



Universiteit  
Leiden

The Netherlands

## Uncovering the value of autonomic signs and seizure detection in epilepsy care

Westrhenen, A. van

### Citation

Westrhenen, A. van. (2023, September 12). *Uncovering the value of autonomic signs and seizure detection in epilepsy care*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3640064>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3640064>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).



## APPENDICES

**NEDERLANDSE SAMENVATTING  
(DUTCH SUMMARY)**

**PUBLICATIONS**

**DANKWOORD  
(ACKNOWLEDGEMENTS)**

**BIOGRAPHY**

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### (Dutch Summary)

Onze wetenschappelijke reis begon met het verkennen van autonome uitingen van epilepsie. Deze kunnen ernstige complicaties van epilepsie veroorzaken, maar ook gebruikt worden om epileptische aanvallen te detecteren en zo complicaties te voorkomen. We valideerden aanvalsdetectiehulpmiddelen bij kinderen met epilepsie in hun thuissituatie en beoordeelden hierbij de waarde van deze apparaten voor families en de samenleving. Onze reis zette zich voort met kwalitatief gebruikersonderzoek om behoeften van ouders van kinderen met epilepsie te ontdekken.

### Autonome symptomen van epilepsie onthuld

Autonome manifestaties van epilepsie kunnen ernstige complicaties veroorzaken. Postictale aritmieën zijn vaak geassocieerd met plotselinge dood in epilepsie (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP)<sup>1,2</sup> en ictale asystolie (IA), wanneer het leidt tot syncope, kan gevaarlijk traumatisch vallen veroorzaken. Omgekeerd kunnen ictale autonome fenomenen ook helpen bij de ontwikkeling van interventies om complicaties van epilepsie te voorkomen.

In **Hoofdstuk 2** bestudeerden we de potentie van veranderingen in autonome functie als hulpmiddel om tijdig epileptische aanvallen te detecteren. We doorzochten de literatuur op systematische wijze en beoordeelden de kwaliteit van de onderzoeken met een gevalideerde vragenlijst (QUADAS-2)<sup>3</sup> en recent gepubliceerde kwaliteitsnormen voor het rapporteren van aanvalsdetectiealgoritmes.<sup>4</sup> De kwaliteit van de gevonden artikelen over aanvalsdetectie op basis van autonome parameters was over het algemeen laag. In bestaande detectiealgoritmes werden hartslag en hartslagvariabiliteit het meest gebruikt. Over het geheel genomen leverden deze algoritmes een hoge sensitiviteit op, meestal >80%.<sup>5-18</sup> Ook toonden ze een korte detectie latentietijd, in het bijzonder voor hartslagvariabiliteit, variërend van acht minuten voor tot negentien seconden na het begin van de aanval.<sup>5-7, 9, 10, 13</sup> De frequentie van valse alarmen, als het genoemd werd, was hoog. Deze viel niet lager uit dan één vals alarm per drie uur voor een geïndividualiseerd algoritme<sup>7</sup> en kon oplopen tot vijf valse alarmen per uur voor een generiek algoritme.<sup>13</sup> We vonden onderbouwingen dat de combinatie van verschillende modaliteiten in één apparaat het aantal valse alarmen kan verlagen en dus een voordeel heeft ten

opzichte van unimodale apparaten. Een andere oplossing om de frequentie van valse alarmen te verlagen, zou gepersonaliseerd maatwerk van het algoritme kunnen zijn.<sup>7, 8, 19</sup> Wij concludeerden dat langdurige en 'real-time' monitoring in de thuissituatie nodig is om meer betrouwbare data te verkrijgen en om de voorgestelde strategieën voor het verminderen van valse alarmen uit te testen.

In **Hoofdstuk 3** bespraken we de complexiteit van de behandeling van IA, een periode van een afwezig hartritme tijdens een epileptische aanval. IA wordt vaak verkeerd gediagnosticeerd als primaire cardiale aandoening en behandeld met het implanteren van een pacemaker. Behandeling met een pacemaker kan in sommige patiënten met IA helpen om syncope te voorkomen, maar het zal geen epileptische aanvallen tegenhouden. Het implanteren van een pacemaker moet daarom alleen worden overwogen in die gevallen waar eerdere behandeling er niet in is geslaagd om epileptische aanvallen met syncope te voorkomen. Cardioinhibitie, vasodepressie of een combinatie van beide kan syncope in IA veroorzaken.<sup>23-26</sup> Het voordeel van een pacemaker kan beperkt zijn als vasodepressie domineert als het uitlokkende mechanisme achter de syncope.<sup>20-22</sup> In **Hoofdstuk 4** onderzochten we een nieuwe, indirecte methode om te ontcijferen welk mechanisme dominant is, waarbij de relatieve timing van het begin van de IA en het begin van de syncope worden vergeleken. We hebben video-elektro-encefalografie opnames van 38 focale epileptische aanvallen van 29 individuen retrospectief geanalyseerd. We ontdekten dat in slechts twee gevallen het begin van IA te kort op het begin van de syncope was ( $\leq 3$  sec.), waardoor vasodepressie en niet cardioinhibitie de dominante oorzaak van de syncope moest zijn geweest. Bewustwording onder artsen van deze verschillende pathofysiologische mechanismen van syncope bij IA kan helpen om onnodige pacemaker plaatsing te voorkomen.

## **Validatie van prestaties van epilepsie aanvalsdetectoren**

De aanvalsdetectiemarkt groeit enorm, maar het bewijs voor de prestaties van detectiehulpmiddelen is van lage kwaliteit.<sup>27</sup> Volgens de normen voor het testen en klinisch valideren van aanvalsdetectoren voor epilepsie, gepubliceerd in 2018,<sup>4</sup> zijn er maar drie beschikbare hulpmiddelen die gevalideerd zijn in fase 3 onderzoeken en zijn twee hiervan ook in fase 4 onderzoeken getest.<sup>27</sup> De overige onderzoeken worden geclassificeerd als fase 0, 1 of 2 en gebruiken vaak geen continue 'real-time' data en aanvalsdetectiealgoritmes die getraind en getest zijn op dezelfde dataset, wat vraagtekens plaatst bij de generaliseerbaarheid van deze resultaten.<sup>4, 27</sup> De twee fase 4 onderzoeken laten

de geschiktheid en bruikbaarheid van draagbare hulpmiddelen zien voor de detectie van convulsieve aanvallen in de thuissituatie, maar includeerden veel mensen die in een zorginstelling woonden.<sup>28, 29</sup> Deze onderzoeken zijn daarom niet helemaal representatief voor de thuissituatie.

PROMISE is het eerste prospectieve fase 4 multicenter implementatieonderzoek in de thuissituatie dat langdurige video-gecontroleerde prestatiedata van NightWatch in een kindercohort combineert met vragenlijstdata over het effect van NightWatch op stress, slaap en kwaliteit van leven van hun verzorgers. In **Hoofdstuk 5** presenteren we de resultaten van het PROMISE-onderzoek. Gebaseerd op 2310 opgenomen nachten (28.173 uur) met 552 grote aanvallen, toonde NightWatch een mediane sensitiviteit van 100% (spreiding 46-100%), met een mediane frequentie van valse alarmen van 0,04 (spreiding 0,00-0,53) per deelnemer per uur. Vergeleken met eerdere resultaten van NightWatch bij volwassenen is de sensitiviteit in dit cohort van kinderen iets hoger en dat geldt ook voor de frequentie van valse alarmen.<sup>29</sup> Eén derde van de valse alarmen was gerelateerd aan kleine aanvallen en de overige aan momenten van wakker worden in de nacht en niet-epileptisch ritmische bewegingen. Kinderen hebben andere hartslagprofielen dan volwassenen (hogere rustwaarden en grotere hartslagvariabiliteit)<sup>30, 31</sup> en vooral degenen met ontwikkelingsproblemen laten uitdagend gedrag en slaap-gerelateerde ritmische bewegingen zien.<sup>32</sup> Een baseline periode van twee maanden werd vergeleken met twee maanden interventie met NightWatch. Verzorgers rapporteerden een positief effect op hun ervaren stress tijdens het gebruik van NightWatch, terwijl hun kwaliteit van slaap en leven niet significant veranderde. Een mogelijke verklaring voor dit minimale effect is de duur van de interventieperiode; het was wellicht te kort voor verzorgers om het apparaat volledig te vertrouwen en hun eigen alertheid in de nacht los te laten. Een andere verklaring kan zijn dat een aanvalsdetectiehulpmiddel, zeker op korte termijn, niet de algehele last en bijkomende stressoren van het zorgen voor een kind met epilepsie kan wegnemen.

Hoewel de bruikbaarheid van draagbare aanvalsdetectoren is aangetoond in twee fase 4 studies,<sup>28, 29</sup> zal niet iedere persoon met epilepsie een draagbaar apparaat verdragen en geven sommigen de voorkeur aan een hulpmiddel op afstand. Daarom hebben we retrospectief de prestaties geanalyseerd van een 'real-time' video detectiealgoritme gebaseerd op 1661 nachtelijke opnames van

22 kinderen (**Hoofdstuk 6**). Het videoalgoritme toonde over alle convulsieve aanvallen een sensitiviteit van 78% en voor de detectie van hypermotore aanvallen was dit 73%. Valse alarmen (n=87) kwamen alleen in een kleine groep kinderen voor (frequentie van valse alarmen 0,05/nacht) en waren vooral gerelateerd aan gedrag. In vergelijking met een eerder onderzoek bij volwassenen<sup>33</sup>, vonden we een lagere sensitiviteit, maar ook minder valse alarmen. Dit is de eerste aanvalsdetectiemethode gebaseerd op video die getest is op een grote dataset (anders dan de training dataset) met continue video-opnames. Vergeleken met andere aanvalsdetectoren op afstand, die gebruik maken van bedsensoren, laat deze methode een iets lagere sensitiviteit zien, maar ook een lagere frequentie aan valse alarmen, waardoor het een mooi alternatief vormt voor draagbare aanvalsdetectoren.<sup>29</sup>

## **De waarde van epilepsie aanvalsdetectoren voor families en de maatschappij**

Recente richtlijnen voor de klinische praktijk geven aan dat draagbare aanvalsdetectoren effectief zijn voor accurate detectie van convulsieve aanvallen, maar het blijft onbekend of deze detecties resulteren in betekenisvolle uitkomsten.<sup>27</sup> De waarde van een aanvalsdetector kan op verschillende niveaus worden gemeten; van klinische uitkomsten in een persoon met epilepsie tot de impact op een familie en zelfs tot grotere effecten vanuit een maatschappelijk perspectief. Al deze verschillende contexten zijn belangrijk om de toegevoegde waarde van aanvalsdetectoren vast te stellen.

In **Hoofdstuk 7** wordt de eerste economische evaluatie van een aanvalsdetector vanuit een maatschappelijk perspectief omschreven. Gebaseerd op 41 kinderen uit het PROMISE-onderzoek onderzochten wij de kostenutiliteit en kosteneffectiviteit van de implementatie van NightWatch. We observeerden een daling in gemiddelde kosten van €775 tijdens de twee maanden interventie met NightWatch ten opzichte van een periode van twee maanden zonder aanvalsdetector (baseline). Op een plafond verhouding van €50.000 per 'quality adjusted life year' (QALY) toonde NightWatch een kans van 72% om kosteneffectief te zijn. Dit effect kwam voornamelijk door veranderingen in gezondheidszorgkosten, inclusief ziekenhuisopnames, medicatie en fysiotherapie. Stress van ouders en QALY's droegen niet bij aan de kosteneffectiviteit; beide toonden gelijke scores gedurende de interventie en baseline periode. Mogelijke verklaringen zijn de korte interventieduur of het

netto effect van enerzijds een positieve impact van NightWatch en anderzijds het nadelige effect van ‘alarmmoeheid’.

In **Hoofdstuk 8** onderzochten we de toegevoegde waarde van aanvalsdetectie op verzorgers van een kind met epilepsie. Diepte-interviews met 21 ouders van het PROMISE-onderzoek toonden dat de waarde van NightWatch voornamelijk beïnvloed werd door de manier waarop ouders omgingen met de zorg voor hun kind en hoe zij hun zorglast ervaarden. De prestaties van NightWatch-detecties leken hierbij minder belangrijk. Gedreven door de angst om hun kind te verliezen, ontwikkelden ouders een persoonlijk beschermingsgedrag naar hun kind met epilepsie. Dit gedrag wordt ook gezien in ouders van kinderen met andere chronische aandoeningen.<sup>34-36</sup> Het kan ouders helpen om het gevoel van controle te geven en angst te verminderen, maar het kan juist ook de zorglast vergroten. De flexibiliteit van ouders in dit beschermingsgedrag bleek doorslaggevend in hoeverre NightWatch de familie kon ondersteunen. NightWatch had in veel families een toegevoegde waarde door als extra back-up te fungeren en de last van aanvalsmoitoring te verminderen. Echter, NightWatch kon niet de angst om je kind te verliezen wegnemen. Zorgprofessionals en aanvalsdetectiebedrijven moeten zich daarom bewust zijn van dit ouderlijk beschermingsgedrag en de hoge zorglast die ouders ervaren. Het is noodzakelijk om verschillende behoeftes van ouders hierin te erkennen en open te staan voor gepersonaliseerde aanpassingen om de implementatie te verbeteren.

## Gebruikersvoorkeuren voor aanvalsdetectie

Tijdens de ontwikkeling van epilepsie aanvalsdetectoren worden er cruciale beslissingen gemaakt door aanvalsdetectiebedrijven, vaak in combinatie met zorgprofessionals. Hun waarden zijn echter niet representatief voor alle betrokkenen. Succesvolle implementatie van aanvalsdetectoren vereist een goede aansluiting met de eindgebruiker. Het is daarom belangrijk om gebruikersvoorkeuren voor epilepsie aanvalsdetectoren te begrijpen.

In **Hoofdstuk 9** ontdekten we de diepere behoeftes en wensen voor aanvalsdetectie van professionele en informele verzorgers van kinderen met epilepsie. Hiervoor gebruikten we een nieuwe onderzoeksmethode in de epilepsie: ‘context mapping’. Vertrouwen kwam als meest belangrijke thema naar voren en we vonden verschillende elementen die verzorgers konden helpen om meer vertrouwen in een apparaat te krijgen. Dit betrof het integreren

van verschillende modaliteiten, de mogelijkheid om alle parameters inzichtelijk te maken, personalisatie van het algoritme, aanbeveling door een neuroloog en een testperiode. De belangrijkste elementen werden geïntegreerd in een 'discrete choice experiment' (DCE) om hun relatieve invloed op gebruikersvoorkeuren te kunnen kwantificeren. **Hoofdstuk 10** toont de resultaten van een online vragenlijst, inclusief het DCE, die volledig is ingevuld door 49 verzorgers. Alle DCE-attributen hadden een hoge invloed op de keuze van ouders in de volgende volgorde van belangrijkheid: 'in gebruik nemen', 'personalisatie', 'interactie', 'alarm' en 'interface'. Ouders gaven de voorkeur aan een alarm voor zowel grote als kleine aanvallen en om het detectiealgoritme te personaliseren. Dit staat in contrast met resultaten uit eerdere onderzoeken waar voorkeuren voor beperkte en geautomatiseerde alarmen en interacties met het apparaat werden geuit door gebruikers.<sup>37</sup> De online vragenlijst keek ook naar de voorkeur van ouders voor de balans tussen sensitiviteit en positief voorspellende waarde terwijl er rekening gehouden werd met individuele aanvalsfrequentie. Relatief meer valse alarmen had de voorkeur boven gemiste aanvallen, vooral bij diegenen met een lage aanvalsfrequentie. We ontdekten een brede variatie in voorkeuren voor aanvalsdetectie tussen verschillende groepen gebruikers, zowel binnen ons onderzoek als in vergelijking met andere onderzoeken. Zo gaven ouders van kinderen met ontwikkelingsproblemen eerder de voorkeur aan overleg met een neuroloog voor het gebruik van een aanvalsdetector, opties om meetwaarden in te zien tijdens een alarm en de mogelijkheid om het detectie algoritme aan te passen door middel van persoonlijke feedback. Deze bevindingen accentueren heterogeniteit onder gebruikersgroepen en benadrukken het belang van een aanpak op maat waarbij de gebruiker centraal staat tijdens de ontwikkeling van aanvalsdetectoren om zo tegemoet te komen aan de verschillende behoeftes en om implementatie te optimaliseren.