

e-PILEPSIE

Epilepsie is een grillige ziekte. Aanvallen komen gelijk wanneer en in gelijk welke omstandigheden. Je zult als patiënt maar net achter het stuur zitten of aan het kookfornuis staan. Daarom werken neurologen en (nano)ingenieurs aan een gepersonaliseerd digitaal systeem dat een aanval voorspelt en de patiënt een alarm-sig-naal geeft. Bovendien zou het systeem de aanval ook moeten voorkomen door automatisch een geneesmiddel toe te dienen of hersenstimulatie in gang te zetten. Volgens prof. Lieven Lagae kan deze vorm van *e-Health* al over vijf jaar werkelijkheid worden.

Door Reinout VERBEKE

Ian Curtis, Dostojewski, Tsjajkovski, Napoleon en wellicht ook Caesar waren epilepsiepatiënten. Epilepsie treft ongeveer één op de tweehonderd individuen. Daarmee is 'de vallende ziekte' de meeste frequente chronische hersenziekte. Ze komt voor in elke leeftijdsklasse, van pasgeborenen tot hoogbejaarden. De oorzaak van epilepsie is zeer verscheiden. Elke verstoring van de normale werking van de hersenen kan aanleiding geven tot epilepsie. Meest bekend is de epilepsie die ontstaat na een hoofdtrauma of na een beroerte. Ook hersentumoren zijn vaak oorzaak van epilepsie. Bij kinderen liggen ontwikkelingsfouten, waarbij er verstoring is opgetreden in de normale ontwikkeling van de hersenstructuren, dikwijls aan de basis van epilepsie. Met doorgedreven onderzoek vindt men bij ongeveer zeventig procent van de patiënten een duidelijke oorzaak voor de epilepsie ('de symptomatische groep'). Dit betekent ook dat er bij dertig procent van de patiënten geen duidelijke oorzaak wordt gevonden ('de idiopathische groep'). In de afgelopen jaren werd duidelijk dat in de idiopathische groep genetische stoornissen aan de basis liggen van de epilepsie. Een mutatie in een gen veroorzaakt dan een ontregeling in de gevoeligheid of excitabiliteit van de hersencellen: ze worden spontaan actiever. Bij de

screening naar de oorzaak van epilepsie voeren specialisten vandaag frequenter genetisch onderzoek uit.

OVERGEVOELIGE HERSENEN

Epilepsie wordt trouwens in het algemeen gekenmerkt door een verhoogde gevoeligheid in bepaalde hersengebieden. Dat kan gemeten worden met een elektro-encefalogram (EEG). Op een EEG zie je bij patiënten met epilepsie typische tekenen van verstoringen, goed zichtbaar door de 'pieken' en 'piekgolven'. Deze epileptische activiteit kan optreden in een bepaald deel van de hersenen – partiële of focale epilepsie – of in alle hersencellen tegelijk – gegeneraliseerde epilepsie. Die verstoringen kunnen aanleiding geven tot de bekende epileptische aanvallen.

Er bestaan ontzettend veel soorten epilepsieaanvallen, die afhangen van de plaats waar de hersenen verstoord zijn en ook van de duur van de verstoring. Treedt er bijvoorbeeld een verstoring op in de rechter motorische cortex in de hersenen, dan zullen de linkerarm en het linkerbeen van de epilepsiepatiënt schokkende bewegingen maken. Bij een epileptische aanval vanuit de occipitale cortex, die in normale omstandigheden visuele prikkels verwerkt, ziet de patiënt abnormale figuren of een vervorming van de zaken waar hij

naar kijkt. Bij verstoring van alle hersencellen kun je bij de patiënt kortstondige afwezigheden opmerken: absences, vroeger ook wel *petit mal* genoemd. Hij is dan niet meer aanspreekbaar en staart gedurende enkele seconden voor zich uit. De patiënt kan bij zo'n gegeneraliseerde epilepsie ook spierschokken krijgen of een tonisch-clonische aanval. Die laatste vorm, ook wel *grand mal* genoemd, is degene waar iedereen aan denkt bij het woord epilepsie: het hele lichaam verstijft, de patiënt valt op de grond, verliest urine en alle ledematen schokken.

Epileptische aanvallen komen onverwacht en hebben grote gevolgen voor de patiënt. Eén (korte) aanval op zich veroorzaakt misschien geen extra hersenbeschadiging, maar vaak lopen epilepsiepatiënten door de aanval kwetsuren op: denk maar aan brandwonden (tijdens het koken), verkeersongevallen, hoofdtrauma's ... En ook de sociale weerslag van een epilepsieaanval mogen we niet onderschatten. Een aanval op de werkvloer of in de klas lokt voorspelbare vooroordelen uit en leidt tot een verminderde zelfwaardering bij veel patiënten. Epileptische activiteit kan bovendien een negatieve invloed uitoefenen op cognitieve functies zoals aandacht en geheugen, vooral bij kinderen die volop in de leerfase zijn. Veel kinderen met epilepsie

EEG-sensor



1. CONTINUE EEG-METING

Elektroden op het hoofd meten de hersenactiviteit. Een mini-EEG-doosje vangt de gegevens op.



2. ANALYSE

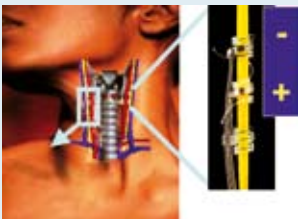
Het kleine EEG-systeem stuurt de data draadloos door naar een computer of pda voor analyse.



4. BEHANDELING

Het systeem zet automatisch een behandeling in gang, aangepast aan het soort epilepsie van de patiënt.

NERVUSVAGUSSTIMULATIE



SNELWERKENDE MEDICATIE

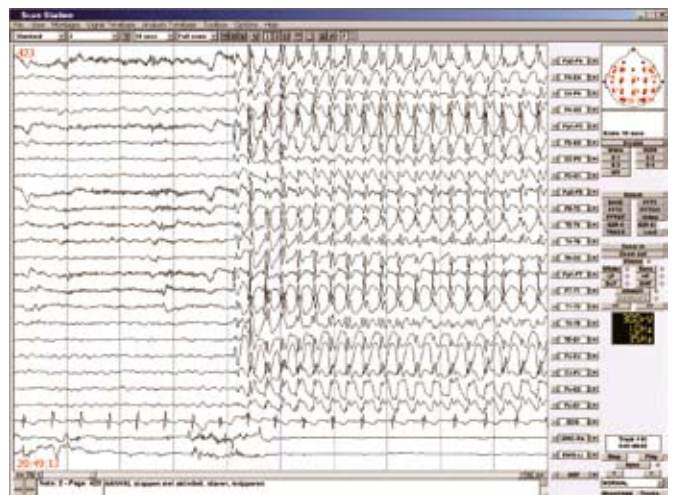


HERSENSTIMULATIE



3. VOORSPELLING AANVAL

Complexe software detecteert minuten vooraf wanneer een aanval op komst is en geeft de patiënt een alarmsignaal.



kampen daarom met leerproblemen. Als een kind absences heeft, mist hij bovendien delen van de les zonder dat iemand het in de gaten heeft.

PILLENZIEKTE

Je kunt epileptici op verschillende manieren behandelen: met anti-epileptische medicatie, met hersenchirurgie (het gestoorde deel van de hersenen wegnemen) en met elektrische hersenstimulatie. Voor meer dan 95 procent van de patiënten zijn anti-epileptica de hoeksteen van de behandeling. Epilepsie is een pillenziekte. Op dit ogenblik zijn bij ons meer dan vijftien middelen op de markt. In het beste geval moet een patiënt dagelijks één middel innemen om aanvallen te voorkomen.

De droom van een therapie die alleen maar aangewend moet worden als een epilepsieaanval op komst is, wordt stilaan werkelijkheid

‘Toch stellen we vast dat anti-epileptische medicatie ‘slechts’ bij zeventig procent van de patiënten succesvol is’, zegt kinderneuroloog Lieven Lagae van de K.U.Leuven. ‘Ongeveer dertig procent van de patiënten blijft dus epileptische aanvallen hebben ondanks chronisch gebruik van medicatie.’ De patiënten moeten bovendien de acute en langdurige bijwerkingen (vermoeidheid, cognitieve problemen, verstoring van de hormonale cyclus, leverproblemen ...) op de koop toe nemen. ‘De nieuwste anti-epileptica zijn wel veiliger

en veroorzaken minder bijwerkingen, toch kun je dat niet altijd voorspellen bij de individuele patiënt.’ Vandaag bestaat het ideale anti-epilepticum dus nog niet: de patiënt kan niet de garantie krijgen volledig aanvalsvrij te worden of geen bijwerkingen meer te ondervinden. ‘Het blijft een dilemma: dagelijks medicatie innemen, mét de mogelijke bijwerkingen, om twee à drie aanvallen per jaar al dan niet te vermijden’, aldus Lagae.

Bij een klein aantal patiënten kan een chirurgische ingreep overwogen worden om de epilepsie te bestrijden. Meestal gaat het om moeilijk behandelbare partiële epilepsie met een herkenbaar hersenletsel van waaruit de epileptische aanvallen starten. Het lijkt logisch dat het letsel chirurgisch verwijderen de

epilepsie definitief kan genezen. Toch moeten neurologen de situatie grondig evalueren voor ze tot die beslissing komen.

Chronische hersenstimulatie is dan weer een recente techniek waarbij de hersenen bijvoorbeeld via de *nervus vagus* of zwervende zenuw (van de hersenen tot de buikholte) worden gestimuleerd en waardoor het aantal aanvallen vermindert. ‘Het is tot op vandaag nog niet helemaal duidelijk hoe die chronische stimulatie kan zorgen voor een gunstig effect op de epilepsie’, merkt Lagae op. Je kunt de

getroffen hersengebieden ook rechtstreeks stimuleren via geïmplanteerde elektrodes, zoals men al jaren met succes doet voor de ziekte van Parkinson. Maar ook daar zijn een paar kanttekeningen te maken.

THERAPIE OP AANVRAAG

De verschillende behandelingsmogelijkheden hebben elk hun voor- en nadelen. Daarom zou een combinatie van de technieken, samen met de nieuwste technologieën en informatica een optimalere therapie kunnen opleveren. Neurologen en wellicht ook patiënten beginnen te dromen van gerichte therapie, die alleen maar aangewend wordt als een epilepsieaanval op komst is. Vergelijk het met de recentste pacemakers die alleen de hartspier stimuleren als het nodig is. In de gangen van het Leuvense Universitaire Ziekenhuis spreken ze van *therapy on demand*. Voor epilepsie moet het een systeem worden dat precies kan voorspellen wanneer een aanval zal optreden, waarna een therapie in werking treedt die de aanval kan onderdrukken. ‘Het lijkt toch geen onrealistische droom te blijven’, vertelt Lagae. ‘De uitdagingen voor zo’n therapie zijn bekend en Belgische en Nederlandse neurologen en nano-ingenieurs werken nu stap voor stap aan een bruikbaar systeem.’

De eerste vereiste voor *therapy on demand* voor epilepsiepatiënten is een EEG-systeem dat continu, dag in dag uit, de hersenactiviteit meet. Lagae: ‘Het is voor een patiënt praktisch onmogelijk om, zoals bij een klassiek EEG-toestel, 24 elektrodes op het hoofd te kleven en die via kabels te verbinden met

EPILEPSIEPROF KRIJGT EPILEPSIE

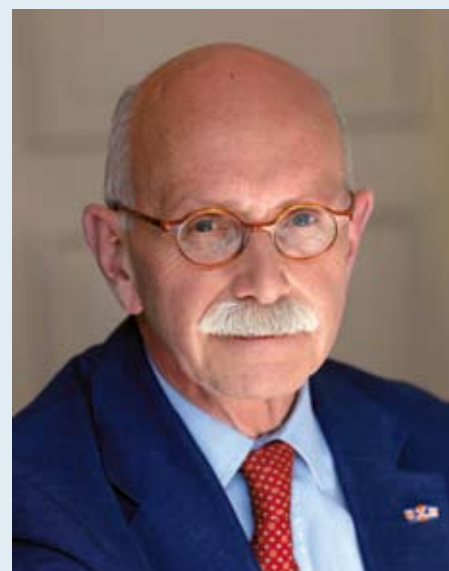
Ironie, zouden Amerikanen het noemen. Prof. Alexander van Huffelen, die zijn hele professionele carrière aan epilepsie wijdde, kreeg op 61-jarige leeftijd zelf epilepsie. Vier jaar geleden werd de klinisch neurofysioloog van het Universitair Medisch Centrum van Utrecht per fiets aangereden door een andere fietser. Hij smakte op de grond en liep een hersenletsel op, met bloedingen tussen het hersenvlies en de schedel. Toen de chirurg bloed verwijderde, kwam een ingedrukt hersendeel weer op zijn plaats. Door die verschuiving kreeg Van Huffelen – bij bewustzijn – een reeks epileptische aanvallen. Hoe zo’n aanval voelde? ‘Ik wist wat ik wou zeggen, maar kon niet praten. Ik kreeg schokken in de tong en in de wang, die zich bij latere aanvallen uitbreidden naar de arm en het been. In de literatuur heet dat een *jacksonian march* (abnormale hersenactiviteit in de cerebrale cortex die zich verspreidt naar nabijgelegen zones, red.), maar nu kon ik hem aan den lijve ervaren.’

Van Huffelen is vandaag helemaal over de aanvallen ‘heengegroeid’, maar de angst een aanval te krijgen is nog niet weg.

Het voorval heeft de hoogleraar veranderd. ‘Ik kan nu, zelfs na zoveel jaren epilepsieonderzoek, nog meer begrip opbrengen voor de patiënt. Toen ik na een paar maanden weer in mijn lab was, riep een patiënt uit: ‘Wat is er toch met die man gebeurd, want hij luistert zoveel beter naar me!’

Op eender welke leeftijd kun je epilepsie krijgen. Het risico op de aandoening verloopt in een U-vormige curve. Pasgeborenen en zestigplussers lopen het meeste risico, bij twintig- tot zestigjarigen vind je minder gevallen. Bij ouderen neemt de epilepsie fors toe omdat de doorbloeding van de hersenen vermindert.

Van Huffelen is vorig jaar emeritus geworden, maar blijft ‘pro deo’ onderzoek doen. Blijkbaar onverminderd, want sindsdien verschenen al zes publicaties in vakbladen.

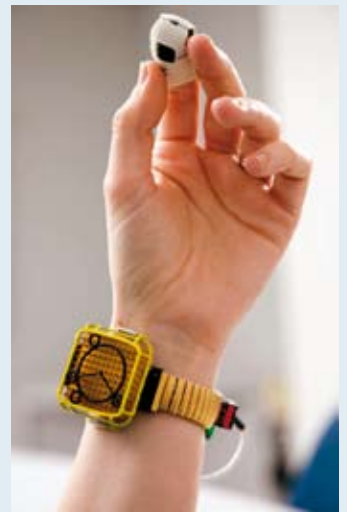


Vandaag vertelt hij als epilepsie-ambassadeur zijn persoonlijke verhaal op congressen, waar doorgaans de naakte cijfers regeren.

OM DE HAVERKLAP BATTERIJEN VERVANGEN?

Zo'n mini-systemen die gigabytes aan informatie moeten opvangen en draadloos doorsturen, vreten energie. De huidige EEG-doosjes werken op batterijen, die om de twee à drie dagen vervangen moeten worden. Vervelend voor de patiënt, die bovendien bij gebrek aan een nieuwe batterij het risico zou lopen niet gealarmeerd te worden als er een aanval zit aan te komen.

Daarom zijn wereldwijd systemen in ontwikkeling die energie halen uit het lichaam, zogenoemde *energy scavengers* (zie *Eos* nr. 10, 2007, pag. 28 e.v.). 'We gaan naar een volcontinue meting, met systemen op micro-batterijen die op lichaamswarmte draaien of op trillingen van het lichaam', zegt Bert Gyselinckx van IMEC. Momenteel zijn thermische *energy scavengers* de beste kandidaten om in de toekomst een EEG-doosje voor epilepsie zonder onderbreking te doen draaien. Het zijn warmte-elektrische generatoren die gebruik maken van het Seebeck-effect om het temperatuurverschil tussen de omgeving en het lichaam om te zetten in elektriciteit. IMEC ontwikkelde een thermo-elektrische generator, die binnenshuis en rond de pols gedragen een vermogen van dertig microwatt per vierkante centimeter kan bereiken met een elektrische spanning van ongeveer 1,5 volt.



een pc waarop analysesoftware draait. Daarom is het absoluut nodig dat de hersenactiviteit *draadloos* kan worden doorgestuurd naar een EEG-toestel dat stukken kleiner is dan de huidige apparaten.' Dat nieuwe systeem moet in realtime massa's data – vele gigabytes per dag – kunnen opslaan, verwerken en doorsturen. In plaats van de klassieke zichtbare kleefelektroden kan de patiënt dan kiezen voor elektrodes die voor langere tijd onderhuids blijven en over de gebieden komen te liggen waar de epileptische stoornissen voorkomen.

Het lab van Lagae werkt samen met het micro- en nano-onderzoekscentrum IMEC om een dergelijk miniatuur EEG-toestel te ontwerpen. 'Wij ontwikkelen een miniatuur-EEG-systeem dat hersenactiviteit kan ontvangen en draadloos kan doorsturen naar een pc in de huiskamer of naar een pda', vertelt Bert Gyselinckx, programmadirecteur van IMEC. Zo'n EEG-toestel, niet groter dan een suikerklontje, kan bijvoorbeeld ingewerkt worden in een armband of op een kleine chipkaart. 'Een laagenergetisch EEG-doosje dat hersensignalen opvangt en draadloos doorstuurt, is zo goed als perfectieerd. We hebben twee versies ontwikkeld. De ene kan 24 hersensignalen en 1 hartsignaal opvangen, de andere heeft twee kanalen, waar je bijvoorbeeld 1 hersensignaal én 1 hartsignaal mee kunt opvangen, en werkt op een kleinere batterij.'

VOORSPELLEN

De volgende stap is software te ontwikkelen die de hersenactiviteit interpreteert, en een epileptische aanval kan voorspellen. Een alarmsignaal geeft dan aan dat de patiënt de autorit of de fietstocht best even onderbreekt, dat hij zich beter niet alleen opsluit, of dat hij omstanders op de hoogte moet brengen.

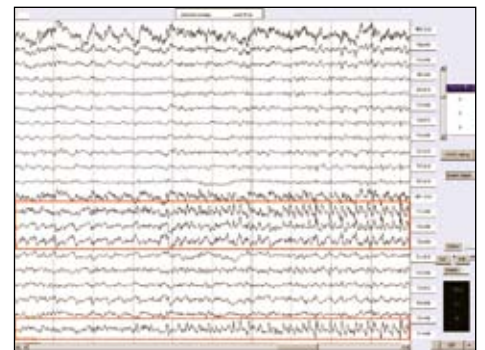
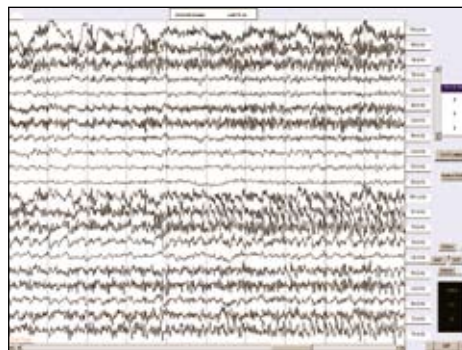
Dikwijls voelt de patiënt en zijn omgeving al uren op voorhand dat een aanval op komst is: hij is prikkelbaarder, of net meer vermoeid,

ondervindt moeilijkheden om zich uit te drukken ... Recent werd ook aangetoond dat begeleidingshonden bij hun baas met epilepsie heel adequaat kunnen reageren wanneer een epilepsieaanval op komst is. De hond merkt blijkbaar subtiele veranderingen in het gedrag van de patiënt. Toch blijven dit geen betrouwbare voorspellingen. Vandaar dat de laatste jaren koortsachtig wordt gezocht naar subtiele EEG-afwijkingen die een aanval voorafgaan. Daar heb je gesofisticeerde softwareprogramma's voor nodig, met complexe algoritmen, die in realtime het continue gemeten EEG-signaal kunnen analyseren.

Complexe algoritmen, dat is het werkterrein van Sabine Van Huffel, gewoon hoogleraar op het Departement Elektrotechniek (ESAT) van de Leuvense universiteit. Een vijftal jaar geleden dacht men een aanval makkelijk te kunnen voorspellen, maar klinische studies konden dat niet bevestigen. 'Een epileptische aanval lijkt moeilijker te voorspellen dan een aardbeving,' zegt de neuroloog, 'zeker als je met elektrodes werkt die op de hoofdhuid worden gekleefd. In enkele studies met geïmplanteerde elektrodes (onder de schedel) konden onderzoeksteams betere voorspel-

lingsresultaten voorleggen. Het ene team was in staat een aanval een paar minuten op voorhand te voorspellen, het andere een paar seconden. Maar een grootschalig onderzoek ontbreekt vooralsnog.'

Op een EEG zitten trouwens veel stooreffecten, doordat de patiënt tijdens een aanval begint te schokken of bijtbewegingen maakt. Daardoor zou het systeem-in-woording loos alarm kunnen slaan. Het team van Van Huffel vond algoritmen om die ruis weg te zuiveren (zie figuur hierboven) en de betrouwbaarheid van een voorspelling iets te verhogen. Bijna elke epilepsiepatiënt heeft een ander EEG-patroon en ook tussen ouderen en kinderen zijn er duidelijke verschillen. Het lijkt er volgens de neurologen en de ingenieurs op dat meerdere biologische parameters van een patiënt gecombineerd zullen moeten worden om tot een uniek en individueel 'anticipatieprofiel' te komen. 'We zullen metingen van hersensignalen, hartritme, lichaamstemperatuur, zweetproductie en spierspanning moeten kunnen integreren in die complexe systemen', zegt Bert Gyselinckx. IMEC experimenteert vandaag om de meting van hersen-, hart- en spieractiviteit in zo'n *sensor*



Links: EEG-opname tijdens een epileptische aanval. Spiersamentrekkingen van de patiënt verstoren het beeld. Rechts: met een paar algoritmen konden de signalen van spierbewegingen op het EEG worden verwijderd. De in rood aangeduide stroken laten zien dat de patiënt een epileptische aanval had, met name in de linker temporale kwab.

node samen te ballen om er meer informatie uit te distilleren. Ook zal de software die de signalen analyseert en een aanval probeert te voorspellen, een leersysteem moeten inbouwen, merkt Van Huffel op. Het wiskundige systeem past zich dan aan de patiënt aan, net zoals nieuwe schoenen dat na een tijdje met je voeten doen. Trouwens, misschien is het niet nodig de aanval uren op voorhand te kunnen voorspellen. 'Ik ben ervan overtuigd,' besluit Van Huffel, 'dat als je de start van een aanval vroeg genoeg detecteert – dat is vandaag al mogelijk – en onmiddellijk hersenstimulatie in gang zet, je de aanval nog behoorlijk goed kunt onderdrukken.'

AUTOMATISCH BEHANDELEN

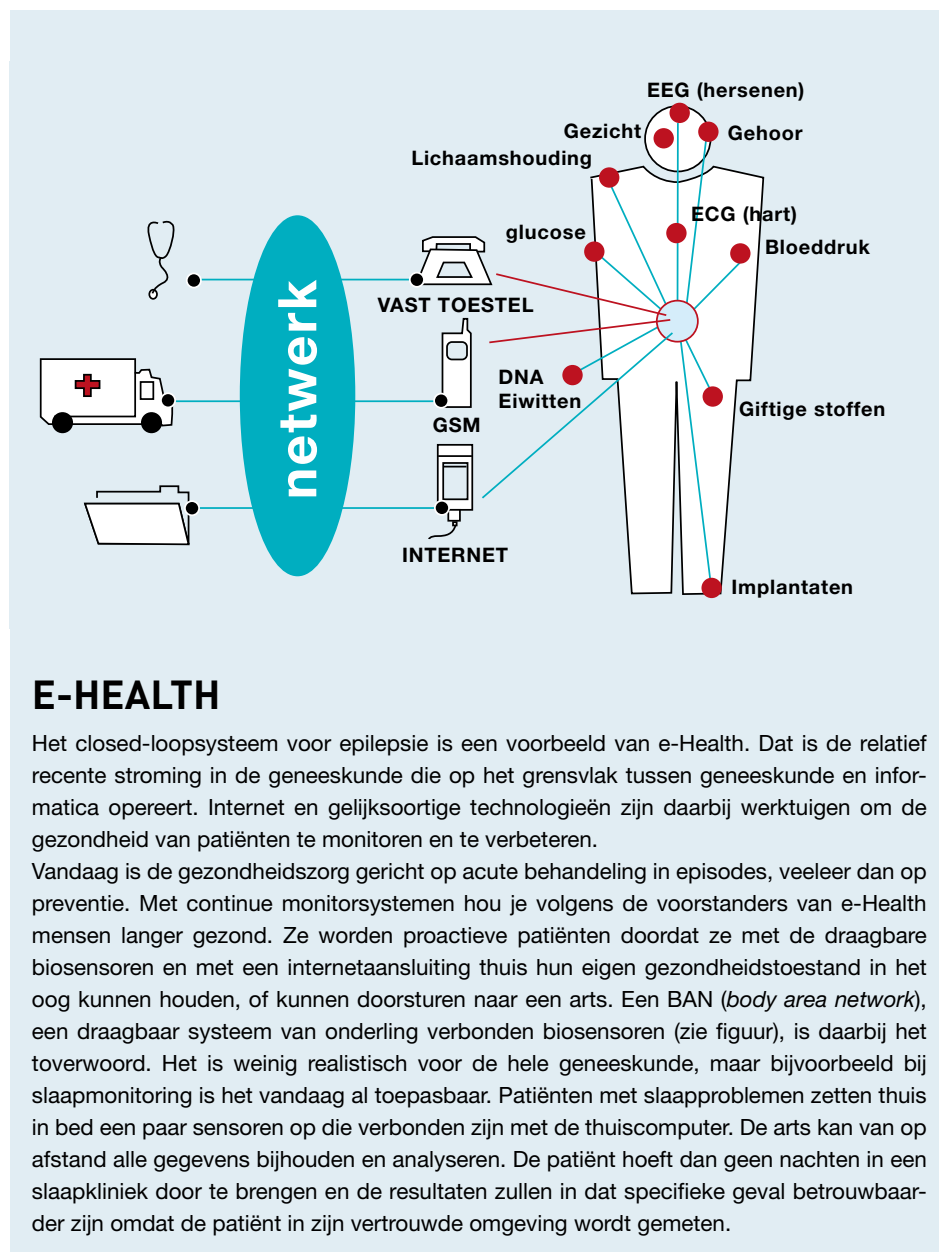
En dat is precies de derde stap in het systeem: het automatisch in gang zetten van een behandeling. Gyselinckx: 'We willen dat het systeem uiteindelijk feedback geeft door bepaalde hersengebieden of de *nervus vagus* elektrisch te stimuleren, of snelwerkende anti-epileptica toe te dienen.' Zo werkt men naar een zogenoemd closed-loopsysteem, een vicieuze cirkel van constante meting, diagnose en behandeling van de ziekte.

Het meest eenvoudige is dat de patiënt op het ogenblik dat een aanval op komst is, een snelwerkend anti-epilepticum zou innemen, bijvoorbeeld een benzodiazepine. Dat werkt binnen de paar minuten, maar heeft een groot nadeel: het is ook slaapverwekkend en kan in extreme omstandigheden ademhalingsproblemen veroorzaken. Het is dus niet het veiligste product. De klassieke anti-epileptica komen niet onmiddellijk in aanmerking, omdat ze maar na een paar dagen inwerken. 'Maar men zou ook kunnen zoeken naar geneesmiddelen die via een elektrode lokaal in de hersenen, en dan vooral in de epileptogene zone, worden ingebracht op het ogenblik dat een aanval wordt verwacht', geeft Lagae aan.

Via een hersenelektrode of via de nervusvagusstimulator de hersenen extra stimuleren

Het doel: een volautomatisch circuit van meting van hersenactiviteit, voorspelling van aanvallen en computergestuurde behandeling

als een aanval op komst is, lijkt volgens de onderzoekers een haalbaardere kaart. Vandaag past men elektrische hersenstimulatie succesvol toe bij bepaalde parkinsonpatiënten en bij individuen met panische angsten. Voor epilepsie boekte het team van prof. Paul Boon (Universiteit Gent) dit jaar hoopvolle resultaten bij tien patiënten die met medica-



E-HEALTH

Het closed-loopsysteem voor epilepsie is een voorbeeld van e-Health. Dat is de relatief recente stroming in de geneeskunde die op het grensvlak tussen geneeskunde en informatica opereert. Internet en gelijksoortige technologieën zijn daarbij werktuigen om de gezondheid van patiënten te monitoren en te verbeteren.

Vandaag is de gezondheidszorg gericht op acute behandeling in episodes, veeleer dan op preventie. Met continue monitorsystemen hou je volgens de voorstanders van e-Health mensen langer gezond. Ze worden proactieve patiënten doordat ze met de draagbare biosensoren en met een internetaansluiting thuis hun eigen gezondheidstoestand in het oog kunnen houden, of kunnen doorsturen naar een arts. Een BAN (*body area network*), een draagbaar systeem van onderling verbonden biosensoren (zie figuur), is daarbij het toverwoord. Het is weinig realistisch voor de hele geneeskunde, maar bijvoorbeeld bij slaapmonitoring is het vandaag al toepasbaar. Patiënten met slaapproblemen zetten thuis in bed een paar sensoren op die verbonden zijn met de thuiscomputer. De arts kan van op afstand alle gegevens bijhouden en analyseren. De patiënt hoeft dan geen nachten in een slaapkliniek door te brengen en de resultaten zullen in dat specifieke geval betrouwbaarder zijn omdat de patiënt in zijn vertrouwde omgeving wordt gemeten.

tie of chirurgie niet geholpen zijn. Na meer dan een jaar is één van de tien patiënten volledig van zijn aanvallen verlost. Bij een tweede zijn de aanvallen met negentig procent verminderd en vijf anderen zien een vermindering van meer dan de helft. Slechts

en boeken artsen en ingenieurs voor individuele problemen vooruitgang. Lagae gelooft erin: 'Vooral de vooruitgang op technologisch gebied en op informaticagebied doen vermoeden dat de doorbraak in de behandeling van epilepsie binnen vijf à tien jaar realiteit wordt.' Gyselinckx voorspelt dat het basissysteem – meting, interpretatie, hersenstimulatie – al over twee à drie jaar klaar is. Op voorwaarde, benadrukt hij, dat enkele bottlenecks zijn weggewerkt: de vraag of een aanval echt voorspeld kan worden en of we verschillende parameters kunnen integreren in dat minuscule sensorapparaat. En daarna moet natuurlijk ook een bedrijf gevonden worden dat de technologie omzet naar een verkoopbaar product. ●

één patiënt ondervond geen verbetering. 'We moeten ervan uitgaan dat de efficiëntie van diepe hersenstimulatie of nervusvagusstimulatie in de nabije toekomst nog verbeterd kan worden', aldus Lagae.

Therapy on demand voor epilepsie is nog niet voor morgen. Toch lijken de noodzakelijke puzzelstukken langzaam in elkaar te passen

MEER WETEN?

Ga naar www.eosmagazine.eu