

1 Neurologie, Maastricht UMC+

2 Neurochirurgie, Maastricht UMC+

3 Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+.

Diepe hersenstimulatie bij epilepsie: nieuwe inzichten

Diepe hersenstimulatie is een van de mogelijke behandelingen voor patiënten met focale medicatie-resistente epilepsie en zorgt bij een aanzienlijk deel van deze patiënten voor vermindering van aanvallen. Er wordt onderzoek gedaan om deze behandeling verder te kunnen verbeteren. In deze bijdrage bespreken we het proefschrift van Fred Schaper en de betekenis van zijn onderzoek voor de klinische praktijk.

Bij diepe hersenstimulatie (Deep Brain Stimulation of DBS) wordt elektrisch gestimuleerd door een geïmplanteerde neurostimulator, een apparaatje dat lijkt op een pacemaker. Bij epilepsie wordt de voorste thalamuskern (de anterior nucleus in de thalamus of ANT) gestimuleerd. DBS wordt sinds 2011 in Nederland toegepast als behandelmethode bij medicatie-resistente focale epilepsie, vooral bij patiënten bij wie er geen mogelijkheid is om de epileptogene zone neurochirurgisch te verwijderen. Sindsdien zijn er tientallen patiënten behandeld, met doorgaans een gunstig effect op de aanvalsfrequentie (Rouhl et al., 2014) en geringe bijwerkingen, hoewel deze niet systematisch worden onderzocht (Rouhl et al., 2018).

Onderzoek

Fred Schaper promoveerde in 2022 op het proefschrift: *Mapping and Zapping; deep brain stimulation takes hold of epilepsy*¹. In een eerste observationele studie onderzocht Schaper middels metingen met intra-operatieve micro-elektroden of de doeltreffendheid voor DBS bij epilepsie, de ANT, een onderscheidend elektrofysiologisch profiel heeft (Schaper et al., 2019). Hij toonde aan dat de geregistreerde neuronen in de ANT een duidelijk bursty ontladingspatroon hadden, wat is te herkennen aan een popcorn-geluid tijdens de registratie. Deze duidelijke elektrofysiologische handtekening was er zowel bij de patiënten die uiteindelijk goed op DBS reageerden alsook bij de patiënten voor wie DBS weinig effect had.

In een tweede klinische studie zocht Schaper naar de optimale plaats in de ANT voor stimulatie (Schaper et al., 2020). Hiervoor berekende hij, voor in totaal 20 patiënten, voor

iedere elektrodepositie en stimulatiersterkte het gestimuleerde gebied in de hersenen met de VTA (Volume Tissue Activation)-methode, waarbij bij hogere stroomsterkte van de stimulatie een groter volume hersenweefsel wordt gestimuleerd dan bij lagere stroomsterkte. Hij modelleerde dit gestimuleerde sferische volume op de anatomische locatie van de elektroden en hij voegde vervolgens al deze gebieden voor de patiënten die goed reageerden op DBS (meer dan 50% reductie in aanvalsfrequentie) samen. Hetzelfde werd gedaan voor de patiënten voor wie DBS minder dan 50% aanvalsreductie tot gevolg had. Bij de patiënten met een goede respons was er een duidelijke stimulatie-hotspot ter hoogte van de tractus mamillothalamicus, wat niet het geval was bij de patiënten met een slechtere respons.

Identificatie van een epilepsienetwerk

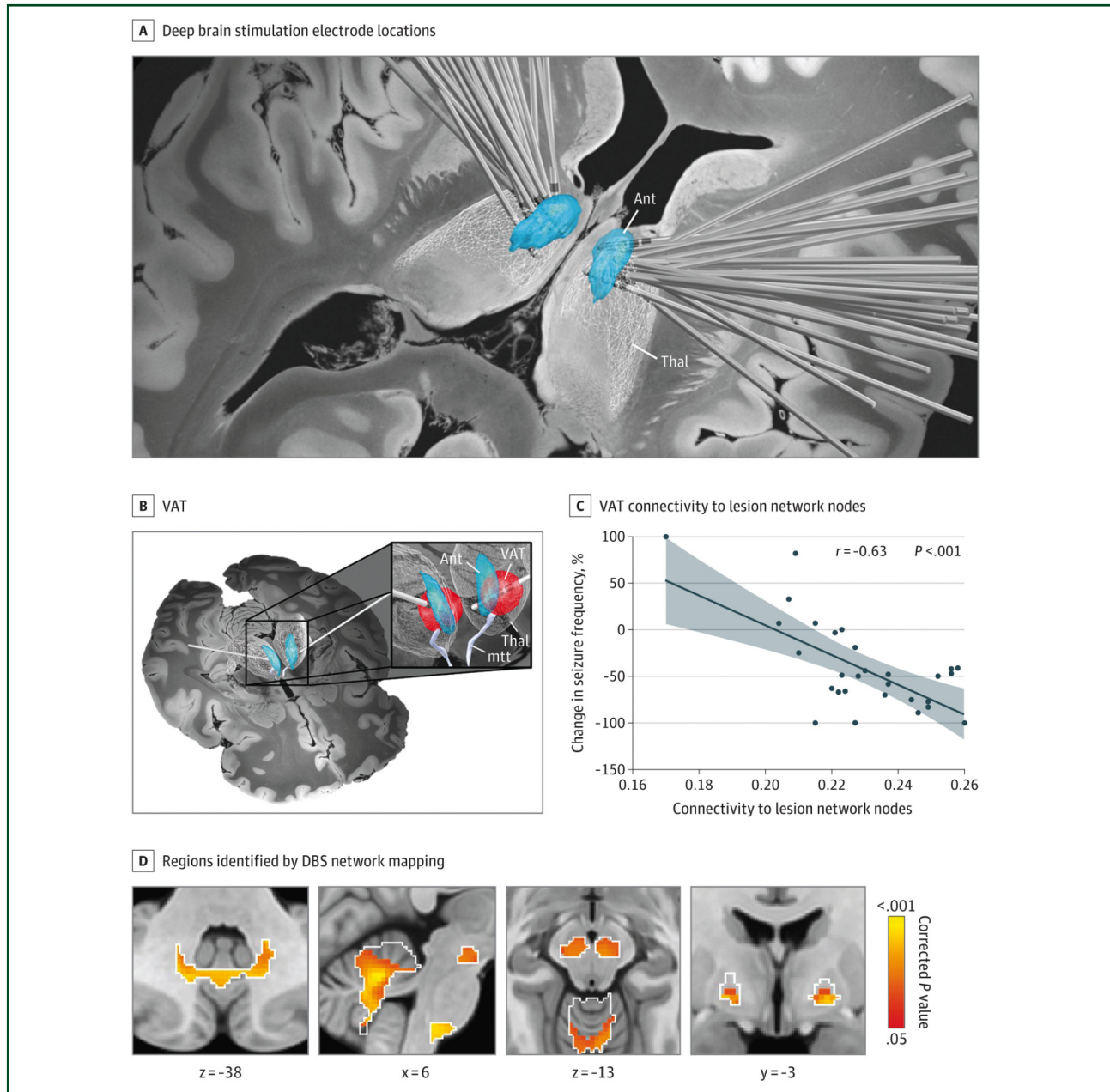
Schaper onderzocht verder met de humane connectoom-techniek (een kaart van de verbindingen in de hersenen, gemiddeld over 1000 gezonde proefpersonen) of er een hersennetwerk is dat sterk verbonden is met het ontwikkelen van epilepsie na een niet-aangeboren letsel in de hersenen (Schaper et al., 2023). Hij onderzocht hiervoor grote cohorten patiënten met laesie-gerelateerde epilepsie (na infarcten, bloedingen of trauma) en patiënten met laesies zonder epilepsie, in totaal 1473 patiënten. Wat bleek, laesies bij patiënten met epilepsie vertoonden allemaal een functionele connectie met knooppunten in de basale kernen en het cerebellum. Als proef op de som nam hij ook de patiënten die met DBS werden behandeld. Hier bleek dat bij de patiënten met een goede respons de

F. Schaper: *Mapping and zapping: Deep Brain Stimulation takes hold of Epilepsy*. Proefschrift Maastricht University.

Promotor: Yasin Temel, Co-promotoren: Rob Rouhl en Linda Ackermans.

stimulatieplaats sterke verbindingen had met het eerder genoemde netwerk, en bij de patiënten met een slechte respons waren deze verbindingen zwakker. Hoe deze analyse tot stand kwam is te zien in figuur 1. De exacte stimulatieplaats werd voor iedere patiënt gelokaliseerd door het 'volume geactiveerd weefsel' (Volume Tissue Activation of VAT) te berekenen (figuur 1B), gebaseerd op

de individuele instellingen van de stimulator. In figuur 1A is te zien dat deze positie kan variëren in de voorste thalamuskern. Figuur 1C toont het verband tussen de connectiviteit (x-as) van het 'epilepsienetwerk' en de therapierespons op DBS. Hieruit blijkt dat een sterkere connectiviteit leidt tot een hogere aanvalsreductie. Figuur 1D toont de hersengebieden waar het om gaat: dit zijn de gebieden in



Figuur 1 A. DBS elektroden van 30 patiënten met refractaire epilepsie. In deze afbeelding is te zien dat de plaatsing van de elektrodes duidelijk verschilt tussen de verschillende patiënten; waarbij in het algemeen wel alle elektroden in meer of mindere mate in de voorste thalamuskern zijn gepositioneerd. B. Om de juiste stimulatieplaats te bepalen werd rondom het contactpunt waarop wordt gestimuleerd, met behulp van de gebruikte stimulatieparameters (vooral de stroomsterkte) het volume geactiveerd weefsel (VTA) berekend, te zien in rood. C. In de grafiek is de mate van functionele connectiviteit te zien (de 'sterkte' van de verbindingen) met het diepe hersennetwerk dat is geassocieerd met de laesie-gebonden epilepsie. Hoe sterker de connectiviteit (hogere waarden op de x-as, hoe beter de therapierespons (lagere waarden op de y-as). D. Tussen de individuele stimulatieplaats en de wit omliggende gebieden in deze scandoorsneden was er bij de patiënten met een goede respons een sterkere connectiviteit. Eenzijdige P-waarden worden getoond na een correctie voor multipale testen. [Ant: anterior nucleus van de thalamus; mtt: tractus mammillothalamic; Thal: thalamus; VAT: volume geactiveerd weefsel.] (N.B. Figuur overgenomen uit Schaper et al. 2023)

de basale kernen, cerebellum en hersenstam die een sterke connectiviteit hebben met de gebieden in de thalamus (het 'epilepsienetwerk') bij de patiënten die goed reageerden op deze therapie. Hieruit valt af te leiden dat er sterke aanwijzingen zijn dat er in de hersenen een netwerk is dat een rol speelt bij het ontstaan van epilepsie, en dat dit ook door neuromodulatie beïnvloed kan worden, met een gunstig therapeutisch effect tot gevolg.

Conclusies

De resultaten van het eerste deel van het promotieonderzoek van Schaper zijn direct toepasbaar in de praktijk: de stimulatie-hotspot in de ANT ter hoogte van de intredeplaats van de tractus mamillothalamicus is door de in DBS-gespecialiseerde neurochirurg gemakkelijk te lokaliseren. Daarnaast biedt een meting met de micro-elektroden een aanknopingspunt om tijdens de operatie vast te kunnen stellen of de elektrode correct is gepositioneerd in de voorste thalamuskern.

De bevindingen van de netwerkstudie bieden vooral meer inzicht in het ontstaan van epilepsie bij verworven laesies in de hersenen. Het vinden en aantonen van een verbindend netwerk mag wel als revolutionair gezien worden, met name ook omdat dit netwerk ook gevoelig lijkt voor therapeutische interventies. Vooral bij evaluatie voor epilepsiechirurgie wordt gezocht naar liefst één afgrensbare epileptogene zone. Het resultaat van het huidige onderzoek biedt echter de mogelijkheid voor een bredere beïnvloeding van een gemeenschappelijk netwerk als behandeling.

vloeding van een gemeenschappelijk netwerk als behandeling.

Het proefschrift van Schaper geeft directe handvaten voor de verbetering van de behandeling met DBS bij epilepsie, maar daarnaast ook voor verder onderzoek. Zijn proefschrift en de verdediging daarvan leverden hem het *judicium cum laude* op.

Referenties

Rouhl RPW, Schaper F, Ackermans L, et al. (2018)

Gevolgen van diepe hersenstimulatie van de voorste thalamuskern bij epilepsie: focus op bijwerkingen. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 16, 25-27.

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

Schaper F, Nordberg J, Cohen AL, et al. (2023) Mapping Lesion-Related Epilepsy to a Human Brain Network. *JAMA Neurol*, 80, 891-902.

Schaper F, Plantinga BR, Colon AJ, et al. (2020) Deep Brain Stimulation in Epilepsy: A Role for Modulation of the Mammillothalamic Tract in Seizure Control? *Neurosurgery*, 87, 602-610.

Schaper FLWVJ, Zhao Y, Janssen MLF, et al. (2019) Single-Cell Recordings to Target the Anterior Nucleus of the Thalamus in Deep Brain Stimulation for Patients with Refractory Epilepsy. *Int J Neural Syst*, 29(4), 1850012.

Door: Robert Helling (rhelling@sein.nl), klinische neurofysiologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

TMS-EEG voor de evaluatie van corticale prikkelbaarheid

Transcraniële magnetische stimulatie maakt het mogelijk om non-invasief de cerebrale cortex te activeren. Door middel van kwantitatieve metingen van de corticale exciteerbaarheid kunnen biomarkers worden geïdentificeerd, die een belangrijke rol kunnen spelen bij de diagnose en behandel-evaluatie bij mensen met epilepsie. Desalniettemin is de klinische bruikbaarheid van deze techniek nog niet vastgesteld. Wat staat een klinische implementatie in de weg?

De werking van de hersenen is afhankelijk van een nauwkeurig afgestemd niveau van corticale prikkelbaarheid. Corticale prikkelbaarheid verwijst naar het gemak waarmee neuronen elektrische signalen genereren en doorgeven. Bij mensen met epilepsie is er over het algemeen een verhoogd niveau van corticale prikkelbaarheid. Dit kan door

een overmaat aan excitatie en onvoldoende inhibitie die leiden tot epileptische aanvallen.

Verstoring van de hersendynamiek.

Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) is een techniek die wordt gebruikt om de hersenen op een niet-inva-