

A portrait of Kees Braun, a middle-aged man with a shaved head, wearing a dark blue blazer over a white shirt and blue jeans. He is standing with his arms crossed and a slight smile. The background is a plain, light-colored wall.

Beter genezen dan voorkomen.

Oratie Kees Braun




UMC Utrecht

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Beter genezen dan voorkomen

Inaugurele rede uitgesproken
bij de aanvaarding van de leerstoel Kinderneurologie
aan de Faculteit der Geneeskunde van de Universiteit Utrecht
op maandag 3 juni 2013
door prof.dr. K.P.J. Braun

A man with a shaved head, smiling, wearing a dark blue suit jacket over a white button-down shirt, blue jeans, and a brown belt. He is standing against a plain white background. A purple semi-transparent box is overlaid on the left side of the image, containing text. The bottom of the page features a decorative geometric pattern in shades of blue and purple.

'Omdat het chirurgisch
genezen van epilepsie
beter is dan het
medicamenteus
voorkomen van
aanvallen.'

Inhoudsopgave

Inleiding	4
Feiten en cijfers	6
Ontwikkelingen	9
Het “gezonde” brein	12
Time is Brain	16
Beter genezen dan voorkomen	18
UMC Utrecht Hersencentrum	21
Grenzen in de kinderneurologie	23
Tot slot	28
Dankwoord	29
Referenties	32

Inleiding

Mijnheer de Rector Magnificus, geachte collegae,
beste familie en vrienden, waarde toehoorders,

- Het is *20 maart 1998*. Mijn voorganger, emeritus hoogleraar Onno van Nieuwenhuizen, spreekt zijn inaugurele rede uit, getiteld **“Vluchten kan niet meer”**.[←] Deze titel verwees naar de heersende opvatting in de beginjaren van de kinderepilepsiechirurgie, dat een operatie als laatste strohalm gezien moet worden, wanneer geen andere uitweg meer mogelijk is. Angst en onzekerheid over operatie en uitkomst stonden voorop in het denken van vele ouders en behandelaars.

Het is *3 juni 2013*, vandaag. De titel van mijn oratie is **“Beter genezen dan voorkómen”**. Ik zal u ervan proberen te overtuigen dat het genezen van epilepsie te verkiezen is boven het voorkómen van aanvallen. Epilepsiechirurgie is de enige curatieve behandelmogelijkheid, die kan leiden tot aanvalsvrijheid, medicatievrijheid, en ontwikkelingsvoortgang. Chirurgie moet bij kinderen dan ook al snel na de diagnose epilepsie overwogen worden. Ik zal betogen dat het bereiken van genezing prioriteit hoort te krijgen. Ik voorzie dat de komende jaren óók kinderen die met anti-epileptica aanvalsvrij zijn voor chirurgie in aanmerking komen. Kortom, we zijn inmiddels zo ver dat ouders niet meer het gevoel hebben te moeten vluchten voor chirurgie, maar teleurgesteld zijn als een operatie géén optie is.

Het is *16 augustus 2033* – mijn 67e verjaardag – wellicht eerder of zelfs nóg later. Ik zou mijn afscheidsrede de titel **“Beter voorkómen dan genezen”** kunnen geven. Als epilepsiechirurgie bij kinderen een alom geaccepteerde en vroeg ingezette behandeling is, zullen accenten in ons

- wetenschappelijk onderzoek de komende decennia verschuiven in de richting van de “anti-epileptogenese”; het
- 2 remmen van het ontstaansproces van epilepsie.⁶ Mijn huidige titel kan dan worden omgedraaid. We zullen er dan naar streven om bij patiënten met bekende risicofactoren – zoals bepaalde genetische afwijkingen, koortsstuipen, of aanlegstoornissen – de epileptogenese medicamenteus tegen te gaan, zodat aanvallen nooit optreden en chirurgie niet eens overwogen hoeft te worden. Ziektemodificerende behandeling, met als doel het voorkómen van epilepsie, is dan ongetwijfeld beter dan genezen.

Dames en heren, ik zal u de komende 40 minuten allereerst uiteenzetten wat de belangrijkste ontwikkelingen binnen de epilepsiechirurgie zijn die de enorme stijging van het aantal kinderoperaties in de laatste jaren verklaren, en die gemaakt hebben dat chirurgie niet meer als laatste strohalm maar als vroege optie gezien moet worden. Ik wil u illustreren hoe de koppeling tussen ons dierexperimenteel en klinisch toegepast wetenschappelijk onderzoek tot nieuwe inzichten heeft kunnen leiden. Voorts schets ik u de ambities van de Utrechtse kinderneurologie. Voordat ik afsluit met een woord van dank, licht ik nog enkele ontwikkelingen binnen de Nederlandse kinderneurologie toe, die het mede mogelijk hebben gemaakt om de kinderneurologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht tot expertisecentrum voor refractaire kinderepilepsie te maken.



Feiten en cijfers

Epilepsie is de meest voorkomende chronische aandoening van het zenuwstelsel bij kinderen. De oorzaken zijn divers en het beloop is onvoorspelbaar. In ons land krijgen meer dan 2.000 kinderen per jaar de diagnose en lijden ongeveer 3,4 20.000 kinderen aan epilepsie.⁶ Van oudsher bestaat de behandeling uit het geven van medicijnen, anti-epileptica, die de aanvallen voorkómen maar de epilepsie niet genezen; zij hebben geen invloed op het natuurlijk beloop van de aandoening. In de laatste eeuw hebben meer dan 25 anti-epileptica het licht gezien. Desalniettemin blijft het succes van medicamenteuze behandeling beperkt. Op het eerste middel wordt ongeveer de helft van de patiënten aanvalsvrij.⁵ De kans op aanvalsvrijheid daalt bij elk volgend 6 middel exponentieel.⁶ Als twee of meer goed gekozen en goed gedoseerde anti-epileptica niet tot aanvalsvrijheid leiden, spreken we van farmacoresistente – of refractaire 7 – epilepsie.⁶ Bij een kwart van alle kinderen is de epilepsie 8 refractair.⁶ Dat betekent in Nederland zo'n 500 nieuwe kinderen per jaar. Voor deze groep bestaan vier behandelopties: tóch weer een nieuw anti-epilepticum proberen, het ketogene dieet, de nervus vagus stimulator, of epilepsiechirurgie. De kans dat met de eerste drie opties de aanvalsfrequentie met meer dan de helft afneemt is maar 30 tot 6,9,10 50%; aanvalsvrij worden deze kinderen zelden.⁶

Het ultieme doel van epilepsiebehandeling is natuurlijk genezing. Dat kan gedefinieerd worden als het bereiken van zowel blijvende aanvalsvrijheid als medicatievrijheid. Genezing is slechts op twee manieren mogelijk; door tijd of door epilepsiechirurgie. Beide zijn helaas van toepassing op slechts een deel van onze patientjes. In het eerste geval doel ik op het gunstige natuurlijk beloop van een aantal kinderepilepsie syndromen, waarbij de aanvallen spontaan

overgaan bij het ouder worden. In het tweede geval kom ik uit op het belangrijkste onderwerp van deze rede; chirurgie, als meest effectieve behandeling van epilepsie.

Wat is epilepsiechirurgie? Indien de bron van de epilepsie plaatselijk is en niet nabij belangrijke hersengebieden is gelegen, kan deze operatief worden verwijderd. Bij een meer uitgebreide – halfzijdige – epilepsiebron die veroorzaakt wordt door één zieke hersenhelft, kan deze hemisfeer volledig worden ontkoppeld. Dat heet een functionele hemisferectomie. Bij kinderen ligt de kans op het bereiken van aanvalsvrijheid na chirurgie tussen de 50 en 80%.⁶ Bij velen van hen kan de medicatie na de ingreep volledig worden afgebouwd, zodat de epilepsie echt als genezen kan worden beschouwd.⁶ Bij goed geselecteerde patiënten is een operatie zó effectief, dat tot nu toe slechts één gerandomiseerde trial naar de meerwaarde van epilepsiechirurgie is gestart en ook afgerond.⁶ Meer bewijs was kennelijk niet nodig, niet haalbaar, of niet ethisch toelaatbaar.

Epilepsiechirurgie is niet alleen buitengewoon effectief, het is ook veilig; de mortaliteit ligt ver onder de 1%, en de morbiditeit is ongeveer 5%.⁶ Als laatste – en dat is een argument waar we in de huidige tijd niet omheen kunnen – het is ook kostenbesparend. Bij kinderen die kandidaat zijn voor epilepsiechirurgie is opereren goedkoper dan doorgaan met medicijnen.⁶ De directe medische kosten van een operatie zijn op de korte termijn uiteraard hoger, maar na enkele jaren wint chirurgie het overtuigend van conservatieve behandeling.⁶ Vooral bij kinderen, die nog een leven lang voor zich hebben, is epilepsiechirurgie dus relatief goedkoop.

In Nederland wordt epilepsiechirurgie bedreven in drie centra; het UMC Utrecht, het Academisch Ziekenhuis Maastricht, en het VU Medisch Centrum. De langste ervaring bestaat in Utrecht, waar sinds 1973 meer dan 1.100 patiënten zijn geopereerd. Alle Nederlandse kinderen die voor epilepsiechirurgie in aanmerking komen worden geopereerd in het UMC Utrecht. Het aantal kinderoperaties stijgt zeer snel; van enkelen begin jaren negentig tot inmiddels 50 kinderen per jaar. In totaal zijn al 340 kinderen hier geopereerd. Het succespercentage is opvallend hoog; twee jaar na de ingreep is ongeveer 75% van de kinderen aanvalsvrij. Dit is grotendeels te danken aan het zorgvuldige diagnostische en besluitvormende traject dat vooraf gaat aan de operatie, en dat wordt gecoördineerd door de Landelijke Werkgroep Epilepsie Chirurgie. Hierin zijn diverse specialisten uit de drie chirurgische centra en de twee Nederlandse epilepsiecentra vertegenwoordigd. Het succes van de operaties is verder toe te schrijven aan het vakmanschap van onze twee epilepsiechirurgen, Peter van Rijen en Peter Gosselaar.



Ontwikkelingen

Hoe is die exponentiële stijging in het aantal kinderoperaties te verklaren?

Om dat te begrijpen moet ik u eerst iets uitleggen over de indicaties voor epilepsiechirurgie. Aanvankelijk was een operatie voorbehouden aan refractaire patiënten met een goed omljnde, liefst in de temporaalkwab gelegen en op de MRI zichtbare oorzaak, daarmee corresponderende EEG afwijkingen, en bij voorkeur een normale ontwikkeling. De laatste jaren zijn al deze criteria aanzienlijk verruimd. We kunnen en durven steeds meer, en met regelmaat worden kinderen die in het verleden zijn afgewezen alsnog geopereerd.

- Een eerste verklaring voor de snelle groei is de sterk toegenomen bewustwording bij verwijzers. Wetenschappelijke publicaties, veelvuldige nascholingen, en de aanhoudend goede resultaten van het landelijke epilepsiechirurgie programma hebben daar zeker aan bijgedragen. Toch wordt
- 21 de mogelijkheid van chirurgie nog aanzienlijk onderbenut.← Zo werd in een grote Amerikaanse populatiestudie minder dan de helft van de kinderen met refractaire epilepsie verwezen voor prechirurgische evaluatie. Het aantal kinderen dat op basis van de MRI als mogelijk operabel werd beschouwd, was meer dan twee keer zo hoog als het
- 22 aantal kinderen dat daadwerkelijk werd geopereerd.←

- Een tweede verklaring voor het groeiende aantal kinderoperaties is het besef dat jonge kinderen met een plaatselijke structurele bron gegeneraliseerde EEG afwijkingen kunnen
- 23 hebben.← De resultaten van epilepsiechirurgie bij kinderen met een van oudsher als inoperabel beschouwde epilepsie – zoals het syndroom van West of Ohtahara – zijn uitste-

24,25,26 kend, mits de MRI een plaatselijke of eenzijdige laesie toont.[←]

Een derde verklaring ligt bij de snelle ontwikkelingen in bronlokalisatie, waaronder structurele en functionele beeldvorming. Sterkere MRI scanners en nieuwe MRI analysetechnieken hebben bijgedragen aan een hogere detectiekans van epileptogene afwijkingen. Met MEG, PET, SPECT en met functionele MRI kunnen we bij steeds meer patiënten, ook als de scan normaal is, een goede indruk krijgen over de ruimtelijke relatie tussen de epileptische bron en nabijgelegen onmisbare hersenfuncties. Bij onduidelijkheid over de exacte lokalisatie van de bron kan gebruik gemaakt worden van intracraniële EEG registraties. Het UMC Utrecht heeft onder leiding van Frans Leijten een unieke expertise opgebouwd in het gebruik van subdurale gridelectrodes. Als electrodes meer in de diepte geplaatst moeten worden kunnen kinderen in Amsterdam of Maastricht een zogenaamd stereo-EEG ondergaan om de mogelijkheid van een operatie nader te evalueren. Nieuwe ontwikkelingen in de analyse van deze intracraniële electrodesignalen, kijkend naar hoog-frequente oscillaties, zijn veelbelo-
27 vend.[←] De klinisch diagnostische waarde hiervan wordt door Maeike Zijlmans en Maryse van 't Klooster nader bestudeerd.

De vierde en laatste verklaring voor het groeiend aantal kinderoperaties is het besef dat mentale retardatie geen contra-indicatie is voor chirurgie. Sterker nog, tot 70% van de kinderen met refractaire epilepsie heeft een
28 ontwikkelingsachterstand.[←] Bijna alle kinderen die op jonge leeftijd een hemisferectomie ondergaan hebben

vóór de operatie een ontwikkelingsstilstand of zelfs achteruitgang. Vrijwel allemaal tonen ze na de ingreep weer
29 vooruitgang van de mentale ontwikkeling.⁶ Een verbetering van ontwikkelingskansen wordt dan ook als belangrijke uitkomstmaat van epilepsiechirurgie gezien, vooral bij jonge kinderen. Het werk van onze sector kinderneuropsychologie – Monique van Schooneveld, Joost Meekes en Olga Braams, onder leiding van Aag Jennekens-Schinkel – draagt in belangrijke mate bij aan onze kennis over cognitieve uitkomst na kinderepilepsiechirurgie.



Het “gezonde” brein

Wat bepaalt nu de uitkomst na epilepsiechirurgie?

Het ligt voor de hand te veronderstellen dat de kans op aanvalsvrijheid en het cognitieve niveau na een operatie afhangen van de functionele en structurele integriteit van het resterende, niet verwijderde brein. Dit is immers het hersenweefsel dat verdere ontwikkeling van het kind en blijvende aanvalsvrijheid moet garanderen. Dit weefsel bepaalt ook of, en in welke mate, functies die in het verwijderde gebied lagen kunnen worden overgenomen; de zogenaamde hersenplasticiteit, die bij kinderen gelukkig meer uitgesproken is dan bij volwassenen.

Maar hoe gezond is het “gezonde” brein bij kinderen met focale epilepsie eigenlijk? En welke factoren zijn van invloed zijn op de integriteit van dit gezonde brein, op afstand van het epileptische focus? Belangrijke vragen van ouders zijn of epileptische aanvallen zélf de hersenen kunnen beschadigen, en of anti-epileptica de ontwikkeling bedreigen. Daaraan gekoppeld; hoe snel moeten we opereren, om de tijd dat het brein aan deze schadelijke invloeden is blootgesteld zo kort mogelijk te maken, en de functionele herstelkansen zo hoog mogelijk?

Het startpunt voor het onderzoek naar de relatie tussen de integriteit van het resterende brein en de functionele uitkomst na epilepsiechirurgie was heel eenvoudig. Wij vroegen ons af of de aanwezigheid van MRI afwijkingen in de gezonde hersenhelft van invloed was op de uitkomst na een hemisferectomie. De studie van Kim Boshuisen toonde aan dat kinderen met MRI afwijkingen in de “gezonde” hemisfeer inderdaad een twee keer zo lage kans hebben op aanvalsvrijheid, en een twee keer zo hoge kans op een IQ

onder de 55.⁶ Structurele integriteit van het gezonde brein doet er dus wel degelijk toe. Nicolien van der Kolk en Ron van Empelen onderzochten vervolgens in hoeverre het type epilepsie-veroorzakende pathologie van invloed was op de motorische ontwikkeling van kinderen na een hemisferectomie. Het bleek dat kinderen met aanlegstoornissen na de operatie een veel minder gunstige motorische ontwikkeling doormaakten dan kinderen met een vasculair letsel dat rond de geboorte was ontstaan.⁶ Deze resultaten suggereren dat de pathologie bij kinderen met een eenzijdig zichtbare aanlegstoornis veel diffuser is en in subtiele mate ook de gezonde hemisfeer treft; functieherstel is dan beperkt.

In het begin van dit millennium werden de eerste klinische studies gepubliceerd waaruit bleek dat bij patiënten met focale epilepsie uitgebreide afwijkingen in de witte stof van de hersenen aanwezig zijn, ook ver van de epileptische bron.⁶ Met diffusie tensor MRI (DTI) kan de microstructurele integriteit van witte stof worden onderzocht. Wat zijn de gevolgen van deze met DTI aantoonbare witte stof afwijkingen op het functioneren van een patiënt? Meerdere studies toonden aan dat de witte stof integriteit correleert met cognitieve functies bij volwassen epilepsiepatiënten.⁶ Suzanne Koudijs en Jolien van Campen lieten zien dat ook bij kinderen met tubereuze sclerose het IQ afhankelijk is van de structuur van de witte stof.⁶ Gevolgen lijken deze DTI afwijkingen, die niet op een conventionele MRI zichtbaar zijn, dus wel te hebben. Maar waar komen ze vandaan? Is de onderliggende epilepsie-veroorzakende pathologie veel uitgebreider dan verwacht, of zijn ze het gevolg van medicatie of aanvallen?

Om dit te onderzoeken kan goed gebruik gemaakt worden van diermodellen. Daarmee ondervangen we het grootste probleem van vrijwel alle humane studies, namelijk de heterogeniteit van de onderzochte cohorten. Patiënten lijden immers aan epilepsie van verschillende duur, met verschillende oorzaken, en gebruiken verschillende anti-epileptica.

Het eerste diermodel was een rattenmodel voor slaapkwab-epilepsie, door Pieter van Eijsden onderzocht in het MR centrum van Yale, onder begeleiding van Robin de Graaf. DTI onderzoek bij deze ratten toonde witte stof afwijkingen aan, die slechts ten dele reversibel waren en al optraden voordat de eerste klinische aanvallen ontstonden.³⁵ Deze witte stof afwijkingen bleken te berusten op een stoornis in myeline. Een probleem in dit model was echter dat het proces van epileptogenese in gang werd gezet door een ernstige status epilepticus. Of de witte stof afwijkingen door de status werden veroorzaakt of daadwerkelijk gerelateerd waren aan epileptogenese, bleef dus onduidelijk.

Gekozen werd daarom voor een tweede diermodel, het tetanus toxine model, waarmee focale corticale epilepsie bij ratten kan worden opgewekt. Het voordeel van dit model is dat er geen status epilepticus optreedt en ook geen plaatselijk letsel in de hersenschors ontstaat. De verder gezonde ratten hebben frequente en goed te verdragen aanvalletjes, die maanden doorgaan. Wim Otte heeft dit diermodel nader onderzocht in de Biomedische MR Imaging en Spectroscopie Groep van het UMC Utrecht, geleid door Rick Dijkhuizen. Ook in dit diermodel werden al snel na het ontstaan van epilepsie uitgebreide witte stof afwijkingen gezien, die in ernst corresponderden met de aanvalsfre-

36 quentie.⁶ De gevolgen voor de hersenen waren veel groter dan alleen de structurele DTI veranderingen. Wim heeft – in samenwerking met professor Kees Stam uit het VU Medisch Centrum – netwerkanalyses verricht op het gehele brein. De functionele verbindingen tussen beide hersenhelften waren afgenomen, en de organisatie en efficiëntie van functionele netwerken waren verstoord. Daarnaast werden afwijkingen gezien in volume, vorm, en
37 structuur van de hippocampus,⁶ en bleek het witte stof volume verminderd. Dit model heeft ons geleerd dat witte stof afwijkingen en functionele netwerk veranderingen, die
38,39 ook in klinische studies zijn aangetoond,⁶ door de aanvallen zélf veroorzaakt kunnen worden, en niet alleen te verklaren zijn door de onderliggende epileptogene pathologie of door het gebruik van anti-epileptica.

Een extra argument voor de hypothese dat hersennetwerk veranderingen niet zo zeer gerelateerd zijn aan de oorzaak van epilepsie, maar meer het gevolg zijn van de aanvallen, komt uit het onderzoek van Eric van Diessen. Hij bestudeerde, onder begeleiding van Floor Jansen, in het EEG de hersennetwerken van kinderen bij wie pas net de diagnose focale epilepsie gesteld was. Er bleken geen verschillen te bestaan tussen individuele netwerkenmerken van kinderen met epilepsie en die van gezonde controles.⁶ Aan het
40 begin van de epilepsie zijn functionele netwerken kennelijk in veel mindere mate aangedaan dan bij chronische epilepsie, als het brein al jarenlang aan aanvallen is blootgesteld.



Time is brain

De onderzoeksresultaten die ik tot nu toe met u besprak leerden ons dat aanvallen kwaad kunnen en deels verantwoordelijk zijn voor de witte stof veranderingen en netwerkverstoringen bij focale epilepsie. Het is dan ook niet verwonderlijk dat langer bestaande epilepsie tot slechtere
28 cognitieve uitkomsten leidt na chirurgie.⁶ Wat dat betreft is
41 het in de stroke-wereld veel gebruikte adagium *Time is
Brain*⁶ ook van toepassing op kinderen met epilepsie. Hoe
korter de epilepsie, hoe beter het cognitieve functioneren.
Niet alleen de cognitieve uitkomst van epilepsiechirurgie is
afhankelijk van de duur van de actieve epilepsie. Ook de
aanvalsuitkomst blijkt hieraan gerelateerd. Bij frontaal-
kwabepilepsie, bij cavernomen, en bij ontwikkelingstumoren
bleek de kans op aanvalsvrijheid hoger bij een kortere
42,43,44 duur van de epilepsie.⁶

De nadelige invloed van langdurige epilepsie op het cognitieve functioneren is niet alleen toe te schrijven aan de schadelijke gevolgen van aanvallen. Ook anti-epileptica kunnen verantwoordelijk zijn voor cognitieve stoornissen. Van vele middelen is bekend dat zij verschillende aspecten van cognitie en gedrag nadelig kunnen beïnvloeden,
45,46 waaronder alertheid, snelheid, leren en geheugen.⁶ Subtiële
cognitieve bijwerkingen van anti-epileptica kunnen bij zich
ontwikkende kinderen op de lange termijn een cumulatieve
invloed hebben op hun uiteindelijke intellectuele
46 functioneren.⁶ Daarnaast is uit dierexperimenteel onderzoek
bekend dat anti-epileptica op jonge leeftijd kunnen
47 interfereren met de normale hersenontwikkeling.⁶ Langdurig
gebruik van medicatie kan dus irreversibele cognitieve
gevolgen hebben.

Kortom; een kortere epilepsieduur en korter gebruik van medicatie zullen de uitkomst van kinderen na epilepsie-chirurgie verbeteren. En dat brengt me bij de titel van deze oratie.



Beter genezen dan voorkomen

Het aanbieden van een behandeling die een grote kans op genezing brengt prevaleert – bij juist geselecteerde patiënten – boven de vaak ijdele pogingen om medicamenteus aanvallen te voorkómen. Een lange duur van de epilepsie is van nadelige invloed op de prognose van patiënten. Toch bleek het gemiddelde interval tussen het ontstaan van de epilepsie en de operatie in ons totale cohort volwassen chirurgiekandidaten 21 jaar te bedragen. Bij bijna driekwart van hen debuteerde de epilepsie op de kinderleeftijd. Hoe eerder we tegenwoordig chirurgie overwegen, hoe minder volwassenen en hoe meer kinderen dus geopereerd zullen worden. Dat is precies de ontwikkeling die we nu in Nederland zien.

Het zal een uitdaging zijn om vroeg díe kinderen te identificeren bij wie chirurgie een mogelijke behandeloptie is. Dat wil zeggen, kinderen met een symptomatische epilepsie en het vermoeden op een plaatselijke of halfzijdige structurele oorzaak. Kinderen zullen verwezen moeten worden naar een expert die de mogelijkheden en onmogelijkheden van chirurgie kan overzien, zeker indien aan de criteria van farmacoresistentie wordt voldaan – en dat kan al binnen een jaar. Vanuit dat perspectief is het belangrijk dat kinderen al vroeg na het debuut van hun epilepsie gezien worden door een specialist met ervaring in de kinderepilepsie. In lijn met, en zelfs voorafgaand aan de door de Epilepsie Vereniging Nederland opgestelde kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief,⁴⁸ heeft het UMC Utrecht sinds 2008 een zogenaamde *First Seizure Clinic*. Mijn gewaardeerde collega Floor Jansen heeft deze efficiënte vorm van vroege

diagnostiek bij kinderen met de verdenking op epilepsie gestart en uitgebouwd. Meer dan 500 kinderen bezochten inmiddels dit spreekuur. Wij vinden dat kinderen met epilepsie snel een correcte classificerende en etiologische diagnose verdienen, zodat een adequate behandeling daarop kan worden afgestemd.

U kunt zich – ik denk terecht – afvragen of epilepsie wel refractair moet zijn voordat een operatie wordt overwogen. Is een veilige ingreep die kan leiden tot aanvals- en medicatievrijheid, dus genezing, niet te verkiezen boven jarenlang of zelfs levenslang medicatiegebruik? Wij zullen ongetwijfeld kinderen gaan opereren die met één of twee medicijnen aanvalsvrij zijn, mits zij een evidente epileptogene lesie op de MRI hebben, die gelegen is buiten eloquente hersengebieden, en voor de neurochirurg veilig benaderbaar is. Epilepsiechirurgie als één van de eerste behandelopties, is dat realistisch? Kunnen we al vroeg voorspellen voor welk kind blijvende aanvalscntrole met medicatie onwaarschijnlijk is? Ook daar ligt een uitdaging. De kans op complete remissie – dat wil zeggen ten minste vijf jaar aanvalsvrijheid zonder medicatie – bleek bij kinderen met een

49 afwijkende MRI slechts 33%.⁶ Initiële aanvalscntrole onder
8 anti-epileptica is bij kinderen met focale epilepsie geenszins
17 voorspellend voor een blijvend succes.⁶ Van sommige
oorzaken, zoals mesiotemporale sclerose of focale corticale
dysplasie, is bekend dat de kans op blijvende remissie
uitermate klein is.⁶

Als we – vanuit het perspectief van genezing – een snelle chirurgische behandeling propageren en bezorgd zijn over de cognitieve lange termijn effecten van langdurig anti-epilepticagebruik, dan is ook vroege medicatieafbouw na de

operatie een logische overweging. Tot voor kort werd echter wereldwijd geadviseerd pas na ten minste één tot twee jaar postoperatieve aanvalsvrijheid te starten met medicatieafbouw. Kim Boshuisen heeft met de *TimeToStop* studie bij 766 in Europa geopereerde kinderen kunnen aantonen dat 15 op uiteindelijke aanvalsvrijheid.⁶ Vroege afbouw ontmaskert incompleet chirurgisch succes sneller, zodat duidelijk wordt welke kinderen nog medicijnen nodig hebben. Bij de meeste anderen kan hiermee het langdurig en onnodig doorgeven van medicatie worden voorkomen. Deze studie, die mogelijk is gemaakt door de samenwerking tussen Europese centra voor kinderepilepsiechirurgie, U-task, heeft het afbouwbeleid nu al in belangrijke mate beïnvloed. De volgende stap zal een multicenter trial zijn naar de cognitieve voordelen van vroege versus late medicatieafbouw na epilepsiechirurgie bij kinderen. Ook hier geldt dus: “genezen is beter dan voorkómen”; vroeg bereiken van aanvalsen medicatievrijheid is beter dan het kunstmatig en meestal onnodig medicamenteus voorkómen van postoperatieve aanvallen.



UMC Utrecht

Hersencentrum – Epilepsie

Door de epilepsiechirurgische ervaring en de Utrechtse expertise op het gebied van de epilepsiegenetica heeft de kinderneurologie in het UMC Utrecht de laatste jaren de kans gekregen uit te groeien tot een landelijk verwijzingscentrum voor kinderen met complexe en refractaire epilepsie. Behandelaren en onderzoekers van diverse komaf werken hier nauw samen. Ik ben er trots op dat het aandachtsgebied epilepsie is opgenomen in het speerpunt *Brain*, en nu één van de vijf onderdelen is van het Hersencentrum dat op 6 juni formeel zal worden geopend. Ik zie het als een uitdaging om de epilepsiegroep van dit centrum de komende jaren te mogen coördineren. Het Hersencentrum biedt een uniek platform voor samenwerkende specialisten en onderzoekers. Zorg en wetenschap gaan hand-in-hand, en wederzijdse kruisbestuiving tussen experts uit de verschillende aandachtsgebieden garandeert klinische en wetenschappelijke vooruitgang en vernieuwing, in een translationele benadering.

Onze landelijke en internationale ambities zijn groot. Het epilepsiechirurgie programma voor kinderen zal verder kunnen groeien om onze belofte te kunnen waarmaken kinderen een snelle chirurgische behandeling te bieden. We zullen de komende jaren binnen het Europese epilepsieonderzoek een steeds prominentere rol krijgen door het initiëren en coördineren van twee grote Europese multicenter trials; de ene – de *TimeToStop* trial – naar postoperatieve medicatieonttrekking, de andere naar de behandeling van “elektrische status epilepticus tijdens slaap” (ESES), geleid door Bart van den Munckhof en Floor Jansen.

Zoals ik in mijn inleiding al aankondigde, niet alleen chirurgisch onderzoek en klinische trials zullen ons vooruit helpen. Studies naar epilepsiegenetica, epileptogenese, en anti-epileptogenese hebben een belangrijke plaats op de onderzoeksagenda. Ik verwacht veel van de inspirerende samenwerking met de genetici, onder leiding van Bobby Koeleman, en de basale neurowetenschappers Pierre de Graan, Geert Ramakers, de kersverse hoogleraar Jeroen Pasterkamp, en professor Marian Joëls. Het huidige onderzoek van Jolien van Campen, naar de rol van stress bij epileptogenese, is veelbelovend en smaakt naar meer.



Grenzen in de kinderneurologie

Dames en heren, na het voorafgaande heeft u wellicht de indruk gekregen dat wij ons alleen bezig houden met epilepsie. De benoeming betrof toch de kinderneurologie, en niet de kinderepileptologie?

U heeft gelijk, en ik beschouw het als een voorrecht om juist aan de Universiteit Utrecht deze positie te mogen bekleden; de Utrechtse afdeling kinderneurologie is immers de oudste in het land, en wijlen professor Jacobus Willemse was de eerste hoogleraar kinderneurologie en één van de grondleggers van het vakgebied in Nederland.

Wij zullen echter als Utrechtse kinderneurologen duidelijke keuzes moeten maken, en daarmee ook onze grenzen moeten kennen. Geheel in overeenstemming met de actuele ontwikkeling van concentratie binnen de academische zorg richten wij in het UMC Utrecht onze pijlen op drie kinder-neurologische onderwerpen; refractaire epilepsie, vasculaire aandoeningen, en neuromusculaire ziekten. Deze thema's corresponderen exact met de drie neurologische aandachtsgebieden binnen het Hersencentrum. In de nabije toekomst liggen met de komst van het Princes Máxima Centrum naar Utrecht grote kansen en uitdagingen ook op het gebied van de kinderneuro-oncologie op ons te wachten.

Over epilepsie heeft u inmiddels veel gehoord. Over neuromusculaire ziekten zal ik vandaag niet spreken; de unieke en landelijke rol die het Spieren voor Spieren Kindercentrum zich in korte tijd heeft weten te verwerven, vooral op het gebied van de voorhoorncelziekten, komt geheel op het

conto van mijn neuromusculaire collega's, in het bijzonder Ludo van der Pol. Ik ben wel blij te kunnen aankondigen dat de kinderneurologen, met name Frederique van Berkestijn, de komende jaren toenemend betrokken zullen zijn bij de zorg voor en het onderzoek naar spierziekten bij kinderen.

Ook de cerebrovasculaire aandoeningen zijn niet onderwerp van deze rede. Toch kan ik niet nalaten u met enige trots te vertellen dat de Utrechtse groep in het afgelopen decennium een bijzondere expertise heeft mogen opbouwen op het gebied van de arteriopathische beroerte bij kinderen; de herseninfarcten die veroorzaakt worden door vaatziekten. Het promotieonderzoek van Marcel Bulder heeft geleid tot nieuwe inzichten in de zogenaamde 50,51 transiënte cerebrale arteriopathie.⁶ Daarnaast heeft de inspirerende samenwerking met de vasculaire neurologen, professor Jaap Kappelle en Karin Klijn, en de vasculaire neurochirurgen, voorheen professor Luca Regli en nu Bart van der Zwan, ertoe geleid dat het UMC Utrecht het enige Nederlandse centrum is, en één van de weinige in Europa, waar bypasschirurgie bij kinderen met moyamoya kan worden verricht. Met het onderzoek van Annick Kronenburg zullen we de komende jaren meer leren over de cognitieve gevolgen van perfusiestoornissen bij deze bijzondere groep patiënten.

Waarom die keuze voor drie kinderneurologische aandachtsgebieden? Sommigen van u zullen denken dat de kinderneurologie zélf een klein onderdeel van, of aandachtsgebied binnen de neurologie of kindergeneeskunde is. Niets is minder waar. De kinderneurologie is een te breed vakgebied om in volle omvang op het allerhoogste

niveau te kunnen beoefenen. Het onvoldoende herkennen van onze eigen vakinhoudelijke grenzen, en het teveel vasthouden aan topografische grenzen, vormen een belangrijke bedreiging voor de hedendaagse kinderneuroloog.

Hoewel elk academisch centrum vanuit het perspectief van opleiding en regionale zorg de kinderneurologie zal moeten blijven beoefenen, hebben we elkaars expertise in toenemende mate nodig. Ik schaam mij er niet voor om een kind met een witte stofziekte naar Amsterdam, een kind met MS naar Rotterdam, en een kind met een bewegingsstoornis naar Nijmegen te verwijzen. Hoewel de leerstoel die ik vandaag formeel aanvaard de gehele kinderneurologie betreft, kan ik niet anders dan erkennen dat mijn kinderneurologische kennis op vele gebieden tekort schiet. Dat geeft niet, mits we bereid zijn laagdrempelig en grensoverschrijdend naar elkaar door te verwijzen. Ons relatief kleine land leent zich daar uitstekend voor; geen ouder is te beroerd om naar een andere provincie af te reizen om daar optimale zorg te krijgen. In 2010 heeft de Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie op verzoek van de NFU gepoogd een aantal belangrijke academische aandachtsgebieden te concentreren. Hiervoor werden de destijds door de NFU geformuleerde criteria voor topreferente zorg gehanteerd, te weten: *last-resort* functie, multidisciplinaire samenwerking, innovatief karakter, koppeling aan wetenschappelijk onderzoek, en gewaarborgde continuïteit. Deze formalisering van een vaak al historisch gegroeide lokale expertiseontwikkeling is het begin van een ongetwijfeld dynamisch proces. Dit zal er hopelijk toe leiden dat de Nederlandse kinderneurologische patiënt die topreferente zorg nodig heeft door supraregionale verwijzingen in het best daartoe uitgeruste centrum terecht komt. Maar ook dat

de kinderneuroloog-in-opleiding in de toekomst specifieke kennis in verschillende centra komt opdoen. De concentratie van topreferente zorg verplicht de landelijke kinderneurologie tegelijkertijd wel om een zo breed mogelijk spectrum van aandachtsgebieden op de academische kaart te zetten.

Niet alleen landelijk, ook regionaal kunnen de ontwikkeling van aandachtsgebieden en de intensivering van de samenwerking tussen kinderneurologen de patiëntenzorg en de opleiding ten goede komen. Ik ben dan ook blij met de recent geformaliseerde samenwerking tussen de kinderneurologen in het UMC Utrecht en die in het Sint Antonius Ziekenhuis, Herman Schippers en zijn toekomstige collega. Een dergelijke regionale samenwerking biedt ook ruimte aan onderlinge bijscholing en intervisie. In het in 2012 hernieuwde NVKN opleidingsreglement staat immers als voorwaarde voor herregistratie van de Nederlandse kinderneurologen opgenomen, dat academisch en niet-academisch werkzame kinderneurologen een “wederkerige functionele relatie dienen te hebben, omdat deze bijdraagt aan kwaliteitsborging voor beide partijen”.

Dit betoog over expertise en samenwerking brengt me nog eenmaal terug naar de kinderepilepsie. Het is mede door de vriendschappelijke en collegiale samenwerking tussen de Nederlandse kinderneurologen en tussen de verschillende centra die in de Landelijke Werkgroep Epilepsie Chirurgie zijn vertegenwoordigd, dat het aandachtsgebied refractaire kinderepilepsie in Utrecht zo'n vlucht heeft mogen nemen. Eén landelijk referentiecentrum voor kinderepilepsiechirurgie, dat staat garant voor een unieke opbouw van kennis en ervaring, waarmee relatief grote patiëntenaantallen en

relevant wetenschappelijk onderzoek mogelijk worden gemaakt. De collega's uit de ons omringende landen kijken vaak met enige bewondering en jaloezie naar het Nederlandse model. Het is niet voor niets dat het aantal centra waar in Engeland kinderepilepiechirurgie mag worden bedreven recent drastisch is gereduceerd, met een vergelijkbaar doel; het voorkómen van versnippering en vergroten van ervaring om de kwaliteit van zorg te verhogen. Ik hecht eraan om onze landelijke exclusiviteit voor kinderepilepsiechirurgie in de toekomst te behouden, en om de topreferente positie op het gebied van refractaire kinderepilepsie waar te blijven maken. Wij zullen onze uiterste best doen om zoveel mogelijk kinderen die vanuit het hele land met complexe epilepsie worden verwezen op korte termijn te zien, om screening van zoveel mogelijk kandidaten voor chirurgie mogelijk te maken, en om het epilepsiechirurgieprogramma voor kinderen waar nodig verder uit te bouwen. De wachttijd voor kinderoperaties moet zo kort mogelijk blijven, vooral bij het jonge kind met een epileptische encefalopathie. Want *time is brain*.

Tot slot

Elk gehoor verdient een aantal *take-home messages* na afloop van een lange monoloog. Ik heb u het volgende duidelijk willen maken:

1. Epilepsiechirurgie is de enige curatieve therapie bij kinderepilepsie en dient al vroeg in het behandeltraject overwogen te worden.
2. Epileptische aanvallen hebben een schadelijke invloed op de structurele en functionele integriteit van de hersenen. Hoe langer de epilepsie duurt, hoe slechter de cognitieve ontwikkeling en hoe lager de kans op aanvalsvrijheid na epilepsiechirurgie.
3. Van genezing is pas sprake als naast aanvalsvrijheid ook medicatievrijheid bereikt is. Wij zullen anti-epileptica na kinderepilepsiechirurgie sneller afbouwen.
4. Ook kinderen die onder anti-epileptica aanvalsvrij zijn kunnen als kandidaat beschouwd worden voor chirurgie. Operatief genezen van epilepsie is beter dan medicamenteus voorkómen van aanvallen, mits de bron chirurgisch veilig benaderbaar is.
5. Concentratie van kinderneurologische aandachtsgebieden, waaronder refractaire epilepsie, is een voorwaarde voor goede zorg. Alleen dán kan expertise worden opgebouwd en zal wetenschappelijk onderzoek voldoende worden gevoed.



Dankwoord

Bij de aanvaarding van deze leerstoel richt ik mij in het dankwoord logischerwijs allereerst tot u, dames en heren studenten, co-assistenten, arts-assistenten en promovendi. U vormt de belangrijkste reden waarom werken in een academische omgeving zo leuk en uitdagend is. Uw kritische vragen zijn de motor voor scherp diagnostisch denken, en uw enthousiasme en inzet zijn de bron voor veel wetenschappelijke resultaten. Dank voor de positieve en stimulerende inbreng. Onze staf ís al jong, maar u hóudt ons jong.

Ik dank het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht en de Raad van Bestuur van het UMC Utrecht voor het in mij gestelde vertrouwen. Hooggeleerde Kimpen, beste Jan, toen je mijn voorganger na diens afscheidscollege toesprak met de woorden: “je opvolger moet wel heel grote schoenen hebben om in jouw voetsporen te kunnen treden”, heb ik me even zorgen gemaakt. Mijn schoenmaat is slechts 39.5. Ik hoop je vertrouwen niet te beschamen.

Het managementteam van de divisie Hersenen ben ik zeer erkentelijk voor de stimulerende omgeving waarin de kinderneurologie is ingebed. Hooggeleerde Joëls, beste Marian; ik spreek graag publiekelijk mijn waardering uit voor jouw wetenschappelijke integriteit en leidinggevende kwaliteiten. Door jouw toedoen heeft de epilepsiegroep een enorme stimulans gekregen. Het opnemen van epilepsie als één van de vijf aandachtsgebieden binnen het Hersencentrum is voor de borging, uitstraling en potentie van onze epilepsiegroep van groot belang geweest.

Graag dank ik mijn opleider, vriend, en kleurrijke voorganger, Onno van Nieuwenhuizen voor zijn voorbeeldfunctie, zijn onnavolgbare humor, maar bovenal voor het vertrouwen en de ruimte die hij mij geboden heeft om me te ontplooiën tot wie ik nu ben.

Ik ben mijn collega neurologen dankbaar voor de plezierige samenwerking. Ons wetenschappelijk programma is zeer gebaat bij de vruchtbare interactie met de vasculaire en neuromusculaire neurologen, epileptologen, en neurochirurgen. Professor Gabriel Rinkel; ik had me geen plezieriger afdelingshoofd kunnen wensen. Ik waardeer jouw transparante manier van leidinggeven. Dank voor de aandacht en vrijheid die je ons kinderneurologen geeft.

Aangesteld bij de divisie Hersenen, maar gehuisvest bij de divisie Kinderen; waarlijk *the best of both worlds*. Beste collega kinderartsen, gewaardeerd managementteam van de divisie Kinderen; wij voelen ons elke dag weer welkom in jullie midden.

Alle Nederlandse kinderneurologen dank ik voor de laagdrempelige en vriendschappelijke samenwerking. In het bijzonder noem ik hier graag professor Michèl Willemsen, Coriene Catsman en Lilian Sie, mijn naaste partners in de organisatie van het ICNC wereldcongres kinderneurologie 2016 in Amsterdam. Professor Oebo Brouwer ben ik zeer erkentelijk voor zijn bereidheid deze rede van commentaar te voorzien.

Het is een voorrecht om door zoveel talent omringd te worden in het UMC Utrecht Hersencentrum. Ik dank alle collega onderzoekers en klinici, ook hen die ik in deze rede niet bij naam heb kunnen noemen.

Ik ben het Nationaal Epilepsie Fonds zeer erkentelijk voor de financiële steun van het epilepsieonderzoek in Utrecht, in het bijzonder voor de persoonsgebonden strategische subsidie die mij in de gelegenheid heeft gesteld om ons onderzoeksprogramma een vlucht te geven.

Ik dank alle leden van de Landelijke Werkgroep Epilepsie Chirurgie voor de unieke manier waarop we in Nederland vanuit verschillende

centra en disciplines samen de kwaliteit van de epilepsiechirurgie kunnen waarborgen.

Ellis van Oort; je opgeruimde humeur, je charme, en je communicatieve vaardigheden maakten je een onmisbare aanvulling op ons team. Toch zullen we je moeten missen; ik wens je veel succes en uitdaging in je nieuwe functie.

Mijn collega kinderneurologen, Floor Jansen, Frederique van Berkestijn, Inge Cuppen, en Charlotte Haaxma; het is een plezier om met jullie te mogen samenwerken. In 2000 werd ik opgenomen in een groep van vier mannelijke kinderneurologen, nu ben ik de laatste man te midden van vier vrouwen. Ik ben trots op ons team; wat is de sfeer vriendschappelijk, wat werken jullie hard, en wat staan we er samen goed voor!

Mijn schoonfamilie dank ik voor de hartverwarmende familieband waarin zij mij hebben opgenomen.

Mijn ouders, Corrie en Gerard; apetrots, als altijd. Ik hoop dat jullie je realiseren dat het geheel jullie verdienste is – *nature of nurture*, het maakt niet uit – dat ik hier heb kunnen komen. Dank voor jullie onvoorwaardelijke liefde en steun.

Lieve Wouter; als iemand me 30 jaar geleden gezegd zou hebben dat ik later professor zou worden had ik dat waarschijnlijk beaamd. Als iemand me toen aangekondigd zou hebben dat ik op mijn 46e getrouwd zou zijn met een knappe, lieve, sportieve, en ondernemende man, zou ik hem of haar voor gek verklaard hebben. Ik heb lang gedacht dat dát er voor mij nooit in zou zitten. Door jou komen mijn dromen uit en ben ik gelukkiger dan ik me ooit had durven voorstellen.

Ik heb gezegd.



Referenties

1. Van Nieuwenhuizen O. Vluchten kan niet meer. 20 maart 1998, Brouwer Uithof, Utrecht.
2. Goldberg EM, Coulter DA. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:337-349
3. <http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten-en-aandoeningen/zenuwstelsel-en-zintuigen/epilepsie/cijfers-epilepsie-prevalentie-incidentie-en-sterfte-uit-de-vtv-2010/>
4. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12:245-253
5. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548-1554
6. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs. Effects of past treatment history. *Neurology* 2008;70:54-65
7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-1077
8. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F, Smith S. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol* 2006;60:73-79
9. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500-506
10. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. A review. *J Neurosurg* 2011;115:1248-1255
11. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128:1188-1198
12. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008;7:525-537
13. Schmidt D, Baumgartner C, Löscher W. The chance of cure following surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy. What do we know and do we need to revise our expectations? *Epilepsy Res* 2004;60:187-201

14. Hauptman JS, Pedram K, Sison CA, Sankar R, Salamon N, Vinters HV, Mathern GW. Pediatric epilepsy surgery: long-term 5-year seizure remission and medication use. *Neurosurgery* 2012;71:985-993
15. Boshuisen K, Arzimanoglou A, Cross JH, Uiterwaal CS, Polster T, van Nieuwenhuizen O, Braun KP, for the TimeToStop study group. Timing of antiepileptic drug withdrawal and long-term seizure outcome after paediatric epilepsy surgery (TimeToStop): a retrospective observational study. *Lancet Neurol* 2012;11:784-791
16. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001;345:311-318
17. Wiebe S, Jette N. Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2012;8:669-677
18. Hader WJ, Tellez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S, Kwon CS, Jette N. Complications of epilepsy surgery – a systematic review of focal surgical resections and invasive EEG monitoring. *Epilepsia* 2013;54:840-847
19. Bowen JM, Snead OC, Chandra K, Blackhouse G, Goeree R. Epilepsy care in Ontario: an economic analysis of increasing access to epilepsy surgery. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012;12:1-41
20. Platt M, Sperling MR. A comparison of surgical and medical costs for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(Suppl. 4):25-31
21. Uijl SG, Leijten FS, Moons KG, Veltman EP, Ferrier CH, van Donselaar CA. Epilepsy surgery can help many more adult patients with intractable seizures. *Epilepsy Res* 2012;101:210-216
22. Berg AT, Mathern GW, Bronen RA, Fulbright RK, DiMario F, Testa FM, Levy SR. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain* 2009;132:2785-2797
23. Cross JH, Jayakar P, Nordli D, Delalande O, Duchowny M, Wieser HG, Guerrini R, Mathern GW. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the subcommission for pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 2006;47:952-959
24. Wyllie E, Lachhwani DK, Gupta A, Chirla A, Cosmo G, Worley S, Kotagal P, Ruggieri P, Bingaman WE. Successful surgery for epilepsy due to early brain lesions despite generalized EEG findings. *Neurology* 2007;69:389-397

25. Boshuisen K, van Schooneveld MM, Leijten FS, de Kort GA, van Rijen PC, Gosselaar PH, van Nieuwenhuizen O, Braun KP. Contralateral MRI abnormalities affect seizure and cognitive outcome after hemispherectomy. *Neurology* 2010;75:1623-1630
26. Lee YJ, Kang HC, Lee JS, Kim SH, Kim DS, Shim KW, Lee YH, Kim TS, Kim HD. Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatrics* 2010;125:e58-66
27. Zijlmans M, Jiruska P, Zelmann R, Leijten FS, Jefferys JG, Gotman J. High-frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. *Ann Neurol* 2012;71:169-178
28. Van Schooneveld MM, Braun KP. Cognitive outcome after epilepsy surgery in children. *Brain Dev* 2013 Feb 20 (Epub ahead of print)
29. Van Schooneveld MM, Jennekens-Schinkel A, van Rijen PC, Braun KP, van Nieuwenhuizen O. Hemispherectomy: a basis for mental development in children with epilepsy. *Epileptic Disord* 2011;13:47-55
30. Van der Kolk NM, Boshuisen K, van Empelen R, Koudijs SM, Staudt M, van Rijen PC, van Nieuwenhuizen O, Braun KP. Etiology-specific differences in motor function after hemispherectomy. *Epilepsy Res* 2013;103:221-230
31. Otte WM, van Eijnsden P, Sander JW, Duncan JS, Dijkhuizen RM, Braun KP. A meta-analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging. *Epilepsia* 2012;53:659-667
32. McDonald CR, Ahmadi ME, Hagler DJ, Tecoma ES, Iragui VJ, Gharapetian L, Dale AM, Halgren E. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2008;71:1869-1876
33. Riley JD, Franklin DL, Choi V, Kim RC, Binder DK, Cramer SC, Lin JJ. Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia* 2010;51:536-545
34. Koudijs S, van Campen J, Braams O, Leemans A, van Nieuwenhuizen O, Jansen F, Braun KP. Witte stofafwijkingen en intelligentie bij kinderen met tubereuze sclerose. *Epilepsie* 2010;8:19-21
35. Van Eijnsden P, Otte WM, van der Hel WS, van Nieuwenhuizen O, Dijkhuizen RM, de Graaf RA, Braun KP. In vivo diffusion tensor imaging and ex vivo histologic characterization of white matter pathology in a post-status epilepticus model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:841-845

36. Otte WM, Dijkhuizen RM, van Meer MP, van der Hel WS, Verlinde SA, van Nieuwenhuizen O, Viergever MA, Stam CJ, Braun KP. Characterization of functional and structural integrity in experimental focal epilepsy: reduced network efficiency coincides with white matter changes. *PLoS One* 2012;7:e39078
37. Otte WM, Bielefeld P, Dijkhuizen RM, Braun KP. Focal neocortical epilepsy affects hippocampal volume, shape, and structural integrity: a longitudinal MRI and immunohistochemistry study in a rat model. *Epilepsia* 2012;53:1264-1273
38. Vlooswijk MC, Vaessen MJ, Jansen JF, de Krom MC, Majoie HJ, Hofman PA, Aldenkamp AP, Backes WH. Loss of network efficiency associated with cognitive decline in chronic epilepsy. *Neurology* 2011;77:938-944
39. Vaessen MJ, Jansen JF, Vlooswijk MC, Hofman PA, Majoie HJ, Aldenkamp AP, Backes WH. White matter network abnormalities are associated with cognitive decline in chronic epilepsy. *Cereb Cortex* 2012;22:2139-2147
40. Van Diessen EG, Otte WM, Braun KP, Stam CJ, Jansen FE. Improved diagnosis in children with partial epilepsy using a multivariable prediction model based on EEG network characteristics. *PLoS One* 2013;8:e59764
41. Saver JL. Time is brain – quantified. *Stroke* 2006;37:263-266
42. Simasathien T, Vadera S, Najm I, Gupta A, Bingaman W, Jehi L. Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2013; Feb 11 (Epub ahead of print)
43. Englot DJ, Han SJ, Lawton MT, Chang EF. Predictors of seizure freedom in the surgical treatment of supratentorial cavernous malformations. *J Neurosurg* 2011;115:1169-1174
44. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia* 2012;53:51-57
45. Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Neurol* 2008;4:99-106
46. Mula M, Trimble MR. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs* 2009;23:121-137
47. Ikonomidou C, Turski L. Antiepileptic drugs and brain development. *Epilepsy Res* 2010;88:11-22
48. Kalsbeek CJC, Platteel VJD. Epilepsie; kwaliteitscriteria vanuit patiëntperspectief – goede zorg begint met een goede start. *Epilepsie Vereniging Nederland*, mei 2012
49. Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. *Ann Neurol* 2011;70:566-573

50. Braun KP, Bulder MM, Chabrier S, Kirkham FJ, Uiterwaal CS, Tardieu M, S ebire G. The course and outcome of unilateral intracranial arteriopathy in 79 children with ischaemic stroke. *Brain* 2009;132:544-557
51. Bulder MM, Braun KP, Leeuwis JW, Lo RT, van Nieuwenhuizen O, Kappelle LJ, Klijn CJ. The course of unilateral intracranial arteriopathy in young adults with arterial ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:1890-1896

Colofon

Vormgeving en opmaak

Multimedia, UMC Utrecht

Drukwerk

ZuidamUithof Drukkerijen BV, Houten

Uitgave

Hersencentrum, UMC Utrecht

juni 2013



Hersencentrum

Prof.dr. Kees P.J. Braun (1966) werd op 1 mei 2012 benoemd tot hoogleraar Kinderneurologie aan het UMC Utrecht. Hij studeerde geneeskunde aan de Universiteit Utrecht, behaalde zijn artsexamen in 1992 en startte in 1993 zijn opleiding tot neuroloog in het UMC Utrecht (opleider prof.dr. J. van Gijn). In 2000 promoveerde hij op het proefschrift "Magnetic Resonance Spectroscopy in Hydrocephalus" (promotores prof.dr. K. Nicolay, prof.dr. W.P. Vandertop en prof.dr. C.A.F. Tulleken, copromotor dr. R.H.J.M. Gooskens). In hetzelfde jaar werd hij geregistreerd als neuroloog, in 2002 als kinderneuroloog.

Vanaf oktober 2000 is hij als stafid verbonden aan de afdeling Kinderneurologie van het UMC Utrecht. Sinds januari 2011 is hij medisch hoofd van de zorglijn Kind, cluster Neurologie en Neurochirurgie, divisie Hersenen. Zijn klinische interesse gaat uit naar de kinderepilepsie en de ischemische beroertes bij kinderen. Sinds 2010 is hij voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Kinderneurologie.

Binnen het UMC Utrecht Hersencentrum coördineert hij het aandachtsgebied Epilepsie, dat een landelijke expertisefunctie heeft voor farmacoresistente kinderepilepsie en het enige centrum in Nederland is waar epilepsiechirurgie bij kinderen wordt verricht. Het translationele onderzoeksprogramma richt zich op het ontstaan, de gevolgen, en de behandeling van refractaire epilepsie.

Bezoekadres:
Heidelberglaan 100
3584 CX UTRECHT

Postadres:
Postbus 85500
3508 GA UTRECHT

www.umcutrecht.nl
T. +31 (0)88 75 555 55