

Door: Kim Rijkers (kim.rijkers@mumc.nl), neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht.

Vascular ventures

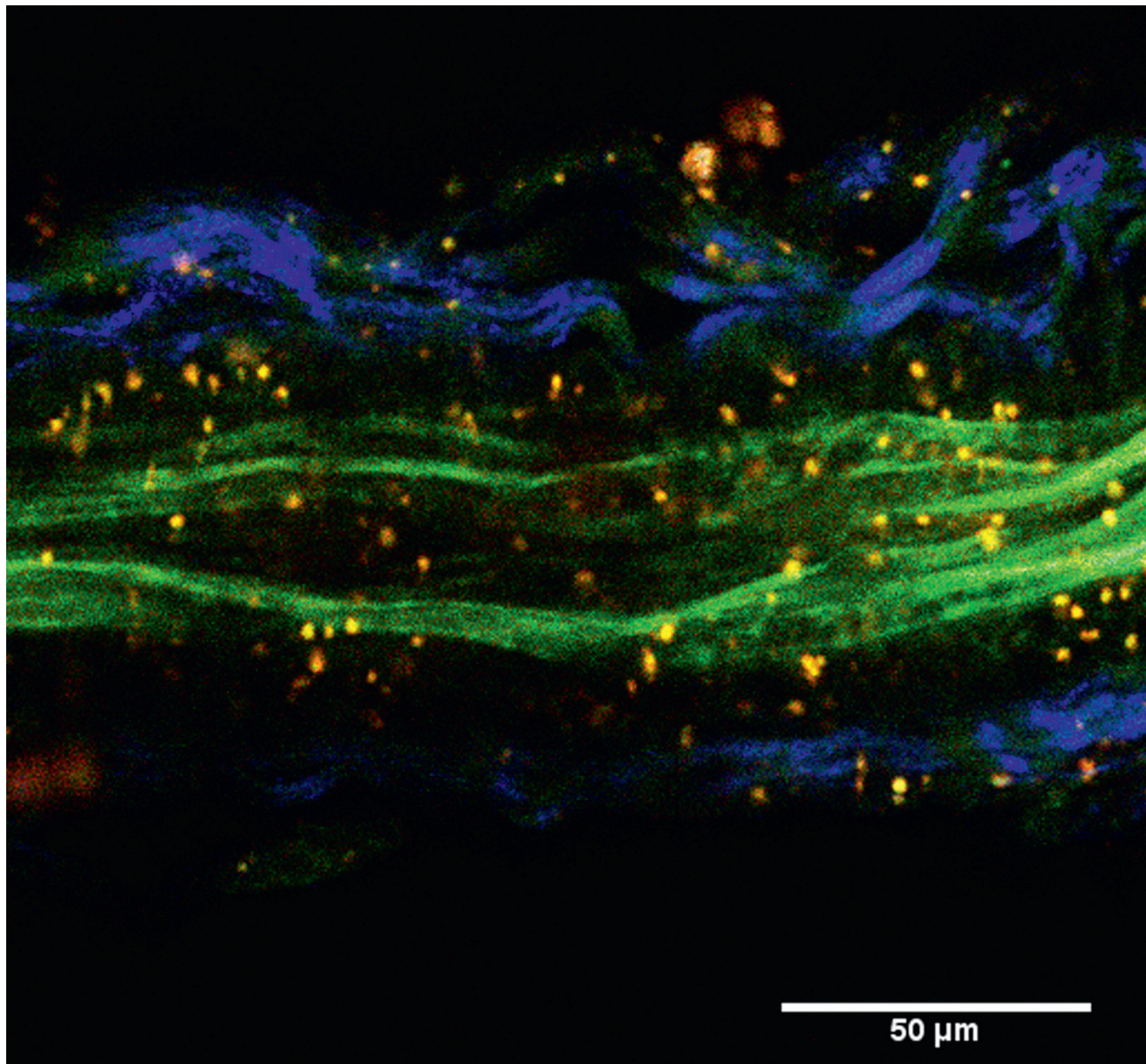
Roel Haeren verdedigde op 26 oktober 2018 zijn proefschrift getiteld '*Vascular ventures: Analysis of vascular structures and function in epilepsy*' aan de Universiteit Maastricht¹. Roel Haeren heeft hersenvaten onderzocht, afkomstig van epilepsiepatiënten die resectieve hersenchirurgie ondergingen. Uit recente literatuur blijkt dat de vaatwand betrokken kan zijn bij het ontstaan van epilepsie, wat de reden was om structuur en functie van deze vaten in detail te analyseren.

Epilepsie als vasculaire aandoening

Het risico om epilepsie te ontwikkelen na een cerebrovasculair accident is 2-15% (Bigson et al., 2014). Andersom heb-

ben epilepsiepatiënten een twee tot vijf keer grotere kans om een herseneninfarct te ontwikkelen (Keezer et al., 2016).

Vasculaire risicofactoren als hypertensie, roken en diabetes



Figuur 1 Afbeelding van 2-foton microscopie. Afgebeeld is een lengtedoorsnede van een piaale arterie. Vaatwand-onderdelen zijn blauw (collageen in de adventitia) en groen (lamina externa) afgebeeld. Alle gele partikels zijn autofluorescent en werden geïdentificeerd als lipofuscine

¹Promotor: prof. Dr. Y. Temel, neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+.

Co-promotoren: Dr. K. Rijkers en Dr. G. Hoogland, neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+.

mellitus zijn bovendien individuele risicofactoren voor het ontwikkelen van *late-onset* epilepsie (Johnson et al., 2018). Dit kan er op wijzen dat epilepsie mogelijk een symptoom is van onderliggende cerebrovasculaire pathologie.

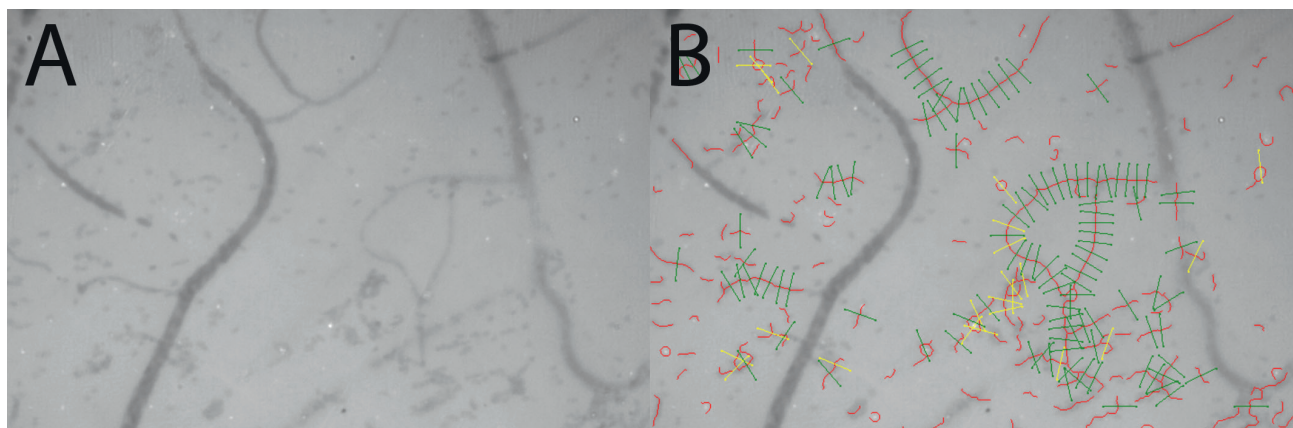
Macrovasculaire afwijkingen en epilepsie

Een epileptische aanval kan gepaard gaan met acute hemodynamische veranderingen. Bovendien neemt tijdens een epileptische aanval de metabole vraag van het hersenweefsel in het epileptisch focus acuut toe ten opzichte van het perifocale hersenweefsel. Dit vraagt om accurate en snelle aanpassing van de lokale bloedstroom. Hiervoor is het weefsel afhankelijk van adequaat functionerende autoregulatie en neurovasculaire koppelingsmechanismen. Het vermoeden bestaat dat deze neurovasculaire interacties bij epilepsiepatiënten verstoord zijn (Haeren et al., 2017). Cellen in en om de vaatwand die betrokken zijn bij deze interacties worden dan extra belast. Om dit te onderzoeken werden piaale arteriën en parenchymale arteriolen van epilepsiepatiënten met de microscoop bestudeerd. De vaatwand bleek een opvallend grote hoeveelheid autofluorescente partikels te bevatten. Op basis van het fluorescentiespectrum en -lifetime konden deze partikels worden gekarakteriseerd als lipofuscine (figuur 1). Lipofuscine wordt beschouwd als product van oxidatieve stress (Terman & Brunk, 2004). Deze bevindingen wijzen daarmee op oxidatieve stress in de vaatwand van cerebrale arteriën van epilepsiepatiënten (Hakvoort & Otto, in voorbereiding).

Microvasculaire afwijkingen en epilepsie

Er zijn diverse afwijkingen beschreven in de cerebrale microcirculatie van epilepsiepatiënten, zoals een veranderde vaatdichtheid en een toegenomen doorlaatbaarheid (permeabiliteit) van de bloed-hersenbarrière (van Vliet et al., 2015). De bloed-hersenbarrière is veelvuldig onder-

zocht, waaruit blijkt dat de oorzaak van de toegenomen permeabiliteit multifactorieel bepaald is. De hypothese van Roel Haeren is dat een verzwakte glycocalyx een potentiële oorzaak is voor endotheeldisfunctie en daarmee leidt tot een verhoogde bloed-hersenbarrière permeabiliteit. De glycocalyx is een gelachtige laag aan de binnenzijde van het endotheel (van Teeffelen et al., 2007). De glycocalyx heeft een belangrijke barrièrefunctie en is daarnaast betrokken bij de reductie van oxidatieve stress. Om de kwaliteit van de glycocalyx en andere aspecten van de cerebrale microcirculatie in detail te kunnen onderzoeken heeft Roel Haeren een studie ontworpen waarbij we deze microcirculatie, en in het bijzonder de glycocalyx, kunnen beoordelen tijdens een hersenoperatie (Haeren et al., 2017). Dergelijk intraoperatief onderzoek naar de humane cerebrale microcirculatie is zelden eerder uitgevoerd. Er zijn slechts enkele technieken beschikbaar die dit mogelijk maken: *Sidestream darkfield (SDF) imaging* is zo'n techniek. Een SDF-camera kan als draagbare microscoop tijdens een operatie steriel worden gebruikt. Door het toepassen van de Glycocheck© software op de SDF-camerabeelden, kan de dikte van de glycocalyx indirect gemeten worden (Lee et al., 2014). Tot nu toe werden metingen gedaan bij tien epilepsiepatiënten en zes controlepatiënten. De laatste groep bestaat uit mensen die om een andere reden dan epilepsie een hersenoperatie moesten ondergaan. Dit onderzoek heeft aangetoond dat SDF-imaging geschikt is om de humane cerebrale microcirculatie te visualiseren (figuur 2A). In combinatie met geschikte software kan bovendien de glycocalyx worden beoordeeld (figuur 2B). De eerste metingen tonen aan dat de vaatdichtheid in de temporale cortex van epilepsiepatiënten laag is. Uit het onderzoek van Roel Haeren lijken deze vaten een verzwakte glycocalyx te hebben (Haeren et al., 2018). Of deze bevindingen reëel zijn, zal blijken wanneer de studie in 2019 is



Figuur 2 A) Met SDF camera gemaakte afbeelding van de hippocampale microcirculatie van een epilepsiepatiënt. B) Dezelfde afbeelding inclusief analyse (Glycocheck © software). Rode lijntjes betreffen bloedvaten (worden als zodanig herkend door de rode bloedcellen). Vervolgens wordt de variatie in breedte van de rode bloedcelkolom geschat. De breedte van de rode bloedcelkolom is een indirecte maat voor de dikte van de glycocalyx. De groene lijnen geven aan welke rode bloedcelkolommen succesvol gemeten konden worden. De gele lijnen zijn niet-succesvolle metingen.

afgerond en metingen in epilepsiepatiënten vergeleken kunnen worden met controlepatiënten.

Toekomstperspectief

De in het proefschrift van Roel Haeren beschreven studies zijn verkennend van aard. Hun waarde bestaat eruit dat ze bijdragen aan een nieuwe kijk op de etiologie van epilepsie. Verder onderzoek naar lipofuscine en de glycocalyx is nodig om hun rol in vasculaire disfunctie en de bloed-hersenbarrière te bepalen. De mogelijkheid dat zij nieuwe aangrijpingspunten vormen voor de behandeling van epilepsie zal hieruit moeten blijken.

Referenties

- Bigson L, Hanby W et al. (2014) Late onset epilepsy and occult cerebrovascular disease. *J Cerebral Blood Flow Metabolism* 34(4):564-70.
- Haeren RHL, Hartmans SA et al. (2017) Cerebral Artery Vasoconstriction is Endothelin-1 Dependent Requiring Neurogenic and Adrenergic Crosstalk. *Curr Neurovasc Res* 14(4):306-315.
- Haeren RHL, Rijkers K et al. (2018) In vivo assessment of the human cerebral microcirculation and its glycocalyx: A technical report. *J Neurosci Methods* 303:114-125.
- Haeren R, Rijkers K, Hoogland G, Temel Y (2018) Vascular ventures, Analysis of vascular structures and

function in epilepsy. Afdelingen neurochirurgie en School for Mental Health & Neuroscience, MUMC+ Maastricht.

- Haeren RH, Vink H et al. (2017) Protocol for intraoperative assessment of the human cerebrovascular glycocalyx. *BMJ Open* 7(1):e013954.
- Hakvoort K, Otto L et al. (in voorbereiding) Shedding light on lipofuscin – an explorative study on a novel quantitative analysis.
- Johnson EL, Krauss GL et al. (2018) Association between midlife risk factors and late-onset epilepsy: results from the atherosclerosis risk in communities study. *JAMA Neurol* 75(11):1375-1382.
- Keezer M, Bell G et al. (2016) Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology* 86(8):704-712.
- Lee DH, Dane MJ et al. (2014) Deeper penetration of erythrocytes into the endothelial glycocalyx is associated with impaired microvascular perfusion. *PLoS One* 9(5):e96477
- Terman A, Brunk UT (2004) Lipofuscin. *Int J Biochem Cell Biol* 36(8):1400-1404.
- Van Teeffelen JW, Brands J et al. (2007) Endothelial glycocalyx: sweet shield of blood vessels. *Trends Cardiovasc Med* 17(3):101-5.
- Van Vliet EA, Aronica E, Gorter J (2015) Blood-brain barrier dysfunction, seizures and epilepsy. *Semin Cell Dev Biol* 38:26-34.

Door: Caroline van Heugten (c.vanheugten@maastrichtuniversity.nl), klinische neuropsychologie, Universiteit Maastricht, Maastricht

Zelfmanagement Interventie Leven met Epilepsie: bruikbaar en kosteneffectief?

Op 7 september 2018 promoveerde Loes Leenen aan de Universiteit Maastricht op haar proefschrift *Self-management in epilepsy: The goal is: 'Live with a Z(s)mile'*. In dit onderzoek is de Zelfmanagement Interventie Leven met Epilepsie (ZMILE) ontwikkeld en op bruikbaarheid geëvalueerd vanuit het perspectief van de doelgroep en professionals (proces-evaluatie). Behalve de klinische effectiviteit van het interventieprogramma werd ook de kosteneffectiviteit (effectevaluatie) onderzocht.

Zelfmanagement

Het dagelijks leven met epilepsie kent vele uitdagingen, zoals het leren omgaan met de gevolgen van epilepsie, het adequaat gebruik van medicatie, het inschatten van risico-

volle situaties en het communiceren met professionals.

Om deze uitdagingen zo goed mogelijk te hanteren is het van belang om mensen met epilepsie zelfmanagementvaardigheden - het in eigen hand nemen van de regie - aan

¹ *Self-management in epilepsy: The goal is: 'Live with a Z(s)mile'*, Loes Leenen, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/ MUMC+. Promotores: prof.dr. H.J.M. Majoie, prof.dr. S.M.A.A. Evers, prof. dr. C. M. van Heugten.