

Door¹: Felix Gubler (felix.gubler@mumc.nl), Rob Rouhl (R.Rouhl@mumc.nl), Albert Colon, Linda Ackermans en Pieter Kubben, neurologie en neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht en Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, Maastricht.

Diepe hersenstimulatie bij refractaire epilepsie: huidige praktijk en innovatie

Neuromodulatie voor de behandeling van epilepsie staat momenteel in de *spotlights*, ook vanwege de potentie voor een minimaal invasieve behandeling van refractaire epilepsie. De ontwikkeling van deze toepassing richt zich op de samenhang met andere innovatieve technieken en behandelingsopties.

In Nederland werd de eerste diepe hersenstimulator voor de behandeling van refractaire epilepsie in 2011 in Maastricht geïmplant. Sindsdien zijn er tientallen patiënten met diepe hersenstimulatie (DBS) behandeld in het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, maar ook in SEIN in combinatie met AUMC locatie AMC en Medisch Spectrum Twente. De individuele resultaten voor de patiënten zijn wisselend, echter over het geheel gezien is ook de ervaring in Nederland dat de behandeling effectief kan zijn. In deze bijdrage gaan wij in op de huidige klinische praktijk, de plaatsbepaling van de behandeling ten opzichte van de andere technieken met neuromodulatie bij refractaire epilepsie en de innovatieve ontwikkelingen op het gebied van neuromodulatie.

Achtergrond

De toepassing van DBS bij epilepsie volgt uit meerdere *case reports* en *case series* waarin patiënten met zeer frequente epileptische aanvallen en doorgaans forse comorbiditeit zijn beschreven die baat hebben bij stimulatie van verschillende hersengebieden, waaronder cerebellum en verschillende kerngebieden in de thalamus. De effectiviteit werd echter definitief aangetoond in een gerandomiseerde dubbelblinde klinische studie, de SANTE-studie (Fisher et al., 2010), waarin na drie maanden de patiënten die met stimulatie werden behandeld een reductie van 40.4% hadden van hun aanvallen, versus 14.5% in de niet-gestimuleerde groep. In de open verlenging van de studie, waarin zowel patiënten als behandelaren op de hoogte waren dat de stimulator aan stond nam de aanvalsreductie nog verder toe:

mediaan 56% na twee jaar en 69% na vijf jaar (Salanova et al., 2015). De veronderstelde werkingsmechanismen zijn zeer uiteenlopend: van directe inhibitie, het genereren van een omkeerbare laesie in het netwerk, tot het meenemen van het netwerk in de kunstmatig opgelegde vuurfrequentie en de gevolgen daarvan op neurochemisch niveau op eiwit- en genexpressie (Laxpati et al., 2014).

Selectie van patiënten

Op dit moment zijn de criteria voor de behandeling met DBS nog zeer sterk gelijkend op die voor de SANTE-studie, een patiënt moet refractaire focale epilepsie hebben, dat wil zeggen ondanks behandeling met twee verschillende, adequaat gedoseerde en goed verdragen anti-epileptica blijft een patiënt nog aanvallen houden. De lijdenslast (onder andere afgemeten aan de aanvalsfrequentie en/of de aanvalsernst, denk bijvoorbeeld aan gerelateerde traumata bij aanvallen) moet in verhouding staan tot de risico's van de ingreep. Verder moet een patiënt niet in aanmerking komen voor of onvoldoende baat hebben gehad bij een resectieve chirurgische procedure (epilepsiechirurgie). Het is niet noodzakelijk dat andere behandelingen binnen het neuromodulatie spectrum, zoals nervus vagus stimulatie (NVS) geprobeerd zijn. Voorzichtigheid wordt betracht bij patiënten met (ernstige) psychiatrische co-morbiditeit en verstandelijke beperking, al zijn er hier geen absolute contra-indicaties te noemen. Belangrijk is dat de aanvallen goed gemonitord worden, wat wel betekent dat alle aanvallen ook juist herkend moeten worden door de patiënt zelf of door de begeleiders.

¹ Namens de klinische werkgroep DBS bij epilepsie van het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+ Heeze en Maastricht: Mariëlle Vlooswijk en Rob Rouhl, neurologen, Fred Schaper, arts-onderzoeker, Govert Hoogland, neurowetenschapper, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Danny Hilkmann, Albert Colon en Louis Wagner, klinisch neurofysioloog/neurologen, Erik Gommer, klinisch fysicus, Felix Gubler, Linda Ackermans, Pieter Kubben, Yasin Temel, neurochirurgen

Behandelingsopties

De behandelingsmogelijkheden voor patiënten met refractaire epilepsie zijn fors toegenomen in de laatste jaren. Als resectieve epilepsiechirurgie niet mogelijk of wenselijk is, is neuromodulatie een van de behandelingsopties. De reeds genoemde NVS en DBS worden doorgaans gelijktijdig met patiënten besproken, waarbij sommige behandelaars en patiënten de voorkeur geven aan NVS omdat deze behandeling minder invasief is. Echter, een directe vergelijkende studie die een dergelijke voorkeur zou kunnen onderbouwen heeft nooit plaatsgevonden. Wanneer de data uit de eerste studies voor NVS en DBS naast elkaar worden gezet, is het gedeelte patiënten dat in ieder geval 50% aanvalsreductie heeft (op relatief korte termijn gemeten) minimaal groter bij DBS (43%) dan bij NVS (35%), maar onder de streep is geen van de twee behandelingen superieur (Rolston et al., 2012). Wat bijwerkingen betreft verschillen de behandelingen wel. Bij NVS komen vooral heesheid en kortademigheid voor, bij DBS eerder stemmingsklachten, geheugenklachten en slaapproblemen (Rouhl et al., 2018). Responsieve neurostimulatie (NeuroPace®) is een behandeling die in Nederland niet in de reguliere zorg wordt toegepast, in de Verenigde Staten echter wel. De resultaten van deze behandeling, die gebruikmaakt van een sensor (er is dus een goede hypothese nodig over de epileptogene zone) en een stimulatie-electrode, lijkt ongeveer dezelfde resultaten te geven als DBS (Bergey et al., 2015). Opnieuw zijn er geen vergelijkende studies gedaan.

Targeting

Het succes van DBS is sterk afhankelijk van hoe precies de *targeting* van de cilindrische elektrode is, met vier contactpunten die elk afzonderlijk omni-directionele stroom voor stimulatie kunnen geven. De huidige *targeting* gebeurt met een 1,5 of 3 Tesla (T) MRI, maar verbetert met de toepassing van een ultrahoge veldsterkte voor beeldvorming van de hersenen (Lozano et al., 2019). In enkele centra, waaronder Maastricht, wordt al in onderzoeksverband gebruik gemaakt van beeldvorming met behulp van een 7T MRI. Voordelen van deze nieuwe techniek zijn niet alleen het beter weergeven van diepe hersenkernen en delen van bijvoorbeeld thalamische structuren (ANT), maar ook een kortere scantijd. Bovendien kan men met behulp van een 7T MRI de functionele of structurele onderverdeling van hersenkernen in beeld brengen, waardoor een patiëntspecifieke preciezere *targeting* mogelijk is met een beter effect en minder bijwerkingen.

Stimulatie-gebonden bijwerkingen zoals stemmingsstoornissen (depressie), tintelingen, dysarthrie en/of geheugenstoornissen zijn het gevolg van beïnvloeding van nabijgelegen hersenstructuren. Met een aanpassing van de instellingen, meestal het verlagen van de stimulatiesterkte, ver-

dwijnen deze bijwerkingen. Echter, het therapeutisch venster van DBS en dus het effect, kan hierdoor minder worden. Met een nieuwe techniek genaamd *directional steering* kan een directionele stimulatie alleen gericht op de *target* gegeven worden, waarbij andere anatomische structuren die bijwerkingen geven worden vermeden (Timmermann et al., 2015). Afhankelijk van de ligging van de elektrode ten opzichte van de *target* wordt de stimulatie-richting gekozen. Dit kan leiden tot een beter therapeutisch effect met minder bijwerkingen. Deze techniek is reeds klinisch geïmplementeerd.

Adaptieve diepe hersenstimulatie

Naast *open-loop* stimulatie, waarbij per patiënt de stimulatieparameters worden ingesteld, wordt in onderzoeksverband ook *closed-loop* DBS toegepast. Hierbij heeft het DBS-systeem zelf de mogelijkheid bepaalde signalen te registreren en hierop automatisch de stimulatie parameters af te stemmen. Met adaptieve DBS zou in het geval van epilepsie de elektrofyysiologisch gemeten epileptische activiteit gebruikt kunnen worden voor terugkoppeling. Beoogde voordelen zijn een efficiëntere, effectievere en patiëntspecifieke *real-time* stimulatie. Het ultieme doel is een zelfregulerende vorm van stimulatie zonder tussenkomst van mensen (Habets et al., 2018). Dit vereist echter een nog te ontwikkelen microchip die energie-efficiënt al de input automatisch kan verwerken en op basis hiervan *feedback* kan geven.

Alternatieven voor diepe herenstimulatie

Alternatieve, niet-invasieve transcraniale neuromodulatie-technieken zijn transcraniale magneetstimulatie (TMS) of *direct current* (tDC) stimulatie. Beide technieken moduleren onderliggende hersenactiviteit door het moduleren van elektromagnetische velden van de hersenen. TMS laat wisselende resultaten zien voor de behandeling van epilepsie (Gschwind & Seeck, 2016) terwijl er nog weinig ervaring is met de behandeling van epilepsie met behulp van tDC. Niet-invasieve neuromodulatie zoals *Transcranial Focused Ultrasound* (FUS) is een nieuwe vorm van neuromodulatie. Afhankelijk van de intensiteit kan er een gerichte permanente laesie gemaakt worden (*high-intensity*) of het reversibel inhiberen/exciteren van neurale activiteit (*low-intensity*) (Darrow, 2019).

Conclusie

DBS is een bewezen effectieve behandeling voor patiënten met epilepsie. Door gebrek aan vergelijkende studies is het niet mogelijk om deze effectiviteit af te wegen tegen de behandel-effecten van andere nieuwe en oudere technieken. Los daarvan is DBS een waardevolle aanvulling op de behandelingsmogelijkheden voor patiënten met refractaire epilepsie en het dient zeker overwogen te worden als epilepsiechirurgie niet mogelijk is of onvoldoende baat heeft

gegeven. Dit geeft DBS een plek als wetenschappelijk bewezen effectieve behandeling bij refractaire focale epilepsie, voorafgaand aan alle andere behandelingen (neuromodulatie of nieuwe chirurgische technieken) maar ook indien de betreffende behandelingen onvoldoende resultaat hebben geboden. Niet-invasieve neuromodulatie (zoals transcraniële elektrische of magnetische stimulatie) levert op dit moment nog geen consistente resultaten op voor patiënten.

Referenties

- Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, Goldman A, King-Stephens D, Nair D, Seale CG (2015) Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology*, 84(8), 810-817.
- Darrow DP (2019) Focused Ultrasound for Neuromodulation. *Neurotherapeutics*, 16(1), 88-99.
- Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Graves N (2010) Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51(5), 899-908.
- Gschwind M & Seeck M (2016) Transcranial direct-current stimulation as treatment in epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 16(12), 1427-1441.
- Habets JGV, Heijmans M, Kuijff ML, Janssen MLF, Temel Y, Kubben PL (2018) An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 33(12), 1834-1843.
- Laxpati, NG, Kasoff WS, Gross RE (2014) Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: circuits, targets, and trials. *Neurotherapeutics*, 11(3), 508-526.
- Rolston JD, Englot DJ, Wang DD, Shih T, Chang EF (2012) Comparison of seizure control outcomes and the safety of vagus nerve, thalamic deep brain, and responsive neurostimulation: evidence from randomized controlled trials. *Neurosurg Focus*, 32(3), E14.
- Rouhl RPW, Schaper F, Ackermans L, Vlooswijk MCG, van Kranen-Mastenbroek, VH, Wagner GL, Temel Y (2018) Gevolgen van diepe hersenstimulatie van de voorste thalamuskern bij epilepsie: focus op bijwerkingen. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 16, 25-27.
- Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, Group SS (2015) Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*, 84(10), 1017-1025.
- Timmermann L, Jain R, Chen L, Maarouf M, Barbe MT, Allert N, Alesch F (2015) Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol*, 14(7), 693-701.

Door: Gilles van Luijtelaar (g.vanLuijtelaar@donders.ru.nl) Donders Centre for Cognition, Radboud Universiteit, Nijmegen.

Kunnen absences voorspeld en voorkomen worden?

Het tijdig voorspellen van een epileptische aanval is om twee redenen belangrijk: er is gelegenheid om voorzorgsmaatregelen te nemen tegen mogelijke verwondingen en er is gelegenheid om maatregelen te nemen die de naderende aanval kunnen voorkomen of stoppen, bijvoorbeeld door stimulatie van de hersenen. Tot op heden is men er niet in geslaagd om aanvallen betrouwbaar te voorspellen. Toepassing hiervan voor patiënten met een refractaire epilepsie is daarom nog niet mogelijk.

Voorspellen van aanvallen

Rond de eeuwwisseling was er veel aandacht voor het voorspellen van aanvallen bij patiënten met een refractaire temporaalkwabepilepsie. Aanvankelijk was men enthousiast omdat het in sommige gevallen mogelijk bleek om aanvallen minuten en zelfs uren van tevoren te voorspellen. Later bleken de voorspellingen voor andere patiëntenpopulaties teleurstellende resultaten te geven (Mormann et al., 2007). Uit een studie waarin verschillende benaderingen voor het voorspellen van aanvallen werden vergeleken, bleek dat er

niet één algoritme was dat optimaal presteerde. Echter, sommige algoritmes presteerden wel optimaal voor bepaalde patiënten (Kuhlmann et al., 2018). Hieruit kan worden afgeleid dat alleen patiënt-specifieke algoritmes gebruikt kunnen worden voor het voorspellen van aanvallen. Mogelijk kunnen methoden die zijn gebaseerd op artificiële intelligentie (*deep learning prediction modelling*) en langdurende EEG-registraties de betrouwbaarheid van het voorspellen van aanvallen verder vergroten. Echter, voor het trainen van dergelijke algoritmes zijn grote datasets