

De REC2STIM-studie: corticale netwerkstimulatie in een nieuw jasje

Binnenkort zal klinisch technoloog Dorien van Blooij's promoveren op corticale netwerkstimulatie als behandeling voor epilepsie¹. De totstandkoming van haar REC2STIM- studie heeft veel voeten in de aarde gehad, maar levert opmerkelijke inzichten en resultaten op. Daarnaast heeft zij met de spin-off van dit project een geweldige bijdrage geleverd aan de fysiologische kennis over de hersenen. Haar promotietraject geeft een diverse inkijk in de problematiek van centrale-windingen-epilepsie, in het uitvoeren van klinische trials met medische apparatuur en in de toekomst van corticale hersenstimulatie bij epilepsie.

Epilepsie in de centrale windingen

Een welbekende frustratie van epileptiëneurologen is de behandeling van patiënten met epilepsie vanuit de centrale windingen. Dit betreft een kleine groep patiënten met Jacksonse aanvallen, die beginnen met een gevoel of verkramping van een hand of voet, die optrekt in de ledemaat die vervolgens gaat schokken. Dit wijst op snelle betrokkenheid van de primaire somatosensibele hersenschors, die gelegen is rond de sulcus centralis en geflankeerd wordt door de gyrus precentralis en de gyrus postcentralis. Dit zijn goed herkenbare windingen die als enige dwars omhooggaan als je van de zijkant naar het hersenoppervlak kijkt. Hughlings Jackson was degene die in de tweede helft van de negentiende eeuw een speciale studie maakte van deze mensen en uit observaties over de march van de aanvalsverschijnselen verregaande conclusies trok over de organisatie van de aansturing van de ledematen door de hersenen. Destijds was er geen medicamenteuze behandeling, maar nog steeds kenmerkt deze focale epilepsie zich door therapieresistentie. Om onduidelijke redenen hebben deze mensen bovendien vaak talrijke, dagelijkse aanvallen. Omdat de verschijnselen zich prima laten lokaliseren, wordt natuurlijk epilepsiechirurgie overwogen. Echter met een focus in de primaire somatosensibele cortex vervalt deze optie meestal, omdat operatie onvermijdelijk leidt tot irreversibele uitval in de betrokken ledemaat. Deze patstelling vraagt om een nieuwe behandeling.

REC2STIM

Een mogelijke behandeling van deze centrale-windingen-epilepsie is de toepassing van elektrische stimulatie. Echter, stimulatiebehandelingen die in Europa beschikbaar zijn, zijn meestal open-loop en generiek. Open-loop wil zeggen dat de hersenen elektrisch gestimuleerd worden, zonder of met minimale feedback, in een vaste cyclus. Onafhankelijk van aanvallen wordt er gestimuleerd in een vast patroon. Generiek wil zeggen dat de hele hersenen worden gestimuleerd zonder rekening te houden met de plek waar aanvallen ontstaan. Voorbeelden zijn nervus vagus stimulatie en diepe hersenstimulatie.

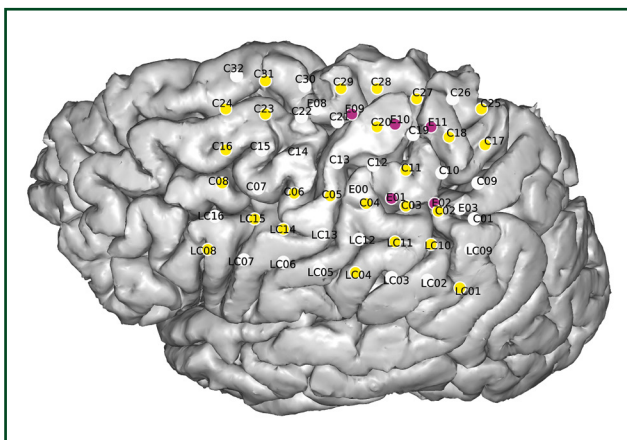
In Noord-Amerika bestaat daarnaast de mogelijkheid van corticale closed-loop stimulatie. Hierbij liggen elektroden corticaal over het aanvalsfocus en wordt een stimulator gebruikt die op aanvallen reageert. De stimulator leest continu het EEG in het aanvalsfocus, ziet een aanval en reageert dan met stimulatie. Dit heet responsieve stimulatie. Het theoretische voordeel is dat alleen de plek wordt aangepakt waar de aanval ontstaat en alleen als er een aanval is. Het is als het ware maximaal gepersonaliseerd. Met deze corticale stimulatie worden in de regel betere resultaten geboekt dan met generieke stimulatie. Als onderdeel van haar promotietraject nam Dorien van Blooij's de uitdaging op zich om deze behandeling te testen bij mensen met centrale-windingen-epilepsie. Een groot probleem hierbij is dat elektrische stimulatie in de sensorimotorische cortex zelf vaak een contractie veroorzaakt

1 Dorien van Blooij's heeft een deel van dit werk in SEIN Zwolle verricht, waaraan zij nu verbonden is als klinisch technoloog. Zij kreeg een vervolg subsidie van EpilepsieNL toegekend om dit werk voort te zetten. Zij hoopt een nieuwe firma te vinden die bereid is hiervoor apparatuur te ontwikkelen.

(van Blooijis et al., 2017). De door van Blooijis bedachte oplossing hiervoor is stimuleren in een gebied dat er niet buiten ligt, maar wel een bewezen verbinding heeft met het aanvalsfocus. Een vorm van lokale netwerkstimulatie in de hersenen dus – een nieuw idee (van Blooijis et al., 2018). De dagelijkse aanvallen die kenmerkend zijn voor centrale-windingen-epilepsie maakten een klinische trial - genaamd 'REC2STIM' - voor het testen van deze nieuwe behandeling aantrekkelijk, omdat een effect snel zichtbaar wordt. REC2STIM staat voor 'Rationele Extra-eloquente Closed-loop corticale STIMulatie' van het verbonden gebied (van Blooijis et al., 2023; van Blooijis et al., 2021).

Goedkeuring

Helaas is de enige firma die een implanteerbare closed-loop corticale stimulator biedt (NeuroPace), niet buiten Noord-Amerika actief en hun apparaat is niet CE-gecertificeerd. Er moest daarom gebruik gemaakt worden van de bestaande, experimentele Activa stimulator van de firma Medtronic, die oorspronkelijk voor onderzoek bij de ziekte van Parkinson en voor diepe hersenstimulatie bij epilepsie is ontwikkeld. De studie werd daarom opgezet met off-label use van dit apparaat, aangevuld met intracranieële elektrodestrips, en voldeed daarmee niet aan het CE-certificaat. Met de nieuwe strenge Europese richtlijnen voor gebruik van medische apparatuur in klinische trials (<https://www.medical-device-regulation.eu/>) betekende dit een enorm traject voor goedkeuring alvorens er gestart kon worden met deze studie. De goedkeuring moet komen van regionale technische instanties, die veel documentatie eisen en niet veel ervaring hebben met de meeste invasieve toepassingen. Er is geen centraal Europees orgaan voor dit soort studietoelagen. De goedkeuring nam in totaal anderhalf jaar in beslag. Helaas een groot obstakel voor dit soort klinische interventie studies.



Figuur 1. Klinische gridpositionering (geel) en positie van de achtergelaten strips (paars) bij een focus in het sensorimotorische handgebied (onder E00-E01). Gestimuleerd wordt op E08-E09, die zijn verbonden met het aanvalsfocus als vastgesteld met single pulse stimulatie.

Resultaten

Om te bewijzen dat de studiekandidaten een focus in de primaire sensorimotorische cortex hadden en om het lokale netwerk in kaart te brengen, ondergingen zij eerst een klinische implantatie met subdurale elektrodeplaatjes, zoals die al meer dan twintig jaar worden gedaan in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (figuur 1). Voor de selectie van de eerste vijf studiekandidaten, moesten zeven patiënten een klinische implantatie ondergaan. Bij twee patiënten bleek, bij verrassing, het epileptische focus buiten het functiegebied te liggen en zij konden alsnog met goed resultaat worden geopereerd. Beide patiënten waren eerder als kansloos afgewezen voor epilepsiechirurgie! Bij de vijf overige patiënten werd het aanvalsfocus zoals verwacht aangetoond in het sensorimotorische gebied.

Dorien van Blooijis deed in een eerdere retrospectieve studie twee belangrijke bevindingen: 1) effectieve netwerken kunnen gereconstrueerd worden op basis van single pulse responsies, en 2) binnen het aanvalsfocus is er een dicht verbonden netwerk, met slechts enkele gebieden die van buitenaf input leveren op het aanvalsfocus (van Blooijis et al., 2018). Tijdens het klinische implantatie onderzoek werd met single pulse electrocorticale stimulatie ook het effectieve netwerk hier omheen in kaart gebracht. Deze single pulses van één ms worden op elk elektrodepaar tienmaal om de vijf seconde gegeven. Het netwerk wordt in kaart gebracht door na te gaan in welke andere elektroden een natuurlijk antwoord volgt, een zogenaamd corticocorticale evoked potential.

Bij de vijf deelnemers aan de REC2STIM-studie werden na de klinische implantatie de elektrodeplaatjes verwijderd en werden twee korte elektrodestrips geplaatst, de een over het aanvalsfocus, de ander over het ermee verbonden gebied. De schedel werd gesloten en de strips werden onderhuids geleid naar de stimulator die in spierweefsel onder het sleutelbeen werd geplaatst. Daarna begon een periode van drie tot vijf maanden waarin het herkennen van aanvallen geoptimaliseerd werd door aanpassing van het algoritme in de stimulator. Daarop volgend begon de periode met closed-loop stimulatie, waarbij op een gedetecteerde aanval snel een stimulatie volgt. Een volgende verrassing diende zich in deze periode aan. De eerste geïmplanteerde patiënt had plotseling geen aanvallen meer na het inbrengen van het stimulatiesysteem. De week ervoor, tijdens de klinische registratie, had zij nog tachtig aanvallen. In het eerste jaar na implantatie hebben zich bij haar nauwelijks nog aanvallen voorgedaan. Een verklaring hiervoor is er niet. Van de andere vier patiënten hebben er drie het vooropgestelde doel bereikt: een aanvalsreductie van meer dan 50%, twee zelfs van 90%. Bijwerkingen van de stimulaties zelf zijn er niet en de batterij houdt het

goed. Met dit resultaat was implantatie van nog een groep van vijf patiënten voorzien, maar dit kon niet doorgaan omdat Medtronic besloot om de Activa stimulator uit productie te nemen.

Spin-off

Door de eerder genoemde praktische tegenslagen als ook de corona pandemie konden er minder patiënten geïncubeerd worden in de REC2STIM-studie dan verwacht. Daarnaast werd al snel met een spin-off project begonnen over netwerken en communicatie van signalen tussen hersengebieden, bepaald met behulp van *single pulse* stimulatie aangetoonde fysiologische verbindingen. Doordat zowel het tijdstip van stimulatie en de respons bekend is, kon de latentie tussen stimulatie en respons uitgerekend worden. Met behulp van *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) modellen is ook de afstand tussen de twee locaties bekend en hierdoor kon de snelheid van zo'n verbinding berekend worden. In een recente publicatie laat van Blooij, samen met haar mede-auteurs, in een dataset van 74 patiënten (leeftijd tussen 4-51 jaar) zien dat deze snelheid verandert met de leeftijd (van Blooij et al., 2023). Met deze data is nu een unieke set aan normaalwaarden bepaald, die als basis kan dienen voor verder onderzoek. Plus alle data zijn online beschikbaar gemaakt zodat andere onderzoeksgroepen deze kunnen gebruiken, een toonbeeld van Open Science.

De publicatie in *Nature Neuroscience* is een wereldwijd aandacht trekkende publicatie, waarvoor van Blooij onlangs ook de UMC Utrecht Brain Center 2023 beste publicatie prijs in ontvangst mocht nemen.

De toekomst

Het promotietraject van Dorien van Blooij werd de eerste jaren gekenmerkt door de moeilijkheden omtrent het opzetten en uitvoeren van therapeutische studies met (invasieve) voor Europa nieuwe medische apparatuur. Het is dringend nodig dat dit gefaciliteerd wordt, zoals

dat bij nieuwe geneesmiddelen geregeld is, en dat er een centrale keurende instantie komt.

De conclusie van Dorien van Blooij proefschrift is dat er heel wat te winnen valt met corticale stimulatie voor epilepsie, zeker bij centrale-windingen-epilepsie. Het is niet nodig om het aanvalsfocus direct te stimuleren, het kan ook indirect via een lokaal netwerk (van Blooij et al., 2023). Er is wel nog meer werk nodig om erachter te komen wat de beste instellingen voor stimulatie zijn bij de individuele patiënt – iets wat ook geldt voor andere vormen van stimulatie.

Referenties

- van Blooij, van der Stoel MD, Huiskamp GJM, et al. (2023) Local cortical network stimulation as a concept for focal epilepsy treatment. *MedRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2023.10.30.23297463>
- van Blooij D, van den Boom MA, van der Aar JE, et al. (2023). Developmental trajectory of transmission speed in the human brain. *Nat Neurosci*, 26, 537-41. doi: 10.1038/s41593-023-01272-0.
- van Blooij D, Blok S, Aarnoutse E, et al. (2023) Closed-loop Cortical Network Stimulation as treatment for refractory epilepsy originating from the primary motor cortex. *MedRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2023.11.11.23298410>.
- van Blooij, D. (2021). Rationele extra-eloquente closed-loop corticale stimulatie. *Epilepsie: Periodiek Voor Professionals*, 19, 14-16.
- van Blooij D, Leijten FSS, van Rijen PC et al. (2018). Evoked directional network characteristics of epileptogenic tissue derived from single pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp*, 39: 4611-22. doi: 10.1002/hbm.24309.
- van Blooij D, Huiskamp GJM, Leijten FSS. (2017) Is brain-responsive neurostimulation in eloquent cortex without symptoms? *Epilepsia*. 58(8):1487. doi: 10.1111/epi.13825.



De Nederlandse Liga tegen Epilepsie biedt zorgprofessionals relevante kennis en informatie over epilepsiezorg. Wilt u op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen?

Word dan lid van de Liga

En profiteer van de vele voordelen die het lidmaatschap heeft te bieden!

www.epilepsieliga.nl

Publicaties

Helder overzicht van de recentste wetenschappelijke onderzoeken die nu lopen.



Actueel

De laatste informatie omtrent medicatie, seminars, opleidingen en trainingen.

