

Door: Dorien van Blooij (d.vanblooij@umcutrecht.nl) en Frans Leijten, neurologie en neurochirurgie, Hersencentrum Rudolf Magnus, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Stimulatie van de sensorimotorische cortex: van functiemapping tot behandeling

Corticale stimulatie van de primaire sensorimotorische cortex wordt gebruikt voor intra-operatieve functiemapping. In deze bijdrage laten we zien hoe stimulatie ook gebruikt kan worden om onderliggende netwerken bloot te leggen, en voor het onderdrukken van epileptische aanvallen. Het perspectief is dat corticale stimulatie aanvallen die hun oorsprong hebben in het sensorimotorische gebied onderdrukt, een gebied dat vanwege zijn belang chirurgisch slecht toegankelijk is.

Motor mapping

In 1874 werd elektrische stimulatie in een menselijk brein voor het eerst toegepast door Robert Bartholow, een Amerikaanse arts die vooral bekend werd door dit experiment. Hij observeerde hierbij spiercontracties in contralaterale ledematen (Bartholow, 1874). Hierna werd elektrische stimulatie al snel toegepast bij wakkere operaties van hersentumoren om uitval te voorkomen. Hadden patiënten aanvallen met trekkingen, dan werd bovendien het epileptisch focus geïdentificeerd door de bewuste trekkingen op te wekken met elektrische stimulatie. Zo kwam vanaf 1900 elektrische stimulatie in gebruik bij mensen, en de functionele anatomie van de motorcortex werd voor het eerst in kaart gebracht door Fedor Krause, de eerste Duitse neurochirurg. Toen in 1934 intra-operatief EEG op de cortex (elektrocorticografie) werd geïntroduceerd, werd het mogelijk om niet alleen te stimuleren maar ook

hersensignalen te registreren. Rond deze tijd begonnen Penfield en Jasper elektrische stimulatie te gebruiken om motorische en sensorische gebieden in kaart te brengen (Penfield & Boldrey, 1937). Dit leidde tot de beroemde figuren van de motorische en sensorische homunculus. Ook nu nog wordt stimulatie gebruikt voor mapping van de sensorimotorische gebieden, maar ook van de witte stof van de pyramidebanen. Meestal wordt bifasisch gestimuleerd met een pulsbreedte van 0.5-1 ms, met 50 Hz stimuli gedurende 1-2 s, met een sterkte van 0.5-4 mA. De stroom kan toegediend worden op een elektrode matje of via de tip van een speciaal pincet. Wanneer er een spiertrekking wordt gezien of een tinteling wordt gevoeld tijdens stimulatie, weet men dat er in functioneel gebied is gestimuleerd. Het begrenzen van de primaire sensorimotorische gebieden is van belang bij de neurochirurgische resectie, oncologisch of bij epilepsiechirurgie, waar-

Epilepsie en risico's

Zeventig procent van de mensen met epilepsie wordt aanvalsvrij. Er zijn dus ook mensen die ondanks medicatie of een andere behandeling nog aanvallen hebben. Die aanvallen kunnen in sommige gevallen risico's met zich meebrengen. Zoals bij de meeste aandoeningen vragen mensen zich af of epilepsie ook levensbedreigend kan zijn. Het antwoord op deze vraag vindt u in de folder 'Epilepsie en risico's'.

Vraagt u de folder aan via e-mail info@epilepsiefonds.nl of telefoon 030 634 40 63. Het is niet de bedoeling deze folder uit te delen aan patiënten zonder begeleidend gesprek.



bij het doel is om functieverlies te voorkomen of te minimaliseren.

Stimuleren van netwerken

In 1964 werden door Brazier en collega's electrocorticografische responsies (evoked potentials) op enkelvoudige elektrische corticale stimulatie (*single puls*) gemeten in de temporaalkwab (Brazier, 1964). Rond 1990 werd er ook onderzoek gedaan naar verschillen in deze corticale responsies tussen epileptogene en niet-epileptogene cortex. In 2002 beschreven Valentin en collega's (Valentin et al., 2002) twee verschillende soorten responsies op corticale stimulatie: vroege en late responsies. De late responsies zouden een indicatie voor epileptogeen weefsel zijn, een soort epileptische reactie op een prikkel in een netwerk. De vroege responsies zouden de normale onderliggende netwerken representeren. Matsumoto en collega's noemden deze vroege responsies ook wel *cortico-cortical evoked potentials* (CCEP) en gebruikten deze om het netwerk van de motorcortex in kaart te brengen (Matsumoto et al., 2007). Zij vonden onder andere reciproke verbindingen tussen de primaire sensorimotorische en laterale pre-motorische gebieden frontaal en de mediale supplementaire motor areas (SMA, pre-SMA).

Onderdrukken van epileptische aanvallen

De laatste ontwikkeling is het gebruik van corticale elektrische stimulatie om aanvallen te stoppen of te voorkomen. Er zijn verschillende principes van elektrische stimulatie. Bij diepe-hersenstimulatie en nervus vagus stimulatie worden de hele hersenen gestimuleerd via de hersenstam. Net als bij anti-epileptische medicatie is dit niet gericht op een focus maar heeft het effect op het hele brein. In deze bijdrage beperken we ons tot corticale stimulatie van een vastgesteld epileptisch focus, voornamelijk in de motorische cortex. Er zijn twee methodes waarop (corticale) stimulatie kan plaatsvinden: *open-loop* of *closed-loop*. *Closed-loop* kan alleen als er een *feedback* circuit is. Een aanval wordt gedetecteerd en leidt via een circuit tot stimulatie. Bij *open-loop* stimulatie wordt er elektrische stimulatie toegepast, ongeacht wat er gebeurt in het hersenweefsel. Dit is meestal de manier waarop nervus vagus stimulatie werkt.

Corticale open-loop stimulatie

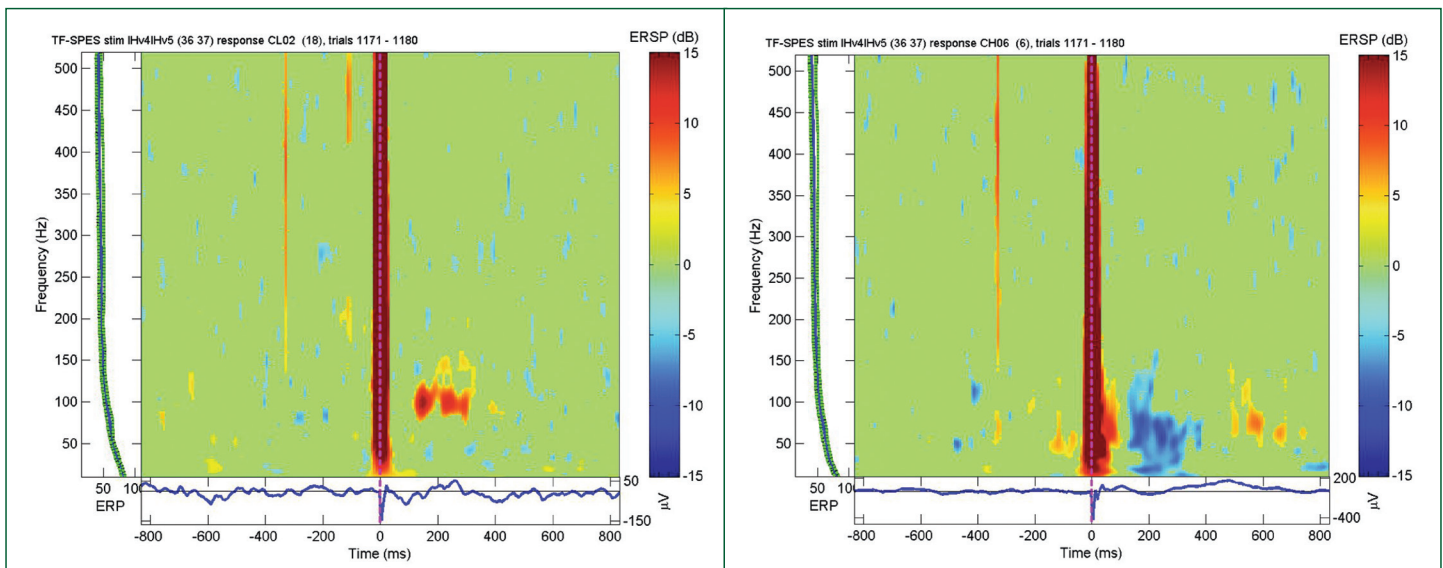
In de afgelopen jaren zijn er verschillende studies gepubliceerd waarbij corticale *open-loop* stimulatie werd toegepast bij patiënten die een langdurige registratie met subdurale elektrodengrids ondergingen. Elisevich et al. (2006) rapporteerden in 2005 dat interictale pieken worden onderdrukt door corticale stimulatie. Ook in de motorische cortex resulteerde dit in onderdrukking van het (hier vaak levendige) interictale piekpatroon. Stimulatie gedurende drie minuten met 2 mV, 50 Hz resulteerde in vermindering

van de pieken gedurende tien minuten van 155 naar 11.6 per minuut. Hierna werd besloten om een neurostimulator achter te laten. Vóór deze implantatie had de patiënt 20 tot 30 aanvallen per dag. Na vijf jaar had hij nog maar eenmaal per twee dagen een aanval, dus een vermindering van 90%. Ook Kinoshita et al. (Kinoshita et al., 2004) vonden dat zowel corticale stimulatie met hoge (50 Hz) als lage (0.9 Hz) frequentie resulteerde in vermindering van pieken. In een volgende artikel door dezelfde groep (Yamamoto et al., 2006) werd ook gekeken naar de aanvalsfrequentie na corticale stimulatie met 0.9 Hz. Bij één van de vier patiënten was er een effect op de aanvalsfrequentie. Tenslotte is er een recente beschrijving door Valentin en collega's (Valentin et al., 2015) van een patiënt met epilepsia partialis continua vanuit de motorcortex met clusters van schokken in de rechterarm. In verband met inoperabiliteit besloot men om corticale stimulatie toe te passen (450 μ s, 60Hz, 2V) gedurende vier tot zes uur per dag, vier dagen lang. Tijdens corticale stimulatie namen interictale pieken af en werden ook geen aanvallen meer gezien. Na verwijdering van de subdurale elektrodes bleef de patiënt aanvalsvrij gedurende een *follow-up* van twintig maanden. Een EEG, uitgevoerd na achttien maanden, liet duidelijke verbetering zien wat betreft epileptische ontladingen.

Op basis van deze resultaten werd besloten om in totaal bij 20 patiënten over te gaan tot implantatie van een neurostimulator voor chronische corticale stimulatie. Het overzicht van het resultaat van vijf verschillende studies werd beschreven door Vassileva et al. (2018). Zeven patiënten hadden een epileptisch focus in de primaire sensorimotorische cortex, één in de SMA, één in eloquent motorisch en taalgebied, drie in de parietaalkwab, twee hadden een frontaal focus, twee een temporaal focus, en één had een onbekend focus. In het eerste jaar na implantatie was er bij de helft van de patiënten een aanvalsreductie van meer dan 90%. Aanvallen kwamen terug als de batterij leeg was.

Corticale closed-loop stimulatie

Vanaf 2005 werden patiënten geïncludeerd in een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek in Noord-Amerika, waarbij een neurostimulator (Neuropace) werd geïmplan-teerd en stimulatie werd toegepast als er een aanval gedetecteerd werd (Bergey et al., 2015). In totaal zijn er 230 patiënten geïncludeerd in dit langdurige onderzoek waarbij patiënten zeven jaar werden gevolgd. 126 van de 230 patiënten hadden aanvallen met een neocorticaal focus: 39 frontaal (17 met primair motorische aanvallen), 17 pariëtaal, 32 temporaal, 4 occipitaal en 34 multilobair. 65% van de patiënten met primaire motorische aanvallen had een aanvalsvermindering van minstens 50%. De gemiddelde aanvalsvermindering was 83%.



Figuur 1 Links: een tijdsfrequentie decompositie van een respons-elektrode. Er werd gestimuleerd bij oms (rode marker). Na de stimulatie is er een rode vlek zichtbaar tussen ± 100 -300ms na stimulatie van ± 80 -120 Hz. Dit is een toename in power en een andere weergave van de late respons. Deze is een indicatie voor epileptogeen weefsel. Rechts: eenzelfde tijdsfrequentie decompositie als in de figuur links. Echter is in deze respons-elektrode tussen ± 100 -300ms na stimulatie van ± 0.1 -150Hz een blauwe vlek te zien. Dit is een afname in power (suppressie). Uit eigen onderzoek is gebleken dat deze voornamelijk wordt opgewekt in elektrodes die een verbinding hebben met het stimulatiepaar.

Problemen in de sensorimotorische cortex

In al deze studies is stimulatie toegepast in het gebied waar aanvallen ontstaan. De vraag is echter of dit ongestraft gedaan kan worden als dit focus zich bevindt in de primaire sensorimotorische cortex. Jobst en collega's (Jobst et al., 2017) beschreven als resultaat van de grote Neuropace-studie dat er geen bijwerkingen waren van stimulatie, zoals onwillekeurige motor activiteit of verminderde motorische prestatie. Deze conclusie werd echter niet onderbouwd door bevindingen tijdens stimulatie of door functietesten, maar doordat er geen bijwerkingen werden gerapporteerd door patiënten. Wij denken echter dat patiënten met sensorimotorische aanvallen zich minder bewust zijn van het effect van stimulatie op de motoriek, aangezien deze al verminderd is door de aanvallen. Daarnaast is bekend dat nauwkeurige ondervraging van de patiënt nodig is voor het beoordelen van bijwerkingen in een studie waarbij primair gekeken wordt naar het effect op aanvallen.

Corticale netwerkstimulatie

Onze ervaring is dat iedere stimulatie met de opgegeven sterkte leidt tot een motorische respons als de stimulatie wordt toegediend op de centrale windingen. Dit was de aanleiding om corticale netwerkstimulatie toe te passen. Hierbij wordt niet in het aanvalsfocus zelf gestimuleerd, maar op een locatie die in verbinding staat met dit gebied. Er zijn twee studies die erop wijzen dat netwerkstimulatie zou kunnen werken. Elisevich et al. (2006) vermelden dat ook bij stimulatie in elektrodes rondom het aanvalsfocus

afname van interictale pieken zichtbaar was in het focus. Dit is een vorm van stimulatie op een andere locatie, met effect in het gebied waar de aanvallen ontstaan. Interessant is ook het artikel van Lesser et al. (1999) en hun vervolgstudie uit 2002 (Motamedi et al., 2002). Zij melden dat na-ontladingen na stimulatie kunnen worden beëindigd door het geven van een extra stimulatie. De kans op het stoppen van een na-ontlading was het grootst als de extra stimulatie werd gegeven op dezelfde locatie waar de eerste werd gestimuleerd, met een na-ontlading tot gevolg. Als een na-ontlading ontstond in elektrode c, na stimulatie van elektrodes a-b, dan werd de na-ontlading in elektrode c gestopt als er een extra stimulatie werd gegeven op a-b. Hierbij wordt door op afstand te stimuleren een bepaald effect opgewekt in een andere locatie.

Ook uit eigen onderzoek blijkt dat netwerkstimulatie effect heeft op een gebied op afstand. Er werd *single pulse* elektrische stimulatie toegepast bij tien patiënten die voorafgaand aan epilepsiechirurgie werden geïmplant met intracraniale elektroden. De responsies op corticale stimulatie worden beoordeeld in een tijds-frequentie decompositie (figuur 1, links). Het viel ons op dat er ook vaak suppressie te zien is in deze decomposities (figuur 1, rechts). Het blijkt dat de aanwezigheid van een connectie tussen het stimulatiepaar en de respons-elektrode een verhoogde kans geeft op het optreden van suppressie na stimulatie. Dit biedt mogelijkheden voor netwerkstimulatie waarbij het gebied waar de aanvallen beginnen niet zelf gestimuleerd hoeft te worden. Voordeel daarvan is bovendien dat er met hogere instellingen kan worden gestimuleerd in de

centrale windingen, omdat je niet bang hoeft te zijn voor de motorische effecten van stimulatie.

Vervolg

In de laatste jaren is de interesse voor corticale stimulatie voor behandeling van epilepsie toegenomen. Verschillende onderzoeken laten zien dat deze behandeling veelbelovend is. Maar helaas zijn er nog slechts enkele personen daadwerkelijk aanvalsvrij door deze corticale stimulatie. Er is nog veel onduidelijk over de optimale instellingen voor stimulatie en de optimale locatie voor stimulatie. Toekomstig onderzoek zal zich eerst moeten richten op deze vragen, voordat corticale stimulatie voor een grote groep epilepsiepatiënten beschikbaar kan. In 2019 hopen we in het UMC Utrecht te starten met de REC2Stim-studie. In deze studie zal er een *closed loop* neurostimulator geïmplant worden bij patiënten met epilepsie in de centrale windingen. Deze studie is vernieuwend, omdat we netwerkstimulatie zullen toepassen.

Referenties

- Bartholow R (1874) Experimental investigations into the functions of the human brain. *The American Journal of the Medical Sciences* 134:305-313.
- Bergey G et al. (2015) Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology* 84:8:810-817.
- Brazier M (1964) Evoked responses recorded from the depths of the human brain. *Ann NY Acad Sci* 112:33-35.
- Elisevich K et al. (2006) Long-term electrical stimulation-induced inhibition of partial epilepsy. *Journal of Neurosurgery* 105:6:894-897.
- Jobst B et al. (2017) Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia* 58:6:1-10.
- Kinoshita M et al. (2004) Electric stimulation on human cortex suppresses fast cortical activity and epileptic spikes. *Epilepsia* 45:7:787-791.
- Lesser R et al. (1999) Brief bursts of pulse stimulation terminate afterdischarges caused by cortical stimulation. *Neurology* 53:9:2072-2081.
- Matsumoto R et al. (2007) Functional connectivity in human cortical motor system: A cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 130:181-198.
- Motamedi G et al. (2002) Optimizing parameters for terminating cortical afterdischarges with pulse stimulation. *Epilepsia* 43:8:836-846.
- Penfield W & Boldrey E (1937) Somatic motor and sensory representation in man. *Brain* 60:389-443
- Valentin A et al. (2002) Responses to single pulse electrical stimulation identify epileptogenesis in the human brain in vivo. *Brain* 125:1709-1718.
- Valentin A et al. (2015) Epilepsia partialis continua responsive to neocortical electrical stimulation. *Epilepsia* 56:8:104-109.
- Vassileva A, van Blooijis D et al. (2018) Neocortical electrical stimulation for epilepsy: closed-loop versus open-loop. *Epilepsy Research* 141:95-101.
- Yamamoto J et al. (2006) Low-frequency electric cortical stimulation decreases interictal and ictal activity in human epilepsy. *Seizure* 15:7:520-527.

Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Algemene Ledenvergadering

donderdag 16 mei 2019

Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie heeft het genoegen u uit te nodigen voor de Algemene Ledenvergadering op 16 mei 2019 ten kantore van het Epilepsiefonds,

De Molen 35 te Houten, aanvang 18.30 uur.

Wij hopen u op deze jaarvergadering te mogen verwelkomen.

Anton de Louw, voorzitter Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Voor verdere inlichtingen en aanmelding kunt u mailen naar: info@epilepsieliga.nl.

Na aanmelding kunt u desgewenst de vergaderstukken toegezonden krijgen.