

## Groot Europees onderzoek zet epilepsiesyndroom ESES op de kaart

# Op zoek naar de juiste behandeling

TEKST: PIETER LOMANS / FOTO'S: EPILEPSIEFONDS

**Drie jaar geleden namen artsen in het UMC Utrecht Hersencentrum het initiatief om een groot Europees onderzoek te coördineren naar het epilepsiesyndroom ESES: Elektrische Status Epilepticus in Slaap. Inmiddels zijn twaalf Europese centra gestart met het onderzoek waaraan inmiddels 25 patiënten deelnemen.**

Ongeveer een procent van de epilepsiepatiënten heeft het ESES-syndroom. Het is een ziekte die speelt tijdens de kinderleeftijd en in de puberteit vanzelf weer verdwijnt. "Dat klinkt positief", zegt Bart van den Munckhof, arts in opleiding tot kinderneuroloog en coördinator van het ESES-onderzoek, "maar als kinderen met ESES niet tijdig worden behandeld, lopen ze vaak blijvende problemen in de ontwikkeling op." Daarom doet hij met steun van het Epilepsiefonds en het WKZ-fonds een groot Europees onderzoek om deze aandoening verder in kaart te brengen en is hij samen met collega's op zoek naar de best mogelijke behandeling.

### Onzichtbare aanvallen

Kinderen met ESES hebben soms zichtbare aanvallen die meestal in de nacht plaatsvinden. "Maar kenmerkend voor deze aandoening is dat de slaap van deze kinderen vrijwel continu is verstoord door onzichtbare epileptische activiteit in de hersenen." 'Onzichtbaar', omdat die epileptische storing eigenlijk alleen maar is vast te stellen met een slaap-EEG. "Onze hersenen gebruiken de nacht om allerlei gebeurtenissen en ervaringen van de dag te ordenen, te

verwerken en op te slaan. Die nachtelijke epileptische activiteit ondermijnt deze essentiële hersenfunctie. Een essentieel kenmerk van ESES is daardoor een knik in de ontwikkeling. Kinderen gaan op school bijvoorbeeld duidelijk achteruit. Ze krijgen ernstige leer- of gedragsproblemen, gaan slechter spreken of stoppen daar zelfs helemaal mee. Niet behandelen, vergroot de kans op blijvende ontwikkelingsproblemen."

*"Omdat ESES weinig voorkomt, gaan we in twintig centra in Europa twee behandelingen onderzoeken"*





**Het ESES-team van links naar rechts:** Frans Leijten, neuroloog/klinisch neurofysioloog, Eltje Bloemen, onderzoeksverpleegkundige, Kees Braun, hoogleraar, afdelingshoofd en kinderneuroloog, Floor Jansen, kinderneuroloog en hoofdonderzoeker RESCUE ESES, Heleen van Teeseling, neuropsycholoog en Bart van den Munckhof, AIOS (kinder)neurologie en coördinerend onderzoeker RESCUE ESES

### Oorzaken ESES

Er zijn diverse oorzaken aan te wijzen voor het ESES-syndroom. Bij een deel van de kinderen met het Landau Kleffner-syndroom (LKS), bij wie meestal ook ESES op het EEG gezien wordt, is een genetische oorzaak gevonden. Aanlegstoornissen van de hersenen spelen soms ook een rol bij het ESES-syndroom. Van den Munckhof: "Ook een infarct of bloeding in de thalamus rondom de geboorte kan die problemen veroorzaken. De thalamus is namelijk een heel belangrijk regelcentrum in de hersenen, dat ook voor een goede slaap zorgt. Raakt dat centrum beschadigd, dan is er op de kinderleeftijd een reële kans op ESES. Daarom is het belangrijk om deze kinderen tot aan de puberteit extra in de gaten te houden. Verder lijkt ontsteking in de hersenen ook een belangrijke rol te spelen bij ESES."

### Vroege diagnose

Van den Munckhof stelt dat het erg belangrijk is om het ESES-syndroom zo vroeg mogelijk vast te stellen. "Omdat we, in elk geval bij een deel van de kinderen, de achteruitgang kunnen stoppen door een snelle behandeling. Het probleem is alleen, dat eerder wetenschappelijk onderzoek niet heeft aangetoond welk medicijn het beste werkt voor welke patiënt." Daarom heeft hij in 2013, onder begeleiding van kinderneuroloog Floor Jansen, het grote Europese onderzoek RESCUE ESES opgezet. "Omdat ESES weinig voorkomt, gaan we in twintig centra in Europa twee behandelingen onderzoeken bij ongeveer 130 patiënten. Verder benutten we het onderzoek om meer kennis en inzicht te krijgen in het ziekteproces. Een pittige uitdaging, want ieder land heeft zijn eigen wet- en regelgeving, waaraan

*“Als kinderen met ESES niet tijdig worden behandeld, lopen ze vaak blijvende problemen in de ontwikkeling op”*

wordt getoetst of dit onderzoek goed en veilig is opgezet. Dat is heel begrijpelijk, maar daardoor kost het opstarten van onderzoek veel tijd.”

### Epilepsie medicijn werkt averechts

Intussen loopt het Hersencentrum van het UMC Utrecht voorop in het onderzoek. Voor de opzet daarvan heeft Van den Munckhof naar vijf verschillende soorten behandelingen gekeken. “Opmerkelijk genoeg werken specifieke medicijnen tegen epilepsie, zoals carbamazepine en fenytoïne, helemaal niet of zorgen ze juist voor een verslechtering. Meer algemeen rustgevend middelen, zoals clobazam, doen het relatief goed en lijken de nachtelijke epileptische activiteit te verminderen. Het zijn echter vooral ontstekingsremmers die het beste resultaat lijken te geven. Die voorlopige conclusie trekken we op basis van de weinige onderzoeken die zijn uitgevoerd bij kleine groepen patiënten. Bijzonder betrouwbaar is dit niet. Daarom voeren we dit grote onderzoek uit, waarbij de helft van de patiënten een ontstekingsremmer krijgt en de andere helft zo’n rustgevend middel.” Parallel aan de behandeling loopt onderzoek naar het beloop en achtergrond van de ziekte. Zo krijgen de patiënten een uitgebreid neuropsychologisch onderzoek voordat ze worden behandeld. Dit wordt herhaald na zes en achttien maanden. Om te volgen hoe de hersenen op de medicatie reageren, wordt met grote regelmaat een EEG gemaakt. Verder maken MRI-scans van de hersenen en bloedafnames op een aantal tijdstippen deel uit van het onderzoek.

### Voorspellers zoeken

“Als we al die gegevens uiteindelijk bij elkaar brengen, kunnen die elkaar versterken. Neem het EEG dat we net voor de behandeling maken. Misschien zien we aan verschillen in dit eerste EEG al bij wie de behandeling wel gaat werken en bij wie niet. Dat zou een onnodige behandeling bij een deel van de patiënten kunnen voorkomen. In het bloed, dat we aan het begin en het eind van het onderzoek afnemen, kijken we naar verscheidene ontstekings-eiwitten. Werkt een behandeling met ontstekings-

remmers vooral bij de patiënten met hoge ontstekingswaarden in het bloed? Dan kunnen we misschien al een interessant onderscheid maken in de behandeling van ESES-patiënten.” Iets vergelijkbaars geldt voor de hersenscans. Zijn daar onderlinge verschillen op te zien? Is er altijd een bepaald stukje van de thalamus beschadigd als een medicijn wel of juist niet werkt? Of is er echt helemaal geen enkel verband tussen hersenschade en effect van de behandeling aan te wijzen? Van den Munckhof: “Natuurlijk hopen we in ons onderzoek enkele interessante biomarkers te vinden, stoffen die voorspellen hoe de ziekte en/of de reactie op een medicijn precies zal gaan verlopen.”

### Stimulans

In Utrecht doen al vijftien kinderen mee met het onderzoek. Met wisselende resultaten. “We hebben een kind gezien dat ernstige ontwikkelingsproblemen had en dat al na een maand behandeling een genormaliseerd EEG had, en ook in taalontwikkeling vooruit was gegaan. Het geeft aan dat snelle ingrepen inderdaad effect kunnen hebben. Dat is een enorme stimulans voor het onderzoek. Helaas zien we ook kinderen bij wie het EEG en de ontwikkeling niet verbeteren. Daarom is het zo belangrijk breder onderzoek te doen. We hebben de eerste stappen gezet en hopen nu met meer landen en meer deelnemende patiënten samen te ontdekken hoe je kinderen met het ESES-syndroom het beste, en zo tijdig mogelijk, kunt behandelen.”

## Welke landen doen al mee?

Aan RESCUE ESES doen nu tien Europese landen mee, met in totaal twintig centra. In een aantal steden van deze landen is voor in totaal 25 patiënten toestemming verkregen om deel te nemen: Utrecht (15), Helsinki (4), Lyon (2), Madrid (1), Londen (1), Freiburg (1) en Dianalund (1).