

# Epilepsie

Periodiek voor professionals

**Themanummer: Van focus naar netwerk voor de behandeling van epilepsie, een paradigmashift?**

<b>De Virtuele Neurochirurg: computermodellen om epilepsiechirurgie te optimaliseren</b> Ana Paula Millán, Elisabeth van Straaten, Cornelis Stam, Sander Idema, Arjan Hillebrand	3
<b>De REC2STIM-studie: corticale netwerkstimulatie in een nieuw jasje</b> Frans Leijten, Maryse van 't Klooster	8
<b>Diepe hersenstimulatie bij epilepsie: nieuwe inzichten</b> Rob Rouhl, Frédéric Schaper, Linda Ackermans, Albert Colon, Yasin Temel	11
<b>TMS-EEG voor de evaluatie van corticale prikkelbaarheid</b> Robert Helling	13
<b>Precisie bestraling voor epilepsie, de PRECISION-trial</b> Karen Zegers, Ans Swinnen, Cheryl Roumen, Charlotte van Asch, Lloyd Brandts, Inge Compter, Edith Dieleman, Jeanette Dijkstra, Marc Hendriks, Paul Hofman, Ruud Houben, Marleen van Iersel-Vet, Bram Ramaekers, Hanneke Ronner, Rob Rouhl, Sandra van der Salm, Remco Santegoeds, Joost Verhoeff, Louis Wagner, Jack Zwemmer, Olaf Schijns, Albert Colon, Daniëlle Eekers	18
<b>Effect van radiofrequente thermocoagulatie op hersennetwerk activiteit</b> Simon Tousseyn, Rutger Slegers, Justyna Gula, Raf van Hoof, Olaf Schijns, Borbala Hunyadi, Jacobus Jansen	21
<b>Minimaal invasieve behandeling van epilepsie als alternatief voor operatie</b> Pauly Ossenblok	27
<b>Gerichte behandeling van medicatie-resistente insulaire epilepsie</b> Louis Wagner, Simon Tousseyn, Danny Hilkmann, Ilse van Straaten, Olaf Schijns, Albert Colon	30
<b>Temporaalkwabresectie en de gevolgen voor het verbale geheugen</b> Florian Muecke, Philip Grewe, Markus Mertens, Thilo Kalbhenn, Friedrich Woermann, Christian Bien, Marc Hendriks	35
<b>Ingezonden berichten</b>	
<b>Filmserie Epilepsiechirurgie, ontwikkeld met en voor patiënten</b> Louis Wagner, Olaf Schijns	40
<b>De epilepsie doorbraakagenda volgens de hele epilepsie community</b> Shah Kishun, Marcus van Tongeren, Desirée Jenniskens, Souhailla Talhaoui, Hanin Kzawi, Marco Koning, Laura M'Rabet	42
<b>Agenda</b>	46

# Nederlandse Liga tegen Epilepsie

De vereniging van professionals werkzaam in de epilepsiezorg en op aanverwante terreinen



## Inspiratie

De inbreng van de overheid en de medische en maatschappelijke veranderingen in de epilepsiezorg vragen aandacht. U wilt op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen. Verpleegkundigen, maatschappelijk werkers, medewerkers uit het onderwijs, (kinder)neurologen, kinderartsen, psychologen, neurochirurgen en andere professionals binnen de epilepsiezorg hebben de weg naar de Liga inmiddels gevonden.

Eén van de speerpunten van de Liga is het stimuleren van en informeren over wetenschappelijk onderzoek naar epilepsie. De Liga slaat daarbij een brug tussen wetenschap en praktijk. Speciaal voor dit doel is de Sectie Wetenschappelijk Onderzoek (SWO) opgericht. Als Ligalid kunt u

## Netwerk

zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. Het Netwerk Epilepsie Zorg (NEZ) is een netwerk bestaande uit consultants, verpleegkundigen en verpleegkundig specialisten die in diverse ziekenhuizen en gespecialiseerde centra werkzaam zijn.

Maar het Liga-lidmaatschap biedt meer:

- het vakblad 'Epilepsie'
- korting op toegang Nationaal Epilepsie Symposium
- korting op diverse internationale vakbladen

Alle informatie over de Liga, het lidmaatschap en aanmelden als lid vindt u op [www.epilepsieliga.nl](http://www.epilepsieliga.nl).

## Kennis

## Colofon

'Epilepsie' is een uitgave van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Nederlandse afdeling van de International League Against Epilepsy.

### Eindredactie

Pauly Ossenblok (hoofdredeacteur);  
Larina Mac Donald (bladmanager)

### Redactie

Charlotte van Asch, Eva Brilstra, Ingrid Daey Owens, Dederieke Festen, Eveline Hagebeuk, Govert Hoogland, Martin Klein, Maryse van 't Klooster, Richard Lazon, Marian Majoie, Bea Martens, Vincent Roelfsema, Ilse van Straaten.

### Aan dit nummer werkten verder mee:

Linda Ackermans, Christian Bien, Lloyd Brandts, Albert Colon, Inge Compter, Edith Dieleman, Jeanette Dijkstra, Daniëlle Eekers, Philip Grewe, Justyna Gula, Marc Hendriks, Robert Helling, Arjan Hillebrand, Danny Hilkmann, Paul Hofman, Ruud Houben, Raf van Hoof, Borbala Hunyadi, Sander Idema, Marleen van Iersel-Vet, Jacobus Jansen, Desirée Jenniskens, Thilo Kalbhenn, Shah Kishun, Marco Koning, Hanin Kzawi, Frans Leijten, Markus Mertens, Ana Paula Millán, Laura M'Rabet, Florian Muecke, Bram Ramaekers, Hanneke Ronner, Rob Rouhl, Cheryl Roumen, Remco Santegoeds, Sandra van der Salm, Frédéric Schaper, Olaf Schijns, Rutger Slegers, Cornelis Stam, Ans Swinnen, Souhailla Talhaoui, Yasin Temel, Marcus van Tongeren, Simon Tousseyn, Joost Verhoeff, Louis Wagner, Friedrich Woermann, Karen Zegers, Jack Zwemmer.

### Lay-out:

studio dop, Utrecht

'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar via open access op website: [www.epilepsiejournal.nl](http://www.epilepsiejournal.nl). Op de website of via [deze link](#) kunt u zich aanmelden voor de nieuwsbrief om op de hoogte te blijven van de nieuwste publicaties.

Wilt u reageren op de inhoud van dit blad? Laat dit dan binnen één maand na verschijning weten via e-mail ([info@epilepsieliga.nl](mailto:info@epilepsieliga.nl)) aan het redactiesecretariaat. Ingezonden kopij wordt door derden beoordeeld en door de redactie, die zich het recht voorbehoudt om kopij te weigeren of in te korten.

Indien u meer informatie wenst, kunt u rechtstreeks contact opnemen met de auteur of met het redactiesecretariaat.

### Redactiesecretariaat:

Nederlandse Liga tegen Epilepsie  
E-mail [info@epilepsieliga.nl](mailto:info@epilepsieliga.nl)  
[www.epilepsieliga.nl](http://www.epilepsieliga.nl)

De redactie is niet verantwoordelijk voor de inhoud van bijdragen die onder auteursnaam zijn opgenomen.

Niets uit deze uitgave mag zonder voorafgaande, schriftelijke toestemming van de uitgever worden overgenomen of vermenigvuldigd.

ISSN 1571 - 0408



## Van de redactie

Het wordt al vele jaren herhaald: epilepsie is een netwerkstoornis. Het bleef lang bij woorden, maar nu wordt er daadwerkelijk handen en voeten gegeven aan het behandelen van epilepsie als een stoornis van een hersennetwerk. In dit themanummer van 'Epilepsie' kunt u lezen dat de 'virtuele neurochirurg' handig gebruik kan maken van bestaande methoden voor netwerkanalyse en dat corticale stimulatie soelaas kan bieden, zelfs als er wordt gestimuleerd buiten het epileptogene gebied dat onmisbare functie bevat. Ook kunt u lezen over een studie die aantoonde dat een epilepsienetwerk dat sterk verbonden is met gebieden in de thalamus bij kan dragen aan het succes van diepe hersenstimulatie. Vooralsnog is de conclusie uit deze en andere bijdragen aan dit themanummer van 'Epilepsie' dat het epilepsieonderzoek in Nederland tot de wereldtop behoort. De vraag of het netwerkperspectief bij behandeling van epilepsie de doorbraak zal zijn naar meer en meer aanvalsvrijheid, zal in het komende decennium beantwoord worden.

Pauly Ossenblok (hoofdredeacteur)  
[paulyossenblok@live.com](mailto:paulyossenblok@live.com)

Door: Ana Paula Millán<sup>1,2</sup> (apmillan@ugr.es), Elisabeth van Straaten<sup>2</sup>, Cornelis Stam<sup>2</sup>, Sander Idema<sup>3</sup>, Arjan Hillebrand<sup>2</sup> (a.hillebrand@amsterdamumc.nl).

<sup>1</sup> Department of Electromagnetism and Matter Physics, University of Granada, Granada, Spanje.

<sup>2</sup> Department of Clinical Neurophysiology and MEG Center, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam.

<sup>3</sup> Department of Neurosurgery, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam.

# De Virtuele Neurochirurg: computermodellen om epilepsie- chirurgie te optimaliseren

Computermodellen van dynamische hersenactiviteit kunnen nieuwe inzichten bieden bij neurologische aandoeningen, waaronder de verspreiding van aanvalsactiviteit bij epilepsie. Hier presenteren we ons onderzoek naar de klinische toepasbaarheid van computermodellen van aanvalsverspreiding in relatie met virtuele resecties<sup>1</sup>. Met deze modellen willen we de uitkomst van epilepsiechirurgie voorspellen, en uiteindelijk verbeteren.

Als epilepsie onbehandelbaar is met medicatie, en er een focale oorsprong van de aanvallen te vinden is, kan epilepsiechirurgie soms ingezet worden als behandeling. De operatie bestaat uit het verwijderen van, of verbreken van verbindingen met, de hersengebieden die aanvallen genereren en/of verspreiden, de zogenaamde epileptogene zone (EZ). Voordat de operatie kan plaatsvinden zijn verschillende onderzoeken nodig om de mogelijke locatie van de EZ te identificeren en te bepalen of er een resectiestrategie kan worden bepaald waarbij de kans op neurologische of cognitieve problemen minimaal is. Dit omvat doorgaans elektro-encefalografie (EEG), al dan niet invasief, magnetische resonantie beeldvorming (MRI), magneto-encefalografie (MEG), positron emissie tomografie (PET) en single photon emissie computer tomografie (SPECT). Ondanks deze zorgvuldige en intensieve evaluatie hebben tien tot zelfs vijftig procent (afhankelijk van de aanwezigheid van een laesie en het type laesie en epilepsie) van de patiënten die een operatie hebben ondergaan nog steeds aanvallen. Om deze uitkomstpercentages te verbeteren, bestuderen we aan de hand van computermodellering de rol van hersennetwerken bij epilepsie en de chirurgische ingreep<sup>1</sup>.

## Hersennetwerken

De globale organisatie van de hersenen kan worden beschreven als een complex netwerk, waarbij de knooppunten hersengebieden vertegenwoordigen en verbindingen de connecties tussen die gebieden voorstellen. Deze verbindingen kunnen structureel zijn als ze staan voor

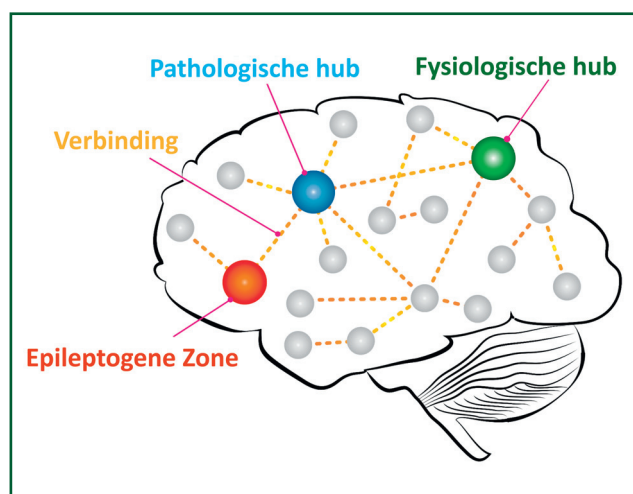
anatomische verbindingen, of functioneel als ze staan voor statistische afhankelijkheden tussen de tijdreeksen van hersenactiviteit (aangeduid als 'functionele connectiviteit').

Een manier om de functionele connectiviteit te bepalen, is door de analyse van MEG-signalen. MEG is een neurofysiologische techniek waarmee de door hersenactiviteit opgewekte magnetische velden gemeten worden. MEG is niet-invasief en kan de hersenactiviteit van de hersenen traceren met milliseconde-temporele resolutie en goede spatiale resolutie. De integratie van MEG in het pre-chirurgische protocol voor epilepsiechirurgie heeft geleid tot een verbeterde uitkomst: meer patiënten zijn aanvalsvrij, vooral die patiënten met een gecompliceerde etiologie (Rampp et al., 2019). In het bijzonder kan MEG helpen bij de identificatie van cortex met een onmisbare functie en helpen bij het lokaliseren van de irritatieve zone (een gebied dat epileptiforme activiteit genereert en doorgaans groter is dan de epileptogene zone), zodat een hypothese over de locatie van de EZ gegenereerd kan worden. Hoewel MEG een grotere gevoeligheid voor corticale bronnen heeft (Hillebrand & Barnes, 2002), is de gevoeligheid c.q. specificiteit voor diepe bronnen nog steeds 0,80 en 0,93, vergeleken met 0,84 en 0,91 voor oppervlakkige bronnen (Velmurugan et al., 2022).

MEG kan ook gebruikt worden om de hersennetwerken in kaart te brengen. Hiervoor wordt eerst de activiteit van de hersengebieden gereconstrueerd, de zogenaamde

<sup>1</sup> Dit onderzoek werd ondersteund door ZonMw en EpilepsieNL, project #95105006.

‘virtuele elektroden’, met behulp van bronreconstructie-technieken (Hillebrand et al., 2016). Vervolgens kunnen verschillende methoden worden gebruikt om de statistische afhankelijkheid tussen de tijdreeksen van de verschillende virtuele elektroden te kwantificeren, wat een schatting geeft van hun functionele interacties. De communicerende hersengebieden vormen functionele netwerken. De rol van de verschillende gebieden in deze netwerken kan worden bepaald. Zo blijken er bijvoorbeeld gebieden te zijn die een centrale of belangrijke rol in het netwerk hebben: deze zogenaamde hubs zijn sterk verbonden en/of routeren de interactie tussen andere gebieden. Als een hub op een ongewenste plek zit, of een te sterke rol speelt in het netwerk, spreken we van een pathologische hub (figuur 1).



Figuur 1. Schematische weergave van het concept van epileptogene netwerken. Een pathologische hub bevindt zich in de nabijheid van de epileptogene zone (EZ), en is er sterk mee verbonden. Epileptiforme activiteit kan zich vanuit de EZ verspreiden naar de pathologische hub, en van daaruit naar de rest van het hersennetwerk.

### Pathologische hubs

Hersennetwerken van patiënten met epilepsie wijken af van die van gezonde mensen en laten abnormale of pathologische patronen van connectiviteit zien. Een veelvoorkomende bevinding bij epilepsie en andere neurologische aandoeningen is de associatie van de ziekte met pathologische hubs.

Bij epilepsie kunnen hubs de verspreiding van epileptische activiteit door de hersenen vergemakkelijken. In een recente studie met 22 patiënten die bij VUmc epilepsiechirurgie ondergingen, ontdekten we dat het verwijderen van een pathologische hub altijd leidde tot aanvalsvrijheid (Nissen et al., 2017). Voor de acht patiënten die niet aanvalsvrij waren, en voor zes van de veertien aanvalsvrije patiënten, werden er tijdens de resectie geen hubs verwijderd (gevoeligheid van 57%, specificiteit van 100%, nauwkeurigheid van 73%). Voor vijf van deze laatste patiënten bevond zich

echter een hub in de hersenkwab van de resectie of contralateraal daarvan, dat wil zeggen in gebieden die waarschijnlijk sterk verbonden waren met de geresecteerde gebieden. Dit ondersteunt het concept van een pathologische hub in, of in de buurt van, de EZ, die een actieve verbinding heeft met de EZ tijdens aanvallen. Een bevinding die ook door andere groepen is bevestigd (da Silva et al., 2003, Sinha et al. 2017). Verwijdering van de pathologische hub in plaats van het epileptogene weefsel, of zelfs het verbreken van de verbindingen met de hub, zou voldoende kunnen zijn om aanvalsvrijheid te bewerkstelligen (zie figuur 1).

Epilepsie wordt dus steeds vaker gezien als een netwerkstoornis, wat impliceert dat het gedrag van het gehele (epileptogene) netwerk in overweging moet worden genomen om een adequate behandeling te bieden. Interessant is dat voor patiënten bij wie de EZ niet kan worden weggenomen vanwege bijvoorbeeld overlap met gebieden met onmisbare functie, het netwerkperspectief kan helpen bij het identificeren van alternatieve resectiestrategieën die ook leiden tot aanvalsvrijheid, zoals het verwijderen van een pathologische hub.

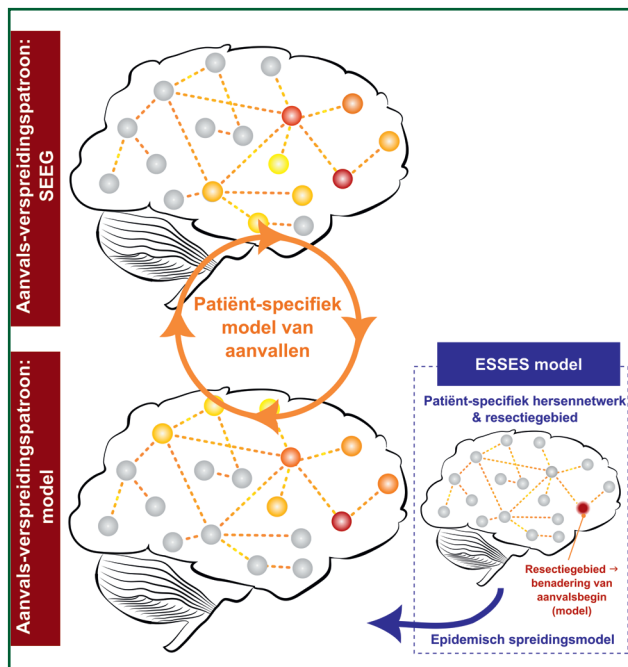
### Computermodel voor epilepsiechirurgie

In de ideale situatie zou een neurochirurg het effect van verschillende resectiestrategieën willen testen voordat de daadwerkelijke operatie wordt uitgevoerd. Om te helpen bij de pre-operatieve planning en de voorspelling van het postoperatieve resultaat voor de individuele patiënt, hebben we daarom een computermodel ontwikkeld dat alle beschikbare gegevens die zijn verkregen tijdens de prechirurgische evaluatie van de patiënt, zoals MRI, EEG, MEG en PET, integreert. Dit is gecombineerd met een dynamisch computermodel om de verspreiding van aanvallen en het effect van resecties te simuleren (figuur 2). We hebben dit het ESSES-model genoemd: Epidemic Spreading Seizure and Epilepsy Surgery-model.

### Computermodel van aanvalsverspreiding

ESSES maakt gebruik van een abstracte beschrijving van de aanvallen: aanvalsactiviteit wordt beschouwd als een abnormale toestand van een hersengebied, dat zich door het hele hersennetwerk kan verspreiden, vergelijkbaar met de verspreiding van een infectieziekte of een computervirus. Dit maakt een vereenvoudigde beschrijving mogelijk: het epidemisch spreidingsmodel bevat slechts één parameter die de verspreiding van aanvalsactiviteit regelt, en één parameter die de gemiddelde duur van de aanvalstoestand in elk gebied bepaalt. Het model heeft weinig onderliggende aannames en de parameters kunnen gemakkelijk worden aangepast aan elke patiënt. Het patiënt-specifieke hersennetwerk is afgeleid van het prechirurgische MEG-onderzoek en wordt gebruikt als de





Figuur 2. Schets van het ESSES-model. Een patroon van verspreiding van aanvalsactiviteit (bovenaan) wordt afgeleid uit stereotactische EEG (SEEG)-signalen, waarbij de volgorde waarin verschillende gebieden betrokken raken bij de aanval wordt aangegeven door de kleurcode (van rood naar geel). Dit wordt vergeleken met het gemodelleerde patroon van aanvalsverspreiding (onderaan). In het model is het nodig om aan te geven waar de aanvallen beginnen. In een retrospectieve studie, waarbij patiënten al geopereerd zijn, kan hiervoor het resectiegebied gebruikt worden.

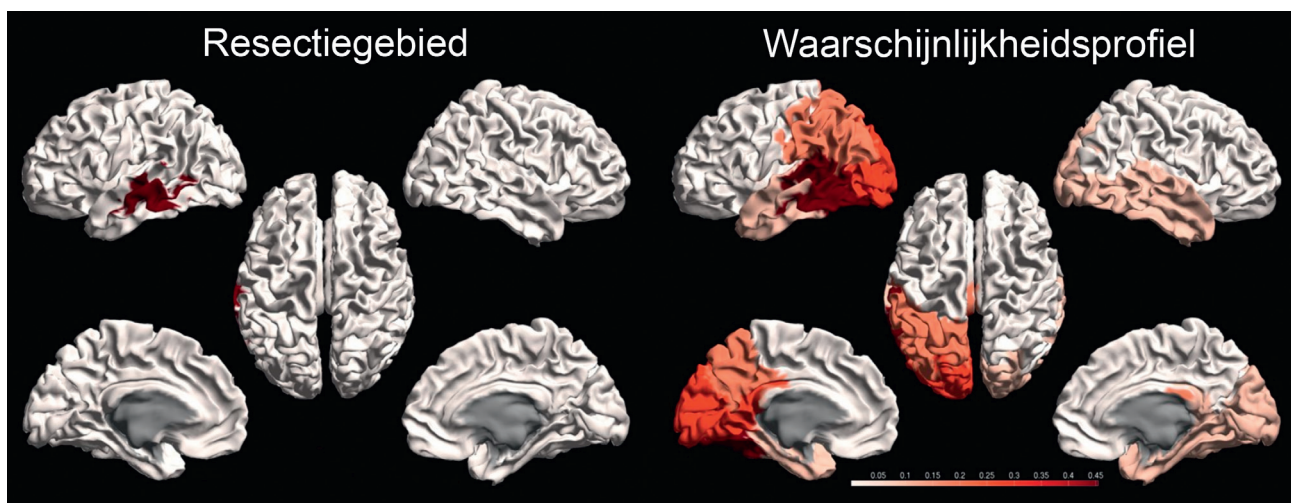
netwerkstructuur waarover aanvallen zich verspreiden. Op basis van de klinische hypothese wordt de oorsprong van de aanvallen in het model aangegeven, waarna met het epidemisch spreidingsmodel gesimuleerd wordt hoe aanvalsactiviteit zich vanuit dit gebied door de rest van het hersennetwerk verspreidt. Het patroon van aanvals-

verspreiding dat door het model wordt gegenereerd, werd vergeleken met de klinisch geregistreerde SEEG-patronen van aanvalsverspreiding, zoals weergegeven in figuur 2. De parameters van het model konden vervolgens worden aangepast om de beste overeenkomst te verkrijgen tussen de gemodelleerde en de daadwerkelijk door SEEG-elektroden gedetecteerde klinische aanvallen.

Om de geldigheid van deze aanpak te testen, werden retrospectieve gegevens gebruikt van vijftien patiënten en de spreidingspatronen van aanvalsactiviteit gemodelleerd. Hierbij lieten we de aanvallen beginnen in de gebieden die tijdens de operatie waren geresecteerd, het zogenaamde resectiegebied. We hebben kunnen aantonen dat met dit eenvoudige model, zoals weergegeven in figuur 2, de belangrijkste aspecten van aanvalsverspreiding zijn te reproduceren, zoals die geregistreerd waren in het invasieve EEG van deze patiënten (Millán et al., 2022; Millán et al., 2023a). Opmerkelijk genoeg vertoonden patiënten met een goede chirurgische uitkomst ook een betere overeenkomst tussen de gemodelleerde aanvallen en de klinisch geregistreerde aanvallen (oppervlakte onder de curve (AUC) = 0,79). Vervolgens werden, om onze benadering beter af te stemmen op de klinische praktijk, waarbij de resectiegebieden natuurlijk niet van tevoren bekend zijn, waarschijnlijkheidsprofielen geconstrueerd die de waarschijnlijkheid weergeven dat aanvallen in een bepaald gebied beginnen (figuur 3). Deze profielen combineren de resultaten van alle pre-chirurgische metingen, waarbij meer lokaliserende modaliteiten zoals het invasieve EEG meer bijdragen aan de hypothese dan bijvoorbeeld PET.

### Computermodel van chirurgische resecties

Als laatste onderdeel van ESSES wordt het effect van een geplande resectie gesimuleerd door middel van een virtu-



Figuur 3. Resectiegebied (links) en waarschijnlijkheidsprofiel voor het aanvalsbegin (rechts), waarin door middel van een kleurcodering de waarschijnlijkheid wordt weergegeven dat aanvallen in een bepaald gebied beginnen (donkere kleuren = hogere waarschijnlijkheid). Deze representatieve patiënt was aanvalsvrij na de operatie.

ele resectie, waarbij de hersengebieden die overeenkomen met een geplande resectie ‘verwijderd’ worden uit het gemodelleerde netwerk (Virtual Surgeon: <https://www.virtualsurgeon.net/>). Het effect van deze verwijdering op de verspreiding van gesimuleerde aanvalsactiviteit in het netwerk wordt vervolgens gekwantificeerd. Dit maakt het in silico testen van verschillende resectiestrategieën mogelijk, om zo de meest effectieve, maar minimale, resectie te vinden (dat wil zeggen een kleine resectie die aanvallen stopt of de verspreiding minimaliseert).

Het pre-chirurgische gebruik van ESSES werd gevalideerd in een blinde, onafhankelijke pseudo-prospectieve studie (N=34; Millán et al., 2023b). Voor elke patiënt werd op basis van gegevens uit de pre-chirurgische evaluatie het hersennetwerk en het waarschijnlijkheidsprofiel voor het aanvalsbegintimepunt geconstrueerd, en ESSES werd gebruikt om de optimale resectiestrategieën te vinden die leidden tot de grootste afname in verspreiding van aanvallen in het model. De geïdentificeerde ideale resecties waren kleiner voor patiënten met een goede aanvals-uitkomst dan voor patiënten die nog aanvallen hadden (AUC= 0,71), wat wijst op intrinsieke verschillen in de pre-chirurgische evaluatie, of in de organisatie van de hersennetwerken, tussen patiënten met een goede en slechte uitkomst. De ideale virtuele resecties leken ook meer op de werkelijk uitgevoerde resecties voor patiënten met een goede uitkomst (AUC= 0,69), wat suggereert dat ESSES kan helpen bij de chirurgische planning. Interessant is dat het simuleren van het effect van de werkelijke resectie in het model (dat wil zeggen, een virtuele resectie van de gebieden die behoorden tot het werkelijke resectiegebied) leidde tot een grotere afname in de verspreiding van aanvallen voor patiënten met een goede uitkomst (AUC=0,78). Over het algemeen kon ESSES in deze pseudo-prospectieve studie 75% van de gevallen met een slechte uitkomst en 81% van de gevallen met een goede uitkomst correct voorspellen.

## Conclusies

Geïndividualiseerde computermodellen kunnen de chirurgische planning informeren door optimale resectiestrategieën voor te stellen en informatie te verstrekken over de waarschijnlijkheid van een goede uitkomst na een voorgestelde resectiestrategie. We hebben het gebruik van een dergelijk model gevalideerd in een volledig onafhankelijk cohort, zonder de noodzaak van invasieve EEG-opnames, en met behulp van een pseudo-prospectieve opzet die de pre-chirurgische omstandigheden nabootst.

Het model kan verder worden verbeterd door aanvullende beperkingen op te nemen in het model, zoals het uitsluiten van gebieden met belangrijke functies uit voorgestelde resectiestrategieën. Daarnaast moet de prestatie en de

bijdrage aan klinische besluitvorming worden gekwantificeerd in een prospectieve studie met meer patiënten die voor langere tijd gevolgd worden na de operatie, en moet onderzocht worden of de prestaties afhangen van het type epilepsie.

## Referenties

- da Silva FL, Blanes W, Kalitzin SN, et al. (2003) Epilepsies as dynamical diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity. *Epilepsia*, 44, 72-83.
- Hillebrand A, Barnes GR (2002) A quantitative assessment of the sensitivity of whole-head MEG to activity in the adult human cortex. *Neuroimage*, 16(3 Pt 1), 638-50.
- Hillebrand A, Nissen IA, Ris-Hilgersom I, et al. (2016) Detecting epileptiform activity from deeper brain regions in spatially filtered MEG data. *Clinical Neurophysiology*, 127(8), 2766-2769.
- Millán AP, van Straaten ECW, Stam CJ, et al. (2022) Epidemic models characterize seizure propagation and the effects of epilepsy surgery in individualized brain networks based on MEG and invasive EEG recordings. *Scientific Reports*, 12(1), 4086.
- Millán AP, van Straaten ECW, Stam CJ, et al. (2023a) The role of epidemic spreading in seizure dynamics and epilepsy surgery. *Network Neuroscience*, 7(2), 811-843.
- Millán AP, van Straaten ECW, Stam CJ, et al. (2023b) Individualized epidemic spreading models predict epilepsy surgery outcomes: a pseudo-prospective study. *medRxiv*, doi:10.1101/2023.03.16.23287370.
- Nissen IA, Stam CJ, Reijneveld JC, et al. (2017) Identifying the epileptogenic zone in interictal resting-state MEG source-space networks. *Epilepsia*, 58(1), 137-148.
- Nissen IA, Stam CJ, van Straaten ECW, et al. (2018) Localization of the epileptogenic zone using interictal MEG and machine learning in a large cohort of drug-resistant epilepsy patients. *Frontiers in Neurology*, 9, 647.
- Nissen IA, Millán AP, Stam CJ, et al. (2021) Optimization of epilepsy surgery through virtual resections on individual structural brain networks. *Scientific Reports*, 11, 19025.
- Rampp S, Stefan H, Wu X, et al. (2019) Magnetoencephalography for epileptic focus localization in a series of 1000 cases. *Brain*, 142(10), 3059-3071.
- Sinha N, Dauwels J, Kaiser M, et al. (2017) Predicting neurosurgical outcomes in focal epilepsy patients using computational modelling. *Brain*, 140(2), 319-332.
- Velmurugan J, Badier JM, Pizzo F, et al. (2022) Virtual MEG sensors based on beamformer and independent component analysis can reconstruct epileptic activity as measured on simultaneous intracerebral recordings. *Neuroimage*, 264, 119681.



Een service die informatie over UCB activiteiten in epilepsie en de ziekte van Parkinson voor neurologen samenbrengt op een online platform.



### Connect

Kom in contact met UCB en uw collega's voor medische vragen en onderwerpen van de laatste wetenschappelijke bijeenkomsten.



### Learn

Leer meer over epilepsie en Parkinson alsook hoe producten van UCB een aantal van uw patiënten zouden kunnen helpen.



### Inspire

Inspireer en wordt geïnspireerd door patiëntencasuïstiek en de laatste ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling.

Meer informatie? Ga naar:

[www.ucbcaresforneurology.nl](http://www.ucbcaresforneurology.nl)



# De REC2STIM-studie: corticale netwerkstimulatie in een nieuw jasje

Binnenkort zal klinisch technoloog Dorien van Blooij's promoveren op corticale netwerkstimulatie als behandeling voor epilepsie<sup>1</sup>. 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

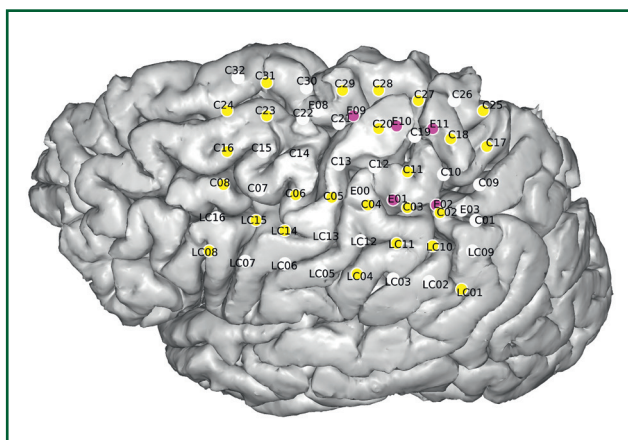
<sup>1</sup> Dorien van Blooij's heeft een deel van dit werk in SEIN Zwolle verricht, waaraan zij nu verbonden is als klinisch technoloog. Zij kreeg een vervolg subsidie van EpilepsieNL toegekend om dit werk voort te zetten. Zij hoopt een nieuwe firma te vinden die bereid is hiervoor apparatuur te ontwikkelen.



(van Blooijis et al., 2017). De door van Blooijis bedachte oplossing hiervoor is stimuleren in een gebied dat er net 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 'Rationale 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 elektrode-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 elektrodeplaatjes 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 geïnccludeerd 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's 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 JF, et al. (2023). Developmental trajectory of transmission speed in the human brain. *Nat Neurosci*, 26, 537-41. doi: [10.1038/s41593-023-01272-0](https://doi.org/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](https://doi.org/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](https://doi.org/10.1111/epi.13825).

# M

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](http://www.epilepsieliga.nl)

### Publicaties

Helder overzicht van de recentste wetenschappelijke onderzoeken die nu lopen.



### Actueel

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



# 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*<sup>1</sup>. In een eerste observationele studie onderzocht Schaper middels metingen met intra-operatieve micro-elektroden of de doelkern 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

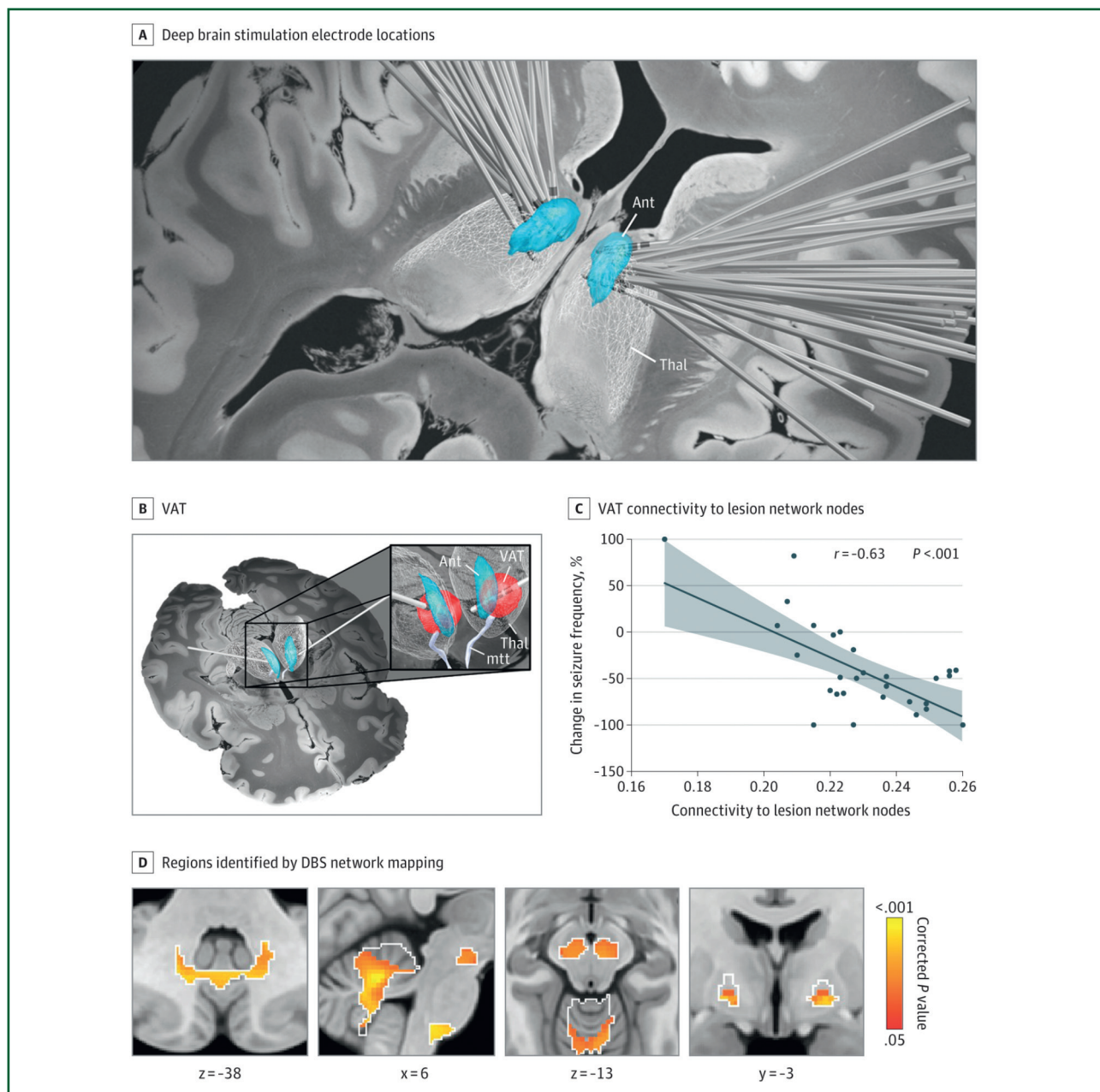
F. Schaper: *Mapping and zapping: Deep Brain Stimulation takes hold of Epilepsy*. Proefschrift Maastricht University.

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 mamillothalamic; 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 reageren 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

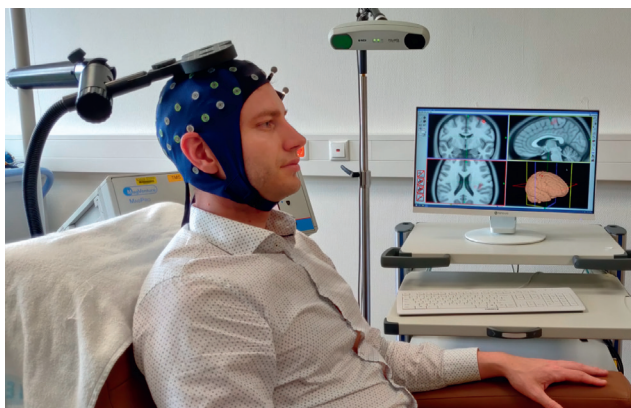
Transcraniële magnetische stimulatie maakt het mogelijk om non-invasief de cerebrale cortex te activeren. Door middel van kwantitatieve metingen van de corticale exciteerbaarheid kunnen biomarkers worden geïdentificeerd, die een belangrijke rol kunnen spelen bij de diagnose en behandel-evaluatie bij 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-



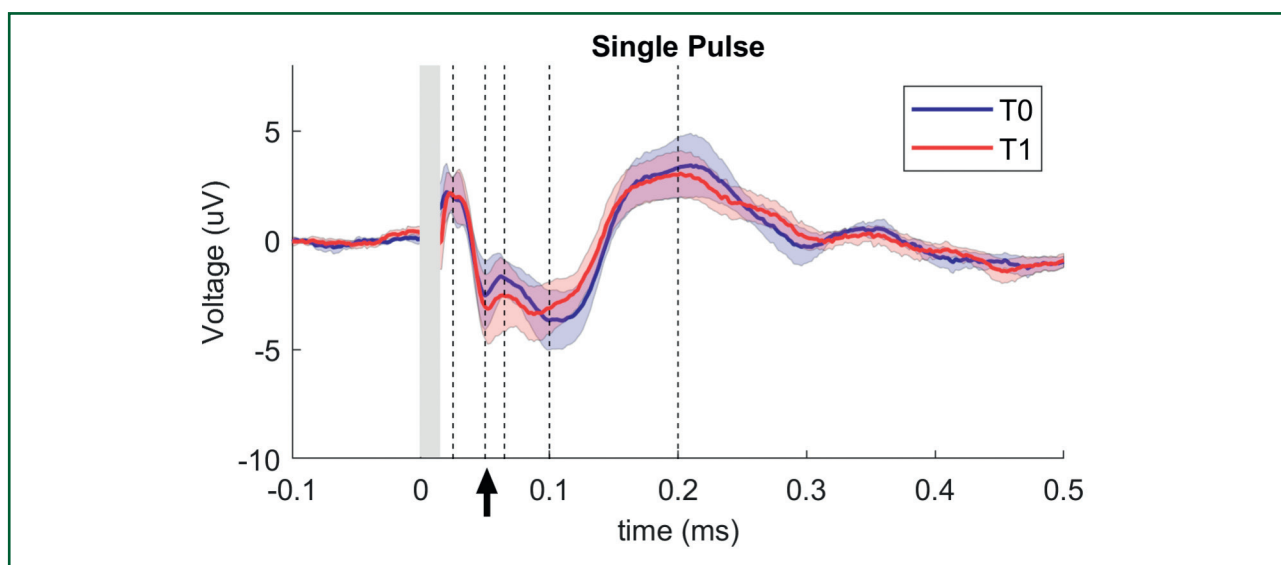
Figuur 1. De TMS-opstelling bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland. De proefpersoon draagt een EEG-cap. Linksboven is de TMS-spoel (zwart) bevestigd in een houder. Rechts staat het neuronavigatie systeem, bestaande uit een 3D-camera en software, voor het positioneren en oriënteren van de TMS spoel boven het gewenste hersengebied.

sieve manier te stimuleren. Een voorbeeld van een opstelling voor het simultaan meten van het EEG tijdens TMS is te zien in figuur 1. Wanneer een TMS-spoel wordt ontladen in de nabijheid van zenuwweefsel, kan het kortdurende magnetische veld op indirecte wijze actiepotentialen opwekken in het onderliggende weefsel. Het effect van TMS wordt meestal beoordeeld door het motorische systeem te stimuleren en de opgewekte samentrekking van de geassocieerde spier te registreren met behulp van het

elektromyogram (EMG). Een nadeel van deze methode is dat het uiteindelijk geregistreerde EMG het resultaat is van activiteit in alle betrokken structuren van het cortico-spinale systeem. In meer recente studies wordt daarom vaak geregistreerd in combinatie met het EEG, waarbij de corticale respons wordt gemeten, gemiddeld over meerdere stimuli, als een reeks positieve en negatieve deflecties ook wel bekend als de TMS-evoked EEG potential (TEP). Een voorbeeld van een TEP is weergegeven in figuur 2. Multimodale TMS, dat wil zeggen TMS gecombineerd met EEG, biedt de mogelijkheid om op directe wijze de hersenen te activeren, waarbij de respons op de activatie op verschillende manieren geëvalueerd kan worden.

### Evaluatie van epilepsie.

TMS is bijzonder interessant in het kader van epilepsie, aangezien het gebruikt kan worden voor evaluatie van de corticale prikkelbaarheid. Studies met TMS-EMG laten zien dat mensen met epilepsie hogere niveaus van corticale prikkelbaarheid hebben in vergelijking met gezonde controle proefpersonen (de Goede et al., 2016) en dat het nemen van anti-epileptica gepaard gaat met een afname in prikkelbaarheid (Helling et al., 2022). In die laatste studie is ook aangetoond dat epileptische aanvallen een duidelijk effect hebben op TMS-EMG biomarkers, waarbij metingen kort na gegeneraliseerde aanvallen toegenomen inhibitie vertonen, terwijl bij focale aanvallen er juist een toename van excitatie is. Het kwantitatief meten van corti-



Figuur 2. Voorbeeld van TMS-evoked EEG Potentials van de EGEL-2-studie (ingestuurd voor publicatie) die werd uitgevoerd bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland. De curves geven groepsgemiddelden aan van patiënten met refractaire epilepsie, waarbij er een baselinemeting (T0; blauw) en een meting na twee maanden gebruik van perampanel 4 mg/dag dosering (T1; rood) is uitgevoerd. Afgebeeld is de gemiddelde reactie over het centrale elektrode cluster (Cz en de naburige elektroden). De locaties van enkele veelvoorkomende pieken zijn weergegeven met verticale stippellijnen (P30, N45, P60, N100, P180). In dit geval was er geen significant verschil tussen de baseline en T1-meting, maar wel een trend voor een verschil in de piek-amplitude rond de 45ms (N45), aangegeven met de pijl in de afbeelding. Van het hersenproces dat onderliggend is aan de N45, is bekend dat deze wordt gemoduleerd door perampanel bij single-dose farmaco-EEG studies (Belardinelli et al., 2021).

cale prikkelbaarheid bij mensen met epilepsie kan potentieel helpen bij het diagnosticeren en monitoren van de behandelingsrespons op anti-epileptica. Een effectieve behandeling bij mensen met epilepsie zou het gevolg kunnen zijn van ofwel een afname van de excitatie dan wel een toename van de inhibitie. TMS-EMG zou ook een rol kunnen spelen voor snelle dosisbepaling op individuele basis. Bovendien zou het de mogelijkheid kunnen bieden om een datagedreven en gepersonaliseerde keuze te maken voor het type anti-epileptische medicatie.

### De vertaalslag naar de klinische praktijk.

Sinds de opkomst van TMS-EEG wordt er veel onderzoek gedaan naar nieuwe, op EEG gebaseerde, biomarkers. Meerdere studies tonen op groepsniveau verschillen aan ten aanzien van specifieke EEG-biomarkers tussen mensen met bepaalde vormen van epilepsie en/of gezonde controlepersonen (voor een overzicht zie Gefferie et al., 2023). Groepsresultaten zijn nuttig voor het begrijpen van trends of patronen binnen de groep, maar ze zijn niet noodzakelijkerwijs van toepassing op, of nauwkeurig in, het voorspellen van de uitkomsten voor een individu binnen de groep. Biomarkers van corticale prikkelbaarheid en/of aanvalsgevoeligheid zijn klinisch bruikbaar als ze informatie verschaffen die gebruikt kan worden om de uitkomsten op patiëntniveau te verbeteren of evalueren. In theorie moet een biomarker een hoge precisie (herhaalbaarheid ofwel reproduceerbaarheid) en constructvaliditeit (aantonen dat de marker daadwerkelijk het beoogde concept meet) hebben. Voor klinische validatie is een hoog niveau van klinische nauwkeurigheid (bijvoorbeeld bepaald met sensitiviteit en specificiteit) vereist in de beoogde patiëntenpopulatie, met een laag foutenpercentage en laag voorkomen van niet eenduidige resultaten.

### Reproduceerbaarheid

De laatste jaren heeft TMS-EEG een aanzienlijke technologische ontwikkeling doorgemaakt, met een hogere reproduceerbaarheid van de resultaten. Zo wordt neuronavigatie ingezet voor het goed positioneren en oriënteren van de TMS-spoel aan de hand van een anatomische scan van het hoofd van de proefpersoon, wordt er uitgebreide niet actieve placebo, ofwel sham-stimulatie, toegepast waarmee de somatosensorische respons goed in kaart wordt gebracht en worden door middel van *real-time* monitoring de posities van de spoel en de draden van de EEG-cap geoptimaliseerd voor minimalisatie van artefacten voorafgaand aan de daadwerkelijke metingen. In het algemeen zijn TEP's binnen proefpersonen nu goed reproduceerbaar (Kerwin et al., 2018). Het is echter ook bekend dat er een grote heterogeniteit bestaat ten aanzien van de aanwezigheid, amplitude en latentietijd van de TEP- pieken tussen proefpersonen (Du et al., 2014).

Voor de vooruitgang in de kwaliteit van de meting wordt ook een prijs betaald, een voortdurend toenemende voorbereidingstijd en een steeds complexere meting die daarmee ook gevoeliger is voor storingen. Veel van de voorbereidingstijd moet in het bijzijn van de proefpersoon plaatsvinden. Het doorlopen van alle stappen kan oplopen tot 90 minuten, waarna de daadwerkelijke meting pas begint. De meting zelf bestaat daarnaast vaak uit verschillende protocollen, die in verband met de lage *signal-to-noise-ratio* ieder een groot aantal herhalingen nodig hebben om een goed signaal te krijgen. Ook na de meting moet er nog een uitgebreide nabewerking van het EEG plaatsvinden, waarbij door middel van geavanceerde signaalanalyse artefacten worden verwijderd. In de laatste jaren is dit proces enigszins gestandaardiseerd, maar het proces kenmerkt zich momenteel nog steeds door enkele stappen die gevoelig zijn voor een selectiebias door de uitvoerder. In een recente studie worden deze stappen geautomatiseerd (Wu et al., 2018), maar een generieke toepassing van deze algoritmes is nog niet de norm en de validiteit van deze methodes is nog niet voldoende onderzocht. De reproduceerbaarheid van TMS-EEG is de afgelopen jaren al met al sterk toegenomen, echter het nastreven van een zo hoog mogelijke kwaliteit van de metingen leidt tot zeer lange meetsessies met hoge technische complexiteit en veel factoren waarop de meting kan mislukken, wat een uiteindelijke klinische implementatie mogelijk juist in de weg staat.

### Constructvaliditeit

De interpretatie van de TMS-EEG respons wordt verder bemoeilijkt doordat er nog geen consensus is over hoe de verschillende pieken van de TEP tot stand komen. Met name voor de vroege pieken van de TEP tot circa 65 ms lijkt er consensus te zijn, waarbij de pieken tot 35 ms een duidelijke correlatie hebben met de intensiteit van de stimulatie (Saari et al., 2018). Voor de latere pieken van de TEP is bekend dat er naast de corticale component ook vermenging is met secundaire reacties op de stimuli. Deze komen voornamelijk voort uit oogknipperen geïnduceerd door de stimuli en een somatosensorische component, die op zijn beurt bestaat uit onder andere de auditore reactie (het horen van de klik bij het activeren van de TMS), de vibratie van de TMS-spoel op de hoofdhuid en schedel, de activatie van onderliggend spierweefsel en activatie van zenuwen in de hoofdhuid. Daarnaast lijken de aanwezigheid, latentietijd en amplitude van de verschillende pieken ook duidelijk te verschillen afhankelijk van de locatie waar wordt gestimuleerd, wat de interpretatie nog verder bemoeilijkt (Raffin et al., 2020). Al met al is het dus nog niet geheel duidelijk wat de verschillende pieken betekenen en hoe veranderingen in de eigenschappen moeten worden geïnterpreteerd.

## De klinische praktijk

Met inachtneming van de hoge reproduceerbaarheid binnen proefpersonen (Kerwin et al., 2018) en de relatief hoge variabiliteit tussen proefpersonen (Du et al., 2014), lijkt het beste scenario voor het gebruik van TMS-EEG de toepassing binnen longitudinale studies met seriële metingen binnen proefpersonen, waarbij het effect van een interventie of gebeurtenis vergeleken kan worden ten opzichte van een basismeting voorafgaand aan de interventie. Hierbij kan dan goed in kaart worden gebracht hoe de interventie (bijvoorbeeld het starten van anti-epileptica, ketogeen dieet of het doormaken van een aanval) de verschillende TEP-componenten moduleert. TMS wordt nu vooral ingezet in het kader van onderzoek voor farmacotherapie, waarbij een enkele gift van een anti-epilepticum wordt gegeven en wordt geëvalueerd hoe deze de TEP beïnvloedt in gezonde proefpersonen. Of deze techniek ook gebruikt kan worden voor het beoordelen en voorspellen van de behandelrespons op individueel niveau bij het chronisch gebruik van anti-epileptica wordt momenteel nog onderzocht.

## Conclusie

Een heikel punt blijft dat TMS-metingen momentopnames zijn, verkregen door een langdurige en belastende meting. Het is bekend dat de corticale prikkelbaarheid afhangt van veel verschillende factoren die de corticale prikkelbaarheid beïnvloeden, waaronder verschillen in hormonale balans, slaapduur, consumptie van cafeïne of andere neuroactieve stoffen en stressniveau op het moment van meting. Deze biologische bronnen van variabiliteit beperken de klinische toepasbaarheid. Over het geheel genomen is het vakgebied nog in ontwikkeling en nieuwe methoden voor het beoordelen van de TMS-EEG responsies kunnen mogelijk leiden tot betere en meer onderscheidende biomarkers.

## Referenties

- Belardinelli, P, König, F, Liang, C, et al. (2021) TMS-EEG signatures of glutamatergic neurotransmission in human cortex. *Scientific reports*, 11(1), 8159.
- Du, X, Summerfelt, A, Chiappelli, J, et al. (2014) Individualized brain inhibition and excitation profile in response to paired-pulse TMS. *Journal of motor behavior*, 46(1), 39-48.
- Gefferie SR, Jiménez Jiménez D, Visser GH, et al. (2023) Transcranial magnetic stimulation evoked electroencephalography responses as biomarkers for epilepsy: A review of study design and outcomes. *Human Brain Mapping*, 44(8), 3446-3460.
- de Goede, AA, ter Braack, EM, van Putten, MJAM (2016) Single and paired pulse transcranial magnetic stimulation in drug naïve epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 127, 3140-3155.
- Helling RM, Shmueli, S, BauerPR, et al. (2022) Tracking cortical excitability dynamics with transcranial magnetic stimulation in focal epilepsy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9(4), 540-551.
- Kerwin LJ, Keller CJ, Wu W, et al. (2018). Test-retest reliability of transcranial magnetic stimulation EEG evoked potentials. *Brain Stimulation*, 11(3), 536-544.
- Raffin E, Harquel S, Passera B, et al. (2020) Probing regional cortical excitability via input-output properties using transcranial magnetic stimulation and electroencephalography coupling. *Human Brain Mapping*, 41(10), 2741-2761.
- Saari J, Kallioniemi E, Tarvainen M, et al. (2017) Oscillatory TMS-EEG-responses as a measure of the cortical excitability threshold. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 26(2), 383-391.
- Wu W, Keller CJ, Rogasch NC, Longwell P, et al. (2018) ARTIST: A fully automated artifact rejection algorithm for single pulse TMS EEG data. *Human brain mapping*, 39(4), 1607-1625.

Lees het actuele overzicht  
van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op [www.epilepsieliga.nl](http://www.epilepsieliga.nl).





# Voor 1 op de 3 mensen met epilepsie is medicatie alleen niet de oplossing.



Nadat ten minste 2 anti-epileptica de aanvallen niet onder controle hebben kunnen houden, moeten alternatieve behandelingsopties zoals VNS Therapy™ worden overwogen.



VNS Therapy™ is een **veilige** en **effectieve** behandeling die samen met medicatie wordt gebruikt voor mensen met medicatieresistente epilepsie (DRE).



Het is ontworpen om de **frequentie van aanvallen** te verminderen bij mensen met medicatieresistente epilepsie.



Het kan ook **aanvallen verkorten**, de **intensiteit van aanvallen** verminderen en het **herstel na aanvallen verbeteren**.



Scan om meer te weten te komen over DRE

Het VNS Therapy-systeem is geïndiceerd voor gebruik als een aanvullende behandeling om de frequentie van aanvallen te verlagen bij patiënten bij wie de epilepsie voornamelijk wordt gekenmerkt door focale aanvallen (met of zonder secundaire generalisatie) of gegeneraliseerde aanvallen die ondanks anti-epileptica moeilijk te behandelen zijn.

De meest voorkomende bijwerkingen van VNS Therapy zijn heesheid, kortademigheid, keelpijn en hoesten. Deze bijwerkingen treden over het algemeen alleen op tijdens de stimulatie en nemen gewoonlijk na verloop van tijd af. De meest voorkomende bijwerking van de chirurgische ingreep is infectie.

Ga voor belangrijke veiligheidsinformatie naar [www.vnstherapy.nl/veiligheidsinformatie](http://www.vnstherapy.nl/veiligheidsinformatie)

LivNova Belgium NV  
Ikaroslaan 83  
1930 Zaventem  
België  
Tel: +32.2.720.95.93  
Fax: +32.2.720.60.53

[www.VNSTherapy.nl](http://www.VNSTherapy.nl)

LivNova USA, Inc.  
100 Cyberonics Boulevard  
Houston, Texas 77058, USA  
Tel: +1.800.332.1375  
Fax: +1.281.218.9332

[www.livanova.com](http://www.livanova.com)

©2022 LivNova USA, Inc., een 100% dochteronderneming van LivNova PLC. Alle rechten voorbehouden. LivNova™ en VNS Therapy™ zijn gedeponeerde handelsmerken van LivNova USA, Inc. IM-7601294-EPI-NL



Door: Karen Zegers<sup>1</sup> (karen.zegers@maastro.nl), Ans Swinnen<sup>1</sup>, Cheryl Roumen<sup>2</sup>, Charlotte van Asch<sup>3</sup>, Lloyd Brandts<sup>4</sup>, Inge Compter<sup>1</sup>, Edith Dieleman<sup>5</sup>, Jeanette Dijkstra<sup>6</sup>, Marc Hendriks<sup>7,8</sup>, Paul Hofman<sup>9</sup>, Ruud Houben<sup>1</sup>, Marleen van Iersel-Vet<sup>1</sup>, Bram Ramaekers<sup>4,10</sup>, Hanneke Ronner<sup>11</sup>, Rob Rouhl<sup>7,12,13</sup>, Sandra van der Salm<sup>14</sup>, Remco Santegoeds<sup>1,9</sup>, Joost Verhoeff<sup>5,15</sup>, Louis Wagner<sup>1,7</sup>, Jack Zwemmer<sup>16</sup>, Olaf Schijns<sup>7,12,17</sup>, Albert Colon<sup>1,7,17,18</sup>, Daniëlle Eekers<sup>1</sup>.

- 1 Department of Radiation Oncology (Maastrou), Maastricht UMC+, GROW-School for Oncology and Reproduction, Maastricht
- 2 Department of Health Services Research, Care and Public Health Research Institute (CAPHRI), Faculty of Health Medicine and Life Sciences, Universiteit Maastricht, Maastricht
- 3 Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Zwolle
- 4 Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Maastricht UMC+, Maastricht
- 5 Department of Radiotherapy, Amsterdam UMC, Amsterdam
- 6 Department of Medical Psychology Maastricht UMC+, MHeNs School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht
- 7 Academic Center for Epileptology Kempenhaeghe/Maastricht UMC+, Maastricht
- 8 Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universiteit, Nijmegen
- 9 Department of Radiology and Nuclear Medicine, Maastricht UMC+, Maastricht
- 10 Care and Public Health Research Institute (CAPHRI), Universiteit Maastricht, Maastricht
- 11 Department of Clinical Neurophysiology and Magnetoencephalography Center, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam
- 12 School for Mental Health and Neuroscience, Universiteit Maastricht, Maastricht
- 13 Department of Neurology, Maastricht UMC+, Maastricht
- 14 University Medical Center Utrecht, Utrecht
- 15 Department of Radiation Oncology, University Medical Center Utrecht, Utrecht
- 16 Department of Clinical Neurophysiology, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede
- 17 Department of Neurosurgery, Maastricht UMC+, Maastricht
- 18 Department of Epileptology, CHU Martinique, Fort-de-France, France.

# Precisie bestraling voor epilepsie, de PRECISION-trial

De PRECISION-trial biedt een niet-invasieve stereotactische radiotherapie behandeling voor patiënten met refractaire epilepsie die niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie. De resultaten van deze behandeling vermeld in eerder internationaal onderzoek waren veelbelovend. Onze hypothese is dat stereotactische radiotherapie een superieure behandeloptie is in vergelijking met de standaardzorg, resulterend in aanvalsreductie of aanvalsvrijheid voor een deel van de patiënten.

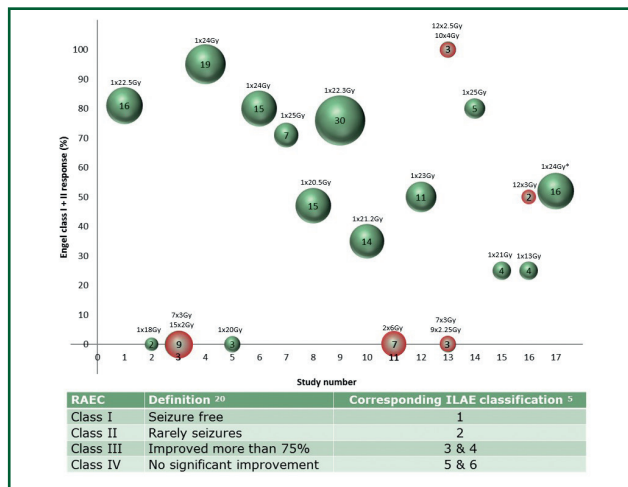
## Achtergrond

Epilepsie heeft een prevalentie van ongeveer 200.000 in Nederland met naar schatting 140 tot 150 patiënten per jaar met epileptische aanvallen van focale oorsprong die geen resectieve chirurgie kunnen ondergaan en een indicatie krijgen voor palliatieve behandeling, voornamelijk neuro-modulatie middels diepe hersen- of nervus vagusstimulatie (DBS of NVS) gecombineerd met chronische medicatie.

In de PRECISION-trial<sup>1</sup> krijgen volwassen patiënten met

refractaire focale epilepsie, die niet in aanmerking komen voor resectieve chirurgie, een niet-invasieve stereotactische radiotherapie (SRT) in curatieve opzet, aangeboden. SRT wordt al enkele decennia gebruikt om verschillende soorten aandoeningen in de hersenen te behandelen. SRT verwijst naar het toedienen van de dosis in één of meerdere bestralings-sessies en heeft zich bewezen als een veilige en effectieve methode voor precisiebestraling van kleine doel-volumes, zoals hersenmetastasen en goedaardige tumoren zoals meningeomen, vooral op locaties die niet gemakke-

1 Graag willen we onze erkenning uitspreken aan het Zorginstituut Nederland en ZonMw voor de honorering van de veelbelovende zorgaanvraag (projectnummer 2021038373), hetgeen dit onderzoek financieel mogelijk maakt.



Figuur 1. Samenvatting van het percentage van patiënten met een Radiotherapie aangepaste Engel Classificatie (RAEC) I of II. Op de horizontale as zijn de studie nummers weergegeven, op de verticale as het percentage patiënten. De nummers in de bol, en de grootte van de bol geven het aantal patiënten in de verschillende onderzoeken weer. De groene bollen geven een enkele fractie weer, de rode een behandeling met meerdere fracties. De voorgeschreven dosis (aantal fracties x fractiedosis) is gegeven boven elke bol. [\* = de ROSE trial (Barbaro et al. 2018) toegevoegd aan figuur van Eekers et al. (2018).]

lijkt toegankelijk zijn voor chirurgie (Compter et al., 2012).

Verscheidene internationale wetenschappelijke publicaties hebben het potentieel van SRT aangetoond bij patiënten met epilepsie, maar er is tot nu toe onvoldoende kwalitatief hoogstaand bewijs geleverd dat de ontwikkeling van klinische richtlijnen mogelijk maakte. De conclusie van de literatuurstudie van Eekers et al. (2018) was dat SRT resulteerde in een significante vermindering van aanvallen bij 58% van 170 patiënten, binnen twee jaar na de behandeling. Er is slechts een gerandomiseerde studie gepubliceerd zijnde de ROSE-trial, waarin geloot werd tussen resectieve chirurgie en SRT. Deze ROSE-trial, laat een afname zien van aanvallen van 52% in de SRT groep na twee jaar (figuur 1), waarbij het aantal aanvalsvrije patiënten verder toenam bij een langere follow-up tot 74% na drie jaar (Barbaro et al. 2018) efficacy, and morbidity of radiosurgery (RS). Op dit moment is er geen gerandomiseerde studie beschikbaar die SRT vergelijkt met de huidige standaardzorgbehandeling. De opzet van de PRECISION-trial is om de relatieve effectiviteit van SRT te laten zien in vergelijking met de standaardzorg voor patiënten die niet in aanmerking komen voor resectieve chirurgie.

Het primaire doel van dit onderzoek is om te bepalen of SRT een superieure vermindering in de aanvalsfrequentie laat zien ten opzichte van de standaardzorg, waarbij de hypothese is dat de aanvalsreductie twee jaar na de behandeling in een groter deel van de met SRT behandelde patiën-

ten optreedt in vergelijking met de patiënten die de standaardbehandeling krijgen, voornamelijk bestaande uit neuromodulatie middels DBS of NVS gecombineerd met chronische medicatie. Secundaire doelstellingen zijn het beoordelen van de kwaliteit van leven en cognitie na SRT, het vaststellen van de veiligheid, in kaart brengen van (ernstige) bijwerkingen, het gebruik en de verdraagbaarheid van anti-aanvalsmiddele (ASM), en het onderzoeken van de kosteneffectiviteit van SRT in vergelijking met de standaardzorg.

## Studie ontwerp

Voor deelname worden patiënten geworven met niet op medicatie reagerende plaatselijke focale epilepsie die niet in aanmerking komen voor resectieve chirurgie. Daarbij is het essentieel dat de epileptogene zone (EZ) duidelijk afgebakend moet kunnen worden om het doelgebied voor de SRT te kunnen bepalen. In figuur 2 zijn alle inclusie- en exclusiecriteria samengevat.

Patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 tussen SRT en de huidige standaardzorg (wachtlijst-controlegroep), waarbij de standaardzorg ASM en neuromodulatie omvat. De wachtlijst-controlegroep krijgt na de follow-up periode van twee jaar de optie om SRT te ondergaan, indien de patiënten nog steeds voldoen aan de in- en uitsluitingscriteria (figuur 3). De veronderstelling is dat SRT het epileptogene hersenweefsel verandert om binnen twee jaar na behandeling een afname van aanvallen en mogelijk genezing te bewerkstelligen, leidend tot een aanzienlijke verbetering van de kwaliteit van leven van de patiënten (Baker et al. 1997; Compter et al. 2012).

Inclusie criteria
Patiënten met medicijnresistente focale epilepsie die niet in aanmerking komen voor chirurgie
1. Leeftijd $\geq$ 18 jaar
2. Schriftelijke geïnformeerde toestemming is verleend
3. Patiënt is bereid anticonceptie te gebruiken tijdens SRT en ten minste 30 dagen na de SRT
4. De patiënt of verzorger is in staat om een epilepsiedagboek bij te houden
5. De epilepsie diagnose is gesteld door een neuroloog
6. De patiënt heeft gedurende een periode van 3 maanden minstens 3 aanvallen met een focale aanvang gehad, ondanks twee of meer pogingen met anti-epileptische medicatie
7. Video-EEG en onderzoek in de werkgroep epilepsiechirurgie om een goed afgebakend aanvalspunt vast te stellen, zijn beschikbaar
8. Er is bewijs (bijv. 3T-MRI of een duidelijke SEEG-afbakening) van het anatomische gebied dat met SRT moet worden behandeld, in overeenstemming met de epileptogene zone (EZ) hypothese
9. Bij geselecteerde patiënten is een functionele MRI uitgevoerd om taal te lateraliseren of visuele, motorische en/of sensorische eloquente schors te lokaliseren (indien wordt verwacht dat de laesie zich bevindt in de taalgebieden op basis van anatomie)
10. De patiënt heeft een standaard batterij neuropsychologische tests voltooid
11. De patiënt is beoordeeld als geschikte kandidaat voor SRT door een toegewezen radiotherapeut-oncoloog en neurochirurg/epileptoloog en is doorverwezen voor de studie door een van de Nederlandse regionale multidisciplinaire epilepsiechirurgiewerkgroepen
12. Patiënten die in een eerder stadium zijn afgewezen voor chirurgie kunnen deelnemen aan de studie als de laatste wijziging van de NVS/DBS-instellingen meer dan 1 jaar geleden is of NVS/DBS nog niet is uitgetoetst
Exclusie criteria
1. Zwangerschap
2. SRT is niet mogelijk is zonder de toleranties voor radiosensitieve organen te overschrijden
3. Eerdere craniële radiotherapie
4. Als de radiotherapie behandeling niet mogelijk is om diverse redenen
5. Als de patiënt een klinisch significante of ongecontroleerde medische conditie heeft zoals I) psychiatrische ziekte, sociale situatie die de compliance aan de studie beperkt, II) een medische aandoening, die in de mening van de onderzoekers de patiënt voor een onacceptabel hoog risico voor bijwerkingen plaatst, III) progressieve co-morbiditeit die de algehele overleving beperkt.

Figuur 2. In- en exclusiecriteria voor deelname aan de PRECISION-trial.

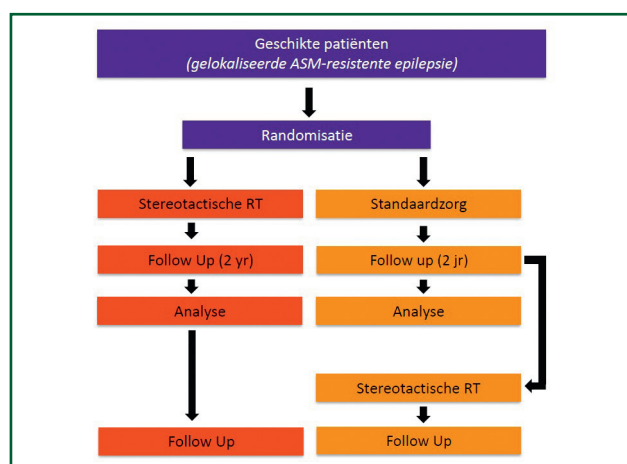


We verwachten dat minimaal 50% van de patiënten in de SRT-groep een Radiotherapie aangepaste Engel Classificatie (RAEC) I-III zal bereiken na een follow-up van twee jaar, vergeleken met hoogstens 15% in de standaardzorggroep. De berekening van de steekproefgrootte is gebaseerd op een tweezijdige Z-test voor verhoudingen met gepoolde variantie en continuïteitscorrectie. Het significantieniveau is ingesteld op 0,05 en de power op 0,90. Uitval is ingesteld op 10%. Er zijn in totaal 84 patiënten nodig voor de analyse, die gelijkmatig worden verdeeld over de SRT-groep en de standaardzorggroep. Na correctie voor uitval worden er in totaal 94 patiënten geïncludeerd, waarbij 47 patiënten willekeurig worden toegewezen aan elke behandelingsarm. Patiënten in de interventiegroep zullen met lineaire versneller (LINAC) gebaseerde SRT behandeld worden. Het doelvolumen wordt gedefinieerd als de EZ met behulp van alle onderzoeken benodigd voor het prechirurgische traject in combinatie met de speciale magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) en plannings-Computer Tomografie (CT)-beelden, die binnen de studie worden verkregen. Er wordt een enkele fractie SRT gegeven met een voorgeschreven dosis van 24 Gy op de EZ. Dit is de dosis zoals gegeven bij een kleine hersenuitzaaiing. Op dit moment kunnen er nog geen conclusies worden getrokken over het effect van fractionering in vergelijking met een eenmalige fractie op de behandelingseffectiviteit en toxiciteit vanwege het beperkte aantal beschikbare gefractioneerde studies. Er lijkt echter wel sprake van een dosiseffect-relatie waarbij een dosis van minimaal 18 Gy in een enkele fractie gegeven dient te worden. In Nederland is er inmiddels veel ervaring met het bestralen van kleine hersenmetastasen met een eenmalige dosis van 24 Gy, waarbij het risico op radionecrose laag is en deze zo nodig in eloquente gebieden kan worden verlaagd naar 18 Gy (Gondi et al., 2022). Verder is de dosis afhankelijk van de nabijheid en maximale tolereerbare dosis voor de radiosensitieve weefsels in het brein, het volume van de EZ en de locatie.

In de wachtlijst-controlegroep, waarbij ook afgezien is van resectieve epilepsiechirurgie, zullen de andere behandelopties zoals NVS of DBS uitgebreider besproken worden. Na een follow-up periode van twee jaar krijgt deze wachtlijst-controlegroep de mogelijkheid om de SRT-behandeling te ondergaan (optioneel) mits ze nog steeds voldoen aan de in- en exclusiecriteria. Details betreffende de studieprocedures kunnen opgevraagd worden bij Precision@Maastrou.nl.

### Voor- en nadelen, inclusief mogelijke risico's

Het is niet bekend of SRT superieur is aan de standaardbehandeling voor patiënten die niet in aanmerking komen voor resectieve epilepsiechirurgie. De huidige internationale literatuurgegevens zijn echter veelbelovend. Op basis hiervan verwachten we dat minimaal 50% van de patiënten



Figuur 3. Schematisch overzicht van het studie design. [RT = radiotherapie, ASM = anti-aanvalsmedicatie, jr = jaar.]

in de SRT-groep na een follow-up van twee jaar RAEC I-III zal bereiken.

Voor de patiënten in de wachtlijst-controlegroep is er geen extra risico, aangezien zij gedurende de twee jaar wachttijd/follow-up de huidige standaardzorgbehandeling ontvangen. Voor de patiënten die met SRT worden behandeld, hangen de risico's samen met de locatie van de EZ. Mogelijke bijwerkingen bij patiënten met epilepsie werden beschreven in de review van Eekers et al. (2018). De meest voorkomende acute bijwerkingen van SRT zijn hoofdpijn, misselijkheid en/of braken als gevolg van reversibel intracranieel oedeem die kunnen worden behandeld met corticosteroiden (Arvold et al., 2016). Langetermijn bijwerkingen kunnen het volgende omvatten: oedeem, (voorbijgaande) neurologische klachten, tijdelijke toename van de epileptische aanvallen, veranderingen op MRI, verwachte en meestal asymptomatische superior quadrantanopsie (voor laesies behandeld in de temporale en pariëtale kwab), ischemie, cognitieve veranderingen (Douw et al., 2009) en stralingsnecrose die zelden leidt tot klachten, of cysten die chirurgisch ingrijpen vereisen (Eekers et al., 2018; Barbaro et al., 2018). Lokalisatie in de eloquente cortex kan worden geassocieerd met neurologische complicaties (Kancharla et al., 2019), daarom bestaat de mogelijkheid indien de EZ zich binnen de eloquente gebieden bevindt de voorgeschreven dosis aan te passen. De mogelijke bijwerkingen van SRT zullen zorgvuldig worden geregistreerd en worden afgewogen tegen de verwachte verbetering in de kwaliteit van leven.

### Conclusie

De veelbelovende resultaten van SRT bij patiënten met epilepsie die in de literatuur worden vermeld, de relatief lage kans op complicaties en de haalbaarheid om deze behandeling op een veilige manier uit te voeren, biedt de basis voor de PRECISION-trial. In deze studie zal bewijs worden verzameld over de relatieve behandelingseffectiviteit en kosten-



effectiviteit van SRT voor patiënten met refractaire focale, epilepsie die niet voor resectie in aanmerking komen.

### Dankwoord

Daarnaast danken we de werkgroep Epilepsiechirurgie (AWEC), Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, Heeze/Maastricht en de collegae van Maastricht voor hun bijdrage en inzet in het opzetten van dit onderzoek, Aswin Hoffmann, Esther Troost, Marlies Granzier-Peeters, Esther Decabooter, Claudia Offermann, Evelien van der Peet. Ook danken wij de collegae van de andere Nederlandse participerende epilepsiecentra voor hun steun aan dit onderzoek.

Eveneens danken we de vertegenwoordigers van de Nederlandse patiënten met epilepsie, Caspar Baas en Laura M'Rabet van EpilepsieNL, voor hun constructieve bijdrage.

### Referenties

Arvold ND, Pinnell NE, Mahadevan A, et al. (2016) Steroid and anticonvulsant prophylaxis for stereotactic radiosurgery: Large variation in physician recommendations. *Pract. Radiat. Oncol.* 6(4): e89–96.

Baker GA, Jacoby A, Buck D, et al. (1997) Quality of life of people with epilepsy: A European study. *Epilepsia* 38(3):353–362.

Barbaro NM, Quigg M, Ward MM, et al. (2018) Radio-surgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: The randomized, controlled ROSE trial. *Epilepsia.* 2018 Jun;59(6):1198–1207.

Compter I, Zaugg K, Houben RMA, et al. (2012) High symptom improvement and local tumor control using stereotactic radiotherapy when given early after diagnosis of meningioma. A Multicentre study. *Strahlentherapie, Onkol.* 188(10):887–893.

Douw L, Klein M, Saa Fagel S, et al. (2009) Cognitive and radiological effects of radiotherapy in patients with low-grade glioma: Long-term follow-up. *Lancet Neurol.* 8(9):810–818.

Eekers DBP, Pijnappel EN, Schijns OEMG, et al. (2018) Evidence on the efficacy of primary radiosurgery or stereotactic radiotherapy for drug-resistant non-neoplastic focal epilepsy in adults: A systematic review. *Seizure* 55:83–92.

Gondi V, Bauman G, Bradfield L, et al. (2022) Radiation therapy for brain metastases: an Astro clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 12(4):265–282. doi: 10.1016/j.prro.2022.02.003

Pragnan K, Ivanov A, Chan S, et al. (2019) The effect of brain metastasis location on clinical outcomes: A review of the literature. *Neurooncol. Adv.* 1(1):vdz017.

Door\*: Simon Tousseyn<sup>1,2</sup> (tousseyns@kempenhaeghe.nl); Rutger Slegers<sup>1,2,3</sup>, Justyna Gula<sup>1,2</sup>, Raf van Hoof<sup>1</sup>, Olaf Schijns<sup>1,2,3</sup>, Borbala Hunyadi<sup>4</sup>, Jacobus Jansen<sup>2,5,6</sup>.

1 Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, Heeze/ Maastricht

2 School for Mental Health and Neuroscience, Universiteit Maastricht, Maastricht

3 Neurochirurgie, Maastricht UMC+, Maastricht

4 Department of Microelectronics, Technische Universiteit Delft, Delft

5 Radiologie, Maastricht UMC+, Maastricht

6 Department of Electrical Engineering, Technische Universiteit Eindhoven, Eindhoven.

\* Namens de Werkgroep Epilepsiechirurgie (AWEC<sup>1</sup>), Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/ MUMC+, Heeze/Maastricht.

# Effecten van radiofrequente thermocoagulatie op hersennetwerk activiteit

In de zogenaamde CONTACT-studie<sup>2</sup> wordt de impact van radiofrequente thermocoagulatie via diepte-elektroden, een loco-regionale minimaal invasieve behandeling, op de epilepsiebron en de effecten ervan op hersenactiviteit elders in het brein onderzocht. Ons doel is om te achterhalen of veranderingen in hersenactiviteit binnen het epilepsienetwerk verband houden met de klinische resultaten (aanvals- en neuro(psycho)logische uitkomst) van deze behandeling voor patiënten met een medicatie-resistente epilepsie.

Aan elke invasieve behandeling gaat een langdurig traject vooraf voor de lokalisatie van de epilepsiebron of de zogenaamde epileptogene zone (EZ). Indien niet-invasieve onderzoeken (zoals anamnese, oppervlakte video-EEG, neuropsychologisch onderzoek, structurele MRI, magneto-encefalografie, positron-emissie-tomografie, single photon-emissie-computertomografie, EEG-functionele MRI) onvoldoende of discordante informatie bieden over de lokalisatie van de EZ, kan een stereo-elektro-encefalografie (SEEG) evaluatie nodig zijn. Dit is een procedure waarbij meerdere intracerebrale diepte-elektroden worden geïmplanteerd, gevolgd door een langdurige registratie (twee á drie weken) van elektrische hersenactiviteit die spontaan optreedt of die wordt uitgelokt door repetitieve elektrische stimulatie (RES) (Van der Loo et al., 2017). Een individueel SEEG-implantatieplan wordt ontworpen op basis van een anatomisch-klinisch-elektrische correlatie, in anticipatie op mogelijke (micro-)chirurgische opties.

### Radiofrequente thermocoagulatie

Bij een (selectief) aantal patiënten kan de diagnostische SEEG-techniek worden omgezet in een therapeutische procedure door radiofrequente thermocoagulatie (RFTC). Hierbij wordt een laesie aangebracht in de EZ, door verhitting via de diepte-elektrode waarmee het EEG wordt geregistreerd (figuur 1). RFTC is een relatief recente minimaal invasieve behandeloptie die momenteel wordt toegepast bij twee populaties van patiënten met complexe epilepsie (Guénot et al., 2004; Schijns et al., 2021). De eerste populatie die baat kan hebben bij RFTC bestaat uit patiënten die niet in aanmerking komen voor resectieve chirurgie, bijvoorbeeld omdat de ligging van de EZ ontoegankelijk is voor resectie (Bourdillon et al., 2020). Deze patiëntengroep zou anders alleen in een palliatieve vorm kunnen worden behandeld met anti-epileptische medicatie of neuromodulatie (dit betekent chronisch behandelen met potentieel eerder aanvalsverlichting dan aanvalsvrijheid tot gevolg). De tweede populatie, bestaat uit patiënten met een minder duidelijk gedefinieerde EZ, waarbij RFTC kan fungeren als een voorspeller voor de werkzaamheid van toekomstige resectieve chirurgie. Een (tijdelijke) vermindering van aanvallen na RFTC kan een gunstige aanvalsuitkomst voorspellen ten aanzien van daaropvolgende resectieve chirurgie van dat gebied (Bourdillon et al., 2017).

### Uitkomst na behandeling

RFTC is een veilige procedure met een laag complicatierisico (Colon et al., 2021). Echter, over het algemeen is de

werkzaamheid van RFTC matig, met een aanvalsvrijheid van 23% en een responder-percentages van 58% na één jaar (Bourdillon et al., 2020). De effectiviteit van de behandeling ligt hoger bij patiënten met periventriculaire nodulaire heterotopieën, een neuronale migratiestoornis (Colon et al., 2021). Omdat de uitkomst van RFTC heterogeen is en niet alleen gerelateerd is aan de etiologie (Bourdillon et al., 2018), is het noodzakelijk om objectieve factoren te identificeren die de werkzaamheid van RFTC kunnen voorspellen. Daarnaast zijn de gegevens over de neuropsychologische impact momenteel beperkt. Er zijn aanwijzingen dat de geheugenfunctie kan verbeteren of onveranderd blijft na RFTC van de mesiale temporale structuren (Krámská et al., 2017).

### Epilepsie netwerken

Er wordt steeds meer aangenomen dat ' focale ' epilepsieën niet beperkt zijn tot focale hersengebieden, maar hersennetwerken vormen (Tousseyn et al., 2015). Deze paradigma-verschuiving heeft gevolgen voor de (micro-)chirurgische aanpak van focale epilepsie. Het onderbreken van een van de netwerk-knooppunten (zogenaamde 'kritische hubs') zou dan de expressie van aanvallen kunnen veranderen. Om een adequate therapeutische strategie te bepalen, is inzicht in deze patiënt-specifieke netwerk-knooppunten vereist. Huidige RFTC-doelwitselectie en voorspelling van uitkomst zijn niet eenvoudig en voornamelijk gebaseerd op (subjectieve) interpretatie van patronen van aanvalsbegeen in relatie met verandering van de spatiale verdeling van het SEEG.

### CONTACT-studie

Het doel van de CONTACT-studie is om een meer op maat gemaakte, patiënt specifieke (gepersonaliseerde) RFTC-strategie te verkrijgen door meer inzicht in de organisatie van patiënt-specifieke epileptogene netwerken. Het onderzoek wordt verricht bij patiënten die behandeld worden in het Academisch Centrum voor Epileptologie (ACE) Kempenhaeghe/MUMC+.

In de CONTACT-studie gaan we op zoek naar meetbare biomarkers die kritieke knooppunten in het netwerk identificeren, die van belang zijn voor het onderbreken van het epileptogene proces. Hiervoor wordt voorafgaand aan RFTC en na afloop hiervan het SEEG en de MRI beoordeeld. Er zal nagegaan worden hoe RFTC gericht op een focale epilepsiebron de activiteit van macroscopische hersennetwerken beïnvloedt en of deze netwerkveranderingen

1 Met dank aan de ACE Werkgroep Epilepsiechirurgie (AWEC): Gwendolyn de Bruyn, Albert Colon, Mieke Daamen, Jim Dings, Marc Hendriks, Lynn Hendriks, Danny Hilkmann, Christianne Hoeberigs, Paul Hofman, Carly Jansen, Lotte de Jong, Sylvia Klinkenberg, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Pieter Kubben, Jeske Nelissen, Walter Palm, Jochem van der Pol, Rob Rouhl, Kim Rijkers, Olaf Schijns, Ilse van Straaten, Ruby Soekhoe, Simon Tousseyn, Mariëtte Vlooswijk, Ietke Vos, Louis Wagner, Dorien Weckhuysen en Guido Widman.



Figuur 1. Radiofrequente thermocoagulatie wordt aan het bed van de patiënt uitgevoerd, in wakkere toestand. Naast de klinische toestand, kan ook het SEEG signaal meteen worden beoordeeld. Meerdere gefaseerde thermocoagulatie-sessies kunnen worden uitgevoerd binnen dezelfde SEEG-registratie periode. Met name de onmiddellijke effecten op spontane (interictale) activiteit worden hierin meegenomen.

gen verband houden met therapeutische werkzaamheid en/of neuro(psycho)logische functie. Er wordt ook onderzocht of elektrofysiologische en radiologische netwerkbiomarkers voorafgaand aan RFTC de selectie van het doelwit voor RFTC kunnen verbeteren. Het uiteindelijke doel is om de therapeutische mogelijkheden te verbeteren met een aanvalsvrije uitkomst zonder neuro(psycho)logische schade toe te brengen.

### SEEG-biomarkers

Omdat thermocoagulatie wordt uitgevoerd via diepte-elektroden, kunnen elektrofysiologische gegevens voor en na RFTC op exact dezelfde locatie worden verzameld. Er is beperkt onderzoek gedaan naar het effect van RFTC op spontane interictale biomarkers in de door SEEG-gemonitorde gebieden. Over het algemeen kon een verminderde frequentie van interictale pieken worden waargenomen binnen en buiten het gecoaguleerde gebied, maar er was geen eenduidige relatie met aanvalsuitkomst (Dimova et al., 2017; Contento et al., 2021). Het effect van RFTC op stimulatie-geïnduceerde activiteit door RES moet nog grotendeels worden onderzocht.

RES is een onmisbaar onderdeel van SEEG voor functionele mapping en het opwekken van aanvallen (Tousseyn et al., 2020). RES kan ook leiden tot SEEG-responsen op

diepte-elektroden ver weg van de stimulatieplaats (corticocorticale geëvoceerde potentialen; CCEP's), die effectieve connectiviteit vertegenwoordigen en kunnen helpen bij de lokalisatie van kritieke netwerk-knooppunten. We hebben eerder CCEP-connectiviteit beschreven tussen de aanvalszone en epileptische netwerk-knooppunten op afstand, gedefinieerd door ictale SPECT perfusie veranderingen, wat het netwerkconcept van epilepsie ondersteunt (Tousseyn et al., 2017).

### MRI-biomarkers

Geavanceerde MRI-technieken kunnen worden toegepast om specifieke weefseigenschappen zoals hersenperfusie of connectiviteit van hersennetwerken te kwantificeren. Deze eigenschappen kunnen aspecten van het epileptogene netwerk weerspiegelen, maar hun rol in RFTC-behandeling is nog grotendeels onbekend. Het combineren van deze MRI-technieken kan ons in staat stellen om kritieke epileptogene netwerk-knooppunten te identificeren.

### Pilot-studie

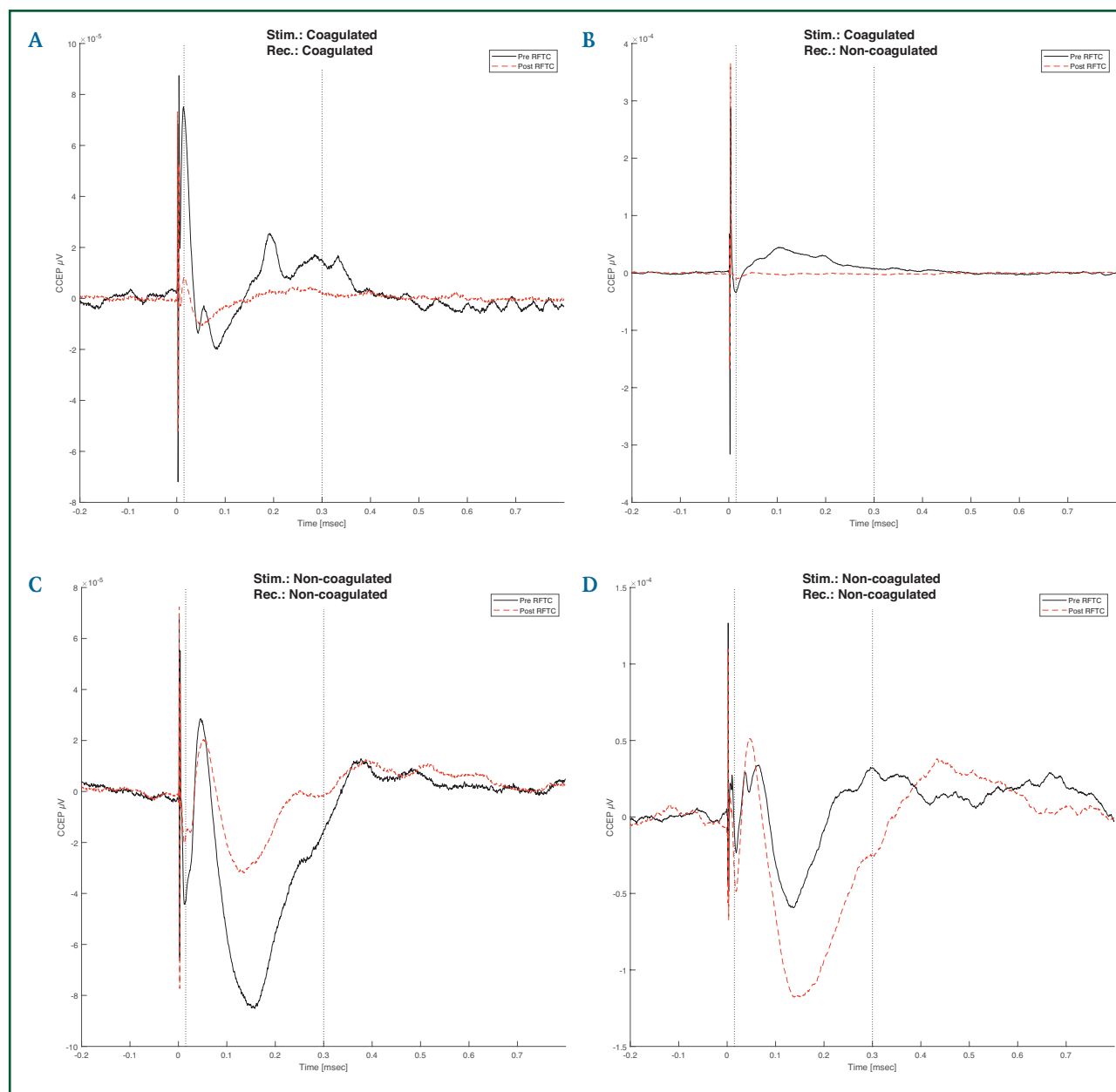
In een retrospectieve pilot-studie van negen patiënten met epilepsie die SEEG-geleide RFTC ondergingen, werden de CCEP-afgeleide connectiviteit tussen SEEG-gemonitorde hersenregio's vóór en na RFTC vergeleken (Slegers et al., 2021). RFTC beïnvloedde de connectiviteit tussen de geco-



aguleerde locatie en regio's op afstand. RFTC beïnvloedde ook de connectiviteit tussen niet-gecoaguleerde hersengebieden die zich op afstand van de RFTC-laesie(s) bevonden, waarbij zowel afnames als toenames in CCEP-amplitude werden waargenomen na RFTC (figuur 2). Dergelijke significante veranderingen in CCEP's tussen hersengebieden op afstand van de gecoaguleerde zone werden in 23% van de metingen aangetoond, wat wijst op een effect van lokale RFTC op hersennetwerkverbindingen op afstand. De mate van deze CCEP-veranderingen buiten de gecoaguleerde hersenregio's was significant gecorreleerd met aanvals-

vrijheid ( $p=0.040$ ) in deze kleine groep patiënten (ongepubliceerde gegevens).

De hier beschreven bevindingen geven inzicht in de invloed van focale RFTC op de connectiviteit van hersennetwerken. Grootschalige veranderingen in deze elektrofysiologische netwerk-biomarkers zijn gerelateerd aan RFTC-uitkomsten. Prospectief onderzoek is nodig om deze netwerkverstoringen verder te onderzoeken en te relateren aan therapeutische resultaten.



Figuur 2. Enkele voorbeelden uit de pilot-studie, met zichtbare veranderingen in cortico-corticale geëvoeerde potentialen (CCEP's) binnen en buiten de gecoaguleerde hersengebieden na een RFTC procedure. De figuur illustreert de gemiddelde CCEP's voorafgaand aan (zwarte doorgetrokken lijn) en na (rode gestippelde lijn) RFTC. Er zijn statistisch significante afnames in CCEP's (A) na RFTC van het gestimuleerde en registrerende contactpaar, (B) na RFTC van enkel het gestimuleerde contactpaar, (C) na RFTC buiten het gestimuleerde en registrerende contactpaar maar ook significante toenames in CCEP's (D) na RFTC buiten het gestimuleerde en registrerende contactpaar. Gestippelde verticale lijnen geven het post-stimulatie interval van 15 tot 300 ms aan. (Stim.: gestimuleerde contactpaar, Rec.: registrerende contactpaar). [Aangepast uit Slegers et al. 2021.]



## Conclusie

De CONTACT-studie beoogt het vergroten van de kennis over de mechanismen van epileptogene netwerken en factoren die van invloed zijn op de therapeutische werkzaamheid en neuro(psycho)logische uitkomsten van RFTC gericht op het epileptogene netwerk. Dit zal uiteindelijk kunnen leiden tot verbeterde stratificatie van RFTC-kandidaten, verbeterde gedeelde besluitvorming met de patiënt en verbeterde zorg voor de patiënt met epilepsie. We verwachten dat de resultaten zullen leiden tot een toegenomen kennis van hersennetwerken die relevant zal zijn voor de behandeling van epilepsie in het algemeen.

## Referenties

- Bourdillon P, Isnard J, Catenoix H, et al. (2017) Stereo electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC) in drug-resistant focal epilepsy: results from a 10-year experience. *Epilepsia*. 58:85-93.
- Bourdillon P, Cucherat M, Isnard J, et al. (2018) Stereo-electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation in patients with focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 59:2296-2304.
- Bourdillon P, Rheims S, Catenoix H, et al. (2020) Surgical techniques: Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency-thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC). *Seizure*. 77:64-68.
- Colon A, Wagner L, Tousseyn S, et al. (2021) Ervaringen met stereo-EEG radiofrequente thermocoagulatie. *Epilepsie Periodiek voor Professionals*. 1:5. Available from: <https://www.openjournals.nl/epilepsie/article/view/11039>.
- Contento M, Pizzo F, López-VJ, et al. (2021) Changes in epileptogenicity biomarkers after stereotactic thermocoagulation. *Epilepsia*. 62:2048-2059.
- Dimova P, de Palma L, Job-Chapron AS, et al. (2017) Radiofrequency thermocoagulation of the seizure-onset zone during stereoelectroencephalography. *Epilepsia*. 58(3):381-392.
- Guénot M, Isnard J, Ryvlin P, et al. (2004) SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia*. 45:1368-1374.
- Krámská L, Vojtěch Z, Lukavský J, et al. (2017) Five-year neuropsychological outcome after stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for mesial temporal lobe epilepsy: longitudinal study. *Stereotact Funct Neurosurg*. 95:149-157.
- Schijns O, Tousseyn S, Rijkers K, et al. (2021) Minimale invasieve behandeling van epilepsie. *Epilepsie Periodiek voor Professionals*. 1:3. Available from: <https://epilepsiejournal.nl/article/view/11031>.
- Slegers RJ, Van Hoof R, Gasztych K, et al. (2021) Stereo-Electroencephalography-Guided Radiofrequency Thermocoagulation Affects Brain Network Connectivity In Epilepsy Patients. Abstract at American Epilepsy Society (AES) Meeting. Available from: <https://cms.aesnet.org/abstractslisting/stereo-electroencephalography-guided-radiofrequency-thermocoagulation-affects-brain-network-connectivity-in-epilepsy-patients>.
- Tousseyn S, Dupont P, Goffin K, et al. (2015) Correspondence between large-scale ictal and interictal epileptic networks revealed by single photon emission computed tomography (SPECT) and electroencephalography (EEG)-functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Epilepsia*. 56:382-392.
- Tousseyn S, Krishnan B, Wang ZI, et al. (2017) Connectivity in ictal single photon emission computed tomography perfusion: A cortico-cortical evoked potential study. *Brain*. 140:1872-1884.
- Tousseyn S, Kreiter D, van Hoof R, et al. (2020) Concordance between stimulation-induced and spontaneous epileptic seizures and their association with clinical outcome using signal analysis in stereo-electroencephalography. Abstract at American Epilepsy Society (AES) Meeting. Available from: <https://cms.aesnet.org/abstractslisting/concordance-between-stimulation-induced-and-spontaneous-epileptic-seizures-and-their-association-with-clinical-outcome-using-signal-analysis-in-stereo-electroencephalography>.
- Van der Loo LE, Schijns OEMG, Hoogland G, et al. (2017) Methodology, outcome, safety and in vivo accuracy in traditional frame-based stereoelectroencephalography. *Acta Neurochir (Wien)*. 159:1733-1746.

- 2 De CONTACT (Effecten van radiofrequente thermoCOagulatie op hersenNeTwerk ACTiviteit)-studie is, onder leiding van Simon Tousseyn, vanaf augustus 2023 van start gegaan in ACE Kempenhaeghe/ MUMC+ en de Universiteit Maastricht Research School for Mental Health and Neuroscience (MHeNs). Voor dit project wordt samengewerkt met onderzoekers van de Circuits and Systems groep van de Technische Universiteit Delft, de Signal Processing Systems groep van de Technische Universiteit Eindhoven en het Cleveland Clinic Epilepsy Center (Cleveland, Ohio, VS).

Het onderzoeksteam bestaat uit de volgende personen: Simon Tousseyn, Justyna Gula, Rutger Slegers, Raf van Hoof, Albert Colon, Olaf Schijns, Jaap Jansen, Borbala Hunyadi, M. Mischi, Marc Hendriks, S. van Kuijk, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Paul Hofman, B. Krishnan, Walter Backes, Guido Widman, Yasin Temel, mede namens de AWEC.

Het onderzoek wordt mede mogelijk gemaakt door een subsidie van EpilepsieNL (subsidienummer 23-08).



**Angelini  
Pharma**

**Uw nieuwe  
partner in  
de behandeling  
van epilepsie**

# Minimaal invasieve behandeling van epilepsie als alternatief voor operatie

**Wat is de mogelijkheid voor behandeling van medicatie-resistente focale epilepsie als succesvolle operatie geen optie is? Het project AIM@EPILEPSY is gehonoreerd om technologie te ontwikkelen ter bevordering van succesvolle minimaal invasieve behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor operatie. Er wordt door verschillende disciplines met ieder een eigen invalshoek gewerkt aan een zo groot mogelijke impact voor patiënten en hun omgeving.**



Er is dringend behoefte aan een minimaal invasieve maar toch curatieve behandeling van patiënten met een medicatie-resistente epilepsie die niet in aanmerking komen voor operatie of voor wie een eerdere operatie niet succesvol was. AIM@EPILEPSY is een project<sup>1</sup> waarin alle inspanningen gericht zijn op verbetering van dergelijke nu reeds beschikbare behandelingen. Voor de betreffende patiënten zou dat een verbetering van de levenskwaliteit betekenen, wat uiteindelijk zal leiden tot een aanzienlijke besparing op maatschappelijke kosten.

## AIM@EPILEPSY

In het kader van het Kennis- en Innovatie Convenant (KIC) 2020-2023 draagt NWO (Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek) bij aan het Nederlandse innovatiebeleid (<https://www.nwo.nl/en/impact-plan-approach>). AIM@EPILEPSY werd gehonoreerd in het kader van het thema 'sleuteltechnologieën voor minimaal-invasieve interventies'. Kernwaarde van KIC is dat wetenschap, bedrijven en maatschappelijke organisaties samenwerken met de focus op het bereiken van maatschappelijke en economische impact, de zogenaamde *Impact plan approach*. De impact, oftewel de invloed op langere termijn, zoals gedefinieerd in AIM@EPILEPSY, behelst:

- er komen meer patiënten in aanmerking voor een curatieve minimaal invasieve behandeling;
- met een beter resultaat van de behandeling en met minder complicaties;

- met als gevolg, betaalbare, hoogwaardige en toegankelijke zorg voor patiënten met medicatie-resistente epilepsie en verminderde druk op hun mantelzorgers.

De impact is het resultaat van een optimale planning en uitvoering van de minimaal invasieve behandeling, dankzij de ontwikkeling en toepassing van innovatieve analyses van de grote hoeveelheid gegevens die ter beschikking zijn van patiënten die een traject ingaan voor invasieve behandeling en de verbetering van de beeldvorming hiervan ten opzichte van de corticale anatomie van de patiënt.

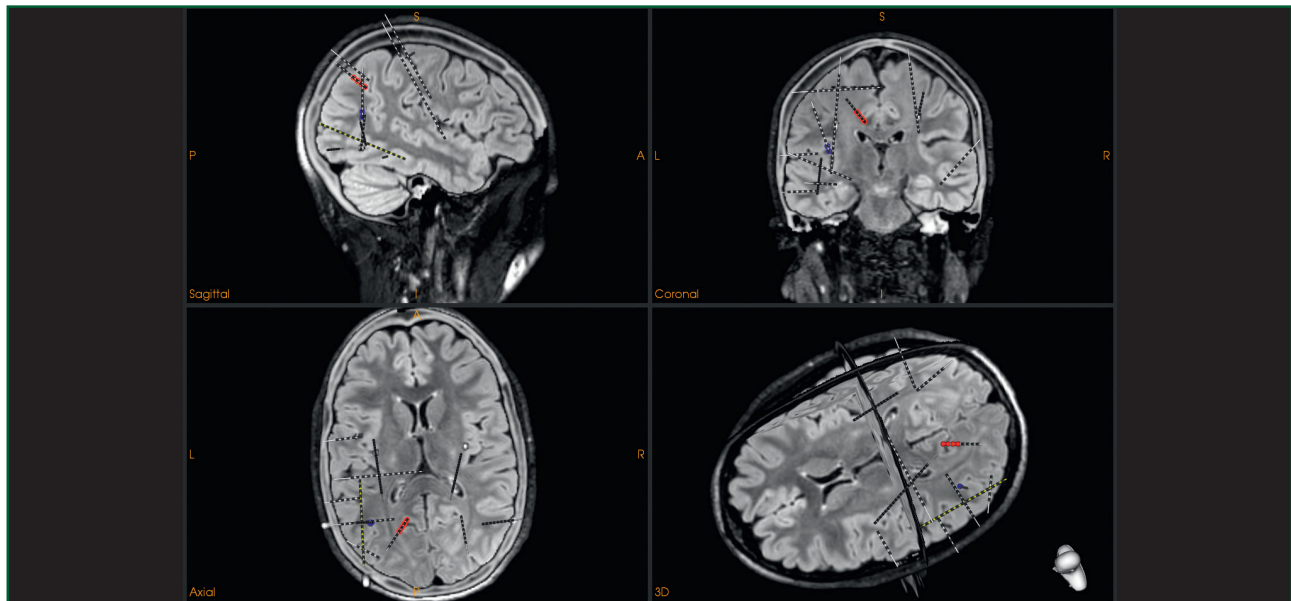
## Wat is er beschikbaar?

Ook nu kunnen patiënten voor wie operatie geen optie is behandeld worden, met bijvoorbeeld thermo-coagulatie in combinatie met diepte-elektroden EEG-onderzoek (stereo-EEG of SEEG)<sup>2</sup>. Er worden diepte-elektroden geplaatst in die gebieden waarvan op basis van anamnese en elektro-klinisch en beeldvormend onderzoek wordt aangenomen dat deze betrokken zijn bij de epilepsie van de patiënt. Nu gebeurt dat nog op basis van uiteenlopende bronnen die anatomische, metabole en elektrofysiologische informatie over de hersenen verschaffen. Er is inmiddels software beschikbaar die de informatie van de verschillende bronnen af kan beelden ten opzichte van de corticale anatomie van de patiënten (Ossenblok et al., 2021). Het blijft echter ingewikkeld om als behandelaar alle gegevens, inclusief klinische gegevens, in samenhang te beoordelen en op basis daarvan te bepalen welk gebied in de hersenen te behandelen.

## Wat wordt er ontwikkeld?

Minimaal invasieve behandeling van epilepsie vereist een

\* Consortium AIM@EPILEPSY: EpilepsieNL; Clinical Neuro-Science projects (projectmanagement); Maastricht Clinic; Academisch Centrum voor Epileptologie, Maastricht; Maastricht Universiteit/CAPHRI; TU Delft/Computer Graphics and Visualisation; Universiteit Maastricht/Maastricht UMC+ (Klinische Neurofysiologie en Neuro-chirurgie); Universiteit Maastricht/Clinical Data Science (projectleider).



Figuur 1. Diepte elektroden (zwarte cilindres zijn de contactpunten) met weergave van het resultaat van de visuele beoordeling van het stereo-EEG: in rood, de seizure onset zone, en in blauw seizure spread. [Depth Electrode Navigator Software, Clinical Neuro-Science projects, Amsterdam.]

precieze afbakening van epileptogeen hersenweefsel ten opzichte van gezonde cortex. De afweging betreft het zo goed en minimaal mogelijk ‘aanpakken’ van hersenweefsel, zodat aanvalsvrijheid ontstaat zonder dat er onnodig functieverlies is, bijvoorbeeld van spraak of motoriek, als gevolg van beschadiging van gezond hersenweefsel. Daarom worden in AIM@EPILEPSY procedures ontwikkeld die met behulp van artificiële intelligentie (AI) artsen kunnen ondersteunen bij het bepalen welk gebied in de hersenen het meest kansrijk is om na behandeling tot aanvalsvrijheid te leiden. Bijvoorbeeld bij behandeling met niet-invasieve stereotactische radiotherapie (SRT), dat is gericht op precisiebestraling van kleine doelvolumes, die verantwoordelijk zijn voor de epilepsie van de patiënt (Eekers et al., 2018). Hiervoor is afbakening van het te behandelen gebied bijna nog belangrijker dan bij plaatsing van diepte-elektroden. Recent is er een onderzoek gestart (PRECISION<sup>3</sup>) naar de behandeling met SRT van volwassen patiënten met refractaire focale epilepsie, die niet in aanmerking komen voor resectieve chirurgie. Er is een nauwe samenwerking tussen PRECISION en AIM@EPILEPSY.

Het diepte-elektroden EEG is een diagnostische techniek om de bron van de epilepsie op te sporen en om deze te onderscheiden van functionele gebieden. Aanvullend hieraan kan een therapeutische procedure worden uitgevoerd door met behulp van radiofrequente thermocoagulatie (RFTC) een laesie te produceren in de epileptogene zone. Met de huidige behandeling met behulp van RFTC wordt de bron van de epilepsie benaderd volgens het principe ‘pak alle contactpunten waarvoor bij visuele beoordeling afwijkende activiteit werd gerigestreerd aan’. Het 4D (dimensionaal)-platform dat in AIM@EPILEPSY wordt ontwikkeld brengt hier verandering in. Er wordt een platform ontwikkeld dat interactief het diepte-elektroden EEG registreert, analyseert en het resultaat visualiseert ten opzichte van de corticale anatomie van de patiënt. Dit resultaat kan leidend zijn bij de uitgebreidheid van de coagulatie (het aantal leasies dat wordt aangebracht door RFTC) en zorgt voor een patient-specifieke behandeling. Bovendien zal netwerkanalyse worden uitgevoerd om pathologische interacties van hersenactiviteit te reconstrueren in relatie tot de bron van de epilepsie (Tousseyn et al., 2017), dit in

1 Het project AIM@EPILEPSY (AI-assisted 4D cortical assessment for Minimally invasive treatment of EPILEPSY) met projectnummer KICH1.ST03.21.016 maakt onderdeel uit van het onderzoeksprogramma KIC - MISSIE 2021 dat (mede) gefinancierd wordt door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

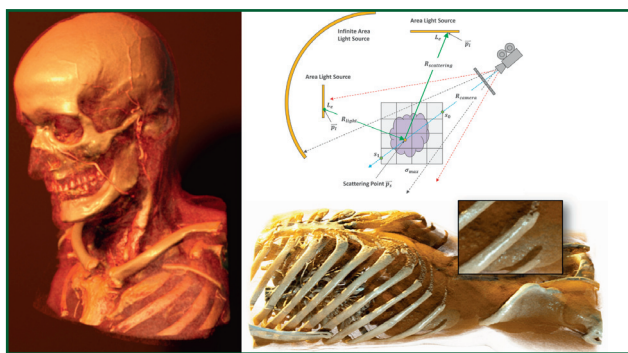


2 Informatie over SEEG guided RFTC bij patiënten met refractaire epilepsie kunt u elders in dit nummer vinden (pagina 21-26).

3 Informatie over het PRECISION project kunt u elders in dit nummer vinden (pagina 18-21).

4 Informatie over de CONTACT-studie (Effecten van radiofrequente thermoCOagulatie op hersenNeTwerk ACTiviteit bij epilepsie patiënten) kunt u elders in dit nummer vinden (pagina 21-26).

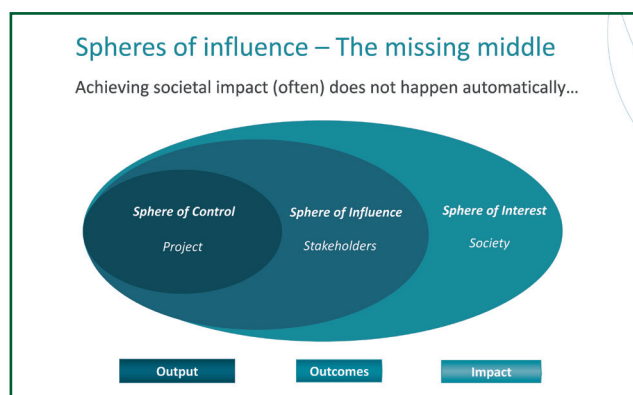




Figuur 2. Het accuraat simuleren van interacties tussen licht en materie bij een volumetrische weergave (rendering) creëert een meer realistisch beeld, waarbij schaduwen en reflecties de perceptie van afstand en diepte verbeteren. [Uit (Kroes et al., 2013)]

samenwerking met de reeds lopende CONTACT-studie<sup>4</sup>, waarin factoren die van invloed zijn op de therapeutische werkzaamheid en neuro(psycho)logische uitkomsten van RFTC worden onderzocht. Dankzij het 4D-platform wordt meteen het effect van RFTC op het epileptische netwerk in beeld gebracht en kan de strategie voor RFTC hierop worden afgestemd.

Het is nu al mogelijk om diepte-elektroden te visualiseren ten opzichte van de corticale anatomie (Meesters et al., 2015). De bevindingen als resultaat van visuele beoordeling van het stereo-EEG kunnen kleur-gecodeerd weergegeven worden op de betreffende elektroden (figuur 1). Echter, het interactief registreren, analyseren en visualiseren van stereo-EEG ten opzichte van de corticale anatomie vereist een supersnelle en accurate processing van de functionele en anatomische data. Om dat te bereiken wordt in AIM@EPILEPSY een geheel nieuwe aanpak voor beeldvorming geïmplementeerd (Kroes et al., 2013). Door een veel snellere reconstructie (rendering) van het hoofd en het brein kunnen functionele data interactief worden gevisualiseerd. En, niet onbelangrijk bij diepte-elektroden onderzoek,



Figuur 3. De 'Impact Plan Benadering' bestaat uit een geïntegreerde strategie waarin productieve interacties worden bevorderd door het gebruik van een Theory of Change en Impact Pathways (<https://www.nwo.nl/impact-plan-benadering>).

weergegeven worden in een 3D-context waarbij er een directer en holistischer beeld is van de functionele en epileptogene gebieden (figuur 2).

### De uitdaging

De data zijn de uitdaging. Het trainen van algoritmen voor voorspelling van een epileptogeniciteit van hersenweefsel kan alleen maar door het analyseren van grote hoeveelheden van gegevens van reeds behandelde patiënten. Hiervoor moeten klinische, functionele en beeldvormende data bij elkaar gebracht worden in AI-modellen en gerelateerd worden aan het succes van de behandeling. Het uiteindelijke doel is om het resultaat toe te passen als ondersteuning van de behandelaar bij het opsporen van de bron van de epilepsie van de patiënt als basis voor behandeling.

Een forse uitdaging is ook het voorspellen en realiseren van maatschappelijke en economische impact. In de zogenaamde *Impact plan approach* van NWO worden drie verschillende domeinen onderscheiden (figuur 3). De project partners werken samen met de belanghebbenden (stakeholders) aan het realiseren van de resultaten, zoals hiervoor beschreven. De impact speelt zich af in de toekomst. Het is aan de bij het AIM@EPILEPSY betrokken professionals op het gebied van *Health Technology Assessment* om aan te tonen dat dankzij de ontwikkeling van het op AI-gebaseerde 4D-visualisatie platform betaalbare, hoogwaardige en toegankelijke zorg voor patiënten die niet in aanmerking komen voor operatie in het verschiet ligt.

### Conclusie

De hier beschreven ontwikkelingen vormen de bouwstenen van het werk dat zal worden uitgevoerd om de technologie te ontwikkelen tot een punt waarop deze klaar is om klinisch gevalideerd te worden bij patiënten. Het betreft de ontwikkeling van modellen voor toepassing van AI voor afbakening van epileptogene hersenweefsel ten opzichte van eloquente cortex. De ontwikkeling van een 4D-visualisatie platform dat een interactieve patiënt-specifieke behandeling met behulp van RFTC mogelijk maakt. De kracht van AIM@EPILEPSY bij deze innovatieve ontwikkelingen en het realiseren van de impact hiervan schuilt in de samenwerking van verschillende - technisch/fysische, medische en sociaal wetenschappelijke – disciplines, met maatschappelijke organisaties en vertegenwoordigers van patiënten.

Er is dringend behoefte aan een curatieve behandeling voor patiënten die nu niet in aanmerking komen voor (her) operatie. AIM@EPILEPSY richt zich daarom op deze patiëntengroep. Het is echter evident dat alle patiënten met de behoefte aan behandeling van hun focale epilepsie baat zullen hebben bij interventie met behulp van het op AI-gebaseerde 4D-visualisatie platform.

## Referenties

- Eekers DB, In 't Ven L, Roelofs E, et al. (2018) The EPTN consensus-based atlas for CT- and MR-based contouring in neuro-oncology. *Radiother Oncol.* 128(1):37-43. Doi: 10.1016/j.radonc.2017.12.013.
- Kroes T, Post FH, Botha CP. (2013) Correction: Exposure Render: An Interactive Photo-Realistic Volume Rendering Framework. *PLOS ONE* 8(4): 10.1371. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038586>
- Meesters S, Ossenblok P, Colon A, et al. (2015) Automated identification of intracranial depth electrodes in computed tomography data. In *Biomedical Imaging (ISBI)*, 2015 IEEE 12<sup>th</sup> International Symposium on, pp 976-979.
- Ossenblok, P., Meesters, S., van Hoof, R. et al. (2021) Image Fusion to Guide Decision-Making Towards Minimally Invasive Epilepsy Treatment. In: Rojas, I., Castillo-Secilla, D., Herrera, L.J., Pomares, H. (eds) *Bioengineering and Biomedical Signal and Image Processing. BIOMESIP 2021. Lecture Notes in Computer Science()*, vol 12940. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-88163-4\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-030-88163-4_19)
- Tousseyn S, Krishnan B, Wang ZI. (2017) Connectivity in ictal single photon emission computed tomography perfusion: a cortico-cortical evoked potential study. 140(7):1872-1884. doi: 10.1093/brain/awx123.

Door\*: Louis Wagner<sup>1,2</sup> (wagnerl@kempenhaeghe.nl), Simon Tousseyn<sup>1,2,5</sup>, Danny Hillkman<sup>3</sup>, Ilse van Straaten<sup>1,4</sup>, Olaf Schijns<sup>2,5</sup>, Albert Colon<sup>1,2,6</sup>.

- 1 Neurologie/Klinische neurofysiologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe, Heeze;
- 2 Neurochirurgie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Maastricht UMC+, Maastricht
- 3 Klinische neurofysiologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Maastricht UMC+, Maastricht
- 4 Neurologie/Klinische neurofysiologie, Amsterdam Universitair Medisch Centrum
- 5 School for Mental Health and Neuroscience (MHeNS), Universiteit Maastricht, Maastricht
- 6 Epileptologie, Centre Hospitalier Universitaire Martinique, Fort-de-France.

\* Namens de Werkgroep Epilepsiechirurgie (AWEC<sup>1</sup>), Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, Heeze/Maastricht.

# Gerichte behandeling van medicatie-resistente insulaire epilepsie

Insulaire epilepsie wordt vaak gezien als imitator van andere focale vormen van epilepsie zoals temporaalkwab-, pariëtaalkwab- of frontaalkwabepilepsie. Indien er een goede klinische hypothese bestaat, kan er gericht prechirurgische diagnostiek plaatsvinden, inclusief intracranieel onderzoek middels stereo-EEG. In deze bijdrage wordt een voorstel gedaan voor een beslisboom, als ondersteuning bij de keuze voor de meest aangewezen minimaal invasieve behandeling van een individuele patiënt met insulaire epilepsie.

In twee eerdere bijdragen over insulaire epilepsie werd, uitgaande van twee casussen, de klinische semiologie, passend bij insulaire epilepsie, beschreven en werd deze gerelateerd aan de anatomische gebieden van de insula

(Wagner & Colon, 2023). Vervolgens werd ingegaan op de prechirurgische diagnostiek en de chirurgische behandeling bij deze patiënten (Wagner et al., 2023). In deze bijdrage wordt dieper ingegaan op de verschillende prechirurgi-

- 1 Met dank aan de ACE Werkgroep Epilepsiechirurgie (AWEC): Gwendolyn de Bruyn, Albert Colon, Mieke Daamen, Jim Dings, Marc Hendriks, Lynn Hendriks, Danny Hillkman, Christianne Hoeberts, Paul Hofman, Carly Jansen, Lotte de Jong, Sylvia Klinkenberg, Vivianne van Kranen – Mastenbroek, Pieter Kubben, Jeske Nelissen, Walter Palm, Jochem van der Pol, Rob Rouhl, Kim Rijkers, Olaf Schijns, Ruby Soekhoe, Ilse van Straaten, Simon Tousseyn, Mariëtte Vlooswijk, Ietke Vos, Louis Wagner en Dorien Weckhuysen.

sche onderzoeken en de behandelingen die we toepassen bij patiënten met een insulaire epilepsie.

### Prechirurgische diagnostiek

In de eerste fase (fase 1) van het prechirurgische traject wordt er een MRI-onderzoek gedaan en een EEG-Video monitoring onderzoek. Bij de meeste patiënten met een insulaire epilepsie laat een conventionele MRI geen afwijkingen zien (Jobst et al., 2019). Omdat bij een gedeelte van de geopereerde insulaire patiënten het weefsel een focale corticale dysplasie toont (Kerezoudis et al., 2022), moeten we op zoek gaan naar discrete afwijkingen op de MRI, zoals vervaging van de grijs-witte stof overgang of een verandering van dikte van de insulaire cortex. Naast de standaard 3 Tesla MRI volgens epilepsie protocol (waaronder 3D-T1 en 3D-FLAIR), beoordeeld door een ervaren in epilepsie gespecialiseerde neuroradioloog, is het zinvol gebruik te maken van postprocessing technieken, zoals *voxel-based morphometry* (MAP-18) (Widman, 2022) en eventueel een ultrahoge veldsterkte MRI (7 Tesla) (van Lanen et al., 2021).

Het oppervlakte-EEG kan bij patiënten met insulaire epilepsie zowel een regionale lokalisatie als een meer diffuse gelateraliseerde verdeling vertonen, waarbij de lateralisatie niet altijd even duidelijk is.

Er bestaat geen specifiek ‘insulair patroon’. Soms vertoont het EEG geen interictale epileptiforme activiteit. Als er echter een vrij diffuse verdeling van epileptiforme activiteit is op de perisylvische elektroden (frontotemporale, laag centraal), moeten we bedacht zijn op een insulaire epilepsie. Wanneer er daarbij vooral frontale ontladingen zijn, is de kans op een anterieur insulair focus wat groter dan op een posterieur insulair focus (Pana et al., 2022).

Het EEG vertoont bij insulaire auraverschijnselen meestal geen veranderingen. En bij 7% van de grotere aanvallen vanuit de insulaire cortex worden in het EEG geen ictale veranderingen gezien of alleen spier- en bewegingsartefacten (Pana et al., 2022). Snelle activiteit met lage amplitude (LAFA: *low-amplitude fast activity*), ritmische pieken, bursts van polypieken, en ritmische alfa/thetagolven zijn de meest voorkomende patronen die optreden bij aanvallen vanuit de insula. Net als het interictale beeld kunnen deze ictale ontladingen diffuus en niet lokaliserend zijn, of (in 20%) vertonen deze min of meer gelateraliseerde veranderingen in de temporale regio. LAFA en ritmische pieken komen wat vaker voor bij een anterieur, ritmische alfa/thetagolven wat vaker bij een posterieur insulair focus (Pana et al., 2022).

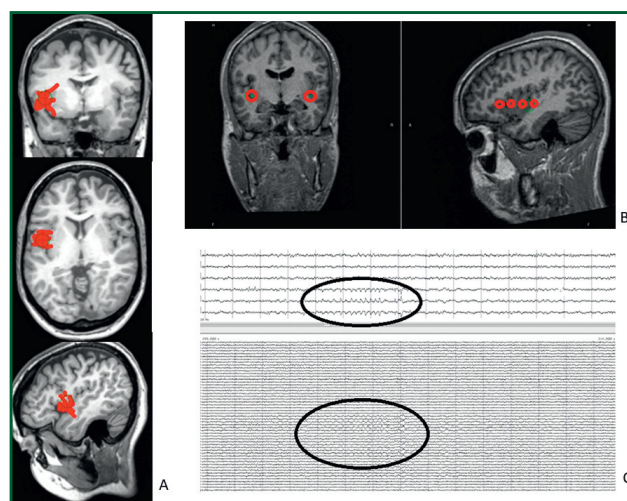
### Vervolgonderzoeken

Indien er een sterke verdenking is op een insulair focus bij een MRI-negatieve patiënt, is het gebruikelijk om uitgebreid vervolgonderzoek (fase 2) te verrichten. Dit ter

voorbereiding op invasief EEG-onderzoek (fase 3). Er wordt, meestal, een Positron Emmission Tomography (PET)-scan en een Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-scan gemaakt en er wordt een EEG-getriggerde Functionele MRI (EEG-fMRI)- en een Magneto-Encephalogram (MEG)-onderzoek gedaan.

De literatuur over PET-afwijkingen bij insulaire epilepsie is beperkt. In een recente publicatie (Chassoux&Soucy, 2022) wordt een patroon beschreven dat vaker voorkomt bij insulaire epilepsie. De PET-scan toont een uitgebreide zone van hypometabolisme, waaronder de insula zelf, maar ook de *supplementary motor area* (SMA) en de *midcingulaire cortex*, suggererend dat dit hypometabolisme een representatie is van het epileptogene netwerk. Eenzelfde patroon kan ook waargenomen worden bij epilepsie vanuit de mesiale temporaalkwab, maar heeft hier geen prognostische waarde in geval van een eventuele resectie van de temporaalkwab.

De SPECT-scan heeft een lage spatiële resolutie. Hierdoor hangt de slagingskans van een succesvol onderzoek bij insulo-operculaire epilepsie onder meer af van het zo vroeg mogelijk na het begin van de aanval injecteren van de tracer. Vanwege snelle verbindingen tussen beide insulaire cortices, maar ook tussen insula en andere corticale regio's, zoals cingulaire cortex en de mesiale temporaalkwab, is de kans groot dat meerdere gebieden ictale hyperperfusie vertonen. (Sala-Padro et al., 2019). Bilaterale of zelfs overwegend contralaterale insulaire hyperperfusie is mogelijk bij dit type epilepsie. Ictale SPECT moet daarom geïnterpreteerd worden met dit hersennetwerk-perspectief in



Figuur 1. MEG bij een insulair focus. A: dipoolbronnen (in rood) van een reeks van tien epileptische pieken. B: geplaatste virtuele sensoren in de insula (rode cirkels). C: het berekende signaal met epileptiforme afwijkingen ter plaatse van de virtuele sensoren (zwart omlijnd) in de insula (onder) en weergegeven voor een selectie (boven).



gedachten (Tousseyn et al., 2017). De belangrijkste rol van SPECT bij insulaire epilepsie is de voorbereiding op intracranieel EEG-onderzoek met het oog op het verfijnen van de implantatiestrategie door het bemonsteren van het patiënt-specifieke netwerk met diepte-elektroden.

EEG-fMRI-activaties zijn veelal wijdverspreid in een epileptiform netwerk (van Houdt et al., 2013), vergelijkbaar met een ictale SPECT-hyperperfusie (Tousseyn et al., 2015). Er is weinig bekend in de literatuur over de waarde van EEG-fMRI bij insulaire epilepsie, wat doet vermoeden dat de sensitiviteit van dit onderzoek laag is bij dit type epilepsie. Een noodzakelijke voorwaarde voor EEG-fMRI is namelijk het kunnen detecteren van interictale epileptiforme activiteit in het oppervlakte EEG, wat door de diepe ligging van de insula niet steeds mogelijk is, tenzij deze activiteit projecteert naar bredere corticale gebieden (Pouliot et al., 2014).

MEG is een zeer geschikt aanvullend onderzoek voor het plannen van een invasief EEG. Van een groot aantal, zowel oppervlakkige als dieper gelegen, locaties in de hersenen kan het aandeel aan het signaal worden bekend, zoals dat door de MEG sensoren buiten het hoofd wordt geregistreerd. Hiervoor zijn modellen ontwikkeld, zoals het dipoolmodel. Met dit model kan een bron (een dipoolbron) van interictale ontladingen worden berekend (figuur 1A), die een indicatie vormt voor de locatie van het focus. Ook kan de MEG-activiteit, die op basis van de buiten op het hoofd gemeten MEG-signalen, per voxel (een spatiaal gedefinieerd gebiedje in de hersenen) is berekend worden gebruikt om de gehele tijdreeks weer te geven voor de zogenaamde virtuele sensoren (Hillebrand et al., 2016). De berekende tijdreeksen ter plaatse van de virtuele sensoren in de insula (figuur 1B) kunnen worden beoordeeld op de aanwezigheid van interictale activiteit (figuur 1C).

Bij het lokaliseren van bronnen op basis van modellen is het onvermijdelijk dat hier aannames aan ten grondslag liggen die het resultaat beïnvloeden. Daarom wordt in de praktijk het resultaat van het MEG-onderzoek in samenhang met de overige bevindingen beoordeeld. De ervaring leert echter dat zowel dipoolbronnen als de tijdreeksen ter plaatse van de virtuele sensoren correleren met SEEG-activiteit op die lokaties (Juárez-Martinez et al. 2018; Feys et al., 2023). Bovendien neemt de kans op het detecteren van een insulair focus toe als het resultaat van een MEG-onderzoek en een *voxel-based morphometry* (VBM)-onderzoek concordant is (Heers et al., 2012).

### Invasieve diagnostiek

Aansluitend op het vervolgonderzoek kan besloten worden om een invasief EEG-onderzoek (fase 3) te doen. Aangezien de insulaire cortex diep gelegen is, is EEG-diagnostiek

met subdurale elektroden minder zinvol. De insula is bij uitstek een geschikt target voor een stereo-EEG (SEEG)-onderzoek met intraparenchymateuze diepte-elektroden. Indien de verdenking hoog is op een insulaire epilepsie, is het verstandig om een combinatie van elektroden in de lengte van een gyrus (oblique benadering) en elektroden vanuit de laterale cortex dwars (orthogonale benadering) op de gyrus te plaatsen. Dit om de relatie met de overliggende cortex (operculum) beter te kunnen begrijpen en de kans op een *sampling error* door deviatie te verkleinen. Vanuit klinisch oogpunt en in combinatie met fase 1 en fase 2 diagnostiek kan er een inschatting gemaakt worden van het gedeelte van de insulaire cortex dat waarschijnlijk betrokken is bij het begin van de aanvallen, waardoor het aantal insulaire elektroden beperkt kan worden. Indien de lateralisatie en lokalisatie binnen de insula niet goed zijn te bepalen, behoort een aantal van zes tot acht insulaire elektroden per zijde tot de mogelijkheden (Ryvlin & Picard, 2017).

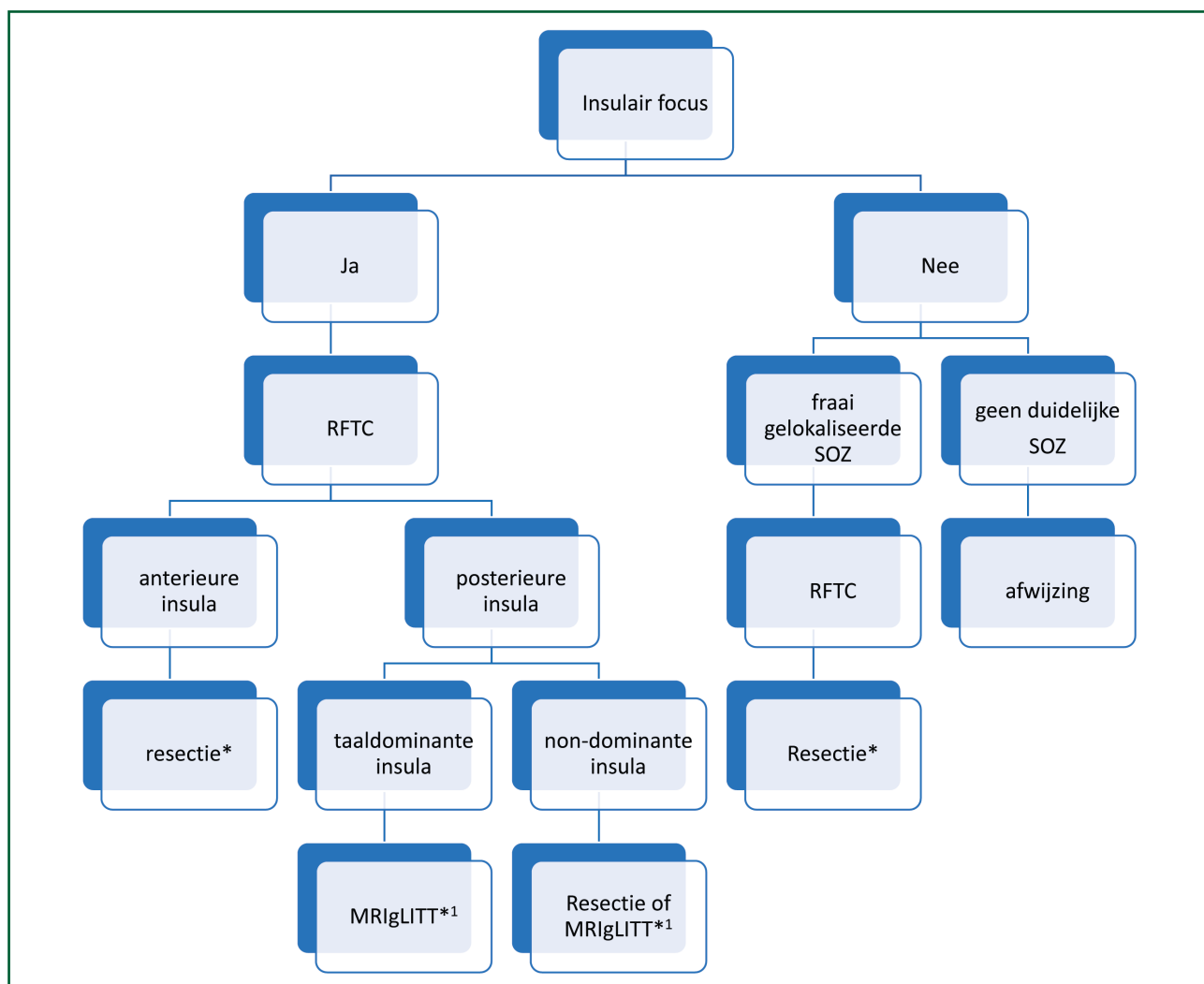
In het algemeen is het interictale en ictale patroon van het SEEG niet specifiek. Er komen zowel geïsoleerde insulaire ontladingen voor met verschillende grafo-elementen, als ook simultane ontladingen in gebieden die in verbinding staan met de insulaire cortex. De verschillen zijn eerder gerelateerd aan de onderliggende pathologie. Indien dit bijvoorbeeld een focale corticale dysplasie is, vertoont het SEEG een interictaal continu piekpatroon en ictaal LAFA. Verder vertoont het ictale patroon wat vaker ritmische piek/peiegolfactiviteit in de insula (Minotti et al., 2022).

Elektrostimulatie van de insula tijdens het SEEG-onderzoek geeft, mede vanwege de vele verschijnselen als gevolg van stimulatie, aanwijzingen over de mogelijke epileptogene zone (EZ). Door elektrostimulatie kan de connectiviteit tussen insulaire regio's en andere corticale gebieden in beeld gebracht worden. Een punt van aandacht bij SEEG-onderzoek van de insula is de beperkte sampling, zelfs als er acht insulaire elektroden geplaatst worden. Wegens de snelle verbindingen tussen de insulaire gyri onderling, maar ook tussen de bilaterale insulaire cortices en tussen insula en andere gebieden, kan de *seizure onset zone* (SOZ) foutief gelokaliseerd worden of wordt er een uitgebreid netwerk waargenomen zonder lokalisatie van de SOZ. Dit alles vermindert de kans op een geslaagde behandeling. Echter, belangrijk blijft de correlatie van de bevindingen met de ictale semiologie van de betreffende patiënt.

### Chirurgische behandeling

Tot enkele jaren geleden was de enige behandeling die bij een aantoonbare EZ in de insula werd toegepast een resectie. Factoren die afgewogen dienen te worden om te bepalen welke behandeling de voorkeur heeft (naast de





Figuur 2. Behandelvoorstel na een SEEG-onderzoek. [RFTC: radiofrequente thermocoagulatie. SOZ: seizure onset zone. MRIGLITT: MRI-geleide laser interstitiele thermale therapie.]

\* indien RFTC slechts tijdelijk effect heeft opgeleverd;

1 indien voorhanden, anders toch resectie overwegen.

beschikbaarheid van een specifieke behandeling) zijn succeskans (kans op aanvalsvrijheid) tegenover de kans op neurologische complicaties. De chirurgische benadering van de insula kan via het openen van de Sylvische fissuur (transsylvisch) dan wel subpiaal en via de (partiële)resectie van de laterale cortex (transoperculaire) plaatsvinden. Bij beide ingrepen is er een risico op vasculaire schade aangezien het perisylvisch gebied zeer vaatrijk is (onder andere bevat het de vertakkingen van de arteria cerebri media) (Finet et al., 2015). Een resectie van het operculum aan de taal-dominante hemisfeer kan plaatsvinden via een zogenaamde Penfield-procedure waarbij de patiënt wakker is en de taal getest wordt. Sommige centra kiezen ervoor om daarnaast een bewaking van de pyramidebaan uit te voeren middels *motor-evoked potentials* (MEP-monitoring) op het moment dat de taaltesten klaar zijn en de patiënt weer onder narcose gebracht kan worden.

Een insulaire resectie heeft een grote kans op succes. In de

literatuur worden kansen van 60-80% op aanvalsvrijheid genoemd (Feys et al., 2023). Het succespercentage zal, naast het nauwkeurig demarceren van de epileptogene zone, onder andere afhankelijk zijn van de uitgebreidheid van de resectie. De auteurs van case-serie beschrijvingen van insulaire chirurgie geven aan dat de EZ bij de meeste patiënten uitgebreider is dan alleen de insula zelf. Derhalve vindt er frequent ook een (partiële) resectie plaats van het temporale, frontale of pariëtale operculum (Bouthillier et al., 2022). Hierdoor wordt ook het risico op complicaties bepaald. Bij patiënten met blijvende aanvalsvrijheid werden significant meer permanente neurologische uitvalsverschijnselen gezien dan bij patiënten met recidief aanvallen (Obaid et al., 2023). Postoperatieve neurologische uitval treedt regelmatig (76%) op door een veelvoud van oorzaken, zoals oedeem of ischemie (bij > 50% van de geopereerde patiënten zichtbaar op postoperatieve MRI beelden) in eloquente gebieden door manipulatie en/of locale vaso-spasmen. (Bouthillier et al., 2022). Bij de meeste patiënten

betreft het tijdelijke neurologische uitvalsverschijnselen. Permanente neurologische uitval wordt in 5-10% van de insulaire operaties gerapporteerd, voornamelijk motorische uitval of taalstoornissen (wanneer het de taaldominante hersenhelft betreft).

### Minder invasieve behandelingen

De rationale van minder invasieve behandelingen is het reduceren van het risico op complicaties met behoud van de kans op een curatieve behandeling. Er zijn een viertal behandelingen voor epilepsie die als non- of minimaal invasief te classificeren zijn. Van langst bestaand tot meest recent zijn dit: stereotactische radiotherapie (1995), radiofrequente thermocoagulatie (RFTC) onder geleide van een stereo-EEG (2004), MRI-geleide laser interstitiële thermale therapie (MRIGLITT) (2012) en MRI-geleide gefocuseerde echo behandeling (MRIGFocussedUltrasound; MRIGFUS) (2013). (Schijns et al., 2021).

Stereotactische radiotherapie (SRT) wordt nu pas, in vergelijking met andere landen, in Nederland geïntroduceerd in PRECISION (zie de bijdrage hierover in dit nummer van 'Epilepsie'). Een recent gestart project AIM@EPILEPSY (lees hierover in dit nummer van 'Epilepsie') combineert de verbetering van de technologie voor gerichte behandeling van zowel SRT als Radiofrequente Thermocoagulatie (RFTC) in combinatie met SEEG. De laatste behandeling wordt al vanaf 2016 gedaan in het Academisch Centrum voor Epileptologie, voornamelijk bij patiënten met periventriculaire nodulaire heterotopieën. Vanwege de goede ervaringen bij deze patiëntengroep werd eind 2018 de indicatie uitgebreid naar andere groepen, waaronder MRI-negatieve patiënten met een goed omschreven epileptogene zone (Colon et al., 2021). De behandeling van insulaire epilepsie met RFTC heeft veel minder neurologische complicaties tot gevolg in vergelijking met resectieve chirurgie, zelfs bij uitgebreide leasies (Mullatti et al., 2019). Daartegenover staat dat het succespercentage lager ligt dan bij resectie (succes gemiddeld circa 30%) (Obaid et al., 2023). Positief is dat een tijdelijk effect van RFTC een prognostische factor kan zijn voor een vervolghandeling door middel van resectie.

MRI-geleide laser interstitiële thermale therapie (MRIGLITT) is minder invasief dan een resectie, maar invasiever dan RFTC. De kans op succes is hiermee in verhouding. Echter, het zijn vaak elkaar aanvullende behandelingen in plaats van concurrerende behandelingen die tot succes leiden. Bovendien is er een beperkte post-behandeling follow-up na MRIGLITT in vergelijking met resectieve chirurgie.

In figuur 2 is een voorstel weergegeven, dat werd opgesteld op basis van expert opinion van de AWEC, voor de behandeling van een insulair focus.

### Conclusie

Bij een sterke klinisch verdenking op een insulaire epilepsie is vaak uitgebreide prechirurgische diagnostiek nodig, vooral als de MRI geen duidelijk zichtbare afwijkingen vertoont (MRI-negatief).

Stereo-EEG speelt hier een voorname rol in. De onderzoeken die gedaan worden in de eerste fase (fase 1) van de prechirurgische diagnostiek en sommige vervolgonderzoeken (fase 2), waarin MEG het meest effectief lijkt te zijn, zijn belangrijk voor de uiteindelijke implantatiestrategie. Vaak kan na de SEEG-diagnostiek een behandeling met radiofrequente thermocoagulatie plaatsvinden, welke een relatief veilige behandeling is. De keuze van een eventuele vervolghandeling hangt af van verschillende factoren. De beslisboom (zie figuur 2) kan hierbij een leidraad zijn.

### Referenties

- Bouthillier A, Chabardes S, Cossu M, et al. (2022) Insular epilepsy surgery: surgical techniques and experience of various centers. *Insular epilepsies*, chapter 22, 257-65.
- Chassoux P, Soucy JP (2022) PET and SPECT in insular epilepsy. *Insular epilepsies*, chapter 15:179-93.
- Colon A, Wagner L, Tousseyn S, et al. (2021). Ervaringen met Stereo-EEG RadioFrequente ThermoCoagulatie. *Epilepsie, Periodiek Voor Professionals*, 19(1): 5-8.
- Feys O, Goldman S, Lolli V, et al. (2023) Diagnostic and therapeutic approaches in refractory insular epilepsy. *Epilepsia*, 64:1409-23
- Finet P, Nguyen D, Bouthillier A (2015) Vascular consequences of operculoinsular corticectomy for refractory epilepsy. *J Neurosurg*, 122(6):1293-8.
- Heers M, Rampp S, Stefan H, et al. (2012) MEG-based identification of the epileptogenic zone in occult peri-insular epilepsy. *Seizure*, 21:128-33.
- Hillebrand A, et al. (2016) Detecting epileptiform activity from deeper brain regions in spatially filtered MEG data. *Clin Neurophysiol*. 127(8):2766-2769
- Jobst B, Gonzalez-Martinez J, Isnard J, et al. (2019) The insula and its epilepsies. *Epilepsy Curr*. 19(1):11-21.
- Juárez-Martínez et al. (2018) Virtual localization of the seizure onset zone: Using non-invasive MEG virtual electrodes at stereo-EEG electrode locations in refractory epilepsy patients. *Neuroimage Clin*. 2018;
- Kerezoudis P, Singh R, Goyal A, et al. (2022) Insular epilepsy surgery: lessons learned from institutional review and patient-level analysis. *J. Neurosurg*. 136(20):523-35.
- Lanen van RHGJ, Colon AJ, Wiggins CJ et al. (2021) Ultra-high field magnetic resonance imaging in human epilepsy: A systematic review. *Neuroimage Clin* doi: 10.1016/j.nicl.2021.102602.
- Minotti L, Singh R, Martin G, et al. (2022) Quantitative interpretation of intracranial EEG in insular epilepsy. *Insular epilepsies*, chapter 19, 227-37.

- Obaid S, Chen JS, Ibrahim G, et al. (2023) Predictors of outcomes after surgery for medically intractable insular epilepsy: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Epilepsia Open*, 8:12–31.
- Pana R, Martineau L, Mohammed I, et al. (2022) Noninvasive electrophysiological investigations in insular epilepsy. *Insular Epilepsies*, chapter 13:141–62.
- Pouliot P, Phuoc Yen Tran T, Robert M, et al. (2014) EEG-fMRI study of operculo-insular epilepsy. AES abstract no.3274.
- Ryvlin P, Picard F (2017) Invasive investigation of insular cortex epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 34(4):328–32.
- Sala-Padro J, Fong M, Rahman Z (2019) A study of perfusion changes with Insula Epilepsy using SPECT. *Seizure*. 69:44–50.
- Schijns O, Wagner L, Tousseyn O, et al (2021) Minimaal invasieve behandeling van epilepsie. *Epilepsie, periodiek voor professionals*. 19(1):3–4.
- Tousseyn S, Dupont P, Goffin K, et al. (2015) Correspondence between large-scale ictal and interictal epileptic networks revealed by single photon emission computed tomography (SPECT) and electroencephalography (EEG)-functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Epilepsia*. 56:382–392.
- Tousseyn S, Krishnan B, Wang ZI, et al. (2017) Connectivity in ictal single photon emission computed tomography perfusion: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain*. 140:1872–1884.
- van Houdt, P.J., de Munck, J.C., Leijten, et al. (2013) EEG–fMRI correlation patterns in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a comparison with electrocorticographic data and surgical outcome measures. *Neuroimage* 75, 238–248. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.>
- Wagner L, Colon A (2023) Insulaire epilepsie: casuïstiek en klinische semiologie. *Epilepsie, Periodiek voor professionals* 22(1):3–7.
- Wagner L, Tousseyn S, Hilkmann D, et al. (2023) Insulaire epilepsie: pre-chirurgische diagnostiek en chirurgische behandeling. *Epilepsie, Periodiek voor professionals* 22(3): 5–11.
- Widman, G. (2022). Epilepsiechirurgie Check Kempenhaeghe. *Epilepsie, Periodiek Voor Professionals*, 21(2):15–18.

Door: Florian Muecke<sup>1</sup> (florian.muecke@donders.ru.nl), Philip Grewe<sup>2</sup>, Markus Mertens<sup>3</sup>, Thilo Kalbhenn<sup>3</sup>, Friedrich Woermann<sup>3</sup>, Christian Bien<sup>3</sup>, Marc Hendriks<sup>4</sup>.

- 1 Donders Institute for Brain Cognition and Behaviour, Nijmegen en Topklinisch Centrum voor Neuropsychiatrie, Vincent van Gogh, Venray
- 2 Medische faculteit, Universiteit Bielefeld, Duitsland
- 3 Epilepsiecentrum Bethel, Mara ziekenhuis, Bielefeld, Duitsland
- 4 Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe, Heeze.

# Temporaalkwabresectie en de gevolgen voor het verbale geheugen

Bij de planning van een epilepsiechirurgische ingreep is het uitgangspunt om een balans te vinden tussen de grootste mogelijke postoperatieve aanvalsreductie en de best mogelijke neurocognitieve uitkomst. Wij hebben bij een groep van 24 patiënten die een minimale temporaalkwabresectie ondergingen, een retrospectieve studie gedaan naar de neuropsychologische effecten op het verbale geheugen.

## Introductie

Het doel van epilepsiechirurgie is om bij patiënten met refractaire focale epilepsie de aanvallen te reduceren en

daarmee de kwaliteit van leven te verhogen. Bij ongeveer 65% van de geopereerde patiënten is er een jaar na de operatie sprake van aanvalsvrijheid (West et al., 2015).

In de afgelopen jaren is er steeds meer interesse gekomen voor de cognitieve gevolgen van een dergelijke procedure. Vooral bij temporaalkwabresecties wil men de kans op een achteruitgang in de geheugenfuncties zo klein mogelijk houden door cruciale mediale structuren niet te reseceren. Hierdoor kan de kans op aanvalsvrijheid echter afnemen, bijvoorbeeld doordat de epileptogene zone niet volledig is verwijderd. Bovendien staat niet vast dat de hoeveelheid geresecteerd hippocampaal weefsel een betrouwbare voorspeller is voor een mogelijke achteruitgang van geheugen. In een deel van temporaalkwabresecties wordt besloten om de hippocampus te sparen; de zogenaamde apikale temporaalkwabresectie (aTLR) (Elsharkawy et al., 2011). Dit wordt met name gedaan bij patiënten voor wie er preoperatief, op basis van EEG en MRI en neuropsychologische diagnostiek, geen aanwijzingen zijn gevonden voor betrokkenheid van de hippocampale structuren in het genereren van epileptische activiteit. Het vaststellen van de effecten van een dergelijke minimaal invasieve resectie op de postoperatieve geheugenfunctie wordt vooral bemoeilijkt doordat sommige patiënten een postoperatief volumeverlies van de ipsilaterale hippocampus hebben (Baxendale et al., 2000). Dit kan optreden bij resecties waarbij tijdens de operatie, vanwege neurochirurgische overwegingen, het hippocampale hoofd wordt ondersneden. Hierbij wordt de hippocampus zelf niet beschadigd. In een aantal studies wordt een samenhang gevonden tussen volumeverlies van de ipsilaterale hippocampus en een postoperatieve achteruitgang van de geheugenfuncties (Joo et al., 2005; Helmstaedter et al., 2011). In deze studies werden echter ook patiënten geïncludeerd waarbij delen van de hippocampus wel werden verwijderd of beschadigd. Het eventuele additieve effect van een postoperatief hippocampaal volumeverlies of een ondersnijding van het hippocampale hoofd op de geheugenfunctie bij het volledig sparen van de hippocampus is echter nog onvoldoende onderzocht. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het feit dat sommige patiënten, ondanks een gunstig risicoprofiel door het sparen van de hippocampus tijdens de resectie, cognitief toch achteruitgaan.

### Studie-opzet

Er werden 24 patiënten van zestien jaar of ouder geselecteerd die in de periode tussen 2010 en 2020 pre- en postoperatief neuropsychologisch onderzocht werden in het kader van een bredere preoperatieve diagnostiek en postoperatieve nazorg in het epilepsiecentrum Bethel in Bielefeld, Duitsland (tabel 1). Data uit deze periode werden retrospectief geanalyseerd. Alle patiënten ondergingen een hippocampus-sparende TLR waarbij de temporale pool en het corpus amygdaloideum geresecteerd werd (figuur 1). Of er sprake was van een postoperatief hippocampaal volumeverlies werd zes maanden na de operatie

op basis van visuele inspectie van het postoperatieve MRI door een expert in klinische radiologie beoordeeld.

Tabel 1: Demografische en klinische beschrijving van de steekproef

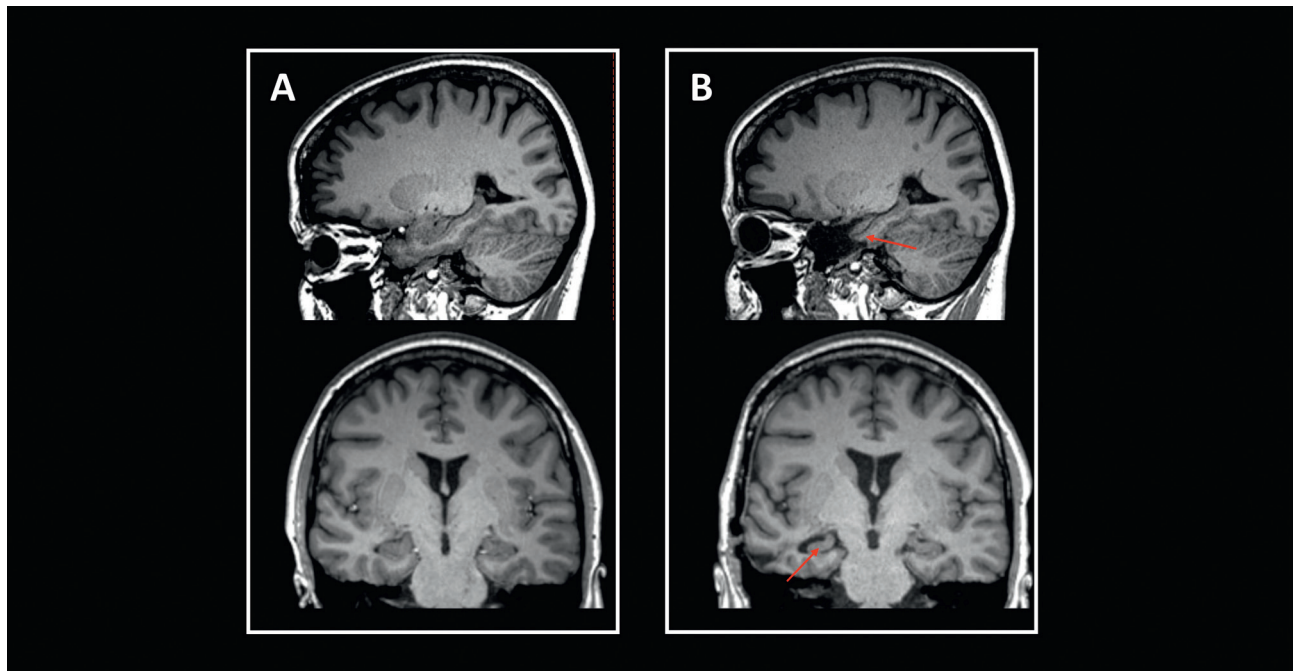
Variable		N=24
Geslacht: vrouw	n (%)	12 (50.0)
Leeftijd bij operatie (in jaren)	m (sd)	34.7 (13.9)
Leeftijd bij epilepsiebegin (in jaren)	m (sd)	19.2 (12.1)
Duur van epilepsie (jaren tot operatie)	m (sd)	15.5 (15.2)
Resectie linker hemisfeer	n (%)	15 (62.5)
Taaldominantie linker hemisfeer (fMRT)	n (%)	19 (79.2)
Lateralisatie van operatie: taal-dominant	n (%)	16 (66.7)
Volumeverlies hippocampus postoperatief	n (%)	10 (41.7)
Engel outcome 1A/1B (Engel et al., 1993)	n (%)	20 (83.3)

Op basis van het pre- en postoperatief neuropsychologisch onderzoek werd de uitgestelde herinnering (gecorrigeerd voor de totaalscore van de initiële leerfase op de *Verbaler Lern und Merkfähigkeitstest* (VLMT)) als maat voor het verbale geheugen genomen (Helmstaedter et al., 2001). Hierbij werd op basis van de normgegevens (gecorrigeerd voor leeftijd) gebruikt gemaakt van z-cores. Om vast te stellen of er een verschil in de z-score was van de pre- en postoperatieve verbale geheugenverandering tussen patiënten met of zonder hippocampaal volumeverlies werd gebruik gemaakt van de Mann-Whitney U toets. Om te onderzoeken welke klinische variabelen de verandering in het verbale geheugen voorspellen werden meerdere lineaire regressies berekend met als afhankelijke variabele de verbale geheugenverandering en als predictoren de categoriale variabelen volumeverlies, ondersnijding van het hippocampale hoofd en taaldominante resectie.

### Resultaten

Postoperatief werden geen significante verschillen gevonden tussen patiënten met en patiënten zonder postoperatief hippocampaal volumeverlies op de VLMT ( $p = .525$ ). Ook werd er geen effect van een intraoperatieve ondersnijding van het hippocampale hoofd gevonden ( $p = .757$ ). De lateralisatie van de operatie had wél een significant effect op de achteruitgang van het verbale geheugen (figuur 2). Patiënten met een resectie in de taal-dominan-



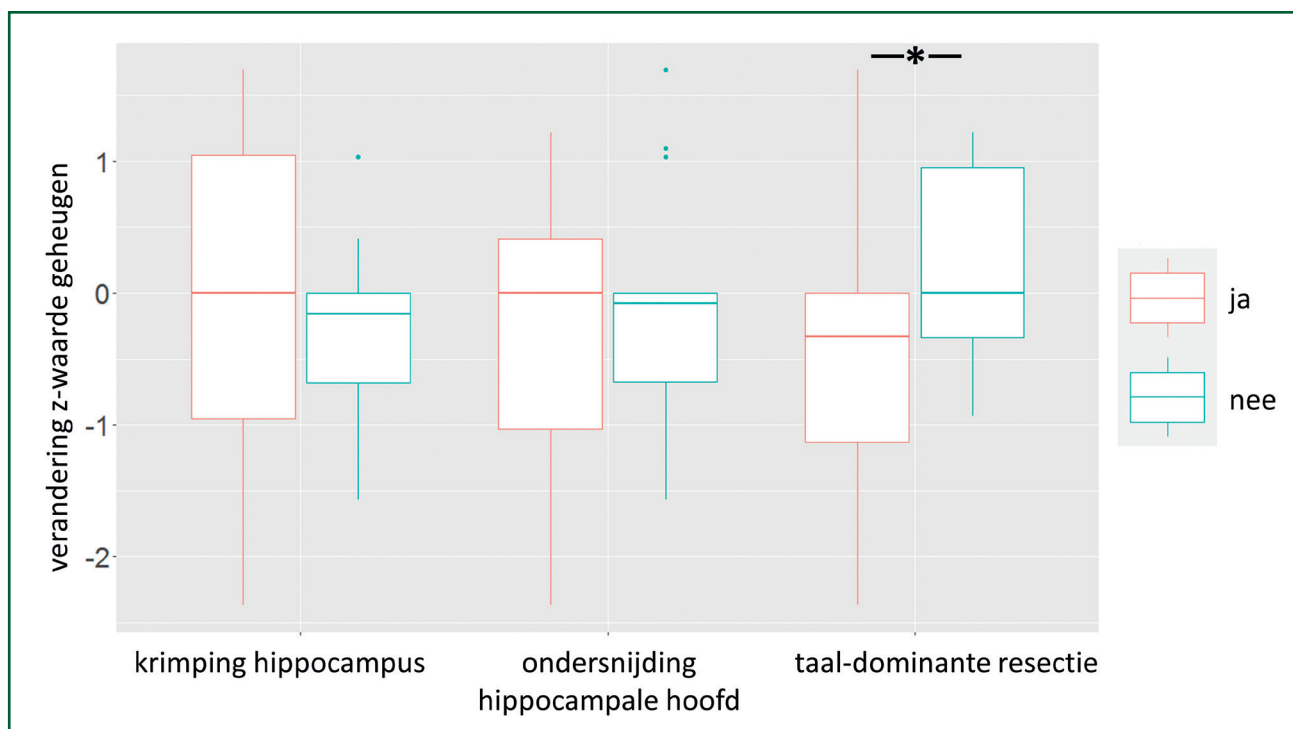


Figuur 1. Pre- (A) en postoperatief (B) sagittaal (boven) en coronaal (onder) T1-gewogen MR-image van een patiënt met rechtszijdig hippocampaal volumeverlies na aTLR (zie rode pijl).

te hemisfeer lieten een sterkere achteruitgang zien dan patiënten met een resectie in de niet taal-dominante hemisfeer ( $U = 26.00$ ,  $Z = 2.022$ ,  $p = .043$ ).

Bovendien werd vastgesteld dat bij een postoperatieve achteruitgang van het geheugen de variabelen proepe-

ratieve prestatie op de VLMT en een resectie in de taal-dominante hemisfeer significante voorspellers waren voor een verandering op de VLMT ( $p = .004$ ) en een groot deel van de variantie ( $R^2 = .43$ ) verklaarden (figuur 3). Een hoge beginscore op de VLMT in combinatie met een taal-dominante resectie voorspelt derhalve een grotere



Figuur 2. Verschillen van pre- en postoperatieve veranderingen van het verbale langetermijngeheugen (y-as) bij patiënten met wel (rood) of geen (groen) (1) hippocampaal volumeverlies, (2) ondersnijding van het hippocampale hoofd en (3) taal-dominante resectie.

Een negatieve waarde op de y-as betekent een verslechtering van het verbale langetermijngeheugen.

\*  $p = .043$

geheugenachteruitgang. Ten slotte bleek een vroege leeftijd waarop aanvallen begonnen geassocieerd met een sterkere verbale geheugenachteruitgang na de operatie ( $r = .382$ ).

### Discussie

Het doel van deze studie was om te onderzoeken of een volumeverlies van de hippocampus na een hippocampusparende TLR het postoperatieve verbale geheugen verandert. De resultaten laten zien dat er geen verschil was in de postoperatieve verandering in geheugenscores tussen patiënten bij wie er wel sprake was van een volumeverlies van de hippocampus en patiënten bij wie dit niet het geval was. Wel is gebleken dat resecties in de taal-dominante hemisfeer en een sterkere preoperatieve geheugenprestatie geassocieerd zijn met een significante geheugenachteruitgang.

De bevindingen van deze studie ondersteunen dat de functionele integriteit van de hippocampus niet uitsluitend verantwoordelijk is voor postoperatief intacte verbale geheugenfuncties; Omdat de hippocampus als integrale structuur deel uitmaakt van een omvangrijker geheugen-netwerk (Hendriks & Postma, 2022), kan worden aangenomen dat een verstoring van dit netwerk door elke resectie binnen (of buiten) de temporaalkwab kan leiden tot stoornissen in het functioneren van het geheugen. Zo worden bijvoorbeeld belangrijke wittestofverbindingen beschreven die vanuit de parahippocampale gebieden naar de hippocampus projecteren en een belangrijke rol zouden

spelen in het korte- en langetermijngeheugen (Stoub et al., 2019). Het beschadigen van deze wittestofbanen bij een resectie zou een secundaire stoornis in het functioneren van de hippocampus tot gevolg kunnen hebben door een functionele verstoring van het mediale temporele geheugen-netwerk. Laesies in de mediale temporaalkwab die minder (sterke) verbindingen met het geheugen-netwerk hebben zouden aldus minder sterke veranderingen in het geheugen tot gevolg kunnen hebben.

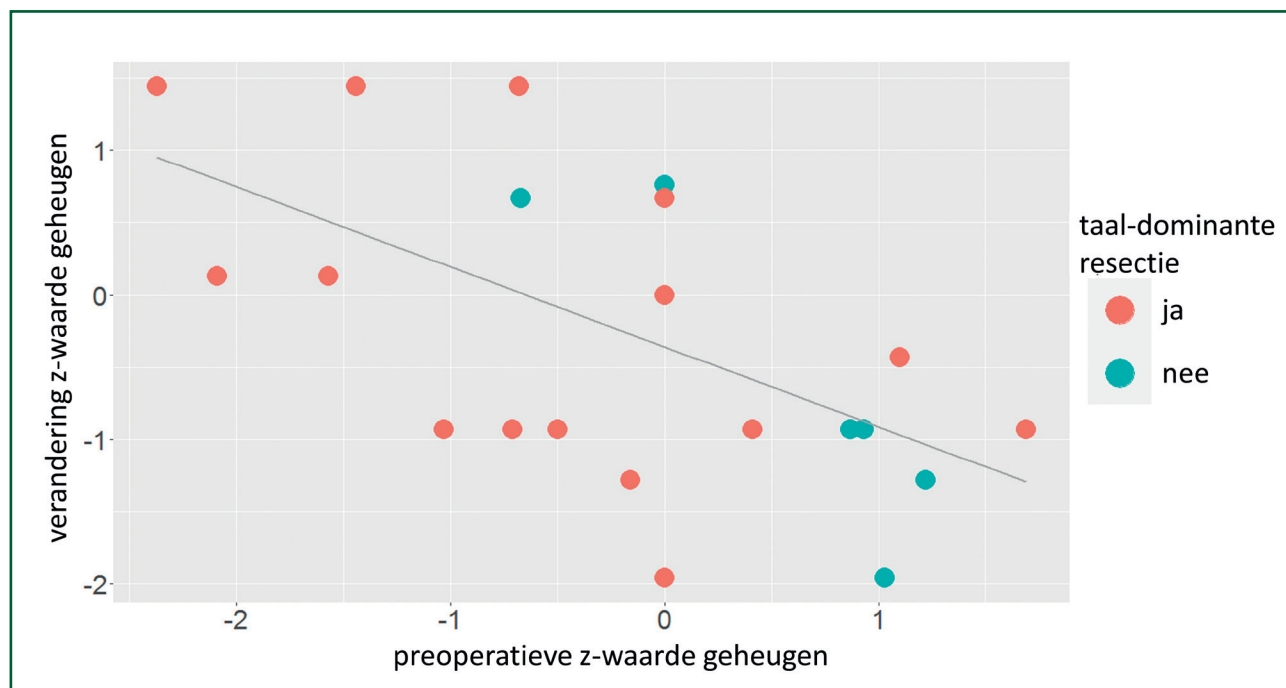
De bevindingen die aangeven dat er een grotere kans op verbale geheugenachteruitgang is na resectie in de taal-dominante hemisfeer en bij patiënten met een betere preoperatieve geheugenprestatie is in lijn met studies, waarin ook omvangrijkere resecties onderzocht werden (Ljunggren et al., 2019). Deze risicofactoren dienen dan ook een rol te spelen in de prechirurgische klinische besluitvorming en counseling over een epilepsiechirurgische behandeling.

### Conclusie

Ook als de hippocampus gespaard blijft bij een aTLR, lopen sommige patiënten het risico op een postoperatieve achteruitgang van het verbale geheugen, vooral bij taal-dominante resecties en een preoperatief relatief sterkere geheugenfunctie.

### Referenties

Baxendale S, Thompson, P, Kitchen N (2000) Postoperative hippocampal remnant shrinkage and memory decline: A dynamic process. *Neurology*. 55:243-249.



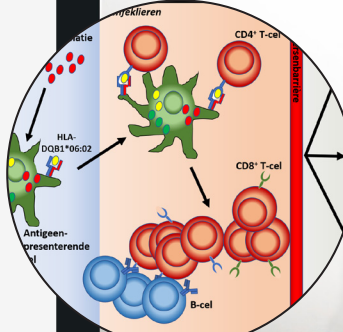
Figuur 3. Samenhang tussen de pre- en postoperatieve verandering van het verbale langetermijngeheugen (y-as) en de preoperatieve verbale geheugenprestatie (x-as) bij een resectie in de taal-dominante hemisfeer (rood) of niet (groen). Een negatieve waarde op de y-as betekent een verslechtering van het verbale langetermijngeheugen. Een negatieve waarde op de x-as betekent een lage preoperatieve verbale geheugenprestatie.


- Elsharkawy A, Pannek H, Woermann F, et al. (2011) Apical temporal lobe resection; “tailored” hippocampus-sparing resection based on presurgical evaluation data. *Acta Neurochirurgica Online*; doi: 10.1007/s00701-010-0734-2
- Engel JJ, Van Ness PC, Rasmussen TB, et al. (1993) Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel JJ (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2<sup>nd</sup> Edition. Raven Press New York.
- Helmstaedter C, Roeske S, Kaaden S, et al. (2011) Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry Online*; doi: 10.1136/jnnp.2010.240176
- Helmstaedter C, Lentz M, Lux S (2001) VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Manual. Beltz Test GmbH, Göttingen.
- Hendriks MPH, Postma A (2022) Geheugen. In Kessels R, van den Berg E, Ponds R, Spikman J, van Zandvoort M (eds), *Klinische neuropsychologie*. Boom uitgevers Amsterdam.
- Joo E, Han H, Lee E, et al. (2005) Resection extent versus postoperative outcomes of seizure and memory in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure Online*; doi: 10.1016/j.seizure.2005.08.011
- Ljunggren S, Andersson-Roswall L, Imberg H, et al. (2019) Predicting verbal memory decline following temporal lobe resection for epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica Online*; doi: 10.1111/ane.13146
- Morita-Sherman M, Louis S, Vegh D, et al. (2020) Outcomes of resections that spare vs remove an MRI-normal hippocampus. *Epilepsia Online*; doi: 10.1111/epi.16694
- Stoub TR, Chicharro AV, Grote CL, et al. (2019) Disconnection of hippocampal networks contributes to memory dysfunction in individuals with temporal lobe epilepsy. *Hippocampus Online*; doi: 10.1002/hipo.22800
- West S, Nolan SJ, Cotton J, et al. (2015) Surgery for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews Online*; doi: 10.1002/14651858.CD010541

Nieuwsbrief

Epilepsie

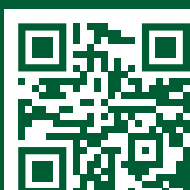
periodiek voor professionals





'Epilepsie, periodiek voor professionals' is het vakblad van De Nederlandse Liga tegen Epilepsie. 'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar via open access op website:

www.epilepsiejournal.nl



Meld u aan voor de nieuwsbrief!



Door: Louis Wagner (wagnerl@kempenhaeghe.nl), Neurologie/Klinische neurofysiologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe, Heeze; Olaf Schijns, Neurochirurgie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Maastricht UMC+, Maastricht en School for Mental Health and Neuroscience (MHeNS), Universiteit Maastricht, Maastricht.

# Filmserie Epilepsiechirurgie, ontwikkeld met en voor patiënten

Het Academisch Centrum voor Epileptologie, een samenwerking van Kempenhaeghe en Maastricht UMC+, heeft een informatieve filmserie ontwikkeld over epilepsiechirurgie. De films belichten alle fases van het epilepsiechirurgietraject: van voorbereiding, onderzoeken, de hersenoperatie tot nazorg. Dit om patiënten beter voor te bereiden op het traject naar epilepsiechirurgie en steun te bieden voor hen die overwegen om het traject in te gaan. Vooral de ervaringen en afwegingen van patiënten staan in deze filmserie centraal.

Kempenhaeghe en het Hersen + Zenuwcentrum van Maastricht UMC+ zijn samen het Academisch Centrum voor Epileptologie (ACE) en expertisecentrum voor epilepsie en epilepsiechirurgie. ACE is één van de drie Nederlandse centra waar epilepsiechirurgie mogelijk is. Zorgprofessionals uit beide instellingen zijn betrokken bij de zorg voor patiënten en werken nauw samen in het epilepsiechirurgie-team.

In 2020 is een gezamenlijk traject gestart voor de (her)richting van het zorgpad Epilepsiechirurgie. Hierbij was

het belangrijk om meer inzicht te krijgen in de ervaringen van patiënten die het volledige epilepsiechirurgietraject hebben doorlopen. Met als doel hun positieve ervaringen te bestendigen in het vernieuwde zorgpad. Daarnaast werd voor gesignaleerde verbeterpunten een gezamenlijk plan van aanpak ontwikkeld door Kempenhaeghe en Maastricht UMC+, om het zorgpad te optimaliseren en de ervaring van de patiënten te verbeteren.

## Semi gestructureerde interviews

Om meer inzicht te krijgen in wat patiënten belangrijk



**Louis Wagner**, Neuroloog/klinisch neurofysioloog en programmaleider epilepsiechirurgie Kempenhaeghe: “Ik ben ontzettend blij met het resultaat. Ik ga tijdens mijn werk als expertise neuroloog op het gebied van epilepsiechirurgie veelvuldig refereren naar de voorlichtingsfilms. De deelname van enkele oud-patiënten aan deze filmserie is een zeer waardevolle aanvulling, wat het geheel ook geloofwaardiger maakt.”



**Olaf Schijns**, neurochirurg Maastricht UMC+: “Het was een hele klus, maar ik ben trots dat we dit met zoveel inhoudelijk betrokkenen vanuit Kempenhaeghe en Maastricht UMC+ hebben kunnen realiseren. En ik ben ook blij om de reacties van oud-patiënten te horen. Ik verwacht echt dat dit een belangrijke aanvulling is in de informatie voor nieuwe patiënten.”



vinden, zijn tien oud-patiënten die het volledig epilepsiechirurgietraject hebben doorlopen, geïnterviewd. Hiervoor werd een semigestructureerde vragenlijst opgesteld gebaseerd op het rapport Buntix (Epilepsiezorg. Waarden vanuit patiëntperspectief (berkenschutse.nl).

De interviewers (kwaliteitsmedewerkers van beide instituten en niemand van de behandelend artsen) hebben het traject samen met de patiënten op een chronologische wijze doorlopen en tijdens het gesprek de elementen uit de vragenlijst gericht getoetst. De interviews hebben plaatsgevonden in de periode van september tot en met december 2020. In

namelijk visuele informatie. Zowel in de persoonlijke communicatie, als ook aan een bredere informatievoorziening over het gehele traject. En ook wilden ze graag horen wat

**Monique van Groenewoud** (oud-patiënte): “Ondanks alle angsten en onzekerheid die ik had, ondanks het zware traject ben ik heel blij dat ik epilepsiechirurgie heb mogen ondergaan. Het team was fantastisch, ik ben geweldig begeleid. Ik zou het zo weer doen! Ik hoop dat deze film ook anderen steun kan bieden die overwegen dit traject in te gaan.”



**Mark Kobes** (oud-patiënt) “Mijn vrouw en ik hebben graag meegelopen aan de interviews. Het was in elk geval een bijzondere en leuke ervaring. De films zijn door meerdere mensen in onze omgeving bekeken en ook als zeer positief ervaren.”

verband met Covid-19 zijn de interviews vooral digitaal afgenomen.

### De belangrijkste conclusies

Patiënten waren over het algemeen zeer tevreden over het hele traject, maar hadden wel behoefte aan meer en voor-

ervaringen van andere patiënten waren. Dat zou helpen bij het maken van de afweging om zelf het traject in te gaan of niet. Ook moest duidelijker naar voren komen dat er altijd een kans is dat een patiënt niet meer in aanmerking komt voor epilepsiechirurgie, afhankelijk van de uitkomst van nieuwe onderzoeken. Naarmate patiënten verder in het onderzoekstraject zaten was dit niet altijd meer duidelijk.

### Uitgebreide filmserie als aanvulling op meer praktische informatie

De gezamenlijke projectgroep van Kempenhaeghe en Maastricht UMC+ heeft op basis van deze ervaringen besloten om voor het hele traject, voor de kinderen en

volwassenen, een gezamenlijke filmserie te ontwikkelen. Naast praktische informatie over de verschillende fases in het traject, staan in de filmserie voor volwassenen ook een drietal patiënten en hun ervaringen centraal. Deze filmserie bestaat uit zeven filmpjes, waarin per fase de diepte wordt ingegaan en de toelichting voornamelijk vanuit de patiënten wordt verteld:

- 1 Voorbereiding op epilepsiechirurgie
- 2 Fase 1: de vooronderzoeken
- 3 Fase 2: er is vervolgonderzoek nodig
- 4 Fase 3: meer vervolgonderzoek via een GRID-registratie
- 5 Fase 3: meer vervolgonderzoek via een Stereo-EEG
- 6 Fase 4: hersenoperatie
- 7 Fase 5: nazorg

### Speciale versie voor kinderen

Speciaal voor kinderen is een animatiefilm gemaakt om hen voor te bereiden op het epilepsiechirurgie traject. Ook deze film laat het hele proces op hoofdlijnen zien. De uitvoering van deze film is kort en gemakkelijk te begrijpen voor kinderen. De uitvoering en inhoud van de film is getoetst bij een oud-patiëntje.

### Meer informatie

De films bekijken? Of wilt u meer weten over het Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe en/of Maastricht UMC+? Kijk dan op [www.kempenhaeghe.nl](http://www.kempenhaeghe.nl) of <https://hersenenzenuwcentrum.mumc.nl/epilepsiechirurgie>.

Door: Shah Kishun<sup>1</sup>, Marcus van Tongeren<sup>1</sup>, Desirée Jenniskens<sup>1</sup>, Souhailla Talhaoui<sup>2</sup>, Hanin Kzawi<sup>1</sup>, Marco Koning<sup>3</sup> en Laura M'Rabet ([laura@epilepsie.nl](mailto:laura@epilepsie.nl))<sup>1</sup>.

- 1 EpilepsieNL
- 2 Hogeschool Utrecht
- 3 StoryConnect

# De epilepsie doorbraakagenda volgens de hele epilepsie community

Medisch onderzoek heeft als doel het verbeteren van de kwaliteit van leven van ervaringsdeskundigen (patiënten en hun naasten). Daarvoor is het cruciaal om te weten welke veranderingen de ervaringsdeskundigen zelf graag zouden zien. Wij hebben samen met de hele epilepsie community - mensen met epilepsie, hun naasten, artsen en onderzoekers - in kaart gebracht welk onderzoek nodig is om te zorgen voor de gewenste veranderingen.

Behandel een ander zoals een ander behandeld wil worden. Dit is de zogenaamde 'Platina-regel'. Epilepsie onderzoek is uiteindelijk bedoeld om mensen met epilepsie en hun naasten te helpen. Dat kan pas echt goed als je weet welke veranderingen zij graag zouden zien in hun leven. Artsen, onderzoekers en subsidieverstrekkingen zien tegenwoordig de meerwaarde van ervaringsdeskundigen in het gehele onderzoekstraject. Met de epilepsie doorbraakagenda, een lijst van de belangrijkste onderzoeksvragen volgens de hele epilepsie community<sup>1</sup>, geven wij de ervaringsdeskundigen ook een rol in agendasetting van het onderzoek. We heb-

ben als startpunt de kennis en ervaringen van mensen met epilepsie en hun naasten genomen.

### Methode

In het gehele traject heeft een klankbordgroep van mensen met epilepsie (zes deelnemers) advies gegeven over de communicatie, de formulering van de onderzoeksvragen en de gehanteerde methode.

Van oktober 2022 tot begin 2023 hebben wij, via een speciaal voor dit project ingericht online vertelpunt, onderzoeksvragen van de hele epilepsie community verzameld.

1 Met de epilepsie community bedoelen wij iedereen die met epilepsie te maken heeft. Onder deze groep vallen onder andere mensen met epilepsie, naasten van mensen met epilepsie en epilepsieprofessionals.

Om de anoniem ingediende onderzoeksvragen beter te begrijpen, hebben we delers, via het vertelpunt, ook gevraagd hoe zij tot hun onderzoeksvragen zijn gekomen en hebben wij hen daarnaast nog een aantal andere vragen gesteld (bijvoorbeeld over medicijngebruik en type epilepsie).

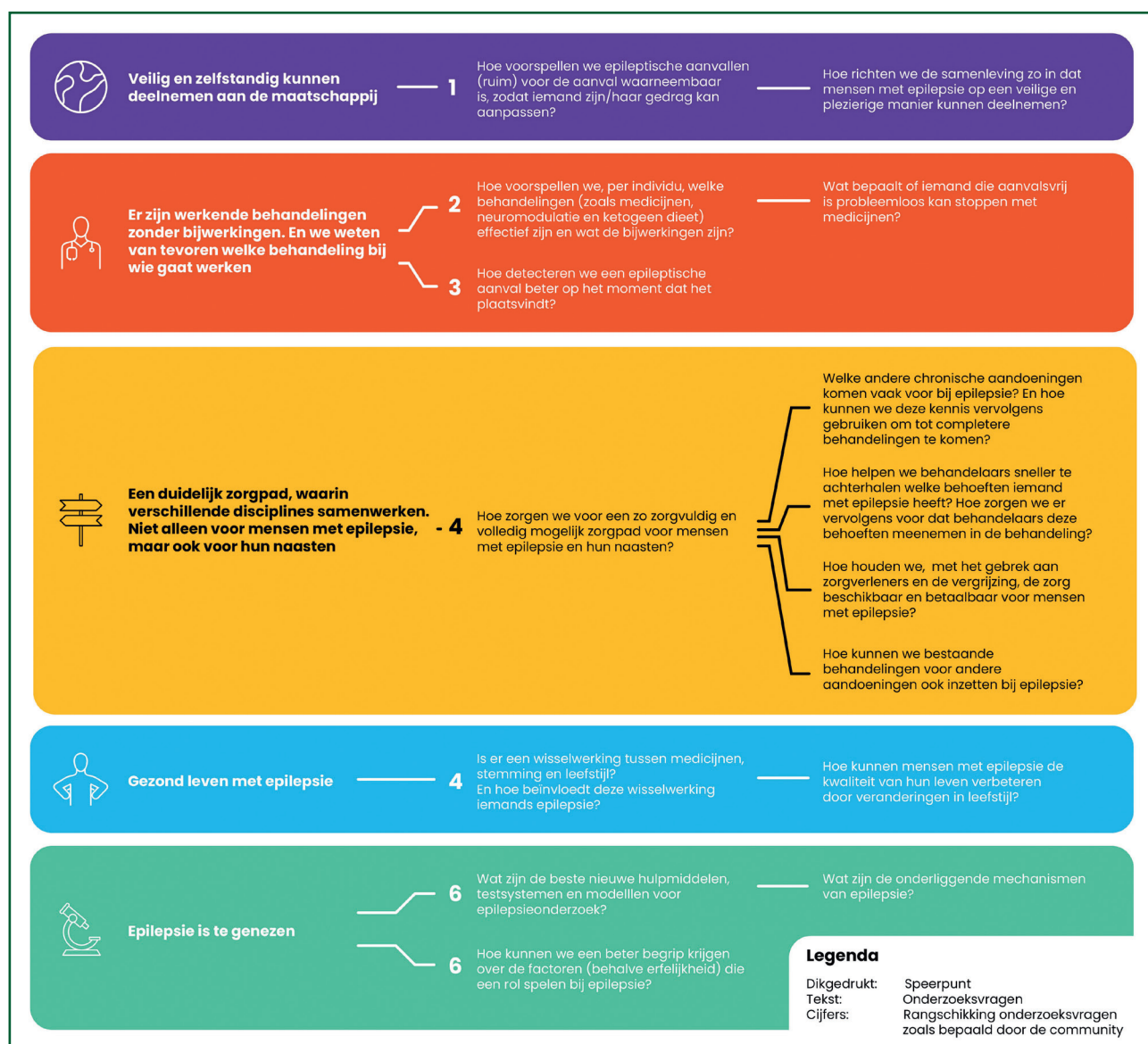
Om het rangschikken van onderzoeksvragen door deelnemers van de focusgroep makkelijker te maken, hebben we vervolgens het aantal onderzoeksvragen gereduceerd. We hebben alle onderzoeksvragen die we op elkaar vonden lijken gegroepeerd en voor iedere groep onderzoeksvragen een overkoepelende onderzoeksvraag geformuleerd.

We hebben twee focusgroepen voor ervaringsdeskundigen (tien deelnemers in totaal), één focusgroep voor (epilepsie) professionals (acht deelnemers) en één focusgroep voor zowel ervaringsdeskundigen als (epilepsie)professionals (achttien deelnemers) georganiseerd. De focusgroepen verschilden voor een deel van elkaar in format. Zo speelden

persoonlijke verhalen en ervaringen een belangrijkere rol in de focusgroepen voor ervaringsdeskundigen dan in de focusgroep voor (epilepsie)professionals. Het doel van de eerste drie focusgroepen was steeds een top-zes van de belangrijkste onderzoeksvragen identificeren. In de laatste focusgroep, die voor ervaringsdeskundigen en professionals, hebben we de criteria geïdentificeerd die de deelnemers van de focusgroep het meest relevant vonden voor het beoordelen van onderzoeksvragen.

Om nog meer mensen te betrekken in de totstandkoming van de epilepsie doorbraakagenda, werd een online stemronde georganiseerd: ervaringsdeskundigen en professionals konden stemmen op wat zij de zes belangrijkste onderzoeksvragen vinden.

De uiteindelijke rangschikking is tot stand gekomen door de resultaten van de twee focusgroepen voor ervaringsdeskundige, de focusgroep voor (epilepsie)professionals en de online stemronde te combineren.



Figuur 1. Een schematische weergave van de epilepsie doorbraakagenda: Van speerpunten naar de top-onderzoeksvragen naar de andere relevante acht onderzoeksvragen.



## Resultaten

In totaal werden 130 onderzoeksvragen via Vertel het Ons! verzameld. Aan de focusgroepen hebben achttien mensen deelgenomen (mensen met epilepsie, naasten van mensen met epilepsie en epilepsieprofessionals) en aan de online stemronde hebben 1.144 mensen (937 ervaringsdeskundigen, 98 professionals en 109 overige) deelgenomen. De resultaten van verschillende sessies werden gecombineerd om tot een top-zeven van de belangrijkste onderzoeksvragen te komen. Deze onderzoeksvragen werden gekoppeld aan vijf speerpunten, benoemd in de focusgroepen, en aan enkele vergelijkbare onderzoeksvragen (figuur 1).

## Discussie

Wij hebben samen met ervaringsdeskundigen – die uit eigen ervaring weten hoe het is om te leven met epilepsie – en met professionals die een diepgaande kennis hebben over epilepsie – een lijst gemaakt met de belangrijkste onderzoeksvragen: de epilepsie doorbraakagenda. De onderzoeksvragen op de lijst gaan over diverse gebieden: veiligheid, het voorspellen en monitoren van effecten en bijwerkingen van behandelingen, de inrichting van de zorg, de effecten van leefstijl, gemoedstoestand en hormonen en biomedisch onderzoek naar epilepsie. Deze onderzoeksvragen reflecteren de voornaamste behoeftes en wensen van de community en laten zien met welke problemen de community op dit moment te maken heeft. Voor zover wij weten is dit de eerste epilepsie doorbraakagenda in Nederland.

De onderzoeksvragen op de doorbraakagenda zijn breed geformuleerd. Eén van de voordelen van de algemene formulering is dat veel van de ingediende onderzoeksvragen ingebed zitten in één van de onderzoeksvragen op de lijst en dat we daardoor relatief weinig inzendingen niet hebben gebruikt. Een ander voordeel is dat de achterliggende, grote problemen die aan de onderzoeksvragen ten grondslag liggen door de algemenere formuleringen duidelijker naar voren komen. Dit geeft onderzoekers en ook EpilepsieNL aan één kant de vrijheid om na te denken over hoe het probleem achter de onderzoeksvraag het beste opgelost kan worden en aan de andere kant geeft het kaders zodat er niet voorbij gegaan wordt aan de dieper gelegen behoefte/wens. Wij hopen dat deze lijst aan algemene onderzoeksvragen onderzoekers zal inspireren en dat zij passende wetenschappelijke onderzoeksvragen weten te formuleren bij ieder van de onderzoeksvragen op onze lijst.

Ons onderzoek laat niet alleen zien wat de community in zijn geheel belangrijk vindt, maar ook wat ervaringsdeskundigen en professionals los van elkaar belangrijk vinden. Ervaringsdeskundigen en professionals zijn het over het algemeen met elkaar eens over welk epilepsieonderzoek de meeste positieve veranderingen teweeg zal brengen in

het leven van de ervaringsdeskundigen. We zien echter ook een aantal verschillen tussen ervaringsdeskundigen en professionals. Dit onderstreept hoe belangrijk het is om de hele epilepsie community te betrekken in belangrijke beslissingen zoals welk epilepsie onderzoek te financieren, welke producten te ontwikkelen en hoe de zorg het beste in te richten.

Ook in het Verenigd Koninkrijk (VK) en in Canada is samen met de gehele epilepsie community een lijst gemaakt van de belangrijkste onderzoeksvragen. Er zijn duidelijke overeenkomsten maar ook verschillen tussen onze onderzoeksagenda en die van het VK en Canada. Het geeft aan dat sommige uitdagingen universeel zijn. We weten niet precies waar de gevonden verschillen vandaan komen. Het kan te maken hebben met onder andere: (1) verschillen in de deelnemers die betrokken zijn geweest in het proces, (2) verschillen in de epilepsiezorg tussen de landen, (3) verschillen in de thema's waaraan (medische) professionals in de verschillende landen veel aandacht geven (en waar mensen met epilepsie en hun naasten daardoor vaker over horen) en (4) verschillen in de methode. Vanwege de verschillen tussen landen, raden wij ieder land aan een aparte doorbraakagenda samen te stellen.

## Conclusie

Dit is de eerste epilepsie doorbraakagenda in Nederland. De epilepsie community heeft veel ervaring met en kennis over epilepsie. In het samenstellen van deze epilepsie doorbraakagenda hebben we deze kennis en ervaring samengebracht om tot een lijst te komen van de belangrijkste onderzoeksvragen. Door de methode die we hebben gebruikt, zijn de onderzoeksvragen breed geformuleerd. Wij hopen dat deze lijst aan onderzoeksvragen onderzoekers zal inspireren en dat zij passende wetenschappelijke onderzoeksvragen weten te formuleren bij ieder van de onderzoeksvragen op onze lijst. En wij hopen dat deze breed gedragen epilepsie doorbraakagenda de onderzoekers onderbouwing geeft bij projectaanvragen.

Alle details inzien en meer lezen over hoe de epilepsie doorbraakagenda tot stand is gekomen, bezoek de website <https://www.epilepsie.nl/onderzoeken>.

## Met dank aan:

Alle leden van de wetenschappelijke adviesraad van EpilepsieNL en de bestuursleden van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie voor advies.



# SAMEN STRIJDEN WE TEGEN EPILEPSIE



Eisai zet zich in voor het ontwikkelen en beschikbaar maken van (nieuwe) medicamenteuze behandelingen. Dit om het leven van mensen met epilepsie en hun familie te verbeteren. Hiermee geeft Eisai invulling aan haar Human Health Care missie, de betrokkenheid van het bedrijf om innovatieve oplossingen te bieden op het gebied van ziekte, preventie, genezing, de zorg voor gezondheid en het welzijn van mensen wereldwijd.

>80

jaar maken we onze medicijnen beschikbaar voor mensen die het nodig hebben<sup>1</sup>



69

klinische studies in epilepsie<sup>\*2</sup>

>10k

werknemers wereldwijd<sup>1</sup>



5

verschillende aanvalstypes zijn bestudeerd<sup>\*2</sup>

15

locaties voor R&D en geneesmiddelenonderzoek wereldwijd<sup>1</sup>



2

anti-epileptica op de Nederlandse markt<sup>3,4</sup>

\*Interventionele, door Eisai mogelijk gemaakte studies, inclusief die naar indicaties waarvoor geen registratie is verleend, nog niet zijn voltooid of zijn afgerond. Omvat focaal beginnende aanvallen, secundair gegeneraliseerde aanvallen, primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, refractaire aanvallen en Lennox-Gastaut-syndroom.

#### Referenties

1. Eisai Global. Eisai at a glance [www.eisai.com/company/gi/gi.html](http://www.eisai.com/company/gi/gi.html) (geraadpleegd oktober 2022).
2. ClinicalTrials.gov (geraadpleegd oktober 2022).
3. Inovelon SmPC.
4. Fycompa SmPC.



De weergegeven data van de congressen en cursussen kunnen wijzigen. U doet er goed aan om deze te verifiëren.

**22 – 26 januari 2024**

**13<sup>th</sup> ILAE School on Pre-Surgical Evaluation for Epilepsy and Epilepsy Surgery (EPODES Advanced II)**

Locatie: Brno, Tsjechië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/13th-ilae-school-on-pre-surgical-evaluation-for-epilepsy-and-epilepsy-surgery-epodes-advanced-ii>

**16 – 24 februari 2024**

**17<sup>th</sup> Latin American Summer School on Epilepsy**

Locatie: São Paulo, Brazilië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/17th-latin-american-summer-school-on-epilepsy>

**3 – 8 maart 2024**

**4<sup>th</sup> ILAE School on Neuropsychology in Epilepsy**

Locatie: Lyon, Frankrijk

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/4th-ilae-school-on-neuropsychology-in-epilepsy>

**22 maart 2024**

**Wetenschappelijk symposium Update@kempenhaeghe**

Locatie: Heeze, Nederland

Informatie: <https://www.kempenhaeghe.nl/kennishuis/internationaal-symposium-update-at-kempenhaeghe-nl/>

**25 – 28 maart 2024**

**EEG in the First Year of Life**

Locatie: Cambridge, Verenigd Koninkrijk

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/eeg-in-the-first-year-of-life2>

**5 – 8 mei 2024**

**Seventeenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XVII)**

Locatie: Madrid, Spanje

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/seventeenth-eilat-conference-on-new-antiepileptic-drugs-and-devices-eilat-xvii>

**15 – 18 mei 2024**

**ILAE School on Neuroimaging 2024**

Locatie: Potsdam, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/ilae-school-on-neuroimaging-2024>

**15 – 18 juni 2024**

**XIII Congreso Latinoamericano de Epilepsia**

Locatie: Santo Domingo, Dominicaanse Republiek

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/xiii-congreso-latinoamericano-de-epilepsia>

**7 – 11 september 2024**

**15<sup>th</sup> European Epilepsy Congress**

Locatie: Rome, Italië

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/15th-european-epilepsy-congress>

**19 – 22 september 2024**

**14<sup>th</sup> International Summer School for Neuropathology and Epilepsy Surgery**

Locatie: Erlangen, Duitsland

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/14th-international-summer-school-for-neuropathology-and-epilepsy-surgery>

**6 – 10 december 2024**

**American Epilepsy Society meeting**

Locatie: Los Angeles, Californië, VS.

Informatie: <https://www.aesnet.org/AES-annual-meeting/general-information/future-meetings>

**30 augustus – 3 september 2025**

**36<sup>th</sup> International Epilepsy Congress**

Locatie: Lissabon, Portugal

Informatie: <https://www.ilae.org/congresses/36th-international-epilepsy-congress>

De productie van dit blad is mede mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van:

