

gehouden kan worden met meer variabelen zoals rechts- of linkshandigheid, aanvalssemiologie en het vermoedelijke focus van de aanvallen. Daarnaast zal moeten blijken of fTCD in staat is om lateralisatie van andere cognitieve domeinen (bijvoorbeeld geheugen) in kaart te brengen.

### Referenties

Deppe M, Ringelstein EB, Knecht S (2004) The investigation of functional brain lateralization by transcranial Doppler sonography. *Neuroimage* Mar;21(3):1124-46.

Knake S, Haag A, Hamer HM, Dittmer C, Bien S, Oertel WH, Rosenow F (2003) Language lateralization in patients with temporal lobe epilepsy: a comparison of functional transcranial Doppler sonography and the Wada-test. *Neuroimage* Jul;19(3):1228-32.

Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Alpherts WC, van Veelen CW (2002) fMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada-test. *Neuroimage* Sep;17(1):447-60.

Door: Rob Rouhl (r.rouhl@mumc.nl), neurologie; Frédéric Schaper, neurologie en neurochirurgie; Linda Ackermans, neurochirurgie; Mariëlle Vlooswijk, neurologie; Vivianne van Kranen-Mastenbroek, klinische neurofysiologie; Louis Wagner en Albert Colon, neurologie; Yasin Temel, neurochirurgie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht en Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, Heeze/Maastricht

# Gevolgen van diepe hersenstimulatie van de voorste thalamuskern bij epilepsie: focus op bijwerkingen

Diepe hersenstimulatie is één van de mogelijke behandelingen voor patiënten met medicatie-resistente epilepsie en zorgt bij een aanzienlijk deel van deze patiënten voor vermindering van aanvallen. Er komen echter ook bijwerkingen voor. In deze bijdrage wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen en de betekenis van deze bijwerkingen in de klinische praktijk.

Diepe hersenstimulatie (DBS) wordt sinds 2011 in Nederland toegepast als behandelingsmethode bij medicatie-resistente epilepsie, vooral bij patiënten bij wie er geen mogelijkheid is om de epileptogene zone neurochirurgisch te verwijderen. Sindsdien zijn er enkele tientallen patiënten behandeld, met doorgaans een gunstig effect op de aanvalsfrequentie (Rouhl et al., 2014). De toepassing van DBS bij epilepsiepatiënten in Nederland is gebaseerd op de SANTE-studie.

### Klinische trial

De SANTE-studie is het enige dubbelblinde gerandomiseerde klinisch onderzoek naar de effecten en veiligheid van DBS-behandeling bij epilepsie waarvan tot op heden de gegevens van zijn gepubliceerd (Fisher et al., 2010). 110 patiënten met medicatie-resistente epilepsie, met ten minste zes aanvallen per maand, kregen DBS-elektroden geïmplantéerd en na een maand startte óf 1) de behande-

ling met een vaststaand stimulatieschema of 2) geen stimulatie, waarbij patiënten niet op de hoogte waren van het al dan niet starten van de stimulatie. Na drie maanden (blinde) behandeling was de aanvalsfrequentie in de gestimuleerde groep met 40,4% gedaald, waar deze in de groep die geen stimulatie kreeg met 14,5% was afgenomen, een significant verschil. Na deze drie maanden werd de blinding opgeheven en kregen alle patiënten stimulatie. Na vijftientig maanden was hierop de aanvalsfrequentie met 56% gedaald en na vijf jaar tot 69%, waarbij na vijf jaar 68% van de patiënten een aanvalsreductie van 50% of meer had. Ondanks deze netto goede resultaten nam bij enkele patiënten de aanvalsfrequentie echter toe in plaats van af (Salanova et al., 2015).

Aan de implantatie van de elektroden, verlengkabel en stimulator zijn mogelijke complicaties verbonden. Zo kreeg in de SANTE-studie 12,7% van de patiënten een infectie

van het geïmplanteerde materiaal en 4,5% een bloeding (als bevinding bij beeldvorming, zonder klinische verschijnselen) (Fisher et al., 2010). Daarnaast komen in de klinische praktijk ook kabel- of leadbreuken voor, naast pijn ter hoogte van het geïmplanteerde materiaal. Er werden ook in het verdere verloop van de studie veel *adverse events* gerapporteerd variërend van een verkoudheid tot hoofdpijn en/of duizeligheid. Bij veel van deze klachten was het echter niet duidelijk in hoeverre deze daadwerkelijk met DBS, het materiaal of de stimulatie zelf te maken hebben. Hierna worden alleen de klachten besproken die gedurende de geblindeerde fase en in de lange termijn *follow-up*-studie significant vaker voorkwamen in de stimulatiegroep.

### Bijwerkingen

In de geblindeerde fase kregen acht van de 54 gestimuleerde patiënten een depressie tegen slechts één van de 55 niet-gestimuleerde patiënten. Van de acht patiënten hadden er zeven reeds eerder een depressie gehad en drie slikten nog antidepressiva bij inclusie in de studie. Bij vier van de acht patiënten was er een spontane verbetering (Fisher et al., 2010). Gedurende de langere *follow-up* van ongeveer vijf jaar had uiteindelijk 37,3% van de gevolgde patiënten een depressieve episode. Van deze groep had 67% echter al ooit eerder een depressieve episode gehad. Slechts bij drie patiënten werd door de behandelaars de depressie geweten aan de DBS (Salanova et al., 2015). Over de gehele groep verbeteren de stemmingsklachten echter, ook angst- en spanningsgevoelens nemen af (Salanova et al., 2015). Er wordt in relatie met DBS vooral geklaagd over geheugenproblemen. Zeven van de 54 gestimuleerde patiënten klaagden over het geheugen, terwijl slechts één van de 55 van de niet-gestimuleerde patiënten hierover klaagde. Opvallenderwijs tonen neuropsychologische test scores geen verschillen. Bij alle patiënten zijn de klachten spontaan afgenomen na uiterlijk anderhalf jaar (Fisher et al., 2010). Bij de *follow-up* na vijf jaar klaagden 30 patiënten over het geheugen, waarbij bij 50% al eerder geheugenstoornissen bekend waren (voor aanvang van DBS). Bij ongeveer een derde van de patiënten werden de geheugenklachten middels neuropsychologisch onderzoek geobjectiveerd. Er was geen verband tussen stimulatieparameters of aanvalscontrole en de geheugenstoornissen in deze patiënten. Over de gehele groep genomen verbeteren de (overige) cognitieve functies echter en zijn vooral de scores op aandacht en executief functioneren na vijf jaar significant verbeterd (Salanova et al., 2015).

### Kritische beschouwing

Er kleven ook bezwaren aan de interpretatie van de bijwerkingen uit de SANTE-resultaten. Ondanks de lange *follow-up* (tot vijf jaar) en de systematische controle van de pati-

ënten in deze trial zijn de resultaten met betrekking tot frequentie van bijwerkingen niet betrouwbaar. Gedurende de lange *follow-up* zijn veel patiënten gestopt met de studie en/of met de behandeling met DBS (30 van de 105). De reden hiervoor (behoudens voor de vijf overleden patiënten als gevolg van verdrinking, suicide, SUDEP, leverkanker en een hartritme stoornis) wordt niet vermeld. Het blijft daardoor onduidelijk of patiënten zijn gestopt vanwege gebrek aan effect op de aanvallen of vanwege te veel of te ernstige bijwerkingen. Omdat het een grote groep betreft (25 van de 105) met mogelijke bijwerkingen die niet zijn meegenomen in de analyses kan het positieve beeld dat de auteurs schetsen over stemmingsstoornissen en geheugenstoornissen behoorlijk (in positieve zin) vertekend zijn.

Bovendien wordt er in eerdere en latere gepubliceerde *case series* over DBS bij epilepsie, die met name over het effect op aanvallen gaan, slechts sporadisch melding gemaakt van bijwerkingen bij één of enkele patiënten, zodat het vaak louter casuïstische mededelingen zijn. Buiten de SANTE-trial is er daarom geen systematisch overzicht te geven van de frequentie van bijwerkingen bij met DBS behandelde epilepsiepatiënten. De gerapporteerde bijwerkingen in deze publicaties zijn, naast de hierboven reeds genoemde bijwerkingen, lethargie (Andrade et al., 2006), toegenomen prikkelbaarheid (Graves & Fisher, 2005) en paranoïde ideeën (Osorio et al., 2007).

Daarnaast werden er in een studie van acht opeenvolgende patiënten die met polysomnografie onderzocht werden, wekreacties gevonden die afhankelijk waren van de sterkte van de stimulatie. Bij hogere voltages kwamen meer wekreacties voor en wanneer bij patiënten met stemmings- en geheugenklachten de stimulatie werd verminderd, daalde de frequentie van wekreacties en verbeterde daarop ook hun stemmings- en geheugenklachten (Voges et al., 2015). Hiermee is natuurlijk niet bewezen dat verstoring van de slaap door de wekreacties deze klachten veroorzaakt, maar het is wel een mogelijk en plausibel mechanisme.

### Eigen ervaringen

In onze eigen ervaring met 30 patiënten bij wie DBS werd toegepast komen de hierboven genoemde bijwerkingen regelmatig voor, met name prikkelbaarheid, psychotische klachten (en psychose), depressie, geheugenklachten en somberheidsgevoelens. Aanvankelijk wordt in de behandeling (na controle van lokalisatie van de elektrode door de neurochirurg) de stimulatie aangepast, hetgeen betekent dat het voltage wordt verlaagd. Een andere optie is om de gestimuleerde contactpunten anders te kiezen (iedere elektrode (links en rechts) heeft vier verschillende contactpunten waarmee gestimuleerd kan worden), hetzij monopolaire, hetzij bipolaire (stimulatie van het ene naar het an-

dere contactpunt). Bij de meerderheid van de patiënten leidde dit tot vermindering of verdwijnen van de bijwerkingen, maar niet bij alle patiënten. Uiteindelijk werd als gevolg van de bijwerkingen bij drie patiënten de behandeling met DBS gestaakt.

### Tot slot

DBS bij epilepsie is een van de nieuwe mogelijke behandelmethoden. Er dient echter meer, en met name meer systematisch, onderzoek gedaan te worden naar (mogelijke) bijwerkingen. Een systematische rapportage en follow-up van alle met DBS behandelde patiënten in Nederland zal een eerste stap in de goede richting zijn<sup>1</sup>.

### Referenties

Andrade DM, Zumsteg D, Hamani C, Hodaie M, Sarkissian S, Lozano AM, Wennberg RA (2006) Long-term follow-up of patients with thalamic deep brain stimulation for epilepsy. *Neurology*, 66(10), 1571-1573.  
Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R et

al. (2010) Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51(5), 899-908.

Graves NM, Fisher RS (2005) Neurostimulation for epilepsy, including a pilot study of anterior nucleus stimulation. *Clin Neurosurg*, 52, 127-134.

Osorio I, Overman J, Giftakis J, Wilkinson SB (2007) High frequency thalamic stimulation for inoperable mesial temporal epilepsy. *Epilepsia*, 48(8), 1561-1571.

Rouhl, RPW, Wagner GL, Temel Y (2014) Diepe hersenstimulatie bij epilepsie. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 12(4), 18-21.

Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM et al., Sante Study Group (2015) Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*, 84(10), 1017-1025.

Voges BR, Schmitt FC, Hamel W, House PM, Kluge C, Moll CK, Stodieck SR (2015) Deep brain stimulation of anterior nucleus thalami disrupts sleep in epilepsy patients. *Epilepsia*, 56(8), e99-e103.

<sup>1</sup>Epilepsiebehandelaars in Nederland die DBS aanbieden vormen samen de Nederlandse Werkgroep voor DBS bij epilepsie. In deze werkgroep kan zo kennis en expertise, ook over bijwerkingen, worden gedeeld.

Door: Martin Boer (boer@epilepsiefonds.nl), Epilepsiefonds, Houten.

# Wat levert epilepsieonderzoek op: resultaten en verwachtingen

In 2018 bestaat het Epilepsiefonds 125 jaar. Op 1 november 2018 heeft de Commissaris van de Koning in het kader van dit jubileum het predicaat 'Koninklijk' aan het fonds uitgereikt. In het maartnummer van *Epilepsie* is ingegaan op de vroege geschiedenis van het fonds. De inkomsten werden aanvankelijk gebruikt om een deel van de verpleegkosten te betalen van mensen met epilepsie die in Meer en Bosch (nu SEIN Heemstede) waren opgenomen. Sinds de jaren tachtig van de vorige eeuw financiert het Epilepsiefonds wetenschappelijk onderzoek, hetgeen in het licht van het 125-jarig bestaan een vrij nieuwe activiteit is.

Inmiddels is er € 22 miljoen aan onderzoek besteed en zijn 170 studies uitgevoerd. Omdat het Epilepsiefonds ook samenwerkt met andere financiers is het werkelijk beste bedrag hoger: het zal rond de € 30 miljoen liggen. De kosten van de leerstoelen die zijn opgericht, zijn daar niet in meegenomen.

Het Epilepsiefonds laat zich bij de keuze van de te subsidiëren onderzoeken adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR). De WAR beoordeelt onderzoeken onder

meer op relevantie voor de patiënt en haalbaarheid. Het oordeel van externe referenten en een panel van ervaringsdeskundigen maakt onderdeel uit van de selectieprocedure. Alleen epilepsieonderzoek dat een positief oordeel krijgt van de Wetenschappelijke Adviesraad wordt door het fonds gesubsidieerd.

Wat heeft het wetenschappelijk onderzoek opgeleverd voor mensen met epilepsie? In deze bijdrage wil ik op die vraag ingaan. Ik heb daartoe advies gevraagd aan prof. dr.