

Door: Luuke de Joode (l.dejoode@student.maastrichtuniversity.nl), geneeskunde¹, Roel Haeren, neurochirurgie^{2,4}, Marc Hendriks, neuropsychologie^{3,5}, Jim Dings, neurochirurgie^{2,3}, Govert Hoogland, neurochirurgie^{2,4}, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, klinische neurofysiologie^{2,3}, Danny Hilkmann, klinische neurofysiologie^{2,3} en Olaf Schijns, neurochirurgie^{2,3,4}

¹Maastricht University, ²Maastricht UMC+, ³Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Heeze/Maastricht; ⁴Onderzoeksschool Mental Health and Neuroscience (MHeNS), Maastricht University;

⁵Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universiteit, Nijmegen.

Wakkere hersenchirurgie voor epilepsie: preventie van taalstoornissen?

Tijdens een wakkere hersenoperatie worden hersengebieden in kaart gebracht die betrokken zijn bij taalfuncties. In een onderzoek waarvan hier verslag wordt gedaan, werden van patiënten die in aanmerking kwamen voor epilepsiechirurgie de expressieve en receptieve taalfunctie en de aanvalsfrequentie pre- en postoperatief onderzocht. De resultaten tonen dat deze operatietechniek leidt tot een hoge kans op complete aanvalsvrijheid zonder verslechtering van taalfunctie.

In 1886 vond de eerste epilepsiechirurgische ingreep plaats door neurochirurg Sir Victor Horsley (Schijns et al., 2015). In 1928 werd door de Amerikaanse neurochirurg dr. Wilder Penfield (1891-1976), die in Montreal (Canada) werkzaam was, een techniek ontwikkeld waarbij onder lokale anesthesie intra-operatieve elektrische stimulatie van de cortex toegepast werd voor het lokaliseren van eloquente hersengebieden. Deze techniek is later de Penfield-procedure gaan heten. Er wordt geopereerd volgens de Penfield-procedure, indien de indicatie gesteld wordt dat de epileptogene zone zich vermoedelijk bevindt in of nabij de hersengebieden waar de taalfuncties gerepresenteerd zijn. Doorgaans zijn dit locaties in de linker temporale en frontale hersengebieden. Op deze manier wordt getracht om een zo maximaal mogelijke resectie van de epileptogene zone te bewerkstelligen met minimale beschadiging van hersengebieden met belangrijke taalfuncties. Het doel van deze studie is het vergelijken van de pre- en postoperatieve taalfuncties in een patiëntencohort dat een Penfield-procedure heeft ondergaan voor de behandeling van chronische medicatieresistente epilepsie in de taaldominante temporaalkwab. De hypothese is dat er geen verschil is tussen de pre- en postoperatieve taalfuncties, terwijl de postoperatieve mate van aanvalsvrijheid vergelijkbaar is met wat hierover is gerapporteerd in de literatuur (Engel et al., 2012).

De studie

Patiënten die in verband met medicatieresistente tempo-

raalkwabepilepsie een Penfield-procedure ondergingen in het MUMC+ in de periode van 1 januari 2007 tot 1 januari 2015, werden geïncludeerd in deze studie. Deze patiënten werden retrospectief geanalyseerd uit een prospectief aangelegde database voor epilepsiechirurgie. Inclusiecriteria waren een medicatieresistente focale temporaalkwabepilepsie, een volledig afgeronde Penfield-procedure en complete pre- en postoperatieve neuropsychologische onderzoeksgegevens (zie hieronder). Deze studie werd goedgekeurd door de METC van het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+). Alle geïncludeerde patiënten hebben toestemming gegeven voor het gebruik van hun gegevens. Alle gegevens zijn gepseudonimiseerd gebruikt.

Chirurgische interventie

De patiënten in deze studie werden in de taaldominante temporaalkwab, vastgesteld middels neuropsychologische testen en het tijdelijk uitschakelen van een hersenhelft (WADA-test), geopereerd. De procedure werd uitgevoerd door een team van neurochirurg, neuropsycholoog en klinisch neurofysioloog. De Penfield-procedure bestaat in MUMC+ uit drie fasen (*asleep-awake-asleep*):

- 1 Trepanatie onder lokale anesthesie en lichte sedatie.
- 2 Directe corticale elektrische stimulatie middels een stimulatieprobe met een maximale stimulatiersterkte van 14 mA (range 3-14 mA), 50Hz, gedurende zeven seconden. Deze stimulatie wordt uitgevoerd zonder sedatie zodat de functionele betrokkenheid van verschillende hersengebieden in kaart kan worden gebracht middels

gestandaardiseerde taaltesten. Tegelijkertijd wordt door middel van elektrocuticografie gecontroleerd of er geen epileptische (na)ontladingen optreden. Na de lokalisatie van de corticale taalfuncties, vindt maximale resectie van de epileptogene zone plaats op basis van de peroperatieve neuropsychologische testen.

- Tot slot wordt de patiënt weer licht geseedeerd voor het sluiten van de schedel en de wond.

Neuropsychologisch onderzoek

Preoperatief werden alle patiënten op gestandaardiseerde wijze neuropsychologisch onderzocht. Voor deze studie werden testen geselecteerd welke, onder andere, taalbegrip, taalproductie, verbaal werkgeheugen en verbaal episodisch geheugen op korte en lange termijn representeren. Deze testen werden enkele maanden voorafgaand aan de operatief afgenomen en één jaar postoperatief herhaald. De volgende neuropsychologische testen werden afgenomen:

- Wechsler Adult Intelligence Scale* (WAIS-III-NL en WAIS-IV-NL). Beide testen meten het intelligentieniveau. De uitkomstmaten van deze testen die voor deze studie gebruikt zijn, betreffen totaal IQ (TIQ), verbaal IQ (VIQ), verbaalbegripsindex (VBI), perfoormaal IQ (PIQ), perceptueel redeneren index (PRI) en de subtesten Woordenschat en Cijferreeksen.
- Wechsler Memory Scale-IV-NL* (WMS-IV-NL): de WMS-IV-NL meet verschillende geheugen- en werkgeheugenvaardigheden op korte en lange termijn. De verbale subtesten die voor deze studie gebruikt zijn, zijn Logisch Geheugen 1 en Logisch Geheugen 2, waarbij reproductie van auditief aangeboden verhalen getest wordt.

- Tokenest: de tokentest is een test om taalbegrip en mogelijke fatische stoornissen in kaart te brengen.

Uitkomstmaten

Als primaire uitkomstmaat werd de score van de Verbaal Begrip Index (VBI) en het VIQ van de WAIS-III of de WAIS-IV-NL gebruikt (afhankelijk van het jaar van afname). Het VIQ meet de verbale intelligentie. De VBI meet verbaal begrip, redeneren en conceptualiseren. Als secundaire uitkomstmaat werden de scores van de Tokentest en de scores van de subtesten Woordenschat en Cijferreeksen van de WAIS-III, Logisch Geheugen 1 en 2 van de WMS-IV genomen. Als tertiaire uitkomstmaten werden het TIQ, PIQ en de PRI genomen, uit de WAIS-III en WAIS-IV. Het TIQ representeert het totale intelligentieniveau. Het PIQ meet de performale intelligentie. De subtesten die de PRI vormen, meten perceptuele organisatie en non-verbaal redeneren. Daarnaast werd van alle patiënten de effectiviteit van de operatie bepaald, uitgedrukt als de aanvalsreductie volgens de nieuwe classificatie van de *International League Against Epilepsy* (ILAE) twaalf maanden postoperatief (Wieser et al., 2001).

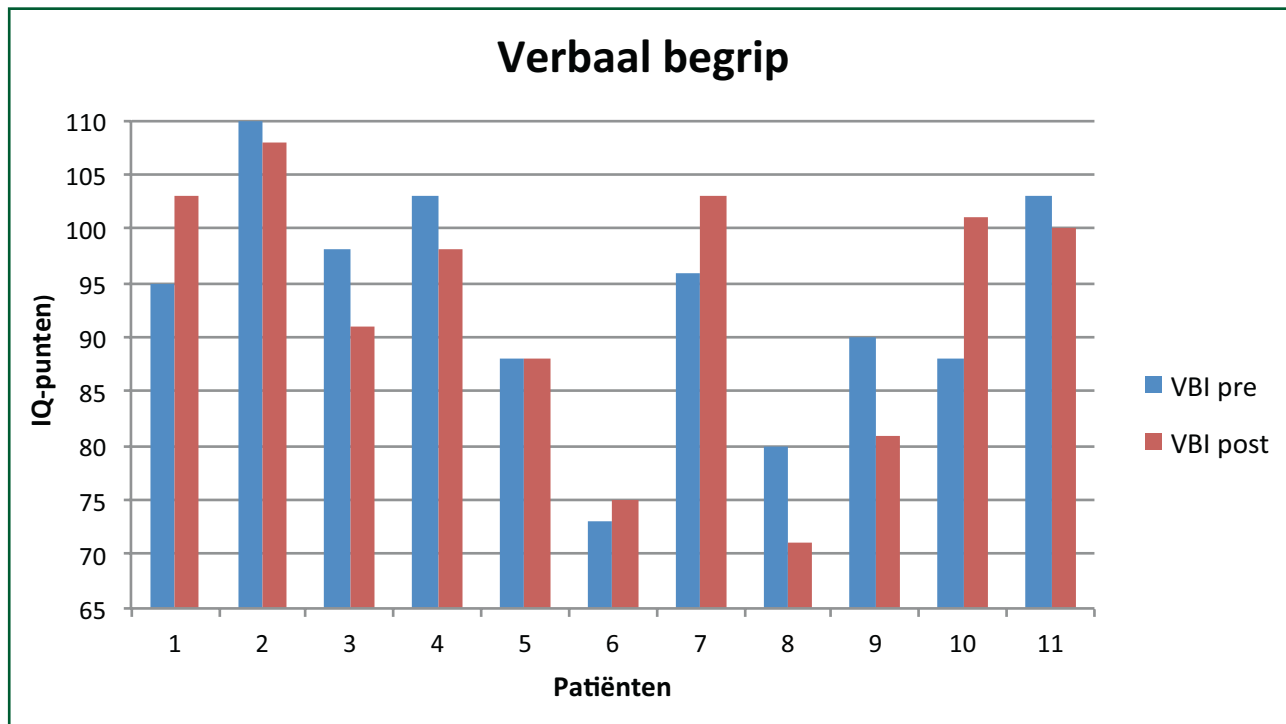
Voor de data-analyse werd SPSS (IBM SPSS statistics 25) gebruikt. Om de pre- en postoperatieve mediaanscores van de testen en de aanvalsfrequentie te vergelijken werden non-parametrische toetsen (*Wilcoxon Rank Test*) uitgevoerd. Een 95%-betrouwbaarheidsinterval werd gehanteerd voor alle analyses. Een p-waarde < 0.05 werd beschouwd als statistisch significant.

Resultaten

In totaal werden er zestien patiënten met een complete

Patiënt karakteristieken	Uitkomst totale populatie (n=16)	Uitkomst VBI groep (n=11)
Leeftijd	36 ± 16,1 jaar	29 ± 12.2 jaar
Geslacht	acht mannen	drie mannen
Onset epilepsie	24,5 ± 17,1 jaar	23.2 ± 19.6 jaar
Locatie epileptogene zone	15 ptn links, 1 pt rechts	10 ptn links, 1 pt rechts
Laesie MRI	13 ptn ja, 3 ptn nee	9 ptn ja, 2 ptn nee
Diagnose pathologie	8 ptn MTS 3 ptn Hippocampale sclerose 1 pt Ganglioglioom 1 pt Cavernoom 1 pt Leukoaraiose + gliose 1 pt Corticale dysplasie 1 pt Trauma	8 ptn MTS 2 ptn Hippocampale sclerose 1 pt Ganglioglioom 1 pt Corticale dysplasie
Resectie	12 ptn Temporaalkwabresectie zonder amygdalohippocampectomie (ATL-AH)	9 ptn Temporaalkwabresectie zonder amygdalohippocampectomie (ATL-AH)
	4 ptn Temporaalkwabresectie met amygdalohippocampectomie (ATL+AH)	2 ptn ATL met amygdalohippocampectomie (ATL+AH)

Tabel 1. Demografische gegevens. [Ptn: patiënten, pt: patiënt, MTS: mesiotemporale sclerose.]



Figuur 1 Pre- en postoperatieve ruwe scores verbaalbegripsindex (VBI) per patiënt.

neuropsychologische *follow-up* geïnccludeerd in de studie. De demografische gegevens van de patiënten zijn opgenomen in tabel 1. Van elf van de zestien patiënten waren complete pre- en postoperatieve testresultaten van de primaire uitkomstmaat VBI beschikbaar. In totaal werd er bij zeven van de zestien patiënten tijdens de operatie met corticale stimulatie taal gelokaliseerd: dat wil zeggen, tijdens het uitvoeren van neuropsychologische taaltesten werden er door stimulatie tijdelijke, voorziene taalstoornissen opgeroepen waardoor hersengebieden die voor taal zorgen in kaart gebracht werden. Bij drie van deze zeven patiënten gaf dit aanleiding tot het aanpassen van het resectieoppervlak. Bij de overige negen patiënten bij wie geen taal gelokaliseerd werd vond resectie plaats van het epileptogene focus, waarbij ervan uit werd gegaan dat in het gerecesseerde gebied geen taal aanwezig zou zijn.

Van de elf patiënten met complete pre- en postoperatieve testresultaten betreffende de VBI werd bij vier patiënten peroperatief taal gelokaliseerd wat aanleiding was om voor drie van deze patiënten het resectieoppervlak aan te passen. De drie patiënten bij wie het resectieoppervlak werd aangepast zijn patiënten uit de groep met een complete neuropsychologische *follow-up*.

Pre- en postoperatieve mediaanscores

De pre- en postoperatieve mediaanscores van alle elf geanalyseerde patiënten op de VBI bedroegen respectievelijk 96,0 en 98,0 IQ punten. Deze verschilden niet significant van elkaar ($p = 0,72$), net als het verschil in mediaanscores op de VIQ (VIQ pre = 96,0 en post = 99,5, $p = 0,61$). In

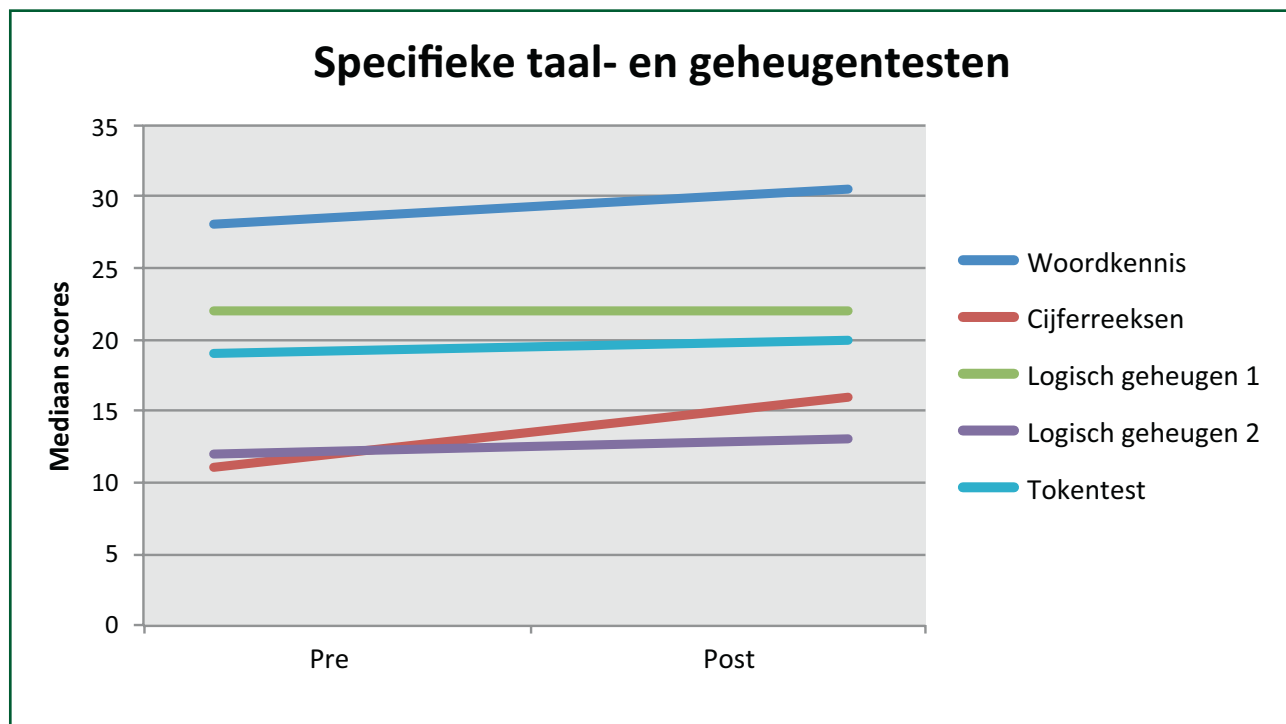
figuur 1 zijn de individuele scores op de VBI van de elf patiënten weergegeven. Individuele inspectie laat zien dat alleen bij patiënt 8 en 9 sprake was van een klinisch relevant verschil van meer dan vijf IQ punten tussen de preoperatieve en postoperatieve meting waarbij postoperatief lager gescoord werd (Martin et al., 2002). Enkel bij patiënt 8 werd taal gelokaliseerd waardoor het resectie-oppervlak werd aangepast. De Penfield-procedure verliep ongecompliceerd bij deze twee patiënten, net als bij de rest van de studipopulatie. Verder werden postoperatief geen spraaktaalproblemen gevonden.

Taal- en verbale geheugenfuncties

De pre- en postoperatieve mediaanscores op specifieke testen voor taal en verbaal geheugen zijn weergegeven in figuur 2. Hoe hoger de score, hoe positiever het resultaat. Er werd een significant verschil aangetoond tussen de pre- en postoperatieve scores op Cijferreeksen (voor verbaal werkgeheugen), waarbij de mediaan postoperatief toenam ($p = 0,01$). Er werden geen significante verschillen gevonden voor de mediaanscores pre- en postoperatieve scores van de Tokentest, Woordkennis en Logisch Geheugen 1 en 2 (respectievelijk $p=0,75$, $p=0,061$, $p=0,11$, en $p=0,06$). Er werden geen significante verschillen aangetoond voor TIQ ($p=0,70$), PIQ ($p=0,77$), en PRI ($p=0,81$).

Aanvalsfrequentie

Preoperatief was er een gemiddelde aanvalsfrequentie van drie aanvallen per week. Twaalf maanden postoperatief waren acht van de elf participanten (72,7%) aanvalsvrij (ILAE 1A). Alle patiënten hadden een ongecompliceerd



Figuur 2 Pre- en postoperatieve mediaanscore op specifieke taal- en geheugentests.

operatieverloop. Van de drie niet-aanvalsvrije personen was bij twee personen de taal niet te lokaliseren. Bij één persoon was de taal wel te lokaliseren en werd het resectieoppervlak aangepast.

Discussie

In deze studie werd onderzocht of veranderingen in taal-functies kunnen worden geobjectiveerd voor en na epilepsiechirurgie volgens de Penfield-procedure in de voor taal dominante temporaalkwab. Conform de hypothese zijn de gemeten taalvaardigheden bij deze patiënten die in functioneel risicovolle gebieden werden geopereerd niet verslechterd. Dit komt overeen met de studie van De Amorim et al. (2008).

De resultaten van onze studie tonen geen significante verschillen pre- en postoperatief op verbale intelligentie. Wel valt een significante verbetering op ten aanzien van het verbaal werkgeheugen (Cijferreeksen). De postoperatieve verbetering van het verbale werkgeheugen is waarschijnlijk bepaald door enerzijds de verkregen aanvalsvrijheid en anderzijds de postoperatieve afbouw van anti-epileptica (Siniscalchi et al., 2013). Het gaat hier echter om een specifieke verbetering van de taal, met name gericht op het verbale werkgeheugen, aangezien de brede verbale vaardigheden gemeten middels de andere testen onveranderd blijven.

Postoperatief was 72,7% van de geïncludeerde patiënten na een jaar volledig aanvalsvrij, hetgeen met de literatuur overeenkomt (Engel et al., 2012). Dit suggereert dat de Penfield-procedure een effectieve en veilige methode is om na epilepsiechirurgie taal-functies te behouden zonder

dat dit een negatieve invloed heeft op de postoperatieve aanvalsvrijheidsuitkomsten.

Conclusie

Deze retrospectieve studie toont aan dat in deze selecte groep patiënten een temporaalkwabresectie in de dominante hemisfeer volgens de Penfield-procedure leidt tot aanvalsvrijheid die vergelijkbaar is met de literatuur, mét behoud van taal- en geheugenfuncties.

Met dank aan de overige leden van de ACE werkgroep epilepsiechirurgie (AWEC).

Referenties

- De Amorim RL, Almeida AN, Aquiar PH et al. (2008) Cortical stimulation of language fields under local anesthesia: optimizing removal of brain lesions adjacent to speech area. *Neuro-psiquiatr.* 66;3.
- De Benedictis A, Moritz-Gasser S, Duffau H (2010) Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery* 66:1074-1084.
- Engel J, McDermott MP, Wiebe S et al. (2012) Early surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy: A Randomized Trial. *JAMA* 307(9):922-930. *Doi:10.1001/jama.2012.220*
- Hartmann DE (2009) Wechsler Adult Intelligence Scale IV (WAIS IV): return of the gold standard. *Appl Neuropsychol.* 16(1):85-87. *doi: 10.1080/09084280802644466.*
- Jarzebska E (2007) Validity of the Token test as a selective test in aphasia patients and in brain damaged patients without aphasia. *Pol Merkur Lekarski.* 22(129):196-9.

Kwan P, Brodie MJ (2000) Early identification of refractory epilepsy. *N Eng J Med.* 342:314-319.

Martin R, Sawrie S, Gilliam F et al. (2002) Determining Reliable Cognitive Change after Epilepsy Surgery: Development of Reliable Change Indices and Standardized Regression based Change Norms for the WMS III and WAIS III. *Epilepsia* 43(12):1551-1558.

Schijns OEMG, Hoogland G, Kubben PL et al., (2015) The start and development of epilepsy surgery in Europe: a historical review. *Neurosurg Rev.* 38(3):447-461. doi:

10.1007/s10143-015-0641-3.

Siniscalchi A, Gallelli L, Russo E et al. (2013) A review on antiepileptic drugs-dependent fatigue: pathophysiological mechanisms and incidence. *Eur J Pharmacol.* 718(1-3):10-16. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.09.013.

Wieser HG, Blume WT, Fish D et al. (2001) Proposal for a New Classification of Outcome with respect to Epileptic Seizures Following Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 42(2):282-286.



Subsidies voor epilepsieonderzoek startend in 2021

Het Epilepsiefonds wil wetenschappelijk onderzoek stimuleren en stelt daarom subsidies beschikbaar voor onderzoeksprojecten over epilepsie en de behandeling/bestrijding daarvan.

Uitgangspunt is dat de instelling waarbij de onderzoeker werkt een belangrijke inbreng heeft in het te subsidiëren onderzoek. De subsidie heeft in principe een aanvullend karakter. Belangrijke beoordelingscriteria zijn kwaliteit van het onderzoek en klinische en maatschappelijk relevantie. Projecten mogen in principe de duur van vier jaar niet overschrijden. De exacte hoogte van de subsidie wordt in najaar 2019 bekend. Bij een combinatie van een specialistenopleiding en wetenschappelijk onderzoek behoort een langere duur van het project, binnen eenzelfde budget, tot de mogelijkheden.

Subsidieaanvragen voor onderzoeken die in 2021 beginnen kunnen bij het Epilepsiefonds worden ingediend tot en met **15 januari 2020**. In het voorjaar 2020 wordt uit de ontvangen subsidieaanvragen de eerste selectie gemaakt door de Wetenschappelijke Adviesraad van het Epilepsiefonds. In juni 2020 wordt een besloten hoorzitting gehouden. Subsidieaanvragers die door de eerste selectieronde heen zijn, kunnen voor deze hoorzitting worden uitgenodigd om hun onderzoeksvorstel nader toe te lichten aan de Wetenschappelijke Adviesraad.

Een aanvraag indienen?

Subsidieaanvraagformulieren kunt u in najaar 2019 vinden op www.epilepsie.nl onder het kopje 'Onderzoek' en vervolgens 'Voor onderzoekers'. Daar kunt u ook alle informatie over het aanvragen van subsidie vinden.

Epilepsiefonds

Secretariaat Wetenschappelijke Adviesraad
Postbus 270
3990 GB HOUTEN
Telefoon: 030 63 440 63
E-mail: pennink@epilepsiefonds.nl