around onset of symptoms and premature puberty. Because one of the side effects of sodium oxybate was weight loss, it is possible that sodium oxybate treatment, instead, mitigates premature puberty associated with weight gain, although additional follow-up data will be needed before confirming this hypothesis. In contrast, it is worth mentioning that the use of venlafaxine, fluoxetine, and stimulants in children has been associated with a slightly slower growth rate in large-scale clinical trials.^{36,37} As in adults, however, we advocate caution in using sodium oxybate in children with sleep disordered breathing.^{38,39} In these cases, we advocate the use of continuous positive airway pressure, with appropriate titration, when using sodium oxybate; monitoring of compliance with continuous positive airway pressure therapy; and retesting for sleep disordered breathing if significant weight loss occurs.

Interestingly, we also found that prepubertal cases used fewer medications, compared with older children. Although half of the prepubertal cases used sodium oxybate alone or in association with a single drug, typically modafinil, only 14% and 28% of the other groups used sodium oxybate plus 1 medication, and many more needed a combination of 3 medications. It is tempting to speculate that increased medication load with age reflects increased work and social pressure in older children. Indeed, it is our experience, as that of others,⁴⁰ that a well-controlled sleep schedule with sufficient nocturnal sleep and proper napping (1-2 per day) reduces medication use and is easier to enforce in younger children prior to puberty. It is likely that older children with narcolepsy experience increased sleep need and sleepiness across adolescence, as has been reported in normal children, and that this maturation interacts with the disease, mandating an increased use of medication during this difficult period of increased workload.

Our study suffers from several important limitations. First and foremost, the study is retrospective in design, and the results reflect prescription habits at the Stanford Center for Narcolepsy. For example, the low continuation rate of methylphenidate, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants likely partially reflects the preferential use of venlafaxine and modafinil in our practice. Second, although in most cases medications were used sequentially, in some cases it may be difficult for the family to attribute efficacy or side effects to specific medications in the context of polypharmacy. Finally, patients were educated about the expected therapeutic and side effects of each drug, and because the study was retrospective in design and therefore “open-label” in nature, placebo and nocebo effects cannot be excluded. Due to these limitations and the current paucity of safety data with sodium oxybate, modafinil, and venlafaxine in young children, we recommend the use of these drugs under strict monitoring and by experienced physicians only. Nonetheless, this

study reports on the experience of 1 center treating a significant number of children, documenting the safe use and efficacy of narcolepsy medications in this rarely studied population.

Disclosure statement

Funding for this study was provided by Jazz Pharmaceuticals which markets sodium oxybate for the treatment of narcolepsy/cataplexy. Dr. Mignot has consulted for Jazz, Actelion, Roche and Cephalon; is on the advisory board of Eli Lilly; has received research support from Jazz; and has financial interests in ResMed. Ms. Einen has participated in speaking engagements for Jazz Pharmaceuticals. The other authors have indicated no additional conflicts of interest.

Literatuur

[terug naar inhoudsopgave](#)

Artikel op PubMed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21102987>

1. Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*. 2000;6:991–7. [[PubMed](#)]
2. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*. 2000;27:469–74. [[PubMed](#)]
3. Crocker A, Espana RA, Papadopoulou M, et al. Concomitant loss of dynorphin, NARP, and orexin in narcolepsy. *Neurology*. 2005;65:1184–8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
4. Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*. 1999;98:437–51. [[PubMed](#)]
5. Lin L, Faraco J, Li R, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*. 1999;98:365–76. [[PubMed](#)]
6. Hara J, Beuckmann CT, Nambu T, et al. Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron*. 2001;30:345–54. [[PubMed](#)]
7. Juji T, Satake M, Honda Y, Doi Y. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens*. 1984;24:316–9. [[PubMed](#)]
8. Mignot E, Kimura A, Lattermann A, et al. Extensive HLA class II studies in 58 non-DRB1*15 (DR2) narcoleptic patients with cataplexy. *Tissue Antigens*. 1997;49:329–41. [[PubMed](#)]
9. Matsuki K, Grumet FC, Lin X, et al. DQ (rather than DR) gene marks susceptibility to narcolepsy. *Lancet*. 1992;339:1052. [[PubMed](#)]
10. Mignot E, Lin L, Rogers W, et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet*. 2001;68:686–99. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
11. Hallmayer J, Faraco J, Lin L, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet*. 2009;41:708–11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
12. Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest*. 2010;120:713–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

13. Aran A, Lin L, Nevsimalova S, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep*. 2009;32:979–83. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
14. Okun ML, Lin L, Pelin Z, Hong S, Mignot E. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups. *Sleep*. 2002;25:27–35. [[PubMed](#)]
15. Yoss RE, Daly DD. Narcolepsy in children. *Pediatrics*. 1960;25:1025–33. [[PubMed](#)]
16. Honda Y, Asaka A, Tanimura M, Furusho T. A genetic study of narcolepsy and excessive daytime sleepiness in 308 families with a narcolepsy or hypersomnia proband. In: Guilleminault C, Lugaresi E, editors. *Sleep/Wake disorders: Natural History, Epidemiology and Long Term Evolution*. New York, NY: Raven; 1983. pp. 187–99.
17. Morrish E, King MA, Smith IE, Shneerson JM. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med*. Jan. 2004;5(1):37–41. [[PubMed](#)]
18. Challamel MJ, Mazzola ME, Nevsimalova S, Cannard C, Louis J, Revol M. Narcolepsy in children. *Sleep*. 1994;17(8 Suppl):S17–20. [[PubMed](#)]
19. Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in prepubertal children. *Ann Neurol*. 1998;43:135–42. [[PubMed](#)]
20. Vendrame M, Havaligi N, Matadeen-Ali C, Adams R, Kothare SV. Narcolepsy in children: a single-center clinical experience. *Pediatr Neurol*. 2008;38:314–20. [[PubMed](#)]
21. Dahl RE, Holttun J, Trubnick L. A clinical picture of child and adolescent narcolepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1994;33:834–41. [[PubMed](#)]
22. Han F, Chen E, Wei H, et al. Childhood narcolepsy in North China. *Sleep*. 2001;24:321–4. [[PubMed](#)]
23. Serra L, Montagna P, Mignot E, Lugaresi E, Plazzi G. Cataplexy features in childhood narcolepsy. *Mov Disord*. 2008;23:858–65. [[PubMed](#)]
24. Ivanenko A, Tauman R, Gozal D. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep Med*. 2003;4:579–82. [[PubMed](#)]
25. Murali H, Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate. *Sleep*. 2006;29:1025–9. [[PubMed](#)]
26. Huang YS, Guilleminault C. Narcolepsy: action of two gamma-aminobutyric acid type B agonists, baclofen and sodium oxybate. *Pediatr Neurol*. 2009;41:9–16. [[PubMed](#)]
27. Anic-Labat S, Guilleminault C, Kraemer HC, Meehan J, Arrigoni J, Mignot E. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients. *Sleep*. 1999;22:77–87. [[PubMed](#)]
28. Koepsell TD, Longstreth WT, Ton TG. Medical exposures in youth and the frequency of narcolepsy with cataplexy: a population-based case-control study in genetically

- predisposed people. *J Sleep Res.* 2009 Aug 31; [Epub ahead of print] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
29. Kotagal S, Krahn LE, Slocumb N. A putative link between childhood narcolepsy and obesity. *Sleep Med.* 2004;5:147–50. [[PubMed](#)]
 30. Plazzi G, Parmeggiani A, Mignot E, et al. Narcolepsy-cataplexy associated with precocious puberty. *Neurology.* 2006;66:1577–9. [[PubMed](#)]
 31. Kryger MH, Walid R, Manfreda J. Diagnoses received by narcolepsy patients in the year prior to diagnosis by a sleep specialist. *Sleep.* 2002;25:36–41. [[PubMed](#)]
 32. Peterson PC, Husain AM. Pediatric narcolepsy. *Brain Dev.* 2008;30:609–23. [[PubMed](#)]
 33. Wise MS, Lynch J. Narcolepsy in children. *Semin Pediatr Neurol.* 2001;8:198–206. [[PubMed](#)]
 34. Guilleminault C, Pelayo R. Narcolepsy in children: a practical guide to its diagnosis, treatment and follow-up. *Paediatr Drugs.* 2000;2:1–9. [[PubMed](#)]
 35. Takahara J, Yunoki S, Yakushiji W, Yamauchi J, Yamane Y. Stimulatory effects of gamma-hydroxybutyric acid on growth hormone and prolactin release in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1977;44:1014–7. [[PubMed](#)]
 36. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Hoog SL, et al. Fluoxetine treatment for prevention of relapse of depression in children and adolescents: a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43:1397–405. [[PubMed](#)]
 37. Charach A, Figueroa M, Chen S, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over 5 years: effects on growth. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45:415–21. [[PubMed](#)]
 38. Feldman NT. Clinical perspective: monitoring sodium oxybate-treated narcolepsy patients for the development of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 2010;14:77–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 39. George CF, Feldman N, Inhaber N, et al. A safety trial of sodium oxybate in patients with obstructive sleep apnea: acute effects on sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2010;11:38–42. [[PubMed](#)]
 40. Wise MS. Childhood narcolepsy. *Neurology.* 1998;50(2) Suppl 1:S37–42. [[PubMed](#)]

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Dementie en het EEG

[terug naar inhoudsopgave](#)

Dr. Willem de Haan

VU Medisch Centrum Amsterdam – Amsterdam, afdeling Klinische Neurofysiologie en Alzheimercentrum

Inleiding

Een groot aantal ziekenhuizen in Nederland biedt patiënten met cognitieve klachten een gespecialiseerd diagnostisch traject aan op een geheugenpoli. Het diagnostisch proces op deze geheugenpoli's gebeurt op twee niveaus: het vaststellen van de syndroomdiagnose 'dementie' (door neuropsychologisch onderzoek geobjectiveerde stoornissen in twee of meer cognitieve domeinen, met daarbij aantoonbare problemen bij dagelijkse bezigheden) en het diagnosticeren van de vermoedelijke oorzaak hiervan. De ziekte van Alzheimer is de meest bekende vorm van dementie, maar er zijn drie andere typen die frequent voorkomen: dementie met Lewy lichaampjes (DLB), frontotemporale dementie (FTD), en vasculaire dementie (VAD). De richtlijn dementie (Vereniging voor klinische geriatrie) adviseert om bij een vastgestelde dementie met onduidelijke oorzaak aanvullend onderzoek te verrichten. Hieronder valt beeldvormend onderzoek (MRI hersenen), maar het onderzoek kan ook een EEG, lumbaalpunctie of PET / SPECT omvatten. Om in te kunnen schatten wanneer een EEG nuttig is, en om daadwerkelijk te kunnen differentiëren tussen verschillende vormen van dementie, is kennis van de verschillende EEG patronen bij de verschillende diagnoses van belang.

Deze tekst zal daarom ingaan op de volgende vraag: 'Wat zijn de EEG patronen en wat is de waarde van het EEG bij verschillende vormen van dementie?' Hierbij wordt voornamelijk de traditionele visuele beoordeling (en spectraalanalyse) van het EEG besproken. Naast de belangrijkste oorzaken van dementie en de bevindingen bij normale veroudering worden ook temporale epilepsie en metabole encefalopathie kort genoemd, omdat zij vergelijkbare cognitieve stoornissen kunnen geven en met enige regelmaat voorkomen. Tot slot wordt kort de praktische aanpak bij een EEG registratie met als vraagstelling dementie besproken.

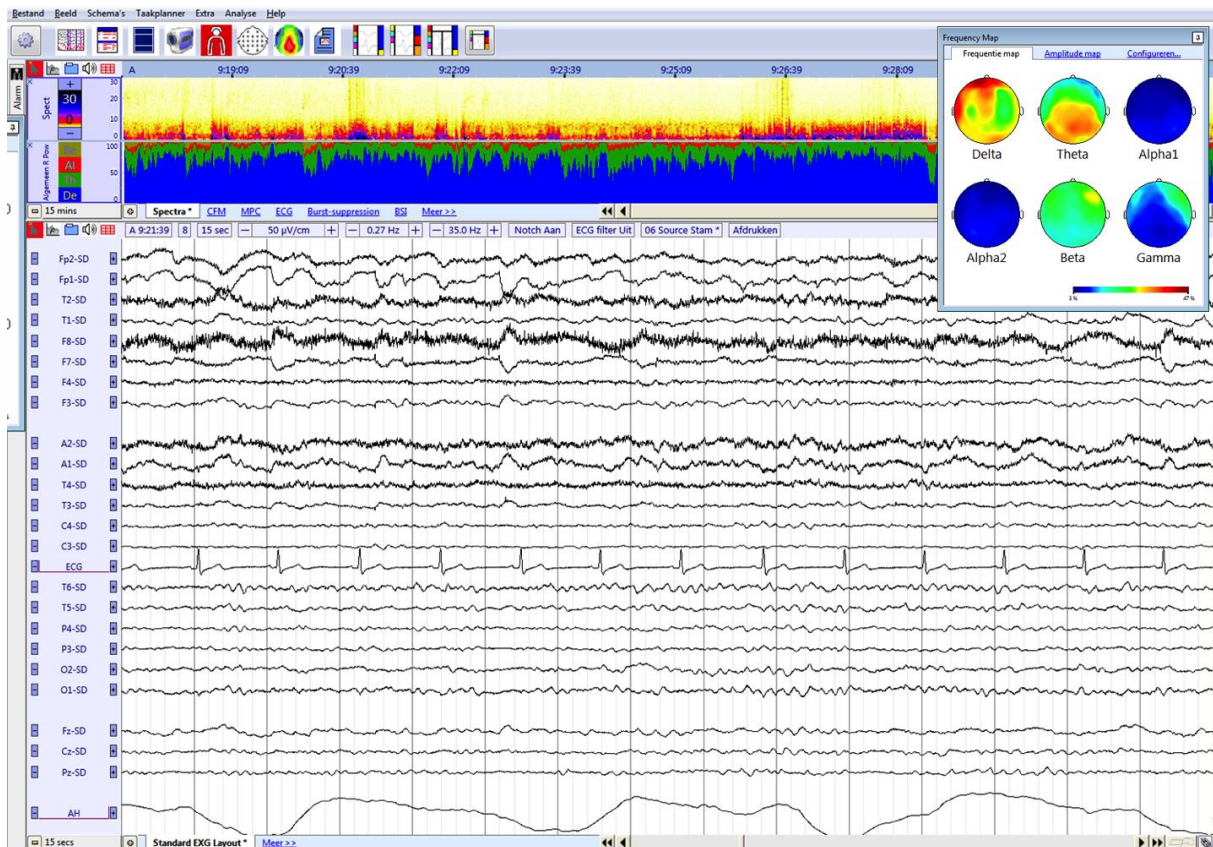
EEG patronen

Normale veroudering?

Dementie komt meer voor op oudere leeftijd, en EEG veranderingen bij 'normale' veroudering (zonder aantoonbare cognitieve aandoening) en dementie kan ook nog op elkaar lijken. Het is daarom niet altijd gemakkelijk om dit goed van elkaar te onderscheiden. Een goed voorbeeld hiervan is het posterieure alfaritme. Dit ligt gemiddeld rond de 10 Hz, en zakt op oudere leeftijd geleidelijk naar beneden. Een harde grens tussen veroudering en pathologie is niet te geven, maar een alfaritme onder de 8 Hz (en dus in de theta range) wordt op elke leeftijd beschouwd als pathologisch. Ook het sterk dalen van de frequentie van het alfaritme

na verloop van tijd (meer dan 1 Hz in opvolgende EEG's) of duidelijk hemisferale asymmetrie van de alfapiek pleit voor pathologie. De reactiviteit van het alfaritme wordt naarmate de leeftijd vordert minder, maar het duidelijk aanwezig blijven van het alfaritme na het openen van de ogen wordt ook beschouwd als een teken van pathologie.

In ouderen kan theta activiteit voor verwarring zorgen; boven de 60 is tot op zekere hoogte temporale theta en soms zelfs delta activiteit normaal ('benign temporal theta of the elderly, BTTE'), met name als het voortemporaal is, links duidelijker dan rechts, reactief, in korte reeksen, sporadisch en met een amplitude onder de 60 microvolt (Klass and Brenner, 1995). Deze criteria zijn niet absoluut, maar theta/delta activiteit die hier niet aan voldoet wijst op pathologie. Tot slot is het goed om te beseffen dat frontale intermitterende ritmische delta activiteit (FIRDA) bij ouderen meer voorkomt bij het intreden van slaap: 'sleep-onset FIRDA'. Dit is, in tegenstelling tot FIRDA op andere momenten, een onschuldig fenomeen.



Figuur 1. Afwijkend EEG met een vertraagd achtergrondpatroon. De piekfrequentie is 7.8 Hz en er is diffuse theta en delta activiteit (zie ook de headplots). Dit EEG past bij de ziekte van Alzheimer, DLB of VAD, niet bij normale veroudering of FTD.

Ziekte van Alzheimer

De ziekte van Alzheimer (ZvA) is de meest voorkomende oorzaak van dementie. De à priori kans op ZvA is op een gespecialiseerde geheugenpoli 30% (van der Flier et al., 2014). Bij de typische vorm van ZvA zijn er stoornissen in verschillende cognitieve domeinen, maar staan langzaam progressieve geheugenstoornissen voorop. EEG-bevindingen bij ZvA zijn vaak beschreven en bestaan uit een globale vertraging van het posterieur dominante ritme, met in eerste instantie toename van de theta activiteit (4-8 Hz), afname van de beta activiteit (13-30 Hz) en verlaging van de piekfrequentie (figuur 1). Later in het beloop treedt verdere vertraging op waarbij de activiteit in de alfa band (8-13 Hz) afneemt en in de delta band (0.5-4 Hz) toeneemt (Jeong, 2004). Het EEG kan echter normaal zijn bij beginnende dementie of

het voorstadium ‘mild cognitive impairment’ (MCI), vooral bij patiënten bij wie de symptomen op latere leeftijd beginnen (‘late onset’; > 65 jaar). Een normaal EEG bij patiënten met een debuut op lagere leeftijd (< 65 jaar) komt minder vaak voor. Daarnaast hebben deze patiënten vaker ernstigere diffuse en focale afwijkingen dan patiënten met late onset ZvA (de Waal et al., 2011). De ernst van de EEG-afwijkingen hangt samen met de ernst van klinische verschijnselen en met de snelheid van cognitieve achteruitgang (Jeong, 2004; Kowalski et al., 2001). Een diffuus vertraagd EEG ondersteunt de diagnose ZvA, maar een normaal EEG sluit de diagnose dus niet uit! Bij ZvA op jonge leeftijd is een normaal EEG minder waarschijnlijk dan op oudere leeftijd. Het EEG heeft de meeste waarde in combinatie met het klinische beeld en de specifieke klinische differentiaaldiagnose. Bijvoorbeeld: als een 70-jarige patiënt met forse cognitieve stoornissen een normaal EEG heeft, pleit dit voor ZvA als onderliggende oorzaak en tegen dementie met Lewy lichaampjes, vasculaire dementie of ziekte van Creutzfeldt-Jakob. Of: als 60-jarige patiënt met cognitieve stoornissen en gedragsveranderingen een sterk diffuus afwijkend EEG heeft, pleit dit ook voor ZvA (early onset) en tegen fronto-temporale dementie.

Dementie met Lewy lichaampjes (DLB)

DLB is na ZvA de meest voorkomende oorzaak van dementie. De kernsymptomen bij DLB zijn fluctuaties in cognitie, aandacht en alertheid; herhaaldelijk visuele hallucinaties; en parkinsonisme (McKeith et al., 2005). Omdat vooral in de beginfase van de ziekte niet alle kernsymptomen aanwezig zijn, en het klinisch beeld vaak overlap toont met ZvA, is het onderscheid tussen deze ziektebeelden soms moeizaam. Ondersteuning van de diagnose door middel van aanvullend onderzoek, zoals EEG, kan dan behulpzaam zijn. In de diagnostische criteria zijn ‘prominent trage activiteit met temporaal transiënte golven’ als suggestief kenmerk opgenomen. Verschillende studies hebben EEG patronen vergeleken tussen patiënten met DLB en ZvA. Bij DLB is de vertraging in het posterieur dominant ritme veelal ernstiger en meer variabel dan bij ZvA, waarbij de piekfrequentie in de theta range valt en waarbij er meer delta bijmenging bestaat dan bij ZvA (Bonanni et al., 2008; Briel et al., 1999). Naast de uitgesproken diffuse vertraging komen temporale focale afwijkingen vaker voor dan bij ZvA. Tot slot kan frontale intermitterende ritmische delta activiteit (FIRDA) onderscheid maken tussen de diagnoses, omdat dit bij DLB patiënten ±10 keer zo vaak voorkomt dan bij patiënten met ZvA. Overigens worden 20-30% van de Parkinsonpatiënten uiteindelijk ook dement (later in het ziektebeeld dan bij DLB), en het EEG vertoont in dat stadium dan ook diffuse vertraging zoals bij ZvA. Een normaal EEG of een EEG met alleen lichte afwijkingen pleit dus sterk *tegen* de diagnose DLB. Matig-ernstige diffuse afwijkingen met focale afwijkingen en FIRDA wijzen eerder op DLB dan op ZvA.

Fronto-temporale dementie (FTD)

Bij de meest voorkomende vorm van FTD, de gedragsvariant, is er sprake van dementie met veelal stoornissen in het gedrag en van de executieve functies. In de frontale en temporale kwab wordt atrofie of hypometabolisme gezien. Daarnaast bestaan zeldzamere varianten van FTD die met taalstoornissen debuten; niet-vloeiende progressieve afasie en semantische dementie. Bij FTD is het onderscheid met psychiatrische stoornissen of met ZvA soms moeizaam. Doorgaans wordt bij FTD een overwegend normaal of slechts licht afwijkend EEG gevonden, zelfs bij klinisch evidente dementie. In een academisch geheugenpoli-cohort had 77% van de FTD patiënten een normaal EEG of een EEG met alleen focale afwijkingen (Liedorp et al., 2009). EEG is dus niet waardevol in de ondersteuning voor de diagnose FTD of ter differentiatie met psychiatrische stoornissen, maar in sommige gevallen wel in de

differentiatie met andere oorzaken van dementie. Een EEG met een duidelijk diffuus vertraagd achtergrondpatroon pleit tegen de diagnose FTD.

Vasculaire dementie

De klinische criteria voor vasculaire dementie (VaD) omvatten de diagnose dementie, aangetoonde cerebrovasculaire ziekte en een (tijds)relatie tussen deze. Het beloop kan bestaan uit abrupte of stapsgewijze verslechtering. In een groep van 53 VaD patiënten had slechts een klein deel een normaal EEG (11%) en bijna de helft een afwijkend EEG met zowel diffuse vertraging als focale afwijkingen (Liedorp et al., 2009). Patiënten met een subcorticale ischemische VaD, op basis van vasculaire witte-stofafwijkingen en lacunaire infarcten, hebben duidelijk een diffuus vertraagd achtergrondpatroon. Er is echter veel overlap met het EEG bij de ZvA waardoor een onderscheid tussen VaD en de ZvA niet goed mogelijk is (Gawel et al., 2009). Bij VaD komen asymmetrieën focale afwijkingen en scherpe paroxysmen relatief meer voor.

Overige aandoeningen

Temporale epilepsie

Temporale epilepsie is een belangrijke overweging in de differentiaaldiagnose van dementie, omdat het in principe een behandelbare oorzaak is van cognitieve klachten. De richtlijn dementie 2014 adviseert daarom om een EEG te maken bij de verdenking op temporale epilepsie. Omdat de klinische verschijnselen bij temporale epilepsie vaak subtiel zijn en ook alleen uit korte episoden met geheugenklachten kunnen bestaan zonder andere verschijnselen, blijft het soms ongediagnosticeerd (Ito et al., 2009; Stephen and Brodie, 2000). Daarnaast hebben patiënten met dementie een 5 – 10 keer zo hoog risico op epilepsie dan de algemene populatie in dezelfde leeftijdscategorie. Temporale epilepsie is een vrij zeldzame oorzaak voor cognitieve klachten, maar de goede reactie op anti-epileptica maakt dat zij overwogen moet worden bij een atypisch beloop of bij episodische klachten.

Metabole/toxische encefalopathie

Een metabole of toxische encefalopathie uit zich klinisch meestal als een vrij snel ontstaand delier met desoriëntatie, motorische onrust en eventueel hallucinaties, en vaak is de veroorzaker (bijv. infectie, medicatie, nierfalen) snel bekend. Er zijn echter gevallen met een chronischer beloop, waarbij het onderscheid met een neurodegeneratieve ziekte lastiger klinisch te maken is. Het EEG bij een metabole/toxische encefalopathie is meestal echter goed te onderscheiden door de sterke fluctuaties in trage en normale activiteit, met daarbij het eventueel optreden van trifasische golven of FIRDA.

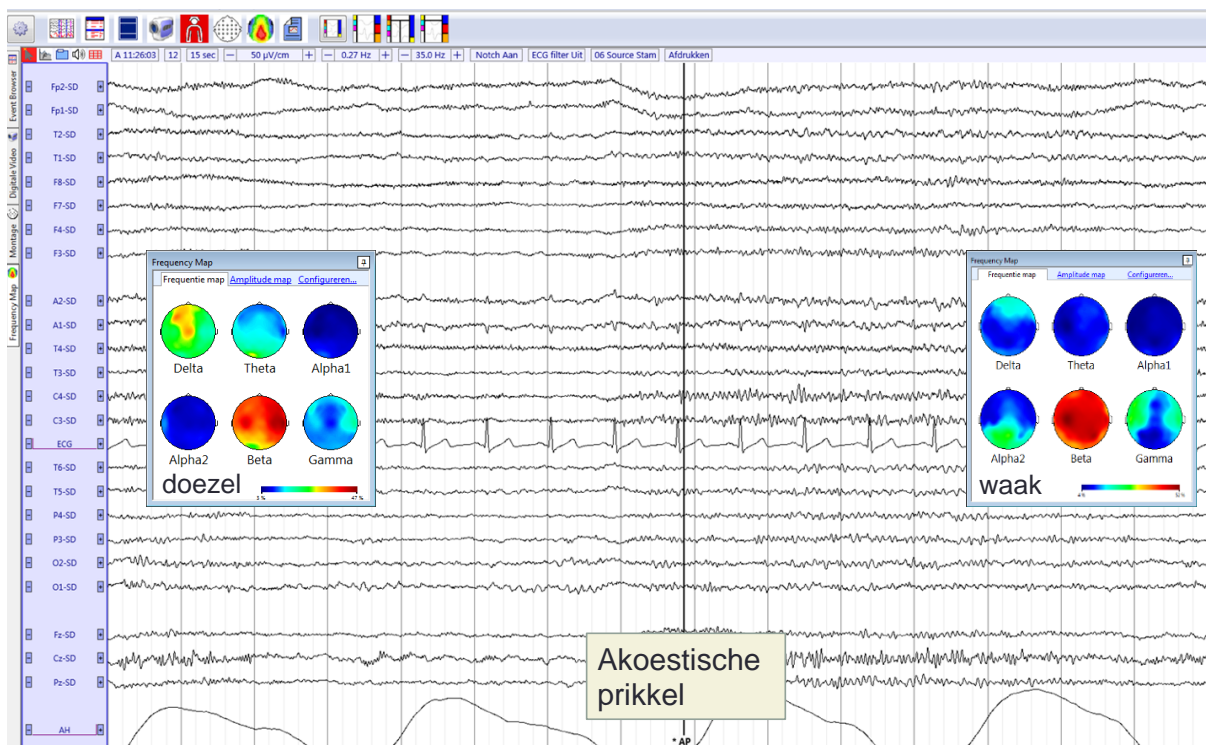
Slaap-apneu syndroom

Af en toe worden er bij een EEG registratie bij mensen met cognitieve klachten significante apneus (langer dan 10 seconden) geconstateerd. Tijdens deze registraties is er ook vaak veel neiging tot doezelen, en apneus treden vaak op in slaapstadium non-REM 1. Het einde van de apneu wordt vaak gevolgd door een arousal reactie in het EEG. Obstructief slaap-apneu syndroom kan een (behandelbare) oorzaak van cognitieve stoornissen zijn, en deze patiënten

kunnen het best geëvalueerd worden bij een gespecialiseerd slaapcentrum (bijv. middels polysomnografie).

Het EEG bij dementie: de praktische aanpak

Bij de vraagstelling dementie volstaat normaal gesproken een routine EEG registratie. Er zijn echter enkele punten van aandacht. De belangrijkste valkuil, een frequente oorzaak van misinterpretatie van het EEG, is de aanwezigheid van doezelactiviteit (zie ook figuur 2). Tijdens doezel (en dit komt op een geheugenpoli geregeld tijdens meer dan 50% van de registratie voor!) treden er een aantal herkenbare fenomenen op: langzame horizontale oogbewegingsartefacten, het minder geprononceerd aanwezig zijn en vertragen van het posterieur dominante ritme, en eventuele andere trage θ of zelfs δ activiteit. Met name het vertragen van het alfaritme is gevaarlijk, omdat hierdoor een EEG ten onrechte als diffuus vertraagd zou kunnen worden afgegeven. Zeer belangrijk is dus om de patiënt zo goed mogelijk wakker te houden, en om bij het beoordelen van het EEG de beste, doezelvrije stukken te selecteren (bijvoorbeeld kort het begin van de registratie, na ogen sluiten of een taak). Aan de andere kant kan het in slaap laten vallen van de patiënt ook wel weer nuttig zijn om epilepsie of apneus op te sporen. Gebruikelijke provocatietesten zoals hyperventilatie en lichtflitsprikkeling zijn voor de vraagstelling dementie minder relevant, en kunnen worden overgeslagen.



Figuur 2. Doezelactiviteit. Aan de linkerzijde van de pagina, voor de akoestische prikkel, is doezelactiviteit bij deze patient goed te herkennen aan de trage, horizontale oogbewegingen (tegengestelde langzame activiteit F7 en F8), het wegvallen van het posterieur dominante ritme, en de hoeveelheid theta activiteit achterin (zie ook de headplot van de theta band in vergelijking met dezelfde theta headplot na de akoestische prikkel). Door de prikkel komt het achtergrondpatroon snel terug.

De beoordeling van het EEG gebeurt nog steeds in eerste instantie visueel, maar kwantitatieve hulpmiddelen kunnen een belangrijke rol spelen. Het meten van de (optimale) piekfrequentie is hiervan een goed voorbeeld, maar ook het lokaliseren van theta om een onderscheid tussen doezel en diffuse vertraging te vinden (in het laatste geval zit de theta doorgaans meer

posterieur). Hierbij moet echter wel worden benadrukt dat het overslaan van de visuele analyse een recept voor calamiteiten is; kwantitatieve analyse moet worden gezien als een ondersteunend hulpmiddel, niet als vervanging.

Conclusie

In de praktijk levert het EEG op de geheugenpoli vooral winst op in combinatie met de klinische context, bij het meer of minder waarschijnlijk maken van een specifieke klinische diagnose. Vooral bij het onderscheid maken tussen ZvA, FTD, DLB en eventuele andere oorzaken voor cognitieve stoornissen zoals epilepsie kan een EEG van erg waardevol zijn. Zeldzamere oorzaken van dementie, zoals Creutzfeldt-Jakob (CJD), progressieve supranucleaire paralyse (PSP), corticobasale degeneratie (CBD) de ziekte van Huntington, en auto-immuun encefalitis zijn hier buiten beschouwing gelaten, maar vertonen soms zeer specifieke EEG verschijnselen. Een vollediger overzicht is terug te vinden in ‘Niedermeyer’s Electroencephalography: Basic Principles, Clinical applications and related fields.’

Met dank aan dr. Alida Gouw en prof. Kees Stam (VUmc) voor beeld- en tekstmateriaal.

Literatuur

[terug naar inhoudsopgave](#)

1. Bonanni, L., Thomas, A., Tiraboschi, P., Perfetti, B., Varanese, S., Onofri, M., 2008. EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2-year follow-up. *Brain* 131, 690–705.
2. Briel, R.C.G., McKeith, I.G., Barker, W.A., Hewitt, Y., Perry, R.H., Ince, P.G., Fairbairn, A.F., Victoria, R., 1999. EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease 401–403.
3. De Waal, H., Stam, C.J., Blankenstein, M. a, Pijnenburg, Y. a L., Scheltens, P., van der Flier, W.M., 2011. EEG abnormalities in early and late onset Alzheimer's disease: understanding heterogeneity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 82, 67–71.
4. Gawel, M., Zalewska, E., Szmidt-Sałkowska, E., Kowalski, J., 2009. The value of quantitative EEG in differential diagnosis of Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J. Neurol. Sci.* 283, 127–133.
5. Ito, M., Echizenya, N., Nemoto, D., Kase, M., 2009. A Case Series of Epilepsy-derived Memory Impairment Resembling Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 23, 406–409.
6. Jeong, J., 2004. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol.* 115, 1490–505.
7. Klass DW, Brenner RP. Electroencephalography of the elderly. *Journal of Clinical neurophysiology* 1995; 12: 116-131.
8. Kowalski, J.W., Gawel, M., Pfeffer, a, Barcikowska, M., 2001. The diagnostic value of EEG in Alzheimer disease: correlation with the severity of mental impairment. *J. Clin. Neurophysiol.* 18, 570–575.
9. Liedorp, M., van der Flier, W.M., Hoogervorst, E.L.J., Scheltens, P., Stam, C.J., 2009. Associations between patterns of EEG abnormalities and diagnosis in a large memory clinic cohort. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 27, 18–23.
10. McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J., et al., 2005. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65, 1863–72.
11. Stephen, L.J., Brodie, M.J., 2000. Epilepsy in elderly people. *Lancet* 355, 1441–1446.
12. Van der Flier, W.M., Pijnenburg, Y. a L., Prins, N., Lemstra, A.W., Bouwman, F.H., Teunissen, C.E., van Berckel, B.N.M., Stam, C.J., Barkhof, F., Visser, P.J., van Egmond, E., Scheltens, P., 2014. Optimizing patient care and research: the Amsterdam Dementia Cohort. *J. Alzheimers. Dis.* 41,

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Tubereuze Sclerose Complex (TSC)

[terug naar inhoudsopgave](#)

*Hanna Hulshof
UMC - Utrecht*

Inleiding

Tubereuze Sclerose Complex (TSC) is een autosomaal-dominante erfelijke aandoening, die voorkomt bij 1:6000 pasgeborenen.^{1,2} Bij TSC is er sprake van een verandering in het TSC-1 of TSC-2 gen, coderend voor de tumorsuppressie-eiwitten hamartine en tuberine.^{3,4} Expressie van hamartine en tuberine vindt plaats in verschillende organen in het lichaam; vooral hersenen, hart, nieren en huid zijn aangedaan. Bij 60% van de patiënten met TSC is er sprake van een spontane genetische verandering (mutatie). Patiënten met een TSC-2 mutatie zijn over het algemeen ernstiger aangedaan dan patiënten met een TSC-1 mutatie.² De ernst van de klachten varieert erg tussen patiënten, ook binnen één familie.

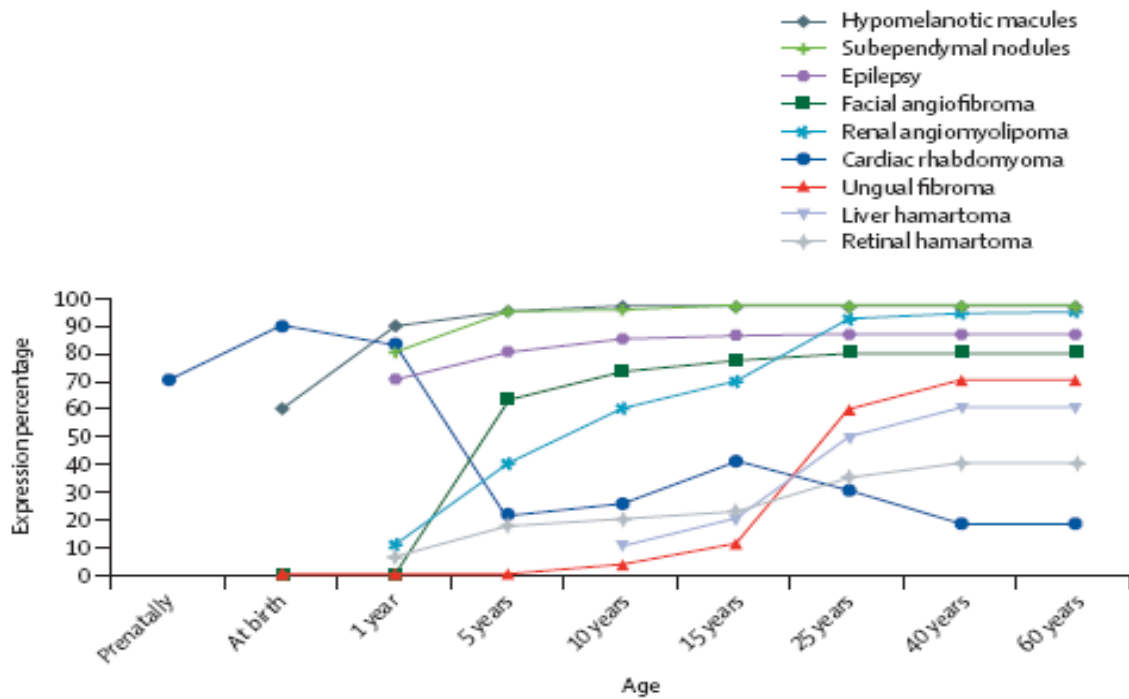
Het pathologisch substraat voor de meeste complicaties van TSC zijn hamartomen. In de hersenen zijn dit corticale tubers. Andere afwijkingen die in de hersenen gezien kunnen worden, zijn subependymale noduli in de ventrikelwand, die kunnen verkalken en/of uitgroeien tot reuscel astrocytomen (SEGA's). SEGA's kunnen soms de doorstroom van liquor uit de ventrikels via het foramen van Monro blokkeren, waardoor een hydrocefalus kan ontstaan.⁵

Het overgrote deel van de patiënten met TSC ontwikkelt epilepsie. Andere neurologische complicaties die kunnen voorkomen zijn een ontwikkelingsachterstand, met een soms ernstige verstandelijke beperking, en psychiatrische symptomen.

Naast neurologische complicaties kunnen onder andere tumoren in het hart voorkomen. Deze cardiale rhabdomyomen zijn meestal het grootst bij de geboorte en gaan vaak in spontane regressie in de eerste levensjaren.² Het zijn goedaardige tumoren, die vaak weinig cardiale complicaties geven. In enkele gevallen leiden ze tot ritmestoornissen, een complicatie die met name gezien wordt in de neonatale periode.

Bij 60-80% van de TSC-patiënten ontwikkelen zich angiomyolipomen (AML) in de nieren.² Hoewel deze tumoren goedaardig zijn, kunnen ze groeien en bij renale angiomyolipomen groter dan 4 centimeter ontstaat het risico op bloedingen of nierfunctiestoornissen. Met behulp van medicatie, of soms embolisatie, kunnen angiomyolipomen worden behandeld.

Veel klinische kenmerken van TSC ontstaan in de loop van het leven.² Cardiale rhabdomyomen zijn vaak als eerste zichtbaar, soms al op een 20-weeken echo tijdens de zwangerschap (figuur 1).²



Figuur 1: leeftijdsafhankelijke manifestaties van TSC

Bron: Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9639):657-668. doi:10.1016/S0140-6736(08)61279-9.

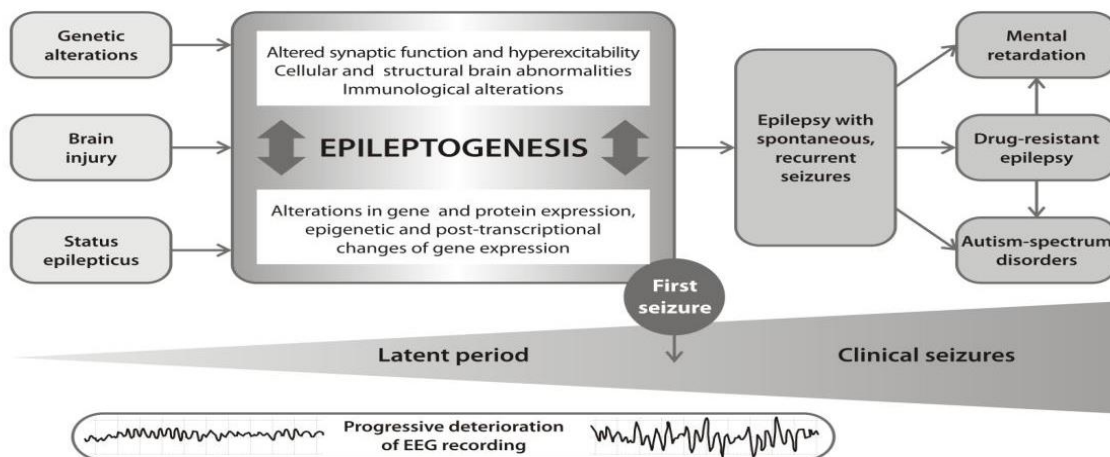
De diagnose TSC wordt gesteld op basis van klinische kenmerken of door het aantonen van een mutatie in het TSC-1 of TSC-2 gen. Een klinisch definitieve diagnose kan gesteld worden wanneer er tenminste 2 ‘major’ en 1 ‘minor’ criteria aanwezig zijn of tenminste 2 ‘minor’ criteria (tabel 1).²

Major criteria	Minor criteria
Faciale angiofibromen of een fibreuze voorhoofdsplaque	Putjes in de tanden ("dental pits"), meerdere, verspreid
Ungale fibromen	Hamartomateuze rectale poliepen
Hypomelanotische maculae (>3)	Bot cystes
Chagrijnplek	MRI: radial migration lines
Multipale retinale hamartomen	Intra-orale fibromen
MRI: corticale dysplasie	Niet-renale hamartomen
MRI: subependymale noduli	Retinale achromatische spots
MRI: SEGA	'Confetti' huidlaesies
Cardiale rhabdomyomen, 1 of meerdere	Meerdere renale cysten
Pulmonale lymfangioleiomyomatose	
Renale angiomyolipomen	

Tabel 1. Major en minor criteria van TSC²

Epilepsie bij Tubereuze Sclerose Complex

Van de patiënten met TSC ontwikkelt 85% epilepsie.⁸ Epilepsie manifesteert zich voor de leeftijd van 2 jaar bij 70% van de patienten.⁹ De typische presentatie op jonge leeftijd is met focale aanvallen of salaamkrampen. Op de leeftijd van 24 maanden heeft 42% van de kinderen medicamenteus onbehandelbare epilepsie.⁹ Er is een sterke associatie tussen het ontwikkelen van een verstandelijke beperking en epilepsie, zowel bij TSC patiënten als in het algemeen. Een ontwikkelingsachterstand komt voor bij ongeveer de helft van de patiënten met TSC.⁹ Het is daarom van belang dat zuigelingen met TSC zo spoedig mogelijk – eventueel al prenataal – gediagnosticeerd worden, om aanvullende diagnostiek en adequate behandeling zo spoedig mogelijk te kunnen starten. Kinderen met TSC worden daarom direct na de diagnose vervolgd met seriële EEGs, met de bedoeling om vroegtijdig te kunnen ingrijpen in het proces van epileptogenese (figuur 2). In eerdere studies is aangetoond dat epileptiforme afwijkingen op het EEG niet alleen voorafgaan aan het ontwikkelen van klinische aanvallen, maar dat deze ook veranderingen in de hersenen reflecteren die een vertraging in ontwikkeling en autisme bij kinderen kunnen veroorzaken.¹⁰ In diermodellenstudies werd reeds aangetoond dat epileptogenese beïnvloed kon worden door het introduceren van een anti-epilepticum vóórdat er klinische aanvallen zijn.¹¹ In een prospectieve observationele open-label studie uit 2011 bij 54 kinderen met TSC, toonden Jozwiak et al aan dat vroegtijdig behandelen van TSC-geassocieerde epilepsie - al vóór het ontstaan van klinisch aanvallen, maar met wel reeds interictale epileptische EEG activiteit- tot een betere uitkomst leidde op de leeftijd van 24 maanden.⁹ De groep kinderen die vroegtijdig behandeld werd, had na 24 maanden minder vaak een verstandelijke beperking; er was sprake van een minder ernstige verstandelijke beperking, een hoger IQ, een hogere mate van aanvalsvrijheid, minder farmacoresistente epilepsie en minder polytherapie.



Figuur 2: Epileptogenese

Behandeling van epilepsie bij TSC

Anti-epileptica (AEDs) zijn de eerste-keus behandeling. De keuze van de AED hangt af van de leeftijd van het kind, aanvalstype en epilepsiesyndroom.¹² Vigabatrine is de eerste keus therapie voor patiënten met TSC. Als behandeling met 2 verschillende anti-epileptica niet leidt tot acceptabel aanvalscntrole, moet epilepsiechirurgie overwogen worden. Dit is echter alleen van toepassing bij patiënten met TSC met focale, stereotype aanvallen en een duidelijke epileptogene zone op het EEG.¹² Alternatieve behandelingen zijn een ketogeen dieet of een nervus vagus stimulator. Ondanks de verschillende therapeutische opties, blijft het percentage therapieresistente epilepsie hoog in de populatie TSC.

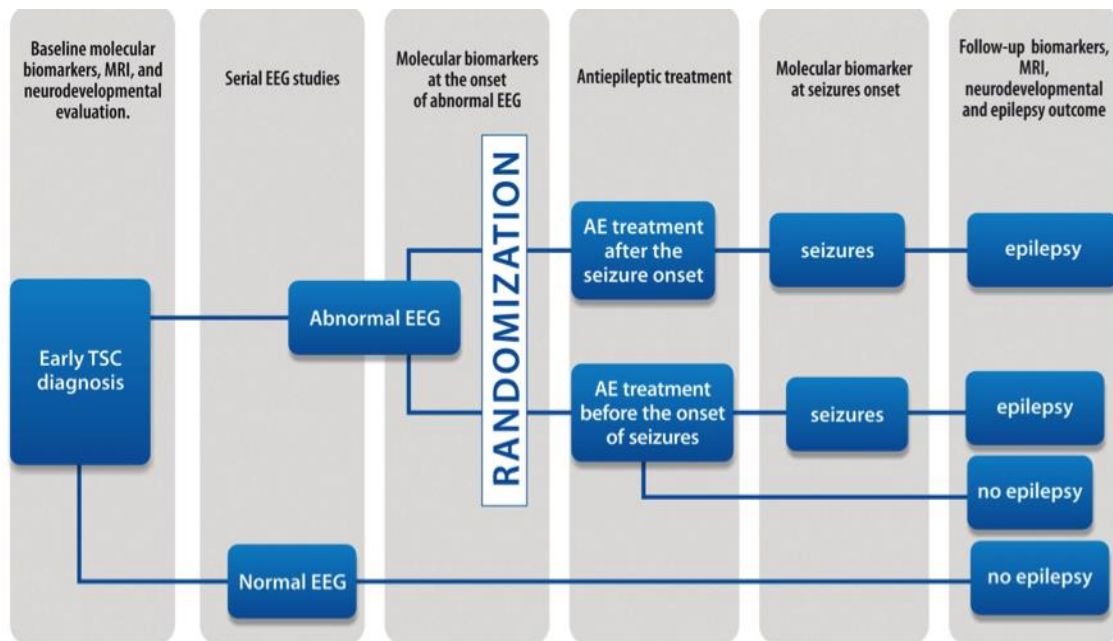
EPISTOP studie

Momenteel is er geen medicijn om de ontwikkeling van epilepsie bij de mens te voorkomen. Naar aanleiding van het artikel van Jozwiak worden kinderen met TSC in sommige ziekenhuizen, waaronder het UMC Utrecht, behandeld met anti-epileptica vanaf het moment dat er epileptiforme afwijkingen op het EEG zichtbaar zijn (dus vóórdat het kind zichtbare aanvallen heeft). Echter, anti-epileptica hebben ook bijwerkingen en daarom wordt nog niet in alle ziekenhuizen gestart met medicijnen voor het begin van zichtbare aanvallen. In de Europese richtlijn van 2012 staat ook dat er op dit moment nog onvoldoende bewijs is om al anti-epileptica te geven voordat er zichtbare aanvallen zijn. Nader onderzoek is nodig om het belang van deze vroege behandeling vast te stellen en dit wordt momenteel gedaan in de “EPISTOP” studie. Het betreft een Europese multi-center studie, met 2 doelen:

1. Het identificeren van klinische en moleculaire biomarkers van epileptogenese in een prospectieve klinische studie bij zuigelingen met TSC;
2. Het effect van vroege behandeling (na het ontstaan van *epileptiforme EEG afwijkingen*) vergelijken met het effect van standaard behandeling (na het ontstaan van *klinische aanvallen*), in een randomized controlled trial.

In totaal zijn er 100 zuigelingen jonger dan 4 maanden, met een definitieve diagnose TSC geïnccludeerd, nog voordat ze klinische aanvallen hadden. De kinderen zijn vervolgd met

seriële EEGs, een MRI aan het begin en eind van de studie, elke 6 maanden een neuropsychologisch onderzoek en frequent bloedonderzoek tijdens de studie (figuur 3). De resultaten van de studie worden in 2019 verwacht.



Figuur 3: stroomschema EPISTOP studie

Literatuur

[terug naar inhoudsopgave](#)

1. O'Callaghan FJ, Shiell AW, Osborne JP, Martyn CN. Prevalence of tuberous sclerosis estimated by capture-recapture analysis. *Lancet*. 1998; 351: 1490.
2. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet*. 2008; 372: 657-668.
3. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science*. 1997; 277: 805-808.
4. Jozwiak J, Jozwiak S, Wlodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis. *Lancet Oncol*. 2008; 9(1): 73-79.
5. Northrup H, Krueger DA. On behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous Sclerosis Complex diagnostic criteria update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol*. 2013; 49: 243-254.
6. Wortmann SB, Reimer A, Creemers JW, Mullaart RA. Prenatal diagnosis of cerebral lesions in Tuberous sclerosis complex (TSC). Case report and review of the literature. *Eur J of Paediatr Neurol*. 2008; 12: 123-126.
7. Fryer AE, Chalmers AH, Osborne JP. The value of investigation for genetic counselling in tuberous sclerosis. *J Med Genet*. 1990; 27: 217-223.
8. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol*. 2015;14(7):733-745. doi:10.1016/S1474-4422(15)00069-1.
9. Jozwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakiela D, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(5):424-431. doi:10.1016/j.ejpn.2011.03.010.
10. Primec ZR, Stare J, Neubauer D. The risk of lower mental outcome in infantile spasms increases after three weeks of hypsarrhythmia duration. *Epilepsia* 2006; 47: 2202-2205.
11. Blumenfeld H, Klein JP, Schridde U, et al. Early treatment suppresses the development of spike-wave epilepsy in a rat model. *Epilepsia* 2008; 49(3): 400-409.
12. Curatolo P, Józwiak S, Nababout R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(6):582-586. doi:10.1016/j.ejpn.2012.05.004.

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Bestuur mededelingen vrijdag 20 april 2018

[terug naar inhoudsopgave](#)

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

De basis van het SEP onderzoek

[terug naar inhoudsopgave](#)

*Linda Flens en Ton Hilgevoord
OLVG, Amsterdam*

Het SEP onderzoek

SEP staat Somatosensory Evoked Potential. Dit is een **stimulus-respons onderzoek**. De **Stimulus** is hierbij een (meestal elektrische) prikkeling van een perifere zenuw. De **Respons** is een elektrische potentiaal welke het gevolg is van de activatie van structuren in het centraal zenuwstelsel.

De stimulus is meestal een elektrische puls welke gegeven wordt ter plaatse van het verloop van een perifere zenuw. Dit kan een puur sensibele zenuw zijn, zoals de n. Suralis aan de enkel, of een gemengd sensibel-motorische zenuw zoals de n. Medianus aan de pols.

De ideale **stimulussterkte** wordt bepaald door verschillende factoren;

- We willen zo goed mogelijk de sensibele vezels stimuleren.
- We willen de stimulus intensiteit zo kunnen kwantificeren dat we bij vergelijking van twee lichaamszijden even hard aan beide kanten kunnen stimuleren.
- We willen geen andere structuren stimuleren zoals bv onderliggende spieren.
- We willen het onderzoek zo min mogelijk vervelend maken voor de patient.

In verschillende situaties kan dit leiden tot verschillende keuzen, bijvoorbeeld:

- SEP van de n. cutaneus femoris lateralis bij een enkelzijdige meralgia paraesthetica; Stimulus sterkte veelvoud van gevoelsdrempel aan de niet aangedane zijde, waarbij nog geen motorische respons wordt opgewekt.
- SEP n. Medianus bij prognose stelling comateuze patiënt na reanimatie; Stimulatie waarbij duidelijke twitch duimmuis als de patiënt nog niet verslapt is. Als patient dan wel verslapt wordt bv 125 % van eerder bepaalde motorische drempel. Overweging is hier dat we vooral adequaat willen stimuleren. Pijn bij patient speelt hier geen rol.

Bij het interpreteren van de respons van de SEP moeten we rekening houden met het feit dat we de impulsgeleiding in **twee opeenvolgende trajecten** onderzoeken.

Het eerste traject is het **perifere zenuwtraject tot aan het ruggemerg**.

Het tweede traject wordt is het **ruggemerg traject tot aan de cerebrale cortex**.

Om een eventuele laesie te kunnen lokaliseren is het handig om meerdere meetpunten tussen start en finish te hebben om de **perifere en centrale geleidingstijden** apart te kunnen beoordelen.

Globaal kunnen de SEPs ook verdeeld worden in twee categorieën;

- Die waarbij je op zoek bent naar een perifeer zenuw probleem.
- Die waarbij je op zoek bent naar een centraal geleidingsprobleem.

Tot de eerste categorie hoort bijvoorbeeld de SEP van de n. cut fem lat bij een verdenking op een meralgia paraesthetica. Om het probleem perifeer te lokaliseren kan deze SEP vergeleken

worden met de SEP bij stimulatie in het dermatoom L3 net boven de knie. Het zenuwwortel en ruggemergtraject is hier hetzelfde als voor de n. cut fem lat SEP.

Tot de tweede categorie hoort de n. medianus SEP bij de postanoxische patiënt. Hier zoeken we vooral naar een laesie in het laatste deel van de centrale geleiding. Om uit te sluiten dat er een perifeer probleem is meten we ook de respons die langskomt op het nivo van de plexus (punt v Erb) en op het nivo van het cervicale ruggemerg in de nek.

De **respons** kunnen we alleen maar detecteren als de activatie van een neuronale structuur leidt tot een **elektrisch potentiaalverschil** dat we kunnen meten met elektroden. De term **potentiaalverschil** geeft hierbij aan dat we nooit kunnen meten op 1 punt. We meten altijd tussen twee punten. Meestal gaat men er hierbij van uit dat er 1 **actieve elektrode** is met een tweede elektrisch neutrale elektrode. Maar dit is niet altijd helemaal correct. De **referentie elektrode** is vaak mede van invloed op het resultaat.

Bij de gemeten responsies moet onderscheid gemaakt worden tussen twee typen:

- De **Near-field potentiaal**. Hierbij bevindt de afleid elektrode zich vlakbij de actieve neuronale structuur. Een voorbeeld hiervan is de sensibele compound nerve actiepotentiaal. De elektrode moet hierbij direct over de zenuw, bv. de n. suralis geplaatst worden. Als je de elektrode een cm naast de zenuw plaatst zie je niets.
- De **Far-field potentiaal**. Hierbij bevindt de actieve elektrode zich op enige afstand van de actieve neuronale structuur. Door de activatie ontstaat hier een **elektrische dipool**. Deze dipool veroorzaakt een **uitwendig elektrisch veld** dat ook op een afstand tot een elektrisch potentiaal verschil leidt. Hierdoor kunnen we bijvoorbeeld bovenop de schedel de activatie van de thalamus detecteren, bij de medianus SEP in de N18 component. Ook de perifere Erb potentiaal is een Far-field potentiaal.

De Near en Far-field potential zullen tijdens de nascholing uitgelegd worden aan de hand van het “leading-trailing dipole” model.

De cerebrale respons die het gevolg is van de perifere prikkel is heel klein. Normaal zou deze respons niet te zien zijn binnen de normale EEG achtergrond activiteit. Dit kunnen we verbeteren door **middeling** (=Averaging). De stimulus wordt hierbij herhaald gegeven. De amplitude van het EEG signaal wordt bepaald op een opeenvolgend aantal tijdstippen (samples) binnen het post-stimulus tijdsinterval. Bij elke opeenvolgende stimulus wordt de amplitude voor elk tijdstip opgeteld bij de amplitude die hier gemeten werd na de vorige stimuli. Deze amplitude is de **Som van SEP respons + Achtergrond activiteit**.

De **SEP respons** treedt op op een vast moment na de stimulus, deze is “**time-locked**”. De SEP componenten in het totale signaal zullen bij het middelen steeds bij elkaar **optellen**. De **achtergrondactiviteit** heeft geen relatie met de stimulus. Op elk tijdstip is de waarde hiervan idealiter te beschouwen als **stochastische ruis**. Dat wil zeggen dat de mogelijke waarden een **waarschijnlijkheidsverdeling** hebben die lijkt op een statistische normale verdeling. De range waartussen de amplituden zich kunnen bevinden is te beschrijven door het **gemiddelde** en de **Standaarddeviatie**. In 95 % van de metingen zal de achtergrond activiteit een waarde hebben tussen het gemiddelde +/- (2 x de standaarddeviatie). De waarde kan bij de opeenvolgende middelingen de ene keer elektrisch positief, en een andere keer negatief zijn. Het gemiddelde van de achtergrondactiviteit beschouwd als stochastische ruis is per definitie nul. Als ik eindeloos door zou kunnen stimuleren zou bij het middelen van opeenvolgende sweeps de **achtergrondactiviteit uitmiddelen** tot nul.

Het ideale totale resultaat is dat ik door middelen de time-locked respons steeds bij elkaar optel terwijl de achtergrondruis verdwijnt. Ik hou dus alleen de SEP respons over.

In de praktijk kan ik niet eindeloos middelen. Dit zorgt er voor dat het **gemiddelde van de achtergrondruis** ook een normaalverdeling heeft. De range die dit gemiddelde kan hebben (Dus hoeveel het gemiddelde kan afwijken van de ideale nul) wordt gegeven door de **Standaard Error**. In 95 % van de gevallen zal de gemiddelde achtergrond ruis een waarde hebben van +/- 2 maal de Standaard Error. Hoe vaker ik middel, hoe kleiner de standaard error. Het resulterende gemiddelde achtergrondruis nivo wordt gegeven door $SE = SD / \sqrt{n}$. Waarbij SD staat voor de standaard deviatie van de signaal amplitude en n voor het aantal middelingen. Het wortelteken geeft aan dat ik voor het bereiken van een **twee keer zo laag gemiddeld ruisnivo, vier keer zo vaak middelen** moet.

Er zijn nog een aantal praktische zaken waar men rekening mee moet houden bij het middelen van de SEP respons.

Verschijselen die time-locked zijn met de stimulus worden uitvergroot in de gemiddelde respons. Dat wil niet altijd zeggen dat die verschijnselen het gevolg zijn van de stimulus. Een voorbeeld is de 50 Hz storing die kan optreden wanneer een stimulusfrequentie wordt gebruikt die een veelvoud is van de 50 Hz frequentie.

Bij het nut van veel middelingen gaat men er van uit dat het ruisnivo constant is tijdens de gehele sessie. In de praktijk is dit niet zo. Bijvoorbeeld bij de patient die toenemend gaat zweten of onrustig wordt tijdens het onderzoek. De signaal ruis-verhouding zal dan niet beter, maar slechter worden door vaker middelen. Hierdoor is er in de praktijk vaak een grens aan het aantal middelingen dat zinvol is.

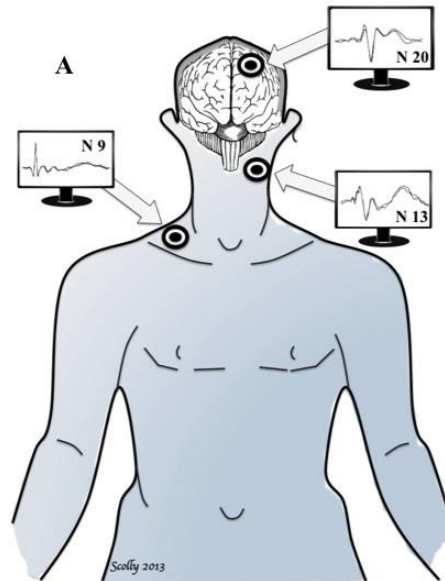
SSEP n. medianus op de ICU (na reanimatie)

Indicaties

Doel: Het stellen van een prognose bij patiënten na reanimatie.

Indicatie: Op ICU vanaf 24 uur na reanimatie, bij normale lichaamstemperatuur (>35graden Celsius).

Anatomie en fysiologie



Elektrode plaatsing en afleidingen

- Punt van Erb beiderzijds
- Cervicaal (2cm onder het inion)
- C3' en C4' 2 cm achter C3 en C4
- Fz (referentie)

Afleidingen bij stimuleren rechts:

Erb rechts -Fz
Cerv 2 -Fz
C3' -Fz
C4' -Fz
C4' - C3'

Afleidingen bij stimuleren links:

Erb links -Fz
Cerv 2 -Fz
C4' -Fz
C3' -Fz
C4' - C4'

Stimulatie

- Stimulatie elektroden plaatsen op de n. medianus ter hoogte van de pols.
- Kathode naar proximaal
- Stimulatie sterkte opdraaien tot een duidelijke twitch aanwezig is.
- Markeer de stimulatie punten van de n. medianus beiderzijds.
- Indien onderzoek door 1 laborant wordt uitgevoerd; bevestig de stimulator op de juiste plek.

Aandachtspunten techniek

- Zorg voor een zo laag mogelijk ruisniveau; <25uV.
- Dit is te bereiken door:
 - Weerstand <4kOhm bij de afleid elektroden
 - Gebruik voldoende middelingen (zo nodig meer dan 1000)
 - Zoveel mogelijk niet-essentieel apparaat in de buurt van de patient uit laten zetten.
 - Laat een spierverslapper toedienen indien de aanwezige spieractiviteit het signaal verstoort. (altijd in overleg met een intensivist en onder sedatie)

Aandachtspunten patiënt

Houdt rekening met de volgende patiëntgebonden zaken:

Sedatie

Polyneuropathie

Hoge dwarslaesie/ locked-in syndroom

Hoe het signaal te interpreteren

Bij het bekijken van de SSEP let je vooral op aanwezigheid van de N20. Een afwezige N20 is, mits de registratie technisch goed is uitgevoerd en betrouwbaar te interpreteren, een goede voorspeller van een slechte uitkomst. Dit betekent overlijden of vegetatieve toestand.

Let op: de aanwezigheid van de N20 betekent niet per definitie een goede prognose.

- N9: Ontstaat bij de overgang van de voortgeleidende zenuwpotential van de arm naar de romp.
Afleiding: Erb-Fz
- N13: ontstaat in het cervicale myelum en reflecteert vermoedelijk activiteit in de grijze stof, opgewekt door axoncollateralen. Let op: bij een hoogcervicale dwarslaesie kan de N13 nog wel aanwezig zijn; bij wortelletsel C6-C7 is de N13 afwezig.
Afleiding: Cervicaal 2-Fz
- P14: wordt waarschijnlijk gegenereerd in de nucleus cuneatus of de lemniscus medialis; caudaal in de hersenstam. Afwezig bij een hoogcervicale dwarslaesie maar aanwezig bij afwijkingen ter hoogte van de pons.
Afleiding: C3'/ C4'- Fz

- N18: wordt vermoedelijk caudaal van de thalamus gegenereerd. Is van alle schedelelektroden afleidbaar. Is goed herkenbaar als het oor of mastoid als referentie wordt gebruikt. Minder goed herkenbaar als een schedelelektrode wordt gebruikt.
- N20: wordt in de sensorische schors gegenereerd. De N20 wordt over de retroparietale gebieden gevolgd door een positieve deflectie; de P25. Frontaal ontstaat de P22 gevolgd door de N30, veroorzaakt door activiteit van de supplementaire motorische- en premotorische cortex.
De N20 en de P22 zijn onafhankelijke dipolen en kunnen geïsoleerd gespaard blijven bij focale corticale letsels.
Afleiding: C3 of CP4'-Fz

Literatuur

[terug naar inhoudsopgave](#)

1. Protocol SSEP op de ICU na reanimatie van OLVG Amsterdam
2. Richtlijn Post-Anoxisch coma
3. 2011, Richtlijnwerkgroep post-anoxisch coma
4. Nederlandse vereniging voor neurologie
5. Nederlandse vereniging voor Intensive care
6. Mw. Dr. J. Horn, Mw. Dr. Zandbergen, *Prognose van postanoxisch coma; nieuwe richtlijn*, Tijdschrift voor neurologie&neurochirurgie vol113-nr6-december 2012.

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

EEG bij encephalopathie

[terug naar inhoudsopgave](#)

Dr. E.C.W. van Straaten
VU Medisch Centrum - Amsterdam

Inleiding

Encefalopathie (letterlijk: ziekte van de hersenen) kan in principe duiden op elke hersenziekte, maar meestal wordt hiermee de groep hersenziekten bedoeld die de hersenen diffuus aantasten, al dan niet reversibel, en in deze laatste betekenis zal encefalopathie hier verder gebruikt worden.

Elektro-encefalografie (EEG) is een sensitief en betrouwbaar diagnostisch en prognostisch hulpmiddel om met name diffuse cerebrale dysfunctie vast te stellen en te volgen. De mate van EEG afwijkingen reflecteert vaak de mate van encefalopathie. De meeste EEG afwijkingen zijn niet specifiek voor een bepaalde oorzaak van encefalopathie, maar daarop zijn enkele uitzonderingen. De gebruikelijke EEG afwijkingen bij encefalopathie, enkele oorzaken van encefalopathie met opvallende EEG bevindingen en diverse vormen van encefalitis worden hier beschreven.

Veelvoorkomende specifieke EEG patronen

De minst ernstige EEG afwijking in dit kader is **vertraging van het posterieur dominante ritme**. Hiervan wordt doorgaans gesproken als het ritme over de achterste schedelhelft minder dan 8 Hz bedraagt (bij volwassenen), of (indien bekend) meer dan 1 Hz lager dan voor de patiënt gebruikelijk. Deze maat is zeer sensitief voor een diffuse encefalopathie van geringe of matige ernst waarbij als vuistregel geldt: hoe ernstiger de vertraging, hoe ernstiger de encefalopathie. Oorzaken kunnen zijn: metabole of endocriene ontregeling, anoxische schade, nutritionele deficiënties, infectieuze en inflammatoire encefalopathieën, hypertensieve crises en neurodegeneratieve ziekten.

Als de vertraging van het ritme in waak zich uitbreidt naar meer anterior gelegen gebieden is er sprake van diffuse vertraging. Deze kan intermitterend of continue zijn. De **intermitterende diffuse vertraging** is, net als vertraging van het posterieur dominante ritme, niet specifiek maar indicatief voor een milde of matige encefalopathie. Alhoewel de naam doet vermoeden dat het om een focaal verschijnsel gaat, is frontale intermitterende ritmische delta activiteit (FIRDA) indicatief voor een diffuse encefalopathie en wordt daarom in recente literatuur ook wel intermittent generalized rhythmic delta activity (GRDA) with frontal predominance genoemd (Sutter 2015). Deze ritmische activiteit heeft een opvallende vorm met een steil opgaand eerste deel en een minder steil afgaand tweede deel en is bij een encefalopathie meestal frontaal het meest uitgesproken maar hoeft zich daartoe niet te beperken (Figuur 1). Daarnaast kan FIRDA wisselend links of rechts meer prominent zijn. De etiologie is grotendeels onbekend maar wordt beschreven als gevolg van falende thalamocorticale functionele connectiviteit. Bij kinderen onder 10 jaar is intermitterende ritmische trage activiteit geassocieerd met absence epilepsie, is vooral occipitaal gelokaliseerd en heet dan ook OIRDA. Opvallend genoeg is temporale ritmische delta (TIRDA) niet met

encefalopathie geassocieerd maar wel met mesiaal temporale epilepsie, en om onduidelijke redenen bestaan CIRDA en PIRDA niet. **Continue diffuse vertraging** is vaak polymorf en niet-reactief op pijnlijke stimuli. Het ontstaan wordt toegeschreven aan de-afferentie van corticale gebieden door (functionele of structurele) onderbreking van witte stofbanen en de ernst hangt weer vaak samen met de ernst van de onderliggende encefalopathie.

Een ander patroon dat bij encefalopathie op het EEG gevonden kan worden betreft de periodieke ontladingen. Dit zijn stereotype ontladingen die met regelmatige, of bijna regelmatige, tussenposen optreden. De lengte van deze intervallen kan variëren en kan ook een aanwijzing zijn voor de onderliggende ziekte. Zo wordt een interval rond een tot twee seconden vaak gezien bij ontladingen bij de ziekte van Creutzfeldt-Jakob en intervallen die nog langer zijn komen voor bij subacute scleroserende panencefalitis (SSPE, zie onder). Een EEG met gegeneraliseerde periodieke ontladingen (generalized periodic discharges, **GPD**'s) is geassocieerd met een acute of subacute, meestal ernstige, encefalopathie. De gelateraliseerde periodieke ontladingen (lateralized periodic discharges, **LPD**'s) duiden op 1) een acute of subacute, ernstige, focale, vaak destructieve afwijking zoals een hersenbloeding, herpes simplex encefalitis haard of snelgroeiende hersentumor of 2) een bron van epileptische activiteit die niet noodzakelijkerwijs ook een structurele afwijking is. **Trifasische golven** zijn (semi)periodieke grafo-elementen die bestaan uit drie fasen (Figuur 2). In typische gevallen komen ze bij volwassenen één tot twee keer per seconde voor, zijn ze bilateraal synchroon en is er een topografische distributie met een verloop in amplitude en fase van frontaal naar occipitaal. De trifasische golven zijn vaak geassocieerd met (milde tot matige) hepatische encefalopathie, maar ook andere metabole oorzaken kunnen deze verschijnselen op het EEG geven. Ze zijn vaak indicatief voor een milde tot matige verandering van het bewustzijn en niet meer aanwezig in het EEG van comateuze patiënten. Een andere subgroep van periodieke patronen is **burst-suppressie** (Figuur 3) waarbij complexen van activiteit (die kunnen bestaan uit niet-specifieke golven van verschillende vorm, frequentie en amplitude met daarnaast vaak ook pieken of piekgolfcomplexen) worden afgewisseld met perioden van suppressie. Dit EEG patroon is geassocieerd met ernstige encefalopathie en coma en is het patroon dat in het geval van een progressieve neurologische ziekte direct voorafgaat aan een iso-elektrisch EEG (Ebersole 2003).

Er is overigens geen consensus over de classificatie van EEG veranderingen bij encefalopathie. Als handreiking tonen we in tabel 1 een relatief eenvoudige indeling, oorspronkelijk gebruikt voor classificatie van hepatische encefalopathie maar ook bruikbaar bij andere oorzaken van encefalopathie (Kaplan 2004).

Tabel 1.

Classificatie van EEG veranderingen bij encefalopathie (Amodio 1999)

0: normal EEG	Well-structured EEG with stable and symmetrical posterior basic rhythm > 8 Hz and < 13 Hz dominant in the posterior regions. Such activity has medium amplitude (30–50 µV) and is reactive to eye opening. No slow activities or irritative signs are present.
1: normal-limit EEG	Unstable or suppressed alpha rhythm frequently replaced by high prevalence of diffuse beta rhythm.
2: mild signs of encephalopathy	Low frequency alpha rhythm (< 8 Hz) disturbed by random waves in the theta range over both hemispheres.
3: distinctive features of encephalopathy	Background activity in the theta range, diffuse over both hemispheres. Random appearance of high waves in the delta range.
4: signs of severe encephalopathy	Severe disorganization of EEG activity without any normal elements. Diffuse asynchronous theta and delta waves over both hemispheres with or without triphasic waves.

Metabole encefalopathie

Deze encefalopathie (en die met een toxische oorzaak, zie verder) wordt klinisch gekenmerkt door fluctuaties in het bewustzijn, cognitie en aandacht, en verstoring van het dag-nacht ritme en ook wel aangeduid met delier. De bijbehorende EEG veranderingen kunnen variëren van vertraging van het achtergrondpatroon tot ernstige diffuse vertraging (Faigle 2013). De EEG afwijkingen normaliseren met het normaliseren van de kliniek indien de onderliggende ontregeling wordt gecorrigeerd. Vooral **hepatische encefalopathie** van matige ernst lijkt naast vertraging ook vaak trifasische golven te kunnen genereren (zie ook hierboven). Bij patiënten die een levertransplantatie hebben ondergaan is gevonden dat het posterieur dominante ritme sneller werd. Opmerkelijk genoeg komen trifasische golven vrijwel niet voor bij kinderen, zelfs niet bij ernstige encefalopathie ten gevolge van leverfalen. Metabole ontregeling door (met name acuut) **nierfalen** kan met de specifieke EEG afwijkingen gepaard gaan, maar hierbij komen, vaker dan bij andere oorzaken van metabole encefalopathie, ook nog wel eens epileptische aanvallen voor (tot ruim 30 % van de patiënten) en fotoparoxysmale en fotomyoclonische reacties op lichtflitsprikkeling. Klinisch kunnen er myoclonieën, asterixis en gegeneraliseerde epileptische aanvallen voorkomen naast de verandering van het bewustzijn. EEG veranderingen in het kader van het dialyse disequilibrium syndroom en ‘dialyse dementie’ komen door verbeterde dialyse technieken nauwelijks meer voor. Elektrolytstoornissen (bijvoorbeeld hypo- en hyperglycemie, -natriëmie, en -kaliëmie), met name als deze snel ontstaan, geven specifieke EEG afwijkingen, met name diffuse vertraging. Voor een uitgebreid overzicht van de EEG bevindingen bij verschillende endocriene aandoeningen en elektrolytstoornissen zie Faigle et al. 2013.

Encefalopathie door intoxicatie

Er is uitgebreide literatuur over EEG effecten van diverse medicatie (zoals anti-epileptica, anti-psychotica en anesthetica), zowel bij normale als bij te hoge dosering, waarbij symmetrische diffuse en intermitterende vertraging het meest voorkomen en sterk individueel bepaald zijn. Echter, ook ernstiger EEG patronen zijn beschreven bij medicatie intoxicaties zoals alfa coma, spindle coma, burst-suppressie of isoelektrisch EEG. Asymmetrische of focale afwijkingen doen het vermoeden op een andere oorzaak rijzen. **Barbituraten en**

benzodiazepinen kunnen juist een toename van snellere (met name bèta) activiteit geven en diverse andere stoffen, waaronder baclofen, lithium en levodopa, zijn geassocieerd met bilateraal synchrone (semi)periodieke pieken, scherpe golven of trifasische golven. Medicatie kan ook pre-existente epileptiforme afwijkingen beïnvloeden. Meestal is hiervan een afname beschreven, maar ook toename komt voor: met name het antipsychoticum **clozapine** is berucht om zijn vermogen piekgolfcomplexen en epileptische aanvalsactiviteit te genereren.

Postanoxische encefalopathie

Voor het EEG bij postanoxische encefalopathie als indicator voor mate van herstel verwijzen we naar de syllabus van de KNF dagen 2016 (Hofmeier et al.). Ook bij deze oorzaak van encefalopathie geldt dat er een groot aantal specifieke EEG afwijkingen kan voorkomen, zoals diffuse vertraging, burst-suppressie, GPD's, aanvalsactiviteit en laaggevolteerd EEG. Met toenemende mogelijkheden voor neuromonitoring op de IC neemt ook de kennis toe over de voorkomende EEG patronen en de veranderingen daarin, met name in de eerste uren en dagen na reanimatie, al dan niet door verandering van medicatie. Figuur 4 toont het EEG van een patiënt met postanoxische encefalopathie op verschillende tijdstippen. Het EEG verandert van vrijwel vlak tot diffuus vertraagd. Bij patiënten na reanimatie is het de uitdaging om al in een vroege fase te kunnen aangeven of doorbehandelen zinvol is of niet aan de hand van het verwachte herstel. Het EEG kan in de eerste 24 uur hierbij behulpzaam zijn terwijl door sedatie klinische beoordeling nog niet goed mogelijk is. Sommige EEG patronen hebben een onduidelijke prognostische betekenis (burst-suppressie met variabele bursts, GPD's en elektrografische status epilepticus) maar enkele andere patronen zijn wel in de eerste 12-24 uur aan de klinische uitkomst gerelateerd, ondanks bijkomende potentieel versturende factoren zoals sedatie: laaggevolteerd of burst-suppressie met identieke bursts na 24 uur na reanimatie met een slechte prognose en een continue patroon binnen 12 uur na reanimatie met een gunstige uitkomst (Tjepkema-Cloostermans 2015).

Een oorzaak van degeneratieve encefalopathie: de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD)

CJD is een prionziekte die zich manifesteert als een degeneratieve hersenziekte met een snel progressieve dementie waarbij ook psychiatrische, visuele en/of cerebellaire verschijnselen, myoclonieën en akinetisch mutisme kunnen voorkomen. Alhoewel het EEG in de beginstadia normaal kan zijn, of met een licht vertraagd achtergrondpatroon, komen er bij de zogenaamde sporadische CJD later in het ziektebeloop vaak **periodieke ontladingen** voor in de vorm van scherpe golven die dienen als een ondersteunend diagnostisch kenmerk (Figuur 5). Deze ontladingen worden namelijk niet gezien bij dementie door een andere oorzaak. Ze kunnen asymmetrisch zijn en komen meestal rond 1-2 per seconde voor (Yung 2010). Myoclonieën gaan soms, maar niet altijd, een-op-een gepaard met de ontladingen hetgeen suggereert dat de myoclonieën zowel van corticale als subcorticale origine kunnen zijn.

Infectieuze encefalitis

Herpes Simplex Virus encefalitis

Het klinisch beeld van de Herpes Simplex Encefalitis (HSE) is doorgaans een limbische encefalitis. Herpes Simplex Virus (HSV) type 1 is de meest voorkomende verwekker van een encefalitis in Nederland. HSV type 2 kan bij neonaten een encefalitis veroorzaken, maar

veroorzaakt op oudere leeftijd het klinisch beeld van een meningitis. Over de waarde van het EEG bij patiënten die worden verdacht van HSE werden vanaf de jaren 70 meerdere studies gepubliceerd. Naast specifieke EEG kenmerken als (multi)focale en gegeneraliseerde trage activiteit werden periodieke ontladingen met temporaal maximum (bilateraal: BIPD, of gelateraliseerd: LPD) beschreven als specifiek EEG kenmerk van de HSV type 1 encefalitis. Ook bij een HSV type 2 encefalitis zijn deze periodieke ontladingen beschreven. De periodieke complexen worden gezien tussen dag 2 en 15 van de ziekte (Upton 1970). Aanvankelijk werd beschreven dat deze EEG kenmerken aanwezig kunnen zijn voordat afwijkingen bij beeldvormende onderzoeken zichtbaar worden. Of dit met de huidige beeldvormende technieken nog steeds het geval is, is niet goed onderzocht. De sensitiviteit en specificiteit van de periodieke complexen bij patiënten met een HSE verschillen sterk per studie. Een recente retrospectieve studie toont een vrij lage sensitiviteit van 25% (Sutter 2015). Een verklaring hiervoor kan zijn dat deze studie alleen de EEG's onderzocht die in de eerste ziekteweek werden verricht. De specificiteit in deze studie is 50%, maar wordt waarschijnlijk hoger in combinatie met een sterke klinische verdenking. Het is bekend dat in de eerste 24-48 uur de HSV PCR vals-negatief kan zijn. Het EEG kan in deze situatie van toegevoegde waarde zijn voor de beslissing om door te behandelen ondanks een negatieve PCR.

Subacute scleroserende panencefalitis (SSPE)

SSPE is een late complicatie van een mazeleninfectie door activatie van gemuteerd virus dat na de initiële infectie slapend aanwezig is gebleven. Sinds mazelen zijn opgenomen in het landelijke vaccinatieprogramma komen deze virus infectie en SSPE nog zelden voor. Overigens kunnen ook gevaccineerde personen SSPE ontwikkelen, maar dat is dan nog weer 16 keer zeldzamer. De reden van bespreking hier is het typische EEG beeld in diverse stadia van de ziekte, waardoor men eerder aan de diagnose kan denken vooral in gebieden met een lage vaccinatiegraad. SSPE leidt bij een kind of jong volwassene in de beginfase tot progressieve persoonlijkheidsveranderingen, cognitieve achteruitgang, zich vaak uitend in verslechterende schoolprestaties, en gedragsstoornissen (Gadoth 2012). Ook visuele agnosie of gestoorde visus kunnen aanwezig zijn, met name bij begin op iets oudere leeftijd. Het EEG is in de beginfase meestal normaal of met lichte diffuse vertraging. Deze fase 1 gaat na enkele weken tot maanden geleidelijk over in fase 2 met (semi)periodieke axiale myoclonieën en fase 3 met rigiditeit en veranderingen van het bewustzijn. De diagnose berust op het aantonen van verhoogde titers antilichamen tegen het mazelenvirus maar ook het EEG heeft een zeer kenmerkend patroon met zogenaamde **Radermecker complexen** bij een diffuus steeds trager en steeds lager gevolteerd achtergrondpatroon in de fasen 2 en 3: gegeneraliseerde bilateraal synchrone ontladingen met piekgolfcomplexen of langzame golfcomplexen die periodiek optreden met een interval langer dan 2 seconden (Figuur 6). Deze complexen zijn vaak een-op-een gerelateerd met de myoclonieën en ze kunnen unilateraal beginnen. Uiteindelijk komen ze voor bij 98% van de patiënten. Focale en secundair gegeneraliseerde tonisch clonische epileptische aanvallen zijn niet zeldzaam (15 % van de gevallen) waarbij anticonvulsieve therapie vaak niet afdoende werkt (Gadoth 2012). De laatste fase (4) wordt gekenmerkt door een persisterend verlaagd bewustzijn, akinetisch mutisme en autonome stoornissen met zweten en koorts. De myoclonieën en ook de periodieke ontladingen op het EEG verdwijnen en diffuse polymorfe delta activiteit van steeds lagere amplitude blijft over tot uiteindelijk het EEG bijna iso-elektrisch wordt. Er is geen curatieve therapie en de ziekte is over het algemeen fataal binnen 1 – 3 jaar maar er zijn ook meer fulminant verlopende casus beschreven.

Literatuur

[terug naar inhoudsopgave](#)

1. Amodio P, Marchetti P, Del Piccolo F et al. Spectral versus visual EEG analysis in mild hepatic encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110(8):1334-44.
2. Ebersole & Padley (editors). *Current Practice of Clinical Electroencephalography*. Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, Philadelphia, USA.
3. Faigle R, Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalography of encephalopathy in patients with endocrine and metabolic disorders. *J Clin Neurophysiol* 2013;30(5):505-16.
4. Gadoth N. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) the story of a vanishing disease. *Brain Dev* 2012;34(9):705-11.
5. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol*. 2004;21(5):307-18.
6. Sutter R, Kaplan PW, Cervenka MC et al. Electroencephalography for diagnosis and prognosis of acute encephalitis. *Clinical Neurophysiology* 2015;126:1524-31.
7. Sutter R, Kaplan PW, Valença M, De Marchis GM. EEG for Diagnosis and Prognosis of Acute Nonhypoxic Encephalopathy: History and Current Evidence. *J Clin Neurophysiol* 2015;32(6):456-64.
8. Tjepkema-Cloostermans MC, Hofmeijer J, Trof RJ et al. Electroencephalogram predicts outcome in patients with postanoxic coma during mild therapeutic hypothermia. *Crit Care Med* 2015;43(1):159-67.
9. Upton A, Gumpert J. Electroencephalography in diagnosis of Herpes-Simplex encephalitis. *Lancet* 1970;1:650-2.
10. Yung B, Moeller JJ, Bitar M, Chong D. Teaching NeuroImages: hemispheric-onset Creutzfeldt-Jakob disease with concordant MRI and EEG findings. *Neurology* 2010;75(16):e66.

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Filtering en analyse van het EEG

[terug naar inhoudsopgave](#)

Geertjan. Huiskamp
UMC - Utrecht

Filtering

Biologische (elektrische) signalen bevatten altijd een mengsel van componenten die met de fysiologie te maken hebben, en ongewenste componenten, ruis, die met de meetmethode, apparatuur of omgeving te maken hebben. Ook de componenten die een fysiologische achtergrond hebben kunnen bestaan uit componenten waarin we geïnteresseerd zijn, zoals bijvoorbeeld het EEG, en componenten waar we last van hebben, artefacten, bijvoorbeeld de bijdragen van hart en spieren aan het signaal. Uiteindelijk willen we ons vaak ook binnen de componenten van EEG speciaal richten op een van de aspecten, bijvoorbeeld het alfa ritme.

Om al die verschillende componenten van elkaar te kunnen scheiden kunnen we gebruik maken van filters. De werking van filters is gebaseerd op de eigenschap dat verschillende componenten van een signaal vaak gekarakteriseerd kunnen worden door verschillende frequenties. Ruis door fluctuaties in temperatuur en contact van een elektrode met de huid is bijvoorbeeld laagfrequent, veel kleiner dan 1 Hz. Van de andere kant is ruis door storing van buiten en imperfectie van de versterker juist vaak hoogfrequent, hoger dan de typische frequenties waar we in geïnteresseerd zijn. En soms is ruis juist midden in de range van de frequenties waarin we geïnteresseerd zijn, maar juist met een heel specifieke waarde, zoals de 50 Hz storing van de netspanning.

Aan het kiezen van een geschikt filter moet daarom eigenlijk altijd het bepalen van het spectrum van het signaal voorafgaan. De universele methode om een spectrum te bepalen is de zogenaamde Fourier analyse. Met Fourier analyse wordt het signaal systematisch ontbonden in de verschillende frequentiecomponenten, met ieder hun specifieke grootte ('power') en bijbehorende fase. Het mooie van Fourier analyse is dat wanneer alle componenten en fases gegeven zijn, ook weer een tijdsignaal kan worden samengesteld. Zo'n ontbinding geeft ook het best inzicht in de werking van filters.

We zullen een aantal filters bespreken: (hoog- en laagdoorlaat) hardware- en software filters, en hun eigenschappen: kantelfrequentie, steilheid en faseverschuiving. De *kantelfrequentie* is de belangrijkste eigenschap: die bepaalt bij welke frequentie het filter werkt: bij een hoogdoorlaat (HP, high pass) filter is dat de waarde waarboven frequenties in het signaal worden doorgelaten, bij een laagdoorlaatfilter (LP, low pass) de waarde waarboven ze juist worden onderdrukt. De tweede eigenschap is de *steilheid*: die bepaalt bij welke frequentie het effect van het filter al merkbaar is. Bij een steil filter is dat nauwelijks lager (HP) dan de kantelfrequentie (nauwelijks hoger bij LP). Is een filter minder steil dan is het effect ervan (bij HP) al eerder, dus bij een lagere frequentie, merkbaar (resp. nog merkbaar bij hogere, LP).

Het lijkt of een steil filter altijd beter is, maar steilheid komt ook met een prijs: een steil filter kan een delay, of *faseverschuiving*, van het signaal veroorzaken die per frequentie anders kan zijn. Het gevolg is dat het doorgelaten signaal enigzins vervormd wordt. In hardware filters is dat vrijwel altijd het geval. In digitaal EEG (software filter) hoeft dat niet altijd zo te zijn, maar daar moet bij een steil filter de PC meer rekenkracht hebben om het signaal, al bladerend door het EEG, zonder haperingen te kunnen filteren.

Hardware filters

Hardware filters bestaan uit electronica die in de EEG versterker zit ingebouwd. Meestal gaat het om een hoogdoorlaatfilter (bijvoorbeeld kantelfrequentie 0.1 Hz), dat er voor zorgt dat elektroden-offset potential- en temperatuurschommelingen niet doorgegeven worden aan de versterker. Ook is er bij digitaal EEG altijd sprake van een laagdoorlaatfilter waarvan de instelling afhankelijk is van de samplefrequentie, het zogenaamde anti-alias filter. Dat zorgt ervoor dat stoorsignalen met hoge frequentie niet als laagfrequente artefacten in het gesampelde EEG terecht komen. Bij een samplefrequentie van 512 Hz is de kantelfrequentie van het anti-alias filter typisch 128 Hz (pakweg 1/4 van de sample frequentie). Omdat hardware filters al in de versterker zijn uitgevoerd zijn ze achteraf ook niet meer uit te schakelen als de EEG data eenmaal is geregistreerd. Zoals gezegd, hardware filter geven in principe altijd een faseverschuiving, dus vervorming.

Software filters

Software filters zijn berekeningen op het digitaal opgeslagen signaal die het effect van een hardware filter nabootsen. Het voornaamste voordeel van software filters is dat ze werken op het in ruwe vorm opgeslagen EEG en in- en uitgeschakeld kunnen worden. Zo kunnen achteraf verschillende filtersettings worden bekeken. Omdat met computerberekeningen veel meer mogelijk is dan met electronica, zijn software filters ook veelzijdiger dan hardware filters. Het is bijvoorbeeld mogelijk om filters te construeren die voor iedere frequentie een faseverschuiving hebben zodanig dat het signaal niet vervormd wordt (lineaire fase response). Dergelijke filters vereisen wel veel rekenkracht. Een voorbeeld daarvan is het zogenaamde FIR (Finite Impulse Response) filter. Meer simpele, en minder rekenkracht kostende filters zijn IIR (Infinite Impulse Response) filters.

Analyse op basis van filtering

Door een bepaald filter (of een combinatie van filters) toe te passen kan ingezoomd worden op een specifieke component van een signaal. Een combinatie van een HP filter met kantelfrequentie net onder de frequentie van het alfa ritme en een LP filter net daar boven zorgt ervoor dat alfa activiteit wordt geaccentueerd. Zo'n gecombineerd filter heet een bandpass filter, omdat alleen een bepaalde frequentieband (in dit geval bijvoorbeeld 8 - 12 Hz) wordt doorgelaten. Een filter met een tegenovergestelde werking, een band-stop filter, ook wel 'notch' filter, bestaat ook. Zo'n filter onderdrukt juist frequenties binnen een bepaalde band. Een voorbeeld hiervan is het 50 Hz filter (eigenlijk dus, bijvoorbeeld, een 49,9 Hz - 50,1 Hz bandstopfilter) dat de storing door de netfrequentie onderdrukt.

Door een EEG signaal in meerdere banden te filteren, bijvoorbeeld door het te beschouwen in zowel een lage frequentieband (delta, theta) en een hogere (alfa, beta) kunnen veranderingen

van de toestand van het brein gedetecteerd worden. Op basis van de output van beide bandpass filters in de loop van de tijd, bijvoorbeeld de verhouding tussen de power in de lage band en die van de hoge band, kan een trend berekend worden die aangeeft of plotseling een grote verandering optreedt. Een toepassing daarvan is bijvoorbeeld het berekenen van een dergelijke trend tijdens monitoring bij carotis chirurgie. Een ander voorbeeld is aanvalsdetectie in EEG gemeten met geïmplanteerde elektroden bij epilepsiepatiënten.

Een nieuwe ontwikkeling, die begonnen is bij de registratie van EEG bij epilepsiepatiënten, zijn de hoogfrequente oscillaties (HFO's) in het EEG. Dat zijn kortdurende oscillaties van frequenties tussen 80 en 500 Hz met een typische signaalvorm. Om dergelijke oscillaties goed, en zonder vervorming, te kunnen waarnemen is een FIR HP filter (zoals hierboven beschreven) onmisbaar. Vanzelfsprekend moet de sample frequentie, en het bijbehorende anti-alias LP filter, bij de registratie van het EEG voldoende hoog (2000 Hz) zijn,

Ruimte voor aantekeningen

[terug naar inhoudsopgave](#)

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Vraag

[terug naar inhoudsopgave](#)

We willen u van harte uitnodigen ook deze bladzijde te lezen en hopen dat u bereid bent onderstaande enquête in te vullen en naar ons toe te sturen.

Alleen met uw inzet en reflecties kunnen wij ook interessante en leuke dagen organiseren.

Vul svp onderstaande in en- of geef uw mening en/ of kritische noot, zou u liever nog bepaalde onderwerpen behandelt zien of heeft u nog andere ideeën of suggesties, geef het aan ons door.

Wij van de organisatie waarderen dat zeer en zijn u daar dankbaar voor.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Svp inleveren bij 1 van de leden van de organisatie of opsturen naar:
Secretariaat nascholingscommissie NVLKNF
t.a.v. M. de Haan
Afdeling klinische neurofysiologie Diakonessenhuis Utrecht
Bosboomstraat 1
3582 KE UTRECHT