

**Diagnostic, neuropsychiatric and therapeutic considerations in epi;epsy  
and intellectual disability – medical perspectives –**

---

In vergelijking met de reguliere bevolking komt epilepsie vaker voor bij mensen met een verstandelijke beperking (VB). Daarnaast is de epilepsie in deze groep zowel lastiger te diagnosticeren als te behandelen en is zelfs behandeling met vele verschillende soorten anti-epileptica vaak onvoldoende om iemand ook daadwerkelijk aanvalsvrij te krijgen.

Het is opvallend hoe weinig er bekend is over neuropsychiatrische comorbiditeit, ondanks dat we weten dat dit een grote invloed kan hebben op het dagelijks leven en de kwaliteit van dit leven in deze reeds kwetsbare doelgroep.

In de praktijk worden deze problemen vaak in eerste instantie vanuit 1 invalshoek bekeken door artsen of overige professionals; of het medische wordt grondig onderzocht, of de psychische problemen staan voorop. Met dit proefschrift willen we benadrukken dat juist multidisciplinair werken en holistisch denken vereist is bij dit soort complexe problematiek. Daarnaast willen we een begin maken met de verbetering van evidence-based overwegingen op het gebied van diagnostiek, beeldvorming en behandelopties.

**Deel 1: Stukjes van de puzzel: diagnostische en neuropsychiatrische overwegingen**

In het eerste deel van dit proefschrift ligt de focus van de artikelen op diagnostische mogelijkheden op het gebied van etiologisch onderzoek, psychiatrische symptomen in het algemeen en stemming & angst in specifiekere zin.

**Hoofdstuk 1** bestaat naast de algemene introductie ook uit een literatuursamenvatting van bestaande wetenschappelijke literatuur uit de afgelopen 20 jaar. We hebben daarbij gekeken naar de samenhang tussen epilepsie, VB en neuropsychiatrische problemen. Na grondige bestudering van deze literatuur blijken er enkel vijftien studies van voldoende kwaliteit over te blijven, waarvan ook een aantal tegenstrijdige resultaten laten zien. Ondanks de lage bewijskracht, kunnen we toch voorzichtig concluderen dat er een link lijkt te zijn tussen stemmingsgerelateerde problematiek en epilepsie in de groep van mensen met VB. Daarnaast vonden we dat het hebben van een VB verband houdt met psychiatrische diagnoses in de groep van mensen met epilepsie. Tot slot lijkt er uit deze literatuursamenvatting te komen dat de ernstigere vormen van epilepsie gerelateerd kunnen zijn aan neuropsychiatrische comorbiditeit bij mensen met een VB en epilepsie.

Wanneer men in de dagelijkse praktijk neuropsychiatrische problemen vermoedt, zou een van de eerste overwegingen moeten zijn: weten we of hier een overkoepelende etiologische diagnose de verklaring voor kan zijn?

**Hoofdstuk 2** beschrijft de opbrengst van de nieuwste methode van etiologisch onderzoek, genaamd Whole Exome Sequencing (WES). Daarnaast beschrijven we in dit hoofdstuk ook of de gevonden diagnoses mogelijk de epilepsiebehandeling op termijn zouden kunnen beïnvloeden. In dit onderzoek vonden we bij 25% van de mensen met VB en epilepsie alsnog een diagnose dmv WES, ondanks dat bijna iedereen in het verleden al andere onderzoeken had gehad zonder resultaat. Deze nieuw ontdekte diagnoses kunnen er aan bijdragen om in de toekomst meer duidelijkheid en overzicht te krijgen in het voorkomen van comorbiditeit en een inzicht geven in prognoses op langere termijn. We vonden dat bij 40% van mensen met een bekende diagnose, dit invloed zou kunnen hebben op de keuze van medicatie en overwegingen in het behandelplan voor de toekomst.

Om de effecten van verschillende epilepsie- en VB-variabelen op neuropsychiatrische comorbiditeit na te gaan, onderzochten we in **hoofdstuk 3** stemming- en angstklachten, en in **hoofdstuk 4** psychiatrische symptomen als uiting van deze ‘neuropsychiatrische comorbiditeit’. Beide studies waren onderdeel van de grotere TRIANGLE-studie, die werd uitgevoerd bij 189 volwassenen met epilepsie en VB die afhankelijk zijn van gespecialiseerde 24-uurs epilepsiezorg van Kempenhaeghe. De manier van diagnosticeren verschilde tussen hoofdstuk 3 en 4. In eerste instantie werden de stemming en angstklachten dmv de Nederlandstalige Anxiety Depression AND Mood Scale (ADAMS) in kaart gebracht. We vonden bij 21.7% van de mensen met epilepsie en VB een verhoogde score op depressieve kenmerken, iets wat overeenkomt met de reguliere bevolking. Het voorkomen van angst symptomen is met 12.7% echter minder uitgesproken in deze populatie dan wanneer we kijken naar mensen met alleen epilepsie. De methode om een tot een psychiatrische classificatie te komen in hoofdstuk 4 was gebaseerd op een zeer uitgebreide en gestructureerde samenvatting van de voorgeschiedenis van de patiënt, gecombineerd met gestructureerde interviews of observaties, afhankelijk van het niveau van de patiënt, gebaseerd op DSM-5.

De studies laten zien dat een psychiatrische classificatie (hoofdstuk 4) en stemming- of angstklachten (hoofdstuk 3) vaker aanwezig zijn wanneer er sprake is van een VB domein discrepantie. Een discrepantie is een groot verschil tussen de verschillende domeinen van VB in een en dezelfde patiënt (adaptief, cognitief of sociaal-domein). Daarnaast vonden we dat psychiatrische classificaties en angstklachten vaker voorkwamen bij mensen met een focale epilepsie. Bijzonder genoeg kwamen deze symptomen en classificaties juist minder vaak voor bij patiënten met een lage aanvalsfrequentie, zelfs wanneer we in de analyses corrigeerden voor het gebruik van stemmingsstabiliserende anti-epileptica (AED).

## **Deel 2: Therapeutische overwegingen**

In het tweede deel van dit proefschrift beschrijven we enkele overwegingen op het gebied van (epilepsie)behandeling en bekijken dit vanuit verschillende invalshoeken; zo kijken we letterlijk over de grens in onze internationale studies om het gebruik van AEDs te beschrijven in **hoofdstuk 5**,

we bespreken de plek van nieuwere medicatie in **hoofdstuk 6**, en gebruiken de etiologische diagnose als belangrijke onderlegger om veranderingen in een behandelplan door te voeren in **hoofdstuk 7**.

Onze resultaten in hoofdstuk 5 laten zien dat het rationeel gebruik van 2 of minder AED in de populatie van mensen met VB eerder uitzondering is dan regel. Het toont nog maar eens dat dit een zeer moeilijk behandelbare groep is. We vergelijken resultaten uit Nederland en het Verenigd Koninkrijk (VK), in beide landen wordt valproaat het meest voorgeschreven. Daarnaast zijn er ook een aantal verschillen in voorschrijfgedrag; zo geven de artsen in het VK de voorkeur aan het niet-enzym-inducerende levetiracetam, terwijl wij in NL eerder voor carbamazepine kiezen.

De refractaire epilepsie in deze doelgroep komt ook naar voren in hoofdstuk 6, waar we zien dat geen enkele patiënt aanvalsvrij wordt met het nieuw geïntroduceerde middel Perampanel (PMP). Daarnaast zagen we dat het voorkomen van bijwerkingen op het gebied van gedrag en/of stemming hoger was in onze onderzochte populatie dan in andere studies. Bijwerkingen waren dan ook de voornaamste reden voor het staken van deze medicatie. We vonden echter ook dat reeds bestaande gedragsproblemen niet verergerd werden door de start van dit nieuwe medicijn. We pleiten daarom in het artikel ook dat starten, opbouw en stoppen van deze medicatie onder multidisciplinaire begeleiding gebeurt, zodat potentiële problemen eerder herkend worden.

De bevindingen in hoofdstuk 7 laten zien dat zelfs wanneer je weet welke etiologische diagnose iemand heeft, en je behandelplan op basis van beschikbare evidence-based literatuur hierop afstemt, je alsnog problemen kunt tegenkomen in de klinische praktijk. We hebben alle volwassen patiënten beschreven met een SCN1A-mutatie (Dravet syndroom), die gebruik maakten van de 24-uurs zorg van Kempenhaeghe. Op basis van de literatuur en theorie zouden we er verstandig aan doen om in deze groep de medicamenten carbamazepine (CBZ) en oxcarbazepine (OXC) af te bouwen. In de door ons onderzochte groep vonden we echter dat tijdens de afbouw van CBZ drie van de negen patiënten juist een toename lieten zien in aanvalsfrequentie, in plaats van de verwachte afname van het aantal aanvallen. Daarnaast zagen we in de groep waarin op enig moment een afbouw had plaatsgevonden, dat drie van de vier sterfgevallen gerelateerd waren aan epilepsie-factoren. Een patiënt overleed tijdens een status epilepticus, tijdens afbouw.

De beschreven ervaringen in ons artikel laten zien dat er geen ‘hard theoretisch bewijs’ is om direct te besluiten tot afbouw wanneer je een nieuwe etiologische diagnose ontdekt. Het is van groot belang dat aanpassingen in het behandelplan op basis van onderliggende etiologie gebeuren in multidisciplinair verband onder leiding van een ervaren neuroloog, die zich goed bewust is van zowel de voordelen, nadelen en risico's van een therapeutische verandering voor deze specifieke patiënt.

Tot slot worden in **hoofdstuk 8** alle resultaten uit dit proefschrift samengevat en bediscussieerd. De sterke en zwakke punten komen aan de orde en we bespreken mogelijke aanknopingspunten voor verder onderzoek in de toekomst. We hebben geprobeerd om alle klinisch relevante informatie, verkregen tijdens de uitgevoerde onderzoeken, in een grafische weergave te plaatsen.

Op deze manier hopen we enige handvaten te bieden aan artsen en professionals wanneer ze tijdens hun dagelijks werk tegen neuropsychiatrische problemen aanlopen in deze specifieke doelgroep.

---