Welkom!

Deze WIKI pagina is bedoeld om u meer informatie te geven over cognitieve beperkingen bij epilepsie. In voorgaand onderzoek is er veel aandacht besteed aan angst en depressie omtrent epilepsie. Tevens is er nog beperkt onderzoek gedaan naar cognitieve beperkingen, terwijl uit voorgaande onderzoeken blijkt dat 30-40% van de epilepsiepatiënten last heeft van cognitieve beperkingen [20]. Om deze reden verschaft deze WIKI meer informatie over dit veelvoorkomende verband.
Eerst wordt er een beeld geschetst van de aandoening. Epilepsie komt voor in de hersenen, waardoor er cognitieve beperkingen kunnen optreden. Deel twee zal betrekking hebben op deze verschillende cognitieve beperkingen die bij deze aandoening kunnen optreden. Het laatste deel behandelt de relatie tussen epilepsie en deze cognitieve beperkingen, met daarbij mogelijke mechanismen die een rol spelen. In de bijlage vindt u een woordenlijst met toelichting van lastige begrippen, aangegeven met een *, die u kunnen helpen bij het lezen van deze WIKI.

Deze WIKI is geschreven door studenten van de MSc Medische Psychologie. Volledigheid en correctheid kunnen daarom niet worden gegarandeerd. Deze WIKI wordt ook niet bijgewerkt na publicatie, waardoor informatie verouderd kan zijn.

Auteurs: Annabel Boeckhout, Maartje Klomp, Marleen de Jonge en Noa Aaldriks

Inhoudsopgave

1. 1. Epilepsie
    - 1.1 Beschrijving epilepsie
    - 1.2 Epidemiologie
    - 1.3 Pathofysiologie
    - 1.4 Typen epileptische aanvallen
        - 1.4.1. Focale (partiële) aanvallen
        - 1.4.2. Gegeneraliseerde aanvallen
    - 1.5 Oorzaken en uitlokkers
    - 1.6 Prognose
    - 1.7 Medicamenteuze behandeling en bijwerkingen
2. 2. Cognitieve beperkingen
    - 2.1 Algemene omschrijving
        - 2.1.1. Aandachtsstoornissen
        - 2.1.2. Executief functioneren
        - 2.1.3. Geheugenstoornissen
    - 2.2 Mechanismen
    - 2.3 Epidemiologie
    - 2.4 Risicofactoren
    - 2.5 Medicamenteuze behandelingen en bijwerkingen
    - 2.6 Non-medicamenteuze behandelingen
3. 3. Interactie tussen epilepsie en cognitieve beperkingen
    - 3.1 Biopsychosociaal model
        - 3.1.1. Biologische aspecten
        - 3.1.2. Psychologische aspecten
        - 3.1.3. Sociale aspecten
    - 3.2 Multifactorieel model
        - 3.2.1. Epilepsie → Cognitieve beperkingen

3.2.2. Cognitieve beperkingen → Epilepsie
3.3 Psychogene Niet-Epileptische Aanvallen en cognitieve beperkingen
3.3.1. Oorzaken en uitlokkers
3.3.2. Cognitieve Beperkingen bij PNEA
3.4 Interventies voor cognitieve beperkingen bij epilepsie
3.4.1. Farmacologische interventies
3.4.2. Alternatieve interventies
3.5 Geslachtsverschillen
3.5.1. Geslachtsverschillen in epilepsie
3.5.2. Geslachtsverschillen in medicatie
3.5.2.1. Zwangerschap
3.5.2.2. Anticonceptiemiddelen
4. 4. Conclusie
5. 5. Lijst met lastige begrippen en afkortingen
6. 6. Acknowledgements
7. 7. Literatuur

1. Epilepsie

1.1 Beschrijving epilepsie

Het beantwoorden van de vraag wat epilepsie precies is, is niet eenvoudig. Het is geen specifieke ziekte of een enkelvoudig syndroom. Epilepsie kan worden gezien als een groot complex van symptomen van verschillende hersenstoornissen, waaronder abnormale activiteit van zenuwcellen in de hersenen. Dit resulteert in plotselinge, herhaalde ontladingsmomenten [1]. Deze uiten zich in stereotype gedragsveranderingen die aanvallen of insulten worden genoemd. Epilepsie is echter niet alleen het hebben van aanvallen, maar veroorzaakt bij sommige patiënten ook cognitieve en psychosociale beperkingen [1].

Er zijn verschillende soorten epilepsie en epileptische aanvallen. Epileptische aanvallen kunnen per persoon verschillen (interindividuele verschillen), maar bij een individu kan de aanval zich per keer ook anders uiten (intra-individuele verschillen). Een aanval kenmerkt zich door lichamelijke en mentale kenmerken [2].

Lichamelijke kenmerken

Lichamelijke kenmerken zijn gemakkelijk te identificeren. Hieronder valt bijvoorbeeld de beweging van lichaamsdelen, of zelfs het hele lichaam. De patiënt heeft geen controle over deze bewegingen. Soms zijn het kleine schokjes die snel eindigen, maar het is ook mogelijk dat de spieren zwak worden, dan houdt dit langer aan [2].

Mentale kenmerken

Mentale kenmerken zijn in vergelijking met lichamelijke kenmerken moeilijk te identificeren. Ze zijn gerelateerd aan hoe een persoon zich voelt of zich gedraagt. Zo kan het zijn dat de patiënt tijdens een aanval ofwel een deel ofwel volledig het bewustzijn verliest. Patiënten kunnen zich ook verward of angstig voelen. Het komt dan voor dat patiënten weglopen of agressief worden tijdens de aanval [1;2].

1.2 Epidemiologie

Epilepsie is één van de meest voorkomende hersenaandoeningen: een op de tien mensen krijgt gedurende zijn leven ooit een aanval [1]. Volgens een schatting van de Wereldgezondheidsorganisatie uit 2004, lijden 50 miljoen mensen wereldwijd aan chronische

epilepsie [1]. De prevalentie* ligt tussen de 4 en 10 per 1.000 mensen per jaar, met ongeveer 80.000 tot 100.000 patiënten in Nederland. Epilepsie komt voornamelijk voor in de kindertijd (2-4 jaar), op oudere leeftijd, bij een verstandelijke beperking (als gevolg van een hersenstoornis) of bij hersenbeschadiging [1].

De incidentie* wordt geschat op 50 per 100.000 mensen. De incidentie is het hoogst in de eerste levensjaren, waarbij epilepsie bij 50% van de mensen voor het eerst optreedt vóór de leeftijd van 18 jaar [1].

1.3 Pathofysiologie

Epilepsie is een neurologische aandoening die wordt gekenmerkt door aanhoudende gevoeligheid voor terugkerende aanvallen veroorzaakt door abnormale neuronale activiteit in de hersenen [3]. Tijdens een aanval zenden hersencellen heel snel verschillende signalen uit. Alle signalen lopen door elkaar heen, waardoor je hersenen niet meer normaal kunnen werken. Dit is te vergelijken met een groot kruispunt, waarbij alle verkeerslichten tegelijk op groen springen [2]. Het al dan niet optreden van een epileptische aanval hangt af van te veel excitatie (stimulatie) of te weinig inhibitie (remming) [4]. Glutamaat en gamma-aminoboterzuur (GABA) zijn belangrijke neurotransmitters* die een sleutelrol spelen in de pathofysiologie van dit evenwicht. Onomkeerbare neuronale schade kan optreden als gevolg van abnormale veranderingen in deze neurotransmitters [3]. Er kan gesteld worden dat een teveel aan glutamaat en/of een tekort aan GABA kan leiden tot over-excitatie*, wat dus weer kan leiden tot het optreden van aanvallen [5].

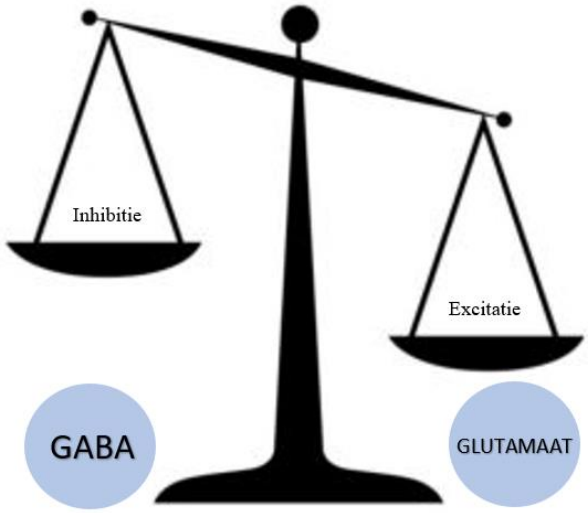
Glutamaat

Glutamaat is een van de belangrijkste, stimulerende neurotransmitters in het centrale zenuwstelsel (CZS). Het is het meest voorkomende aminozuur in de hersenen. Glutamaat is betrokken bij cognitieve functies, waaronder leren en geheugen [4].

Overmatige glutamaat, door een disfunctie in de astrocyten*, is in relatie tot epilepsie betrokken bij zowel de ontwikkeling en verspreiding van aanvallen als bij hersenbeschadiging die kan optreden langdurige of herhaalde aanvallen [4]. Alle glutamaat activiteit vindt plaats in de synaptische spleet*. Astrocyten* verwijderen glutamaat uit de synaptische spleet via heropname om over-excitatie (overstimulatie) te voorkomen [5]. In deze astrocyten* wordt glutamaat omgezet in glutamine. Glutamine wordt dan terug getransporteerd naar bepaalde cellen die glutamine omzetten in glutamaat en beschikbaar maken voor vrijlating, waardoor de cyclus voortgaat [5]. Elke disfunctie in deze astrocyten* kan een onevenwicht in de excitatie en inhibitie veroorzaken [5].

Gamma-aminoboterzuur (GABA)

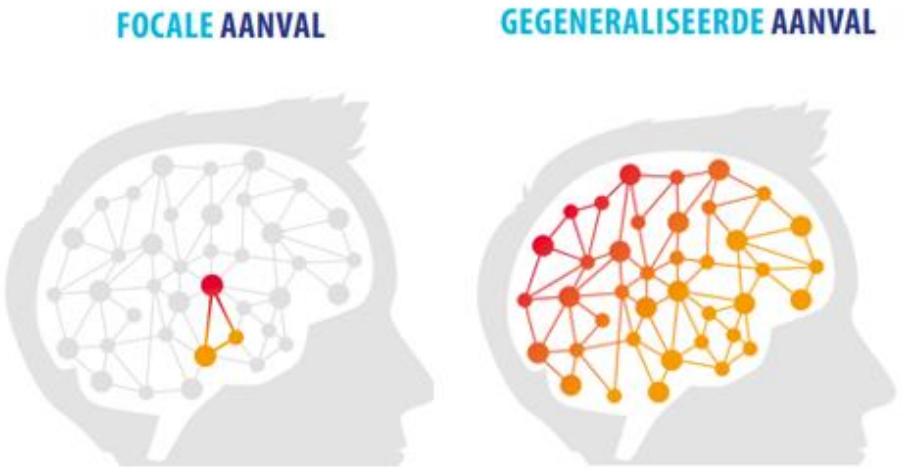
Astrocyten* kunnen ook glutamine leveren aan GABA-erge neuronen, waar glutamine wordt omgezet in glutamaat en vervolgens in GABA [5]. GABA is de belangrijkste en meest voorkomende, remmende neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel (CZS) [4]. Idealiter zou GABA in evenwicht moeten zijn met glutamaat. GABA onderdrukt normaal gesproken de stimulatie van de neurotransmitter glutamaat en zo dus de activiteit van aanvallen [4].



Figuur 1. Disbalans tussen excitatie en inhibitie
Opmerking. Een verstoring van de balans, te veel aan glutamaat en te weinig aan GABA, maakt dat epilepsie aanvallen kunnen ontstaan. Figuur 1 is door de auteurs van deze pagina (A.L. Boeckhout, M.A. Klomp, M.L. de Jonge en N.A.P. Aaldriks) gemaakt en mag onder vermelding van de auteurs voor andere doeleinden gebruikt worden.

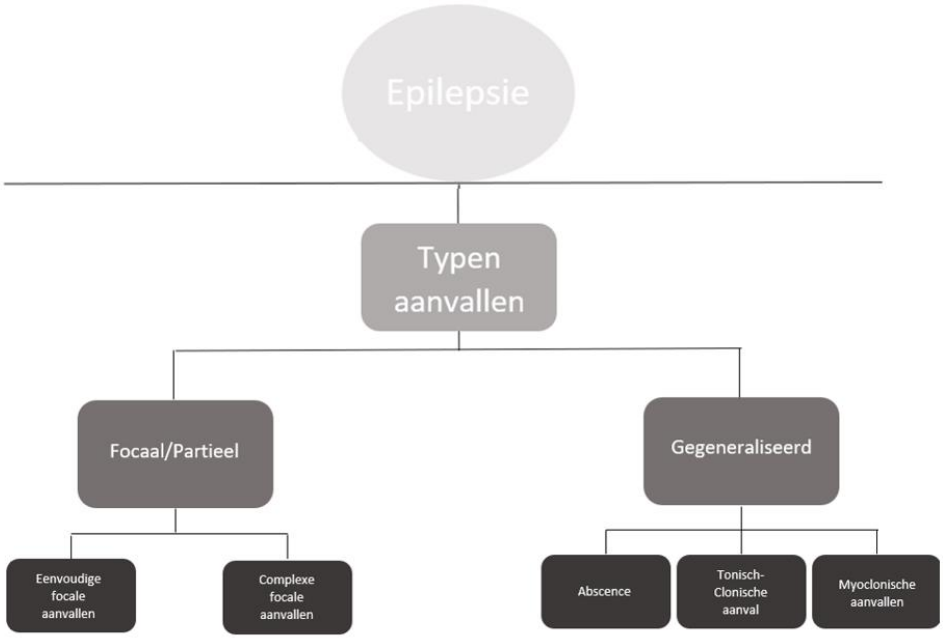
1.4 Typen epileptische aanvallen

Er zijn verschillende soorten epileptische aanvallen. Epileptische aanvallen zijn een onderdeel van het grote symptomencomplex. Het grootste verschil zit tussen een focale (voorheen partiële) en gegeneraliseerde aanval [1]. Focalen insulten vinden hun oorsprong in een deel van de hersenen, terwijl gegeneraliseerde insulten epileptische ontladingen in de gehele hersenen veroorzaken [1].



Figuur 2. Verschil tussen een focale en een gegeneraliseerde aanval [6].

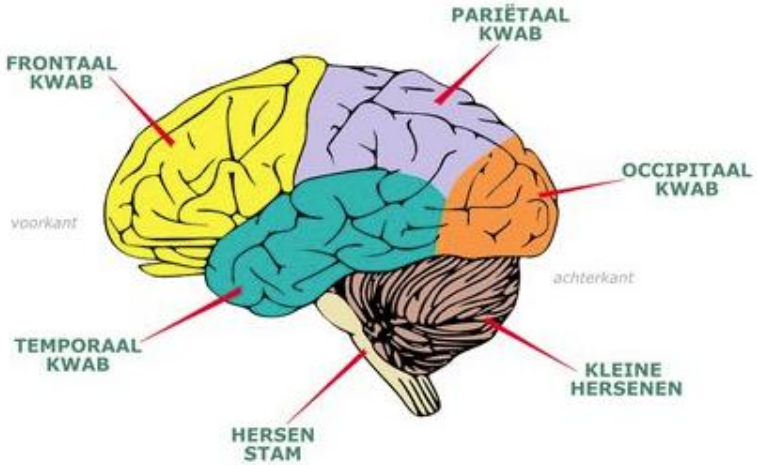
Focale en gegeneraliseerde aanvallen zijn ook nog onder te verdelen in verschillende vormen van epilepsie. Figuur 3 laat een overzicht zien van de verschillende vormen van epilepsie die hieronder verder worden uitgewerkt.



Figuur 3. Overzicht van de verschillende typen van epilepsie.
Opmerking. Figuur 3 is door de auteurs van deze pagina (A.L. Boeckhout, M.A. Klomp, M.L. de Jonge en N.A.P. Aaldriks) gemaakt en mag onder vermelding van de auteurs voor andere doeleinden gebruikt worden.

1.4.1. Focale (partiële) aanvallen

De hersenen bestaan uit twee hersenhelften met elk verschillende hersengebieden. Deze worden ook wel hersenkwabben genoemd. Bij een focale (partiële) aanval begint de aanval in één deel van de hersenen en blijft daar. Het kan een klein gebied in een kwab betreffen, maar ook een groot deel van een hemisfeer (hersenhelft). De rest van de hersenen wordt niet aangetast [1].



Figuur 4. Verschillende kwabben van de hersenen [7].

Eenvoudige focale aanvallen

Deze eenvoudige aanvallen eindigen zónder een bewustzijnsstoornis. Een eenvoudige partiële aanval kan op verschillende plaatsen in de hersenen plaatsvinden:

- *Temporale kwab:* Temporale kwab epilepsie is de meest voorkomende focale epilepsie. De belangrijkste symptomen zijn vaak woordvindingsstoornissen, een verminderd intelligentieniveau en aandachtsproblemen [8].
- *Frontaalkwab:* Een epilepsieaanval in de frontaalkwab kenmerkt zich vaak door motorische symptomen. Bepaalde lichaamsdelen (zoals een hand) kunnen stuiptrekkingen vertonen, terwijl andere lichaamsdelen verstijfd raken [8]. Ook hebben frontale kwab epilepsie patiënten moeite met het vasthouden van aandacht [8].
- *Pariëtaalkwab:* Een epilepsieaanval in de pariëtaalkwab komt minder vaak voor en kenmerkt zich door een gevoelloos, tintelend of een brandend/warm gevoel over het lichaam [8].
- *Occipitale kwab:* Epileptische aanvallen in de occipitale kwab worden gekenmerkt door visuele stoornissen of hallucinaties [8].

Complexe focale aanvallen
Complexe focale aanvallen beïnvloeden een groter gebied van één hemisfeer dan een eenvoudige focale aanval. Het bewustzijn is verminderd en de patiënt kan in de war zijn. Complexe focale aanvallen kunnen optreden in de temporale kwab (temporale kwab epilepsie) en in de frontale kwab [1].

- *Temporale kwab complexe focale aanval:* Patiënten kunnen bij deze vorm van epilepsie verward ronddwalen, zonder reden voorwerpen oprapen, mompelen of herhalen van woorden die nergens op slaan of kauwende/lip-smakkende bewegingen maken [9].
- *Frontale kwab complexe focale aanval:* Deze vorm van epilepsie wordt gekenmerkt door het maken van vreemde houdingen, schreeuwen of een luide kreet slaken [9].

1.4.2. Gegeneraliseerde aanvallen
Bij dit type aanval worden beide hersenhelften getroffen door de abnormale hersenactiviteit. Het is mogelijk dat een focale aanval zich uitbreidt van één hemisfeer (één hersenhelft) naar de andere kant. Dit wordt dan een secundaire gegeneraliseerde aanval genoemd. Ook binnen deze vorm wordt er weer onderscheid gemaakt tussen verschillende typen [1;2].

Abscence/Petit mal
Tijdens deze aanval verliest de patiënt gedurende een korte tijd het bewustzijn en kan de patiënt uitdrukkingsloos lijken [1;2]. De persoon reageert niet op wat er om hem/haar heen gebeurt. Ze kunnen gewoon doorgaan met wat ze aan het doen zijn, maar ze zijn zich hier niet bewust van. Dit type aanval wordt vaak verward met dagdromen. Tijdens het dagdromen kunnen mensen echter nog steeds reageren op hun omgeving en dit is meestal bij een abscence niet het geval [1;2]. Een abscence wordt vaak niet opgemerkt, omdat deze vorm van een aanval vaak van korte duur is [1;2].

Tonisch-Clonische aanvallen/Grand mal
Dit zijn de soorten aanvallen waaraan mensen denken bij epilepsie. De aanvallen gaan gepaard met stuiptrekkingen (onwillekeurige lichaamsbewegingen), schokkende bewegingen en verlies van bewustzijn [1;2]. Een patiënt kan zich na de aanval erg moe en slap voelen.

Indien een aanval direct overgaat in een volgende spreekt men van een status epilepticus*, wat medisch handelen noodzakelijk maakt [1].

Myoclonische aanvallen

Tijdens een myoclonische aanval trekken de spieren in de armen en/of benen plotseling samen, waardoor schokken optreden. Meestal blijft de patiënt bij bewustzijn. Soms is dit kort verstoord, maar nauwelijks merkbaar [3].

1.5 Oorzaken en uitlokkers

De verschillende oorzaken van epilepsie zijn in te delen in verschillende classificaties:

1. **Idiopathische/Primaire epilepsie** - Gedefinieerd als epilepsie met (vermoedelijk) een genetische oorsprong, waarbij er geen ernstige afwijkingen in de hersenen te vinden zijn. Deze epilepsie begint vaak in de kindertijd [10].
2. **Symptomatische/Secundaire epilepsie** - Gedefinieerd als verworven of erfelijke epilepsie die gepaard gaat met ernstige hersenafwijkingen en/of klinische verschijnselen die wijzen op een onderliggende ziekte of aandoening [10]. Onder deze categorie vallen bijvoorbeeld ontwikkelingsstoornissen, maar ook hersentumoren of traumatisch hersenletsel [1].
3. **Uitgelokte epilepsie (Provoked epilepsy)** – Gedefinieerd als epilepsie waarbij een specifieke omgevingsfactor de oorzaak van de aanvallen is [10].
4. **Cryptogene epilepsie** - Gedefinieerd als een epilepsie met vermoedelijk symptomatische aard, waarvan de oorzaak niet is vastgesteld [10].

1.6 Prognose

Epilepsie is vaak goed te behandelen. Hierbij worden de aanvallen onderdrukt en het beloop hoeft daardoor niet altijd chronisch te zijn. Ongeveer 70% van de epilepsiepatiënten heeft vanwege medicamenteuze therapie niet of nauwelijks meer last van epileptische aanvallen. Pas wanneer er twee jaar aansluitend geen aanvallen zijn voorgekomen, wordt de patiënt vrij van epileptische aanvallen verklaard.

Verder is het beloop van epilepsie afhankelijk van meerdere factoren, namelijk de vorm van epilepsie, eventuele comorbiditeit zoals een verstandelijke beperking, de leeftijd van de eerste aanval en de reactie op medicatie [11; 12]. Bij mensen met epilepsie is de levensverwachting verkort met ongeveer twee tot tien jaar [13]. Dit komt mogelijk door het optreden van een status epilepticus*, een mogelijk onderliggende ziekte, een grotere kans op ongelukken en SUDEP (‘sudden unexplained death in epilepsy’) [14].

1.7 Medicamenteuze behandeling en bijwerkingen

Bij de behandeling van epilepsie begint de neuroloog meestal met medicijnen (anti-epileptica) tegen de epileptische aanvallen. Er wordt gestart met een medicamenteuze behandeling als er sprake is van een status epilepticus*, of twee of meer aanvallen binnen één jaar zich hebben voorgedaan [15]. De epilepsie wordt hierdoor niet genezen, maar de anti-epileptica onderdrukken het overmatig ontladen van de hersencellen. Het vermindert de neuronale gevoeligheid via verschillende aangrijpingspunten:

1. Het blokkeert de calcium- en natrium kanalen, die een rol spelen bij de elektrische ontladingen (actiepotentiaal) in een neuron. Dit zorgt voor een afname van de overmatige ontlading van neuronen in de cerebrale cortex [16].
2. De exciterende neurotransmitter glutamaat wordt afgeremd [16].
3. Deze afremming zorgt voor een versterkend effect van de remmende neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) [16].
4. GABA bindt aan het synaptische vesikel-eiwit 2A (SV2A), waardoor er minder calcium wordt vrijgelaten. Hierdoor wordt een epileptische aanval onderdrukt [16].

Het is belangrijk dat de medicatie eenmaal daags wordt ingenomen. Het overslaan van een dosis kan de kans op aanvallen vergroten [17].

Bij de keuze voor het soort anti-epilecticum wordt er gekeken naar de vorm van epilepsie, de frequentie van aanvallen en individuele verschillen, zoals comorbiditeit. De verschillende mogelijkheden in middelen die kunnen worden gebruikt bij de behandeling van gegeneraliseerde en partiële aanvallen zijn te zien in Tabel 1 [18]. Verder geeft Tabel 2 de bijbehorende bijwerkingen weer [16].

Tabel 1. Overzicht eerste en tweede keuze anti-epileptica

Gegeneraliseerde aanvallen	**Tonisch-clonische aanvallen**	**Absences**	**Myoclonische aanvallen**
1e keus	Natriumvalproaat Lamotrigine	Natriumvalproaat Lamotrigine	Natriumvalproaat Lamotrigine
2e keus	Carbamazepine Clobazam Fenytoïne Lamotrigine Levetiracetam Oxcarbazepine Topiramaat	Ethosuximide Lamotrigine Clobazam	Clobazam Clonazepam Ethosuximide Lamotrigine Levetiracetam
Partiële aanvallen			
1e keus	Carbamazepine Oxcarbazepine Natriumvalproaat Lamotrigine		
2e keus	Clobazam Fenytoïne Gabapentin Levetiracetam Topiramaat		

Tabel 2. Specifieke bijwerkingen per anti-epilepticum

Medicijn	**Bijwerkingen**
Clobazam	Slaperigheid, vermoeidheid, verstoringen van het evenwicht en/of bewegingscoördinatie, verwardheid
Clonazepam	• Verminderde concentratie, slaperigheid, trage respons op stimuli, verminderde spanning van een spier, duizeligheid, hoofdpijn. • Allergische reacties • Veranderingen in emotionele en gemoedstoestand, verwardheid en desoriëntatie.

Carbamazepine	Duizeligheid, verstoring in de motoriek, slaperigheid, moeheid, misselijkheid en braken, allergische huidreacties
Ethosuximide	Maag- en darmproblemen, plotselinge verergering van aanvallen, psychose
Fenytoïne	Sedatie en cognitieve bijwerkingen, coördinatiestoornissen, huiduitslag en allergische reacties, lichamelijke overbeharing, overmatige groei van tandvlees (bij chronisch gebruik), botverweking (bij chronisch gebruik), verstoringen van het evenwicht en/of bewegingscoördinatie.
Gabapentine	Misselijkheid, braken
Lamotrigine	Huiduitslag, prikkelbaarheid, slapeloosheid
Levetiracetam	Lichaamszwakte, slaperigheid, bovenste luchtweginfecties
Natriumvalproaat	Bevende bewegingen, verhoogde eetlust, haaruitval
Oxcarbazepine	Huiduitslag, natriumtekort
Topiramaat	Gewichtsverlies, duizeligheid, vermoeidheid, paresthesie, slaperigheid, misselijkheid, diarree, verkoudheid, depressie

2. Cognitieve beperkingen

2.1 Algemene omschrijving

Epilepsie is een neurologische aandoening die veel voorkomt en alle leeftijden betreft. Daarnaast kan epilepsie invloed hebben op het cognitief functioneren, waardoor cognitieve beperkingen kunnen ontstaan [19]. Deze hebben een invloed op de levenskwaliteit van patiënten. Cognitie wordt gedefinieerd als het vermogen van de hersenen om informatie op de juiste manier te verwerken en het juiste gedrag hierbij te vertonen. Het is het vermogen om informatie te kunnen onthouden, problemen op te lossen, aandacht te behouden en om te gaan met complexe situaties [20]. Cognitieve beperkingen hebben meer invloed op de kwaliteit van leven (KvL) van epileptische patiënten dan de epileptische aanvallen [21].

De meest gemelde cognitieve beperkingen bij volwassenen met epileptische aanvallen zijn verstoord functioneren in het vasthouden van aandacht, executieve functies* en geheugenstoornissen [22]. Veel patiënten ervaren deze cognitieve beperkingen als een barrière om met hun epilepsie om te kunnen gaan. Zo kunnen ze bijvoorbeeld regelmatig gesprekken slecht volgen en verstrekte informatie door hun arts missen [22].

2.1.1. Aandachtsstoornissen

Verstoord functioneren in het vasthouden van aandacht uit zich bij kinderen met name in de vorm van ADHD, ook wel aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit genoemd. Bij ongeveer 20% van de kinderen met epilepsie is er sprake van ADHD, dit is veel in vergelijking tot de algemene populatie waar de prevalentie 5 tot 7% is [23].

Verstoord functioneren in het vasthouden van aandacht komt ook voor bij volwassenen met zowel gegeneraliseerde epilepsie als focale epilepsie. Bij focale epilepsie wordt voornamelijk zowel verminderde alertheid als verminderde verdeelde aandacht gerapporteerd [24].

Cognitieve revalidatie bij aandachtsstoornissen wordt gezien als een veelbelovende interventie, maar hier is nader onderzoek voor nodig [24]. Specifieke testbatterijen* zijn ontwikkeld om aandachtsstoornissen beter in kaart te brengen zoals bijvoorbeeld de CANTAB. De CANTAB is zeer gevoelige software om nauwkeurige en objectieve metingen van cognitieve functies te meten. Hierbij moeten verschillende taken worden uitgevoerd waarin de aandacht wordt uitgedaagd [25].

2.1.2. Executief functioneren

Literatuur voor verstoord executief functioneren bij epilepsie is voornamelijk gericht op kinderen en adolescenten. Voornamelijk adolescenten met epilepsie ervaren vaker executieve functie (EF) stoornissen, namelijk 30 tot 50% [26]. Deze resulteren frequent aan school/werkgerelateerde problemen, gedragsproblemen en hebben negatieve invloed op de kwaliteit van leven [27].

Om executief functioneren te onderzoeken kan gebruik worden gemaakt van de Behavior Rating Inventory of Executive Functioning (BRIEF). Het bevat een rapport van de ouders (proxy rapport) en een zelfrapportage van de adolescent [28]. Over verschillende EF domeinen vertonen patiënten met gelokaliseerde epilepsie betere EF vaardigheden dan patiënten met niet-geclassificeerde epilepsie [26].

Om executieve functies bij volwassenen te meten wordt gebruik gemaakt van de Adult Executive Functioning Inventory (ADEXI). Dit is een zelfrapportage vragenlijst waar de focus voornamelijk ligt op het meten van het werkgeheugen en inhibitie [29].

2.1.3. Geheugenstoornissen

Geheugenstoornissen komen vaak voor bij patiënten met epilepsie. Voornamelijk bij patiënten met temporale kwab epilepsie (TLE), omdat hierbij geheugen gerelateerde hersendelen direct betrokken zijn bij aanvallen [30]. Klachten van deze patiënten zijn vaak moeilijk aan te tonen aan de hand van standaard neuropsychologisch onderzoek. Methoden om het lange-termijngeheugen en autobiografisch geheugen* te toetsen zijn gevarieerd en dat kan leiden tot verschillen in resultaten [31]. Ondanks de verschillende meetmethoden heeft epilepsie hoogstwaarschijnlijk invloed op het persoonlijke geheugen en opslag van informatie op lange termijn [30].

2.2 Mechanismen

Cognitie bij epilepsie wordt door meerdere factoren bepaald, namelijk door hersenletsels, behandelingen, actieve epilepsie en individuele reservecapaciteiten [32]. Individuele reservecapaciteit wordt gedefinieerd als een mechanisme dat de hersenen in staat stelt om hersenbeschadiging te kunnen compenseren [33]. Dit kan namelijk door het inzetten van hersenstructuren of netwerken die normaal niet gebruikt worden voor die bepaalde functie. Daarnaast kan dit ook door de cognitieve reserve, namelijk het in gebruik nemen van hersennetwerken die minder gevoelig zijn voor verstoring [33].
Veelvuldige aanvallen kunnen oorzaak geven tot blijvende intellectuele tekorten. Bovendien is een veel voorkomende bevinding dat de duur van de epilepsie ook invloed heeft op de cognitie, namelijk hoe langer de epilepsie duurt, hoe slechter de cognitie [32].

Cognitieve problemen bij epilepsie kunnen meerdere oorzaken hebben die ook in combinatie met elkaar voor kunnen komen. Dit kan bepalend zijn voor het beloop en ontwikkeling van de cognitie [32]. Specifieke kenmerken van cognitieve beperkingen kunnen worden

toegeschreven aan het type epilepsie. TLE heeft bijvoorbeeld anterograde geheugentekorten* als gevolg van de beschadiging van de hippocampus, die in deze kwab ligt [19]. Uit onderzoek wordt steeds duidelijker dat TLE patiënten ook aanleg kunnen hebben voor verstoorde sociale cognitie waaronder emotieherkenning en Theory of Mind* [21].

Er zijn verschillende onderliggende biologische oorzaken van cognitieve beperkingen mogelijk. Voorbeelden hiervan zijn misvormingen van corticale en witte stof ontwikkeling, neurochemische veranderingen van neurale functies, genetische veranderingen van ionkanalen of effecten van medicatie [21]. Er is vooruitgang in het bestuderen van de invloed van deze mechanismen, maar het blijft moeilijk te begrijpen hoe epilepsie stoornissen de samenwerking tussen neuronale netwerken veranderen [21].

2.3 Epidemiologie

Cognitieve beperkingen komen veel voor bij epilepsie. Wanneer er sprake is van chronische epilepsie worden cognitieve beperkingen in verschillende mate waargenomen. Dit is grotendeels afhankelijk van de meetinstrumenten die worden gebruikt of welke populatie er wordt onderzocht [19].

In een voorgaande studie worden cognitieve beperkingen waargenomen in 70-80% van de patiënten [32]. Vergeleken met depressieve stemmingen die worden waargenomen in 60% van de patiënten, is dit veel [32]. Daarentegen ligt de prevalentie van cognitieve beperkingen bij epilepsie volgens vele andere studies ongeveer tussen de 30-40% [32]. Er is dus nog veel onderzoek nodig naar de prevalentie van cognitieve beperkingen bij epilepsie en meetmethoden hiervan.

2.4 Risicofactoren

Er zijn verschillende factoren die een invloed kunnen hebben op de cognitie van epilepsiepatiënten. Hierbij kan gedacht worden aan leeftijd, opleiding, woonplaats, medicatiedosering en het aantal aanvallen. Geslacht en ziekteduur hadden echter geen effect op deze cognitieve beperkingen [34].

Zaken die ervoor kunnen zorgen dat er verslechtering plaatsvindt over tijd zijn actieve aanvallen, gegeneraliseerde aanvallen, traumatische hersenschade, medicamenteuze therapieën, structurele epilepsie en een slecht uitgangspunt [32].

2.5 Medicamenteuze behandelingen en bijwerkingen

Epilepsie kan problemen in het cognitief functioneren veroorzaken [35]. Medicatie en therapieën die deze cognitieve problemen kunnen verhelpen, laten de kwaliteit van leven bij epilepsiepatiënten stijgen. Een voorbeeld van een medicijn is Donepezil. Donepezil remt de anticholinesterase en verhoogt acetylcholine [35]. Acetylcholine is een neurotransmitter* die betrokken is bij het geheugen. Hoe meer acetylcholine, hoe sterker het geheugen wordt. Donepezil zorgt ervoor dat patiënten een beter geheugen hebben, beter kunnen leren en beter informatie kunnen ophalen [35].

Naast Donepezil is Galantamine een medicijn dat cognitieve problemen kan verhelpen [36]. Het remt ook acetylcholinesterase, wat ervoor kan zorgen dat de afbraak van acetylcholine niet plaatsvindt en er dus meer acetylcholine overblijft in het lichaam. Volgens onderzoek helpt dit medicijn goed bij geheugenstoornissen, zoals geheugenverlies [36]. De bijwerkingen van Donepezil en Galantamine zijn te vinden in Tabel 3 [35;36].

Tabel 3. Belangrijkste specifieke bijwerkingen per medicijn voor cognitieve beperkingen

Medicijn	**Bijwerkingen**
Donepezil	Meer epileptische aanvallen, diarree, braken, agressief gedrag, slapeloosheid, vermoeidheid
Galantamine	Meer epileptische aanvallen, misselijkheid, depressie, hoofdpijn, gewichtsafname, hypertensie

2.6 Non-medicamenteuze behandelingen

Naast cognitieve problemen zoals een minder goed geheugen, minder goed kunnen leren en geheugenverlies, hebben epilepsiepatiënten ook problemen in het vasthouden van aandacht [37]. Een training die hierbij zou kunnen helpen is de neurofeedback training (NFT). Bij NFT worden elektronen op het hoofd van de patiënt aangebracht die de activiteit van het brein registreren. Deze elektronen koppelen steeds informatie terug naar de patiënt over het fysiologisch functioneren van het centrale zenuwstelsels en het brein [37]. De patiënt leert invloed uit te oefenen op de activiteit van het brein. Hij/zij leert mentale strategieën door een zo goed mogelijke hersenactiviteit te ontwikkelen. Uit onderzoeken die gedaan zijn naar NFT bleek dat de aandacht van deze patiënten een stuk beter wordt. Ook kunnen aanvallen afnemen [37].
Een andere training is de Cogmed-werkgeheugentraining. Dit wordt gebruikt voor het verbeteren van aandacht en ook redeneren. Het werkgeheugen wordt getraind door een volgorde van cijfers en letters te onthouden en deze dan te benoemen. Soms moet de deelnemer deze in omgekeerde volgorde benoemen. De training kan vijf tot dertien weken duren [38].

3. Interactie tussen epilepsie en cognitieve beperkingen

De relatie tussen cognitieve achteruitgang en epilepsie is complex en nog onvolledig begrepen. Om deze relatie toe te lichten wordt er gebruik gemaakt van twee verschillende modellen: het biopsychosociaal model en het multifactorieel model.

3.1 Biopsychosociaal model

De drie domeinen van het biopsychosociaal model (biologisch, psychisch en sociaal) [39] kunnen een verklaring geven voor de mate van cognitieve beperkingen bij de patiënten met epilepsie.

3.1.1. Biologische aspecten

De ernst en de herhaalbaarheid zijn de belangrijkste oorzaken van de problemen [20]. Daarnaast verklaart de anatomische locatie de specificiteit van de symptomen, dus in welke vorm de epilepsie tot uiting komt. Ook de duur van epilepsie heeft invloed op de cognitie [20].

De conditie voorafgaand de aanval of daarnaast bestaande gedragsproblemen moeten ook meegenomen worden [20]. Epilepsiepatiënten met een genetische aanleg doen het over het algemeen beter in de cognitieve ontwikkeling dan symptomatische gevallen. Hierin zijn echter enkele uitzonderingen [20]. Het Dravet syndroom bijvoorbeeld is een genetisch epilepsiesyndroom met een ernstige prognose, terwijl sommige symptomatische aanvallen een gunstige cognitieve ontwikkeling vertonen zonder stoornissen [20].

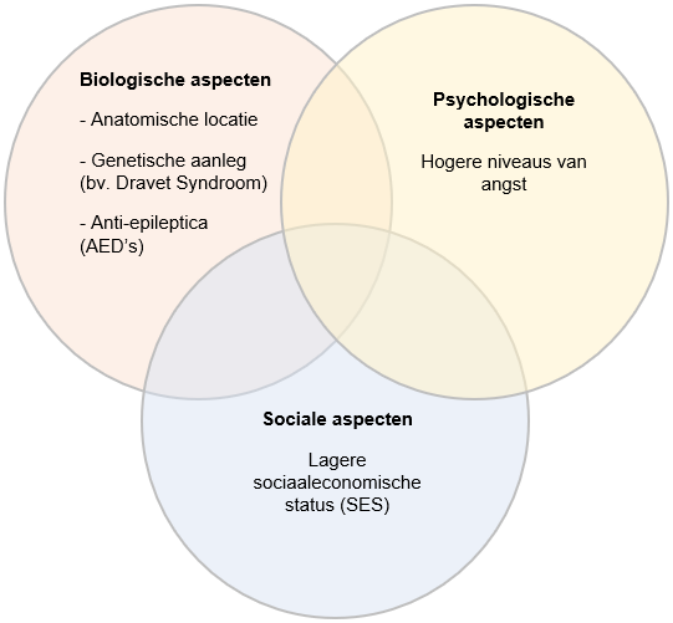
Bovendien lijkt er een negatief effect te zijn op de cognitie van anti-epileptica (AED's), met name gecombineerde therapie (polytherapie) [40]. Patiënten die monotherapie met AED kregen, presteerden slechter op het vormen van woorden en het leren van talen. Patiënten die gecombineerde AED-therapie kregen, scoorden slechter op testen voor aandacht, initiatie/persistentie en geheugen [40].

3.1.2. Psychologische aspecten

Er is nog maar weinig onderzoek gedaan naar de psychologische aspecten en hun bijdrage aan cognitieve beperkingen binnen de populatie van patiënten met epilepsie. Toch is er uit een onderzoek gebleken dat hogere niveaus van angst gerelateerd waren aan een slechtere score op testen voor het visuele geheugen [41]. Deze bevinding is niet verrassend, aangezien cognitieve beperkingen één van de meest intensief bestudeerde aspecten zijn binnen angststoornissen. Stoornissen in aandacht, executieve functies, geheugen, cognitieve tekorten en abnormale cognities worden bij hogere niveaus van angst vastgesteld [41].

3.1.3. Sociale aspecten

Epilepsie wordt vaak geassocieerd met een verhoogde sociale last. Bij mensen met epilepsie is de sociaaleconomische status (SES) gerelateerd aan epilepsiezorg, aanvalsvrijheid en kwaliteit van leven [42]. Bij mensen met epilepsie zijn studies naar associaties tussen sociale variabelen enerzijds en cognitie anderzijds zeldzaam. Toch is er in een grote steekproef vastgesteld dat mensen met een lage SES bijzonder kwetsbaar zijn voor negatieve effecten van deze lage SES op hun cognitie, zoals slechter verbaal leren en een lagere psychomotorische* snelheid [42].



Figuur 5. Biopsychosociaal model
Opmerking. Figuur 5 is door de auteurs van deze pagina (A.L. Boeckhout, M.A. Klomp, M.L. de Jonge en N.A.P. Aaldriks) gemaakt en mag onder vermelding van de auteurs voor andere doeleinden gebruikt worden.

3.2 Multifactorieel model

De aanname van dit model is over het algemeen dat het hebben van epileptische aanvallen de hersenen beschadigt en zo leidt tot cognitieve achteruitgang en gedragsveranderingen, maar dat cognitieve problemen al vaak bij aanvang van de epilepsie aanwezig zijn en soms zelfs

eerder [32]. Epileptische disfunctie en cognitie zijn dus sterk met elkaar verbonden. Ze kunnen naast elkaar voorkomen door gemeenschappelijke onderliggende pathologie, maar ze kunnen ook bi-directioneel in verband staan [32]. Cognitie kan negatief beïnvloed worden door epileptische activiteit, maar dit effect kan ook andersom zijn, namelijk wanneer cognitieve activatie van epilepsie-gerelateerde netwerken epileptische aanvallen uitlokken [32].

3.2.1. Epilepsie → Cognitieve beperkingen

Het is bekend dat cognitie bij epilepsie door meerdere factoren wordt bepaald, namelijk door structurele hersenletsel, individuele reservecapaciteiten, de actieve epilepsie en de behandeling ervan [32]. Over het algemeen zorgen levenslange actieve epileptische aanvallen voor een progressieve mentale achteruitgang bij ongecontroleerde epilepsie. Een veel voorkomende speculatie is hoe langer de epilepsie duurt, hoe slechter de cognitie is [32].

Cognitieve problemen kunnen meerdere oorzaken hebben, die ook in combinatie met elkaar voor kunnen komen [32]. Het kan erg moeilijk zijn om de bron van een cognitieve stoornis te achterhalen wanneer een patiënt langdurige epilepsie heeft. Wanneer een patiënt bijvoorbeeld wordt behandeld met een combinatie van drie anti-epileptica, komen verschillende factoren aan het licht die mogelijk een verklaring zouden kunnen zijn van de stoornis [32]. Het achteruitgaan van de cognitie heeft bovendien te maken met leeftijd en kan het gevolg zijn van: de chronische epilepsie en het negatieve effect van aanvallen, een eerdere stoornis en de negatieve effecten op de geestelijke ontwikkeling of een eerdere stoornis in combinatie met normale veroudering. Het optreden van beginnende epilepsie is geassocieerd met cognitieve ontwikkelingsproblemen die het verwerven van kennis en vaardigheden bemoeilijken [32]. Er is dus minder sprake van mentale achteruitgang. Opleiding (beschermende factor), de oorzaak van de epilepsie en aanwezigheid van gegeneraliseerde aanvallen zijn voorspellers van cognitieve stoornissen of de ernst ervan [32].

3.2.2. Cognitieve beperkingen → Epilepsie

Vóór de start van de epilepsie (de eerste niet uitgelokte aanval) kunnen aangeboren, verworven en/of ontwikkeling gerelateerde hersenletsels, verborgen epileptische stoornissen en psychiatrische problemen een belemmerende invloed hebben op de cognitie [32]. Om deze reden wordt verwacht dat cognitieve beperkingen al aanwezig zijn voordat de epilepsie begint. Afhankelijk van de oorzaak, kunnen cognitieve stoornissen blijvend zijn. Cognitieve stoornissen kunnen toenemen door ontwikkelingsstoornissen of veranderende onderliggende pathologie [32]. Deze stoornissen kunnen ook omkeerbaar zijn als de behandeling van aanvallen of de ziekte succesvol is. Een betere cognitie wordt beschouwd als een indicatie van een grotere reservecapaciteit voor het oplossen van aandoeningen die schade veroorzaken [32].

Echter, dat cognitieve stoornissen vaak aanwezig zijn bij de start van de epilepsie geeft geen bewijs dat cognitieve stoornissen een risicofactor zijn voor het ontwikkelen van epilepsie [32]. Er zijn nog geen studies die dit verder hebben onderzocht, maar dit kan wel theoretisch worden benaderd. Cognitieve stoornissen zijn namelijk verschijnselen van een veranderende hersenfunctie, evenals epilepsie dat is. Om deze reden is de kans dat het optreden van een epileptische aanval toeneemt groot wanneer er sprake is van onderliggende pathologie die ook cognitieve problemen veroorzaakt [32]. Hiermee kan worden gesteld dat slechtere cognitieve functies een indicator kunnen zijn van minder cognitieve differentiatie, wat kan leiden tot een toenemende kans op het voordoen en verspreiden van aanvallen [32].

3.3 Psychogene Niet-Epileptische Aanvallen en cognitieve beperkingen

Psychogene Niet-Epileptische Aanvallen (PNEA) worden gedefinieerd als ervaringen die lijken op epilepsie, maar veroorzaakt worden door psychologische processen. PNEA wordt niet geassocieerd met abnormale elektrische ontladingen in de hersenen [43]. PNEA kan er verschillend uitzien. Iemand kan even afwezig zijn en verward reageren, anderen vallen op de grond en gaan schokken, net als bij een tonisch-clonische aanval [9]. Er is vastgesteld dat de incidentie van PNEA in neurologische centra 1.5 per 100.000 per jaar is, vergeleken met een incidentie van epilepsie van 4% [43].

3.3.1. Oorzaken en uitlokkers

Er zijn aanwijzingen dat de subjectieve ervaring van een PNEA verschilt dan die van een epileptische aanval, hoewel ze oppervlakkig op elkaar lijken. In tegenstelling tot een epileptische aanval, kunnen PNEA uitgelokt worden door een suggestie en beëindigd worden door een kalme, verbale aanmoediging om tot rust te komen. Toch wordt het overgrote deel van PNEA beschouwd als een uiting van psychisch leed.

1. Veel patiënten met PNEA hebben andere psychiatrische stoornissen. De meest voorkomende diagnoses zijn onder andere angststoornissen, posttraumatische stressstoornis of een dissociatieve stoornis, waarbij iemand nare ervaringen en herinneringen ontloopt door zich af te sluiten van de werkelijkheid [43].
2. Veel patiënten met PNEA vertonen ook verstoringen in de persoonlijkheid. Een borderline persoonlijkheidsstoornis, die wordt gekenmerkt door een instabiele persoonlijkheid, komt met name voor [43].
3. PNEA kan voorkomen door verschillende hersenaandoeningen na bijvoorbeeld epilepsiechirurgie, neurochirurgische ingrepen of een hersenletsel [43].
4. PNEA kan vaak voorkomen in de context van een sociale of familiaal conflict en een trauma [43]. PNEA patiënten hebben vaak een voorgeschiedenis van seksueel of fysiek misbruik in de kindertijd en adolescentie [43]

3.3.2. Cognitieve Beperkingen bij PNEA

Patiënten met PNEA rapporteren diverse klachten zoals geheugenverlies, vertraagde informatieverwerking, aandachtsstoornissen en slechte controle over emoties [44]. Cognitieve beperkingen bij patiënten met epilepsie worden verklaard door schade in de hersenen, terwijl bij PNEA-patiënten deze beperkingen verband zouden kunnen houden met een abnormale werking van die hersengebieden die verantwoordelijk zijn voor bijvoorbeeld emoties en uitvoerende controle [44]. Volgens het meest geaccepteerde “kwetsbaar cognitief-emotioneel systeem” model [45], kan een emotioneel geladen stimulus het cognitieve systeem van de hersenen ontregelen, wat kan resulteren in cognitieve beperkingen [45].

Aandacht

Tekortkomingen in de aandacht is een van de meest gerapporteerde klachten bij patiënten met PNEA [44]. PNEA patiënten vertonen ook meer aandachtstekorten dan patiënten met epilepsie, vooral bij het uitvoeren van complexe taken waarbij de aandacht gericht moet worden op doel stimuli en afleiders genegeerd moeten worden. Dit wijst op moeilijkheden in het selectieproces, terwijl er door interferentie minder controle is over het overgrote deel van de informatie [44].

Ook bij volgehouden aandachtstaken vertonen PNEA patiënten meer fouten dan de patiënten met epilepsie. Voor deze taken is ook een goede selectie en controle nodig, waar PNEA op tekortschieten [44].

PNEA patiënten hebben een mechanisme dat lijkt op dissociatie, dat gekenmerkt wordt door meervoudige informatiestromen in plaats van een selectieve verwerking van de binnenkomende informatie [44]. Dit gaat samen met een slechte remmende controle die resulteert in ongelijke toewijzing van de aandacht. Met andere woorden, op sommige informatie wordt overmatig gefocust, terwijl andere informatie volledig wordt genegeerd [44].

Verbale vloeiendheid
Op verschillende verbale vloeienheidstaken, de snelheid waarop iemand een woord kan produceren, scoren PNEA patiënten minder dan patiënten met epilepsie [44]. Dit wijst op een tekort in de verbale vaardigheid om zich uit te drukken met woorden. Deze tekorten op verbale vloeiendheid kan te wijten zijn aan tekorten in de uitvoerende controle die nauw verbonden zijn met het aandachtsproces. Het aandachtsproces is over het algemeen verstoord bij PNEA patiënten [44].

3.4 Interventies voor cognitieve beperkingen bij epilepsie

3.4.1. Farmacologische interventies

Veiligheid Galantamine
Zoals eerder beschreven zijn er bij cognitieve beperkingen een aantal medicijnen die hierbij kunnen ondersteunen. Voorbeelden die genoemd zijn, zijn Donepezil en Galantamine. Er is onderzoek gedaan of bijvoorbeeld Galantamine veilig gebruikt zou kunnen worden bij epilepsiepatiënten die cognitieve beperkingen ervaren [46]. In dit onderzoek kreeg de helft van de deelnemers Galantamine en de andere helft een placebo (medicatie die geen werkzame stof bevat). De placebogroep ervaarden meer bijwerkingen dan de groep die Galantamine kreeg. Het resultaat van dit onderzoek was dat Galantamine veilig gebruikt kan worden bij epilepsiepatiënten en dat de bijwerkingen van dit medicijn goed kan worden verdragen door de epilepsiepatiënten [46].

Veiligheid Donepezil
Uit onderzoek is gebleken dat Donepezil veilig en effectief kan worden gebruikt in combinatie met de ziekte van Alzheimer [47]. De patiënten konden de bijwerkingen van Donepezil goed verdragen. Echter is er nog weinig onderzoek gedaan naar de veiligheid van Donepezil bij epilepsiepatiënten, wat in de toekomst mogelijk verder onderzocht kan worden.

Overlijdensrisico cognitieve stoornis
Uit ander onderzoek blijkt dat het hebben van een cognitieve stoornis gerelateerd is aan het risico op overlijden [48]. Dit is gemeten bij dementiepatiënten. Als er aan trainingen worden gedaan voor het cognitieve geheugen, blijkt dat dit bij kan dragen aan compensatie voor de cognitieve stoornis en het risico op overlijden van een patiënt verminderd [48].

Combinatietherapie
Er bestaat een combinatietherapie van cholinesterase remmers (Donepezil of Galantamine), waarbij er Memantine wordt toegevoegd [49]. Memantine heeft als functie dat als het wordt toegevoegd aan een ander medicijn het neurotransmitters zoals dopamine en serotonine verhoogt en zo de cognitieve functies optimaal kan houden voor zes maanden [49]. Uit onderzoeken is naar voren gekomen dat Galantamine in combinatie met Memantine voor betere cognitieve functies zorgt dan Donepezil in combinatie met Memantine. Dit zou dus ook gedaan kunnen worden bij epilepsiepatiënten [49].

3.4.2. Alternatieve interventies

Epilepsiechirurgie

Wanneer er sprake is van cognitieve beperkingen bij een patiënt met epilepsie, kan dit meestal indirect gemanaged worden door bijvoorbeeld epilepsiechirurgie [50]. Dit is een hersenoperatie die wordt gebruikt om epileptische aanvallen te stoppen. Patiënten die al meerdere medicatie hebben geprobeerd, zonder het gewenste resultaat, kunnen voor de operatie in aanmerking komen [50]. Tijdens de operatie wordt het gebied in de hersenen weggehaald, waar de epileptische aanvallen ontstaan; dit wordt ook wel de epilepsie bron/haard genoemd [9]. Indirect wordt, door middel van het onder controle houden van de aanvallen, de chroniciteit van de epilepsie tegengegaan en kan de cognitieve schade beperkt worden.

Deze ingreep zorgt dus voor een licht positief effect op het cognitief functioneren, een verbetering van de KvL en een afname van comorbiditeiten zoals depressieve stoornissen [50]. Op deze manier kan epilepsiechirurgie indirect een rol spelen bij het verbeteren van het cognitief functioneren bij epilepsiepatiënten.

Psychosociale interventies

Er kan ook gebruik worden gemaakt van psycho- educatie. Hierbij wordt de patiënt en eventueel de familie/naasten, geïnformeerd over de aard van de aandoening en hoe hiermee om te gaan [51]. Daarnaast zullen de bevindingen uit het neuropsychologisch onderzoek (NPO) besproken worden en leert de patiënt concreet wat zijn of haar cognitieve disfunctie inhoudt en wat dit betekent voor het dagelijks leven. Uiteindelijk kunnen er een hulpvraag, behandeldoel en behandelplan worden opgesteld [51]. Verder kunnen cognitieve problemen omtrent epilepsie ook psychosociale gevolgen hebben, zoals stemmingsproblemen [50]. Deze kunnen vervolgens worden behandeld, zoals eerder benoemd, door epilepsiechirurgie, maar ook door cognitieve gedragstherapie (CGT). Door cognitieve processen te beïnvloeden kunnen emoties en gedrag worden aangepast [50].

Cognitieve revalidatie

Daarnaast blijkt cognitieve revalidatie (CR) een goede methode om eventuele geheugen en aandachtsproblemen te behandelen bij mensen met epilepsie [52]. Het richt zich op het verbeteren van cognitieve vaardigheden en het omgaan met problemen thuis, op het werk of op school als gevolg van deze klachten. Hierbij gaat het om het opnieuw leren van vaardigheden, het leren gebruiken van externe hulpmiddelen en het leren om strategieën toe te passen [52]. Het voordeel ten opzichte van medicatie is dat er hier geen sprake is van eventuele bijwerkingen.

3.5 Geslachtsverschillen

3.5.1. Geslachtsverschillen in epilepsie

De ontwikkeling van epilepsie, ook wel epileptogenese genoemd, kan door veel factoren worden beïnvloed. De verschillen met betrekking tot biologisch geslacht is hierbij één van de meest voor de hand liggende factoren [53].

Tabel 4. Een uitsplitsing van de verschillende voorkomende epilepsiesyndromen per geslacht [53].

Epilepsie Syndroom	**Geslacht gerelateerde incidentie voorkeur**

Idiopathische gegeneraliseerde epilepsie	Vrouw
Cryptogene lokalisatie gerelateerde epilepsie	Vrouw
Kindertijd abscence epilepsie	Vrouw
Foto-sensitieve epilepsie	Vrouw
Lokalisatie-gerelateerde symptomatische epilepsie	Man
Door verwonding veroorzaakte epilepsie	Man
Epilepsie als geheel	Man

Er zijn veel gegevens waaruit blijkt dat mannen een hogere incidentie van epilepsie hebben en daarom een verhoogd risico hebben om tijdens hun leven epilepsie te ontwikkelen [53]. Er zijn verschillende mechanismen voorgesteld om sekseverschillen bij epilepsie en epilepsie gevoeligheid te verklaren. Deze factoren omvatten bijvoorbeeld neurosteroïden en steroïden hormonen [53].

Neurosteroïden
Neurosteroïden, zoals allopregnanolone (AP, brexanolone) en androstanedial, bemiddelen GABAA-receptor activiteit. Dit gebeurt door de hele hersenen en resulteert in een significante remming van neuronen. De beschikbaarheid van steroïde hormonen zoals progesteron en testosteron beïnvloedt de productie van neurosteroïden in de hersenen [53]. Zo spelen geslacht gerelateerde verschillen in het endocriene systeem een rol bij de productie van remmende neurosteroïden. Neurosteroïden worden in de hersenen geproduceerd uit voorlopers van steroïde hormonen en werken als positieve allosterische modulatoren* van remmende GABAA-receptoren [53]. Wanneer GABAA-receptoren worden geactiveerd, zorgen ze ervoor dat er meer chloride in de cel stroomt, wat aanvallen tegengaat. Bij lage concentraties versterken neurosteroïden allosterisch GABAA-receptoren; bij hoge concentraties kunnen ze GABAA-receptoren direct activeren [53].

Kortom, het anti-epileptische effect van neurosteroïden was sterker bij vrouwen dan bij mannen, mogelijk vanwege de overvloed aan GABAA-receptoren. Menstruele epilepsie wordt veroorzaakt door ontwenning of verlies van endogene neurosteroïden in de premenstruele periode en is een unieke, geslacht specifieke epilepsie bij vrouwen [53].

Steroïde hormonen
Steroïde hormonen worden gesynthetiseerd* en uitgescheiden door ovariële, gonadale en bijnierbronnen en spelen een sleutelrol in de neuro-endocriene controle van neuronale prikkelbaarheid en gevoeligheid voor aanvallen [53]. Androgene steroïden (testosteron) en bijniercorticosteroïden (aldosteron) zijn de belangrijkste steroïden voor mannen. Bij vrouwen zijn dit de belangrijkste reproductieve hormonen, zoals oestrogeen en progesteron die vrijkomen tijdens de menstruatiecyclus [53].

- *Progesteron* vermindert de kans op een epileptische aanval uit via drie hoofd mechanismen: een negatieve invloed op glutamaterge (exciterende) transmissie, binding aan progesteronreceptoren en metabolisme* aan het remmende neurosteroïde AP. Het is daarom bekend dat progesteron aanvallen onderdrukt [53].

- *Oestrogeen* heeft een positief effect op de glutamaat overdracht en lokt epileptische ontladingen uit in de hersenen [53].

De gevoeligheid voor epilepsie bij vrouwen kan gedeeltelijk afhangen van de fysiologische verhouding van oestrogeen en progesteron [53].

Bij veel aanvallen zijn de geslachtsverschillen groot. Huidig bewijs suggereert dat mannen een grotere algemene gevoeligheid voor aanvallen vertonen, terwijl vrouwen grotere schommelingen in gevoeligheid voor aanvallen vertonen gedurende de hele menstruatiecyclus. Steroïde hormonen en remmende neurosteroïden zijn belangrijk voor sekseverschillen bij de vatbaarheid voor epilepsie [53].

Verder is er nog minimaal onderzoek gedaan naar mogelijke geslachtsverschillen in cognitieve beperkingen bij epilepsiepatiënten. Hierover komen tevens ook geen eenduidige resultaten naar voren. Toekomstig onderzoek kan hierbij van belang zijn.

3.5.2. Geslachtsverschillen in medicatie

De respons op behandeling met anti-epileptica (AED) lijken in grote lijnen gelijk te zijn bij mannen en vrouwen [54]. Het geslacht kan echter op verschillende manieren de AED-behandeling beïnvloeden. Dit kan verband houden met de verschillende fysiologische stadia die uniek zijn voor vrouwen, zoals zwangerschap [54]. Daarnaast kunnen de farmacokinetische* interacties tussen AED's en andere geneesmiddelen die alleen bij één geslacht worden gebruikt (bijv. hormonale anticonceptiemiddelen) ook een belangrijke factor zijn voor het kiezen van een specifiek geneesmiddel [54].

3.5.2.1. Zwangerschap

Het gebruik van AED's kan tijdens de zwangerschap nadelige gevolgen hebben voor de foetus. Mogelijke gevolgen zijn bijvoorbeeld een verhoogd risico op belangrijke aangeboren afwijkingen en nadelige effecten op zowel de cognitieve ontwikkeling als het gedrag [54].

Teratogenese*

Het gebruik van natriumvalproaat wordt in verband gebracht met slechtere resultaten bij de nakomelingen. Het percentage van misvormingen bij kinderen die aan natriumvalproaat zijn blootgesteld varieert tussen de 5% en 11% [54]. Ook waren de cognitieve resultaten van deze kinderen slechter, in vergelijking met andere AED's [54].

Wat betreft teratogenese* (het ontstaan van misvormingen in de foetale ontwikkeling), is er bij Donepezil in dierenstudies toxiciteit* gevonden na een hoge dosering [35]. Bij mensen is hier te weinig bewijs voor gevonden. Mocht de patiënt zwanger zijn, dan mag zij dit medicijn niet gebruiken tijdens de zwangerschap [35].

Bij Galantamine, wat betreft teratogenese, is er gebleken dat bij dierenstudies Galantamine tijdens de zwangerschap innemen schadelijk is [36]. Echter is er bij mensen te weinig bewijs. Het advies is dat tijdens de zwangerschap Galantamine wordt ontraden [36].

Lactatie*

Ook wordt er gekeken naar lactatie*, wat het proces van melkproductie en borstvoeding betekent. Bij Donepezil is uit onderzoek gebleken dat bij ratten delen van dit medicijn in de moedermelk terecht is gekomen, maar bij mensen is dit niet duidelijk [35]. Toch is het advies bij gebruik van Donepezil om óf te stoppen met dit medicijn en wel borstvoeding te geven, óf door te gaan met dit medicijn maar geen borstvoeding te geven [35].

Bij Galantamine is het zowel bij dieren als mensen onbekend of er delen van dit medicijn in de moedermelk terechtkomen [36]. Bij gebruik van dit medicijn wordt het geven borstvoeding afgeraden [36].

3.5.2.2. Anticonceptiemiddelen

De interactie tussen AED's en anticonceptiemiddelen kan de keuze van een vrouw voor een AED beïnvloeden [54]. Enzym-inducerende* AED's kunnen de werkzaamheid van orale hormonale anticonceptiemiddelen doen verminderen [54]. Enzym-inducerende AED's kunnen het beste worden vermeden door over te stappen op een andere anticonceptiemethode, zoals een spiraal [54]. Daarnaast zijn er mogelijkheden om de dosering van orale anticonceptiemiddelen te wijzigen [54].

4. Conclusie

Epilepsie is een neurologische aandoening die wordt gekenmerkt door een aanhoudende gevoeligheid voor terugkerende aanvallen veroorzaakt door abnormale neuronale activiteit in de hersenen. Het is vaak goed te behandelen met anti-epileptica. Desondanks heeft deze chronische hersenaandoening toch veel impact op het dagelijks leven, het cognitief functioneren en de KvL van de patiënten. Medicatie zoals Donepezil en Galantamine kunnen worden gebruikt bij het verbeteren van het cognitief functioneren, maar ook therapieën zoals neurofeedback training.
Epilepsie kan dus invloed hebben op het cognitief functioneren, zoals geheugenproblemen en aandachtsstoornissen. Andersom kan het cognitieve functioneren ook invloed hebben op epilepsie. Deze relatie is complex en nog onvolledig begrepen, maar kan worden toegelicht aan de hand van een biopsychosociaal model en het multifactorieel model zoals eerder beschreven. Het is van groot belang deze relatie te begrijpen, voor zowel patiënten, hun naasten en zorgprofessionals, om zo de beste behandeling te kunnen bieden. Mogelijk zou meer onderzoek hieraan kunnen bijdragen.

5. Lijst met lastige begrippen en afkortingen

Tabel 5. Betekenis van vaak gebruikte moeilijke woorden

Begrip	**Betekenis**
Allosterie	Verandering van de ruimtelijke structuur waardoor de werking wordt beïnvloed.
Anterograde geheugentekorten	Hierbij kan iemand geen nieuwe herinneringen vormen vanaf het moment van geheugenverlies. Iemand kan nog wel dingen van langer geleden herinneren, maar slaat geen recente herinneringen meer op.
Astrocyten	Reguleren de hoeveelheid van de neurotransmitter moleculen in de synaptische spleet.
Autobiografisch geheugen	Totaal aantal herinneringen aan het eigen leven.
Enzym-inducerende	Geneesmiddel leidt tot de aanmaak van meer enzymen.
Episodisch geheugen	Geheugen voor persoonlijke gebeurtenissen.

Excitatie/Excicatoir effect	Een exciterend effect zal een andere cel tot activiteit stimuleren.
Executieve functies	Dit verwijst naar de denkfuncties die je nodig hebt om goed te kunnen functioneren in het dagelijks leven, doelgericht gedrag en het omgaan met veranderingen.
Farmacokinetiek	Wat doet het lichaam met de medicijnen?
GABAA receptoren	Een ligand-gated ionkanaal die het merendeel van de remmende signaaltransductie in het centrale zenuwstelsel controleert.
G-eiwit gekoppelde receptor	Een receptor die signalen kan ontvangen en een respons kan geven aan de binnenkant van het membraan. De receptor activeert een G-proteïne die vervolgens een cascade van reacties in gang zet.
Gesynthetiseerd	Samengevoegd
Incidentie	Aantal nieuwe ziekten in een populatie over een bepaalde periode.
Inhibitoir effect	Een inhiberend effect zal een andere cel in haar activiteit remmen.
Lactatie	Het proces van melkproductie en borstvoeding.
Ligand-gated ionenkanalen	Groep transmembraan-ionkanaal eiwitten die opengaan om ionen door het membraan te laten gaan.
Metabolisme	Het omzetten van voedingsstoffen naar energie in het lichaam.
Neurotransmitters	Endogene chemische stoffen die signalen overdragen.
Positieve allosterische modulatoren	Groep stoffen die zich aan een receptor binden door de respons van een receptor te verhogen.
Prevalentie	Aantal ziekten in een populatie op een gegeven moment.
Psychomotorisch	Het omvat voor alle bewegingen die de psychische gesteldheid uitdrukken; bijvoorbeeld gebaren, de gezichtsuitdrukking en de manier waarop iemand spreekt.
Status Epilepticus	Hiervan is er sprake als de aanval langer dan 5 minuten duurt of als de aanvallen in een serie achter elkaar overgaan. Hierbij kom je dan niet bij bewustzijn.
Synaptische spleet	In deze ruimte van een cel worden neurotransmitters vrijgegeven.
Teratogenese	Het ontstaan van misvormingen in de foetale ontwikkeling.

Testbatterijen	Een reeks van tests en vragenlijsten die standaard worden afgenomen.
Theory of Mind	Basiselement van sociale interacties om mentale toestanden toe te schrijven aan onszelf of anderen.
Toxiciteit	Ongewenste of schadelijke bijwerkingen van een geneesmiddel.

Tabel 6. Betekenis van vaak gebruikte afkortingen

Afkorting	**Betekenis**
ACh	Acetylcholine
AChR	Acetylcholinereceptoren
GABA	Gamma-aminoboterzuur
CZS	Centrale zenuwstelsel
KvL	Kwaliteit van Leven
PNEA	Psychogene Niet-Epileptische Aanvallen
TLE	Temporale Kwab Epilepsie

6. Acknowledgements

Deze WIKI is opgesteld voor het vak psychofarmacologie en is geschreven door Annabel Boeckhout, Maartje Klomp, Marleen de Jonge en Noa Aaldriks. Alle auteurs zijn studenten van de Master Medische Psychologie, jaar 2021-2023.

7. Literatuur

[1] Hendriks, M., & Alpherts, W. (2013). Epilepsie. In R. Kessels, P. Eling, R. Ponds, J. Spikman & M. van Zandvoort (Eds.), *Klinische neuropsychologie* (pp. 373 - 390). Boom.
[2] Hersenstichting. (n.d.). *Epilepsie.* Opgehaald van https://www.hersenstichting.nl/hersenaandoeningen/epilepsie/
[3] Akyuz, E., Polat, A. K., Eroglu, E., Kullu, I., Angelopoulou, E., & Paudel, Y. N. (2021). Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sciences, 265.* https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118826
[4] Holmes, G. L. (1995). Role of glutamate and GABA in the pathophysiology of epilepsy. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 1*(3), 208 - 219. https://doi.org/10.1002/mrdd.1410010309
[5] Sarlo, G. L., & Holton, K. F. (2021). Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: A review. *Seizure, 91*, 213–227. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.028
[6] UMC Utrecht. (2018). Epilepsie heeft vele uitingen. Opgehaald op 13-04-2022 van https://www.umcutrecht.nl/nieuws/epilepsie-heeft-vele-uitingen
[7] *Gevolgen per hersengebied | Hersenletsel-uitleg.nl*. (z.d.). Hersen-uitleg. Geraadpleegd op 13 april 2022, van https://www.hersenletsel-uitleg.nl/gevolgen-per-hersengebied

[8] Jokeit, H., & Schacher, M. (2003). Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy & Behavior*, *5*(1), S14 - S20. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.003
[9] EpilepsieNL. (n.d.). *Over epilepsie.* Opgehaald van https://epilepsie.nl/over-epilepsie
[10] Shorvon, S. D. (2011). The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, *52*(6), 1052 - 1057. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x
[11] Nationaal Epilepsie Fonds. (2009). Epilepsie. Opgehaald op 07-03-2022 van http://www.epilepsie.nl
[12] Nationaal Kompas Volksgezondheid. (2010). *Wat is epilepsie en wat zijn de gevolgen?* Verkregen op 7 maart 2022 van http://www.nationaalkompas.nl/gezondheid-en-ziekte/ziekten- en-aandoeningen/zenuwstelsel-en-zintuigen/epilepsie/wat-is-epilepsie/
[13] Gaitatzis, A., Johnson, A. L., Chadwick, D. W., Shorvon, S. D., & Sander, J. W. (2004). Life expectancy in people with newly diagnosed epilepsy. *Brain*, *127*, 2427–32. https://doi.org/10.1093/brain/awh267
[14] Nashef, L., Hindocha, N., & Makoff, A. (2007). Risk factors in sudden death in epilepsy (SUDEP): the quest for mechanisms. *Epilepsia*, *48*(5), 859-71. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01082.x
[15] Nederlandse Vereniging voor Neurologie. (2006). Epilepsie. Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling. Verkregen op 7 maart 2015 van http://epilepsie.neurologie.nl/t_files/Richtlijnen.def_pdf_op_site_NvvN.pdf
[16] Zorginstituut Nederland. (2022). *Anti-epileptica*. Farmacotherapeutisch Kompas. Geraadpleegd op 10 maart 2022, van https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/anti_epileptica
[17] *Medicijnen tegen aanvallen: anti-epileptica*. (2022, 24 januari). EpilepsieNL. Geraadpleegd op 10 maart 2022, van https://epilepsie.nl/over-epilepsie/behandelingen/medicijnen-tegen-epilepsie-anti-epileptica
[18] Nederlandse Vereniging voor neurologie, Nederlandse Liga tegen Epilepsie & Nationaal Epilepsie Fonds. (2006). *Epilepsie; Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling.* Opgehaald van http://www.neurologie.nl/uploads/136/454/richtlijn_epilepsie_definief_2.pdf
[19] Lagogianni, C., Gatzonis, S., & Patrikelis, P. (2020). Fatigue and cognitive functions in epilepsy: A review of the literature. *Epilepsy and Behavior*, *114*, 107514. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107541
[20] Van Rijkevorsel, K. (2006). Cognitive problems related to epilepsy syndromes, especially malignant epilepsies. *European Journal of Epilepsy*, *15*, 227–234. https://doi.org/10.16/j.seizure.2006.02.019
[21] Ives-Depliperi, V., Butler, J. T. (2020). Mechanisms of cognitive impairment in temporal lobe epilepsy: A systematic review of resting-state functional connectivity studies. *Epilepsy & Behavior*, *115*, 107686. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107686
[22] Aldenkamp, A. P., & Baker, G. (1997). The neurotoxicity scale-II: Results of a patient-based scale assessing neurotoxicity in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*, *27*, 165–173. https://doi.org/10.1016/50920-1211(97)01036-X
[23] Kaufmann, R., Goldberg-Stern, H., & Shuper, A. (2009). Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. *Journal of Child Neurology*, *24*(6), 727–33. doi:10.1177/0883073808330165
[24] Brissart, H., Forthoffer, N., & Maillard, L. (2019). Attention disorders in adults with epilepsy. Determinants and therapeutic strategies. *Revue Neurologique*, *175*(3), 135–140. http://dx.doi.org.tilburguniversity.idm.oclc.org/10.1016/j.neurol.2019.01.394
[25] Robbins, T. W., James, M., Owen, A. M., Sahakian, B. J., McInnes, L., & Rabbit, P. (1994). Cambridge neuropsychological test automated battery (CANTAB): a factor analytic

study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *5* (5), 266–281. https://doi.org/10.1159/000106735
[26] Modi, A. C., Vannest, J., Combs, A., Turnier, L., & Wade, S. L. (2018). Pattern of executive functioning in adolescents with epilepsy: A multimethod measurement approach. *Epilepsy and Behavior*, *80*, 5–10. doi:10.1016/j.yebeh.2017.12.021
[27] Modi, A. C., Constance, A. M., Schmidt, M., Smith, A. W., Turnier, L., & Wade, S. L. (2021). Journal of Pediatric Psychology, 46(4), 363–374. https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsaa119
[28] Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2000). Behavior rating inventory of executive function: Professional manual. *Child Neuropsychology*, *6*(3), 235–238. doi:10.1076/chin.6.3.235.3152
[29] Thorell. B., Holst, Y., & Douglas. S. (2019). Quality of life in older adults with ADHD: links to ADHD symptom levels and executive functioning deficits. *Nordic Journal Of Psychology*, *73*(7), 409–416. https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1646804
[30] Tramoni-Nerge, E., Lambert, I., Bartolomei, F., & Felician, O. (2017). Long-term memory deficits in temporal lobe epilepsy. *Revue Neurologique*, *173*(7-8), 490–497. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.06.011
[31] Lemesle, B., Plankton, M. Pagès, B., & Pariente, J. (2017). Accelerated long-term forgetting and autobiographical memory disorders in temporal lobe epilepsy: one entity or two? *Revue Neurologique*, *173*(7-8), 498–505. doi:10.1016/j.neurol.2017.07.004
[32] Helmstaedter, E., & Witt, J. W. (2017). Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *European Journal of Epilepsy*, *49*, 83–89. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017
[33] Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *8*, 448 - 460. https://doi.org/10.1017.S1355617701020240
[34] Masoudian, N., Moradpour, M., Samaei, A., Ehsani, F., & Ziari, A. (2020). Assessment of cognitive functions and related risk factors in Iranian patients with generalized epilepsy as compared to patients with non-epileptic neurological disorders. *Current Journal of Neurology*, *19*(4), 167–172. https://doi.org/10.18502/CJN.V19I4.5543
[35] Zorginstituut Nederland. (2022). *Donepezil*. Farmacotherapeutisch Kompas. Geraadpleegd op 5 april 2022, van https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/d/donepezil
[36] Zorginstituut Nederland. (2022). *Galantamine*. Farmacotherapeutisch Kompas. Geraadpleegd op 5 april 2022, van https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/g/galantamine.
[37] Wang, J. R., & Hsieh, S. (2013). Neurofeedback training improves attention and working memory performance. *Clinical Neurophysiology*, *124*(12), 2406–2420. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.020
[38] Netherlands Jeugdinstituut (2020, 3 juli). *Cogmed werkgeheugentraining.* Geraadpleegd op 29 april 2022, van https://www.nji.nl/interventies/cogmed-werkgeheugentraining
[39] Engel, G. L. (1981). The Clinical Application of the Biopsychosocial Model. *Journal of Medicine and Philosophy*, *6*(2), 101–124. https://doi.org/10.1093/jmp/6.2.101
[40] Miller, L. A., Galioto, R., Tremont, G., Davis, J., Bryant, K., Roth, J., LaFrance Jr., W. C., & Blum, A. S. (2016). Cognitive impairment in older adults with epilepsy: Characterization and risk factor analysis. *Epilepsy & Behavior*, *56*, 113 - 117. https://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.011
[41] Volel, B. A., Petelin, D. S., Akhapkin, R. V., & Malyutina, A. A. (2018). Cognitive impairment in anxiety disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, *10*(1), 78–82. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-1-78-82.

[42] Hohmann, L., Holtkamp, M., Oltmanns, F., & Bengner, T. (2021). Associations of individual and structural socioeconomic status with cognition and mental distress in pharmacoresistant focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior, 116*, 107726.https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107726.
[43] Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy & Behavior, 4*(3), 205–216. https://doi.org/10.1016/S1525-5050(03)00104-5
[44] Thaman, A., & Sharma, N. (2020). Differences in cognitive profile of psychogenic nonepileptic and epileptic seizure patients. *Indian Journal of Private Psychiatry, 14*(2), 62–67. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10067-0062
[45] Willment, K., Hill, M., Baslet, G., & Loring, D. W. (2015). Cognitive impairment and evaluation in psychogenic nonepileptic seizures: an integrated cognitive-emotional approach. *Clinical EEG and Neuroscience, 46*(1), 42–53. https://doi.org/10.1177/1550059414566881
[46] Griffith, H. R., Martin, R., Andrews, S., Paige, A. L., Ware, J., Faught, E., & Welty, T. (2008). The safety and tolerability of galantamine in patients with epilepsy and memory difficulties. *Epilepsy & Behavior, 13*(2), 376-380. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.05.006
[47] Griffith, P., Lichtenberg, P., Goldman, R., & Payne-Parrish, J. (2006). Safety and efficacy of donepezil in African Americans with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Journal of the National Medical Association, 98*(10), 1590 - 1597.
[48] Schäufele, M., Bickel, H., & Weyerer, S. (1999). Predictors of mortality among demented elderly in primary care. *International journal of geriatric psychiatry, 14*(11), 946-956. https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.11.1046
[49] Matsuzono, K., Hishikawa, N., Ohta, Y., Yamashita, T., Deguchi, K., Nakano, Y., & Abe, K. (2015). Combination therapy of cholinesterase inhibitor (donepezil or galantamine) plus memantine in the Okayama Memantine Study. *Journal of Alzheimer's Disease, 45*(3), 771-780. https://doi.org/10.3233/JAD-143084
[50] *Vastgestelde richtlijnen Epilepsie*. (2020). Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Geraadpleegd op 29 maart 2022, van https://epilepsie.neurologie.nl/cmssite7/index.php?pageid=681
[51] Farina, E., Raglio, A., & Giovagnoli, A. R. (2015). Cognitive rehabilitation in epilepsy: An evidence-based review. *Epilepsy Research, 109*, 210–218. https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.10.017
[52] Shulman, M. B., & Barr, W. (2002). Treatment of memory disorders in epilepsy. *Epilepsy & Behavior, 3*(5), 30–34. https://doi.org/10.1016/s1525-5050(02)00509-7
[53] Reddy, D. S., Thomspon, W., & Calderara, G. (2021). Molecural mechanisms of sex differences in epilepsy and seizure susceptibility in chemical, genetic and acquired epileptogenesis. *Neuroscience Letters, 750*, 135753. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.135753
[54] Perucca, E., Battino, D., & Tomson, T. (2014). Gender issues in antiepileptic drug treatment. *Neurobiology of Disease, 72*, 217 - 223. https://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2014.05.011