

# Diepe hersenstimulatie van de mediaal temporale kwab bij patiënten met refractaire epilepsie

## T R E F W O O R D E N

REFRACTAIRE EPILEPSIE; EPILEPSIECHIRURGIE; DIEPE HERSENSTIMULATIE; MEDIAAL TEMPORALE KWAB.

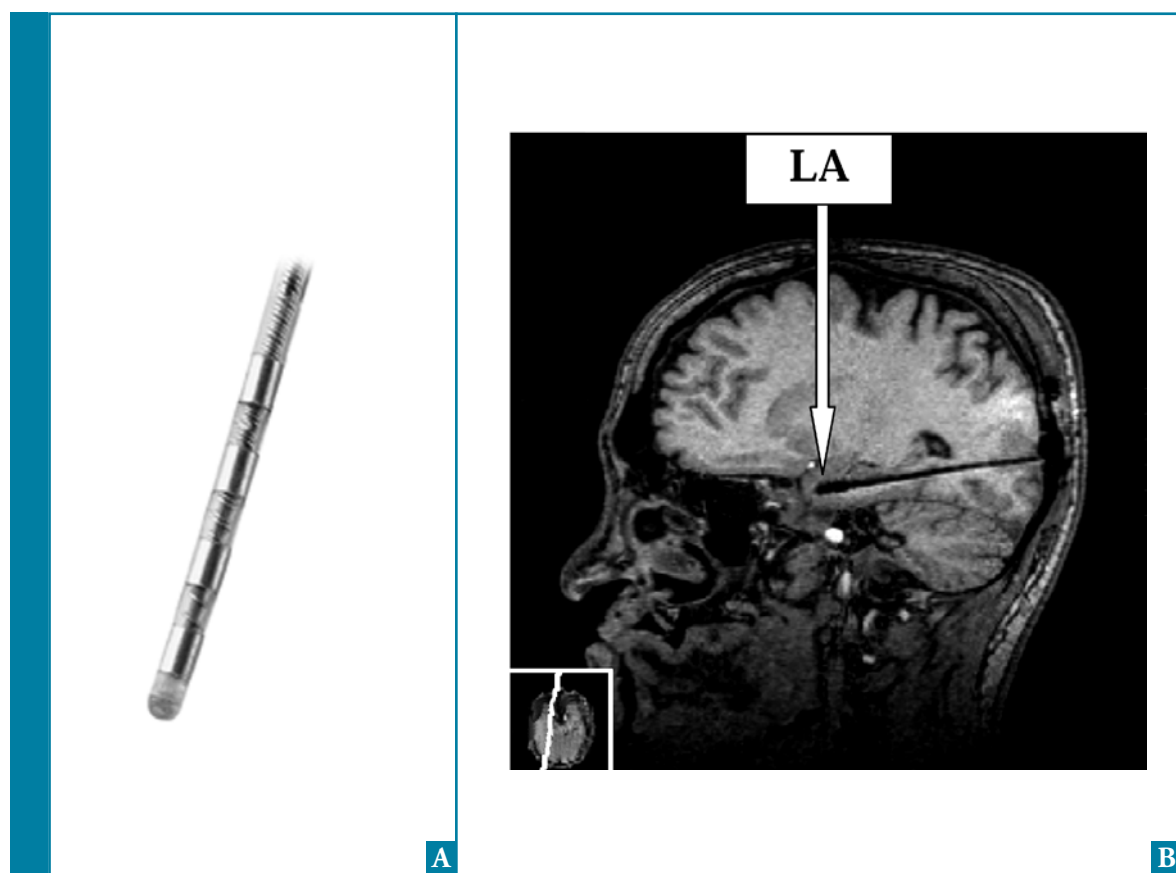
door K. Vonck, P. Claeys, J. Caemaert, E. Achten, J. De Reuck en P. Boon

### Samenvatting

Diepe hersenstimulatie ('deep brain stimulation' (DBS)) vormt mogelijk een therapeutisch alternatief voor patiënten met refractaire epilepsie. De studie in het Universitair Ziekenhuis Gent evalueert: 1. het gebruik van DBS-elektroden voor de lokalisatie van de epileptogene zone alvorens DBS toe te passen met dezelfde elektroden en 2. de doeltreffendheid en veiligheid van langetermijn-DBS in de mediaal-temporale kwabstructuren bij 6 patiënten (1 vrouw en 5 mannen) met complexe partiële aanvallen. Met de geïmplanteerde DBS-elektroden werden EEG-signalen van optimale kwaliteit geregistreerd waardoor de lokalisatie van de zone van ictaal begin kon worden bepaald. Bij alle patiënten werd unilaterale amygdalohippocampale stimulatie uitgevoerd aan de kant van ictaal begin. Na een gemiddelde vervolgperiode van 10 maanden (spreiding: 2-17 maanden) is 1 patiënt vrij van aanvallen met bewustzijnsdaling, 3 patiënten hebben een afname van de aanvalsfrequentie met minstens 50%, 1 patiënt heeft een aanvalsvermindering van 25% en 1 patiënt reageert niet op de behandeling. Geen van de patiënten meldde neveneffecten. Bij alle patiënten konden de anti-epileptica gedeeltelijk afgebouwd worden. Deze open studie toont de haalbaarheid aan van opeenvolgende EEG-registratie en DBS in mediaal-temporale kwabstructuren met behulp van dezelfde DBS-elektroden. De resultaten dienen bevestigd te worden in een grotere groep patiënten om de doeltreffendheid en veiligheid van chronische DBS te evalueren als alternatieve behandeling voor refractaire temporalekwabepilepsie. (*Tijdschr Neurol Neurochir* 2003;104(5):283-289)

### Inleiding

Bij ongeveer 30% van de patiënten met epilepsie zijn de aanvallen niet te controleren, ondanks een optimale behandeling met anti-epileptische medicatie.<sup>1</sup> Deze patiënten lijden aan refractaire epilepsie. Epilepsiechirurgie is de aangewezen behandeling voor patiënten met refractaire epilepsie bij wie de epileptogene zone, die de habituele aanvallen veroorzaakt, kan worden aangetoond en vervolgens weggenomen.<sup>2</sup> Bij ongeveer 10% van de patiënten met refractaire epilepsie is een invasieve video-EEG-monitoring met subdurale en/of intraparenchymale diepte-elektroden de aangewezen manier om de epileptogene zone te lokaliseren. Minstens 50% van de pre-operatieve kandidaten komt uiteindelijk niet in aanmerking voor resectieve chirurgie, omdat de epileptogene zone niet kan worden aangetoond, of omdat deze zone zich ter hoogte van functioneel hersenweefsel bevindt. Voor deze patiënten zijn er weinig therapeutische alternatieven en wordt gezocht naar nieuwe minimaal invasieve en doeltreffende behandelingsmethoden. Diepe hersenstimulatie of de zogenaamde 'deep brain stimulation' (DBS) bleek in het voorbije decennium uitermate doeltreffend en veilig voor een aantal andere neurologische aandoeningen, waaronder bijvoorbeeld bewegingsstoornissen. Bij DBS worden elektrische prikkels rechtstreeks toegediend ter hoogte van specifieke intracranieële gebieden. In het verleden werden reeds verscheidene structuren zoals het cerebellum<sup>3</sup>, de thalamus<sup>4,6</sup>, de nucleus caudatus<sup>7</sup> en de locus coeruleus<sup>8</sup> gekozen als doelwit voor DBS bij verschillende types humane epilepsie, wat leidde tot uiteenlopende resultaten. Meer recent werd ook stimulatie van de nucleus subthalamicus toegepast.<sup>9,10</sup> DBS tracht in alle bovengenoemde structuren het cruciale gebied binnen het epileptisch netwerk te beïnvloeden. Een andere aanpak bestaat uit het trachten in te grijpen ter hoogte van de epileptogene zone zelf. De mediaal temporale kwab is vaak de oorsprong van aanvallen bij patiënten met refractaire complexe partiële epilepsie. Een eerste studie bij een kleine groep patiënten vond plaats gedurende een tweetal weken, door middel van registratie-elektroden die niet geschikt zijn voor langdurige stimulatie.<sup>11</sup>



**Figuur 1.** A. Tip van de geïmplanteerde DBS-elektrode met 4 elektrodecontactpunten. B. Susceptibiliteits-artefact op NMR-opname veroorzaakt door de linker amygdalaire (LA) DBS-elektrode.

In deze studie wordt voor het eerst de mogelijkheid onderzocht om met DBS-elektroden die bijvoorbeeld worden gebruikt bij bewegingsstoornissen, lokalisatie van de epileptogene zone uit te voeren. Met dezelfde elektroden wordt vervolgens DBS toegepast van de mediaal temporale kwab. Daarna wordt de doeltreffendheid en veiligheid van chronische DBS in mediaal-temporalekwabstructuren op lange termijn nagegaan. Dit vermijdt een bijkomende ingreep waarbij registratie-elektroden dienen te worden vervangen door DBS-elektroden voor chronische stimulatie. De resultaten van de eerste drie patiënten uit deze studie werden recent gepubliceerd.<sup>12</sup>

### Patiënten en methodes

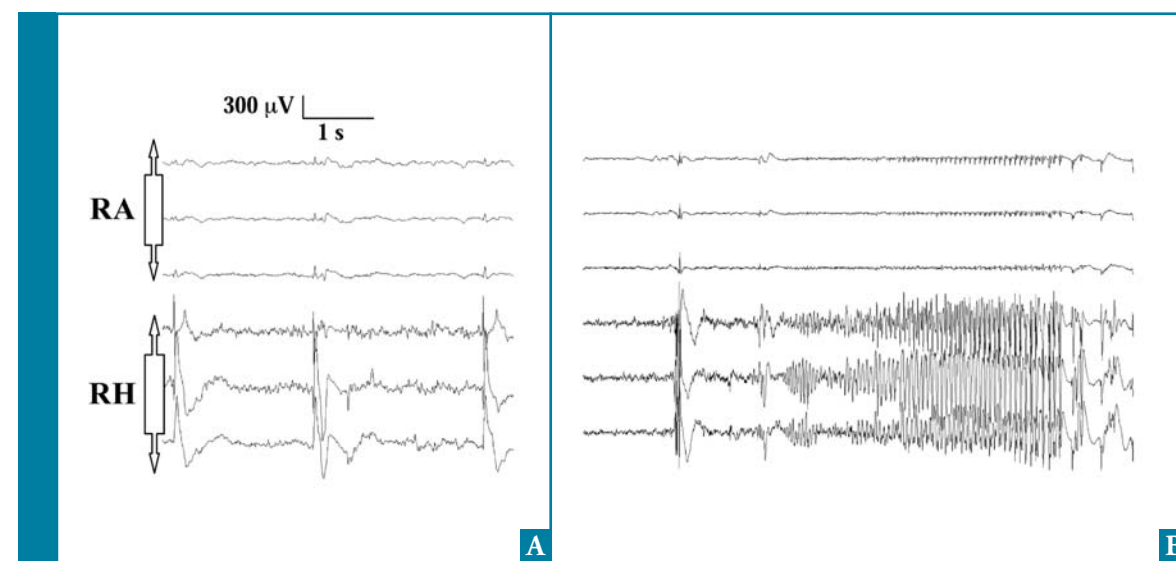
#### Patiëntenpopulatie

Tussen januari 2001 en december 2002 werden in het Referentiecentrum voor Refractaire Epilepsie

van het Universitair Ziekenhuis Gent 150 patiënten met refractaire epilepsie pre-operatief geëvalueerd. Het pre-operatieve evaluatieprotocol werd eerder in detail beschreven.<sup>2</sup> Bij 16 van de 150 geëvalueerde patiënten werd een invasieve video-EEG-monitoring gepland omwille van niet-uniforme bevindingen tijdens niet-invasief onderzoek. NMR van de mediaal temporale kwab toonde bij geen van de patiënten specifieke afwijkingen.

#### Chirurgische procedure

Tijdens een NMR-geleide stereotactische ingreep worden twee quadripolaire DBS-elektroden (Model 3387; Medtronic, Minneapolis, MN, USA) geïmplanteerd in elke hemisfeer, via twee occipitale boorgaten. De meest anterieure elektrode wordt bilateraal in de amygdala geplaatst. Een tweede elektrode wordt meer posterieur geplaatst, bilateraal in het anterieure deel van de hippocampus. Aansluitend aan de procedure voor het plaatsen van de



**Figuur 2.** Ictale intracranieële EEG-registratie met behulp van DBS-elektroden. A. Inter-ictale R-hippocampale piekgolf in patiënt 2 (BA, zie Tabel 1 op pagina 286). B. R-hippocampaal ictaal begin van een habituele aanval in patiënt 6 (SI, zie Tabel op pagina 286). RA: rechter amygdala, RH: rechter hippocampus.

DBS-elektroden worden bij alle patiënten bijkomende subdurale 'grids' en/of 'strips' geplaatst op de temporale en/of frontale neocortex, afhankelijk van de resultaten van de pre-operatieve evaluatie. De precieze lokalisatie van de intracranieële elektroden wordt nagegaan door middel van NMR (zie Figuur 1).

#### Registratie- en stimulatieparadigma

Tijdens het verblijf op de epilepsie monitoring eenheid (128-kanaals digitale video-EEG-eenheid, Beehive; Grass-Telefactor, West Warwick, RI, USA) wordt de toediening van de anti-epileptica geleidelijk afgebouwd tot er habituele aanvallen worden geregistreerd (*fase van anti-epileptica afbouw*). Aan patiënten bij wie de epileptogene zone zich unilateraal of bilateraal, focaal of regionaal in de temporale kwab bevindt, wordt de mogelijkheid geboden om amygdalohippocampale DBS te ondergaan. De patiënten worden uitvoerig ingelicht over het studieprotocol. Bij de patiënten die instemmen met DBS, worden subdurale 'grids' en/of 'strips' verwijderd. De eerste fase van DBS wordt uitgevoerd door middel van een tijdelijke uitwendige puls-generator (DualScreen 3628; Medtronic) tijdens een proefperiode (*fase van acute stimulatie*) waarbij de patiënten onafgebroken op de epilepsie monitoring eenheid verblijven.

Tijdens de fase van acute stimulatie wordt de inter-ictale piekgolfactiviteit in het gestimuleerde gebied geëvalueerd, gedurende een periode van één uur per dag. Het criterium om over te gaan tot de implantatie van een interne puls-generator (Synergy of Kinetra; Medtronic) en dus de *fase van chronische stimulatie* aan te vangen, is een significante afname van inter-ictale piekgolven in het gestimuleerde gebied tijdens de fase van acute stimulatie.

Om de acute neveneffecten na te gaan tijdens de fase van acute stimulatie, krijgen de patiënten dagelijks een klinisch neurologisch onderzoek en enkele eenvoudige neuropsychologische testen, zoals lezen, benoemen en geheugentesten.

Bij het starten van de fase van chronische stimulatie wordt bij de patiënten een onderhuidse abdominale puls-generator geïmplanteerd (Synergy or Kinetra; Medtronic). De patiënten worden gevolgd in de Epilepsie polikliniek met regelmatige intervallen van twee weken. De aanvalsfrequentie en eventuele bijwerkingen worden zorgvuldig bijgehouden door middel van een dagboek. De aanvalsfrequentie tijdens de chronische stimulatie wordt vergeleken met de gemiddelde maandelijkse aanvalsfrequentie gedurende één jaar vóór DBS. Het protocol van deze studie werd goedgekeurd door het ethisch comité van het Universitair Ziekenhuis Gent.

Tabel 1. Resultaten van de fase van anti-epileptica-afbouw en de fase van chronische stimulatie.

Patiënt	Ictaal begin op basis van invasieve video-EEG-registratie	Amygdalohippocampale DBS	Vervolgperiode voor DBS (mnd)	Anti-epileptica voor DBS (mg)	Anti-epileptica na DBS (mg)	Aanvalsfrequentie voor DBS (per maand)		Aanvalsfrequentie na DBS (per maand)		Bijwerkingen van DBS
						EPS	CPS	GTC		
1 (GM)	L focaal mediaal T	L	17	DPH 350 Clon 3 CBZ 1.000 LTG 100	DPH 350 Clon 3 LEV 1.000	EPS CPS GTC	0 30 1	4 0 0	-	
2 (BA)	L focaal mediaal T	L	15	VPA 1.600 GBP 2.800 TGB 10	VPA 1.000 LEV 2.000	CPS	30	10 (nachtelijk)	-	
3 (MW)	R regionaal mediaal T	R	12	DPH 300 CBZ 1.600 Prim 375	DPH 100 CBZ 1.600 Prim 250	CPS	4	4	-	
4 (VLK)	R regionaal mediaal T	R	10	VPA 1.000 LEV 2.000 Clob 10	VPA 600 LEV 1.500	CPS	30	10	-	
5 (CJ)	L regionaal mediaal T	L	3	CBZ 1200 LTG 300 VGB 2.000	LTG 300	CPS	8	6	-	
6 (SI)	R regionaal mediaal T	R	2	LTG 400 TPM 400	LTG 400	CPS	2	1	-	

DBS = 'deep brain stimulation', mnd = maanden, L = linkszijdig, T = temporaal, R = rechtszijdig, DPH = difantoïne, Clon = clonazepam, CBZ = carbamazepine, LTG = lamotrigine, VPA = valproaat, GBP = gabapentine, TGB = tiagabine, Prim = primidone, LEV = levetiracetam, Clob = clobazam, VGB = vigabatrine, TPM = topiramaat, EPS = enkelvoudig partiële aanval, CPS = complex partiële aanval, GTC = veralgemeend tonisch-klonische aanval.

### Resultaten

De kwaliteit van het EEG-signaal gemeten met de DBS-elektroden was uitstekend en vergelijkbaar met het signaal van de subdurale 'grids' en/of 'strips' (zie *Figuur 2*, op pagina 285). De resultaten van de ictale intracraniale EEG-registraties en de afbouw-schema's van de anti-epileptica zijn samengevat in

*Tabel 1.* Alle patiënten stemden in om de fase van acute stimulatie aan te vangen. Zij werden bij aanvang gestimuleerd met de volgende stimulatieparameters: 1.0 V, 450 µsec, 130 Hz en vertoonden een afname van >50% van de inter-ictale piekgolfactiviteit. Dagelijks klinisch-neurologisch onderzoek en neuro-

### AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Neurostimulatie heeft in de voorbijgaande jaren binnen de neurologie en nu ook binnen de epileptologie aan aandacht gewonnen, aangezien het een relatief niet-invasieve behandelingsvorm is.
- 2 Diepe hersenstimulatie ter hoogte van de mediaal temporale kwab bij patiënten met refractaire partiële epilepsie tracht na identificatie van het aanvalsbegint de epileptogene zone zelf te beïnvloeden.
- 3 Na de eerste pilotstudy's dienen multicenter gecontroleerde studies de definitieve plaats van deze behandeling voor refractaire epilepsie aan te tonen.
- 4 Aangezien bij +/- 30% van de patiënten met epilepsie de aanvallen niet onder controle zijn te krijgen, vormt diepe hersenstimulatie in de toekomst mogelijk een therapeutisch alternatief voor meerdere vormen van refractaire epilepsie.

psychologische tests toonden geen veranderingen. Geen van de patiënten meldde neveneffecten. De aanvalsfrequenties tijdens de fase van chronische stimulatie zijn samengevat in *Tabel 1*. Patiënt GM is langdurig vrij van aanvallen met bewustzijnsdaling en neemt 1 anti-epilepticum minder in. Deze patiënt vertoont nog geïsoleerde, enkelvoudige, partiële aanvallen, die gekenmerkt worden door kortdurende episodes van fatische stoornissen. Drie patiënten (BA, VLK en SI) hebben een afname van minstens 50% van de aanvallen en patiënt BA heeft nog slechts nachtelijke aanvallen. Deze 3 patiënten nemen 1 anti-epilepticum minder in. Bij patiënt CJ, die 2 anti-epileptica minder inneemt, bedraagt de aanvalsvermindering <25%. Patiënt MW ondervindt geen invloed van de behandeling op de aanvalsfrequentie.

Bij de patiënten met een afbouw van anti-epileptica werd ook een afname van de aanvalsfrequentie gerelateerde bijwerkingen, zoals dubbelzicht en sedatie gemeld. Bij de eerste 2 patiënten (GM en BA) werd een vervolgbehandeling van 12 maanden levetiracetam toegevoegd om de resterende enkelvoudige en complex partiële aanvallen verder te verminderen, tot op heden zonder resultaat. Ook tijdens de fase van chronische stimulatie, rapporteerde geen van de patiënten specifieke neveneffecten.

### Discussie

Epilepsiechirurgie is een zeer doeltreffende maar invasieve en irreversibele behandeling van refractaire epilepsie. DBS is mogelijk een minder invasieve behandeling voor patiënten met refractaire epilepsie wanneer de geschikte stimulatie-doelen en -parameters geïdentificeerd kunnen worden. Dierexperimenteel onderzoek met betrekking tot de subcorticale controle van de corticale prikkelbaarheid<sup>13</sup>, leidde tot het uitvoeren van pilotstudy's bij de mens met chronische stimulatie van de anterieure thalamus en de nucleus subthalamicus. Deze stimulatieproeven hadden tot doel het epileptogene netwerk te onderbreken en de verspreiding van de aanval tegen te gaan. Tot op heden zijn er slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar over stimulatie van de hyperexciteerbare cortex. Mediaal-temporale kwabepilepsie is de meest frequente vorm van refractaire partiële epilepsie. Het doel van deze studie was de haalbaarheid, de doeltreffendheid en de veiligheid van chronische amygdalohippocampale DBS bij mediaal-temporale kwabepilepsie te onderzoeken. Tot op heden was er een tweede chirurgische ingreep vereist om langetermijn-DBS-elektroden te plaatsen bij patiënten die geselecteerd werden voor DBS, nadat de zone van ictaal begin werd gelokaliseerd met behulp van invasieve video-EEG-monitoring. De nieuwe benadering garandeert enerzijds elektrische stimulatie van precies hetzelfde

gebied in de mediaal temporale kwab waar de aanvallen beginnen en anderzijds voorkomt het een tweede operatieve ingreep.

Registraties met DBS-elektroden toonden typische EEG-patronen van ictale hippocampale ontladingen, zoals eerder beschreven.<sup>14</sup> De kwaliteit van de geregistreerde signalen was vergelijkbaar met de signalen van de subdurale elektroden bij dezelfde patiënt en met de signalen bij voorgaande patiënten, die werden onderzocht met behulp van conventionele diepte-EEG-elektroden.

De voorlopige resultaten van de auteurs suggereren dat chronische DBS in de epileptogene zone, gedefinieerd door invasieve video-EEG-monitoring, het aantal piekgolven en epileptische aanvallen significant vermindert.

Bij één patiënt konden twee anti-epileptica afgebouwd worden, en bij drie patiënten één anti-epilepticum wat in beide gevallen aanleiding gaf tot een vermindering van bijwerkingen, zoals dubbelzicht en sedatie.

Tijdens en onmiddellijk na de stereotactische ingrepen traden geen acute neveneffecten op. Tijdens de acute en chronische DBS waren de patiënten zich niet bewust van de stimulatie en meldden geen neveneffecten. Uitgebreid neuropsychologisch onderzoek dient te worden uitgevoerd, alvorens verdere besluiten over het chronische effect en de veiligheid van DBS in verband met cognitieve functies gemaakt kunnen worden. In elk geval zorgde de afbouw van anti-epileptica bij twee patiënten voor een duidelijke vermindering van de bijwerkingen, toegeschreven aan de medicatie.

### Conclusie

Dit onderzoek toont aan dat registratie van de epileptogene zone en daaropvolgende DBS in mediaal-temporalekwabstructuren haalbaar is met behulp van DBS-elektroden, geïmplanteerd tijdens één enkele operatieve ingreep. De ervaring van de auteurs toont aan dat de lokalisatie van de epileptogene zone accuraat kan worden uitgevoerd met DBS-elektroden en dat een bijkomende invasieve procedure kan worden vermeden. Op dit ogenblik lopen in verschillende epilepsiecentra pilotstudy's met DBS in diverse hersenstructuren. De hier beschreven éénmalige operatieve ingreep kan bijdragen tot de veiligheid van de huidige en toekomstige studies met DBS bij grotere populaties. Uit deze open studie blijkt dat chronische DBS een effectieve en veilige procedure is die op significante wijze

inter-ictale EEG-afwijkingen en aanvallen reduceert. De pragmatische benadering van de auteurs, waarbij gegevens uit de beperkte eerdere ervaring werden gecombineerd met logische keuzes in verband met selectie van stimulatiedoelwitten, -parameters en verschillende stimulatiefasen, heeft wel verschillende beperkingen. Wanneer de resultaten herhaald kunnen worden bij meer patiënten in een gecontroleerde studie en over een grotere tijdspanne, kan DBS mogelijk een alternatieve behandeling worden voor patiënten die minder geschikte kandidaten zijn voor epilepsiechirurgie. Het feit dat de patiënten DBS in amygdalohippocampale structuren niet voelen, maakt het ontwerpen van blinde gecontroleerde studies mogelijk.

### Referenties

1. Juul-Jensen P. *Epidemiology of intractable epilepsy*. In: Schmidt D, Morselli P, editors. *Intractable Epilepsy*. New York: Raven Press; 1986. p. 5-11.
2. Boon P, Vandekerckhove T, Achten E, Thiery E, Goossens L, Vonck K, et al. *Epilepsy surgery in Belgium, the experience in Gent*. *Acta Neurologica Belgica* 1999;99:256-65.
3. Wright GD, McLellan DL, Brice JG. *A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:769-74.
4. Hodaie M, Wennberg R, Dostrovsky O, Lozano A. *Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy*. *Epilepsia* 2002;43:603-8.
5. Fisher RS, Uematsu S, Krauss GL, Cysyk BJ, McPherson R, Lesser RP, et al. *Placebo-controlled pilot study of centromedian thalamic stimulation in treatment of intractable seizures*. *Epilepsia* 1992;33:841-51.
6. Velasco F, Velasco M, Velasco A, Jimenez F, Marquez I, Rise M. *Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures: long-term studies*. *Epilepsia* 1995;36:63-71.
7. Chkhenkeli SA, Chkhenkeli IS. *Effects of therapeutic stimulation of nucleus caudatus on epileptic electrical activity of brain in patients with intractable epilepsy*. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;69:221-4.
8. Feinstein B, Gleason CA, Libet B. *Stimulation of locus coeruleus in man. Preliminary trials for spasticity and epilepsy*. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989;43:906.
9. Dinner DS, Neme S, Nair D, Montgomery EB Jr, Baker KB, Rezai A, et al. *EEG and evoked potential recording from the subthalamic nucleus for deep brain stimulation of intractable epilepsy*. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1391-402.
10. Chabardes S, Minotti L, Koussie A, Hirsch E, Benabid A. *Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus*. *Epileptic Disord* 2002;4:83-93.
11. Velasco M, Velasco F, Velasco A, Boleaga B, Jimenez F,

*Brito F, et al. Subacute electrical stimulation of the hippocampus blocks intractable temporal lobe seizures and paroxysmal EEG activities*. *Epilepsia* 2000;41:158-61.

12. Vonck K, Boon P, Achten E, De Reuck J, Caemaert J. *Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy*. *Ann Neurol* 2002;52:556-65.

13. Iadarola MJ, Gale K. *Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid*. *Science* 1982;218:1237-40.

14. Spencer S, So N, Engel J, Williamson PD, Levesque MF, Spencer DD. *Depth electrodes*. In: Engel J Jr, editor. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1993. p.359-76.

### Correspondentie-adres auteurs:

**Mw. drs. K. Vonck, neurologe in opleiding**  
**Drs. P. Claeys, student**  
**Prof.dr. J. De Reuck, neuropsychiater**  
**Prof. dr. P. Boon, neuropsychiater**

Universitair Ziekenhuis Gent  
Referentiecentrum voor Refractaire Epilepsie  
Dienst Neurologie, 1K12IA  
De Pintelaan 185  
B-9000 Gent  
België  
Tel: 00-32-9-2404539  
Fax: 00-32-9-2404971  
E-mail: kristl.vonck@ugent.be

**Prof.dr. J. Caemaert, neurochirurg**  
**Dienst Neurochirurgie**

**Prof.dr. E. Achten, radioloog**  
**Dienst Medische Beeldvorming**

*Correspondentie gaarne richten aan de eerste auteur.*

Belangenconflict: Deze studie was een 'physician initiated' studie waarbij de geïmplanteerde elektroden en generatoren ter beschikking werden gesteld door Medtronic Europe.  
Financiële vergoeding: Dit onderzoek wordt gesteund door een 'Aspirant' mandaat (dr. K. Vonck) en door een onderzoeksfonds (1.5236.99, 6.0324.02, prof. dr. P. Boon) van het F.W.O.-Vlaanderen en door het Klinisch Epilepsie Fonds 2001-2003 van het Universitair Ziekenhuis Gent.