

NEUROSTIMULATIE: NIEUWE TECHNIEKEN in de behandeling van epilepsie.

Verslag informatienamiddag 23 nov. 2013 vzw IKAROS – spreker Prof. Dr. Kristl Vonck – dienst neurologie UZ-Gent

‘EPILEPSIE IN ’T KORT’

Epilepsie is een aandoening van het centraal zenuwstelsel, van de hersenschors (grijze stof). Men spreekt over epilepsie bij herhaald optreden van epileptische aanvallen als gevolg van een plotse en onverwachte abnormale elektrische ontlading ter hoogte van de hersenschors met een verandering van gedrag en/of bewustzijn tot gevolg.

Wat de behandeling betreft: epilepsie is een ‘pillenziekte’ wat wil zeggen dat de behandeling in de eerste plaats bestaat uit het nemen van medicijnen – anti-epileptica’. Anti-epileptica werken in op het neurochemisch niveau, waarbij de neurotransmitters die zorgen voor de informatieoverdracht een belangrijke rol spelen. Anti-epileptica hebben echter bijwerkingen en werken eigenlijk in op de symptomen. Een andere behandelingsmogelijkheid is ‘epilepsiechirurgie’ waarbij men bv. het stukje hersenweefsel verantwoordelijk voor de aanvallen wegneemt. Helaas is dergelijke ingreep niet altijd mogelijk. Er is dus duidelijk nog een ‘behandelingskloof’!

NEUROSTIMULATIE en EPILEPSIE

Definitie

De communicatie tussen onze hersenen of hersencellen en ons lichaam gebeurt via elektrische impulsen. Bij epilepsie gaat het om een storing in die elektrische activiteit in de hersenen.

Neurostimulatie grijpt in op die elektrische activiteit in de hersenen door het toedienen van elektrische stromen of magnetische velden aan hersenweefsel met als doel de neurale activiteit te beïnvloeden.

Neurostimulatie kan gebruikt worden bij diagnostisch onderzoek of als therapie en is een opkomende behandeling voor neurologische aandoeningen. Sinds ongeveer 1950 maakt men gebruik van geïmplanteerde toestellen die elektriciteit aanleveren om psychiatrische ziekten, spasticiteit en pijn te behandelen. Er kwam een doorbraak dankzij Prof. Alim-Louis Benabid met DBS (Deep Brain Stimulation) als behandeling voor de ziekte van Parkinson.

Uitdagingen

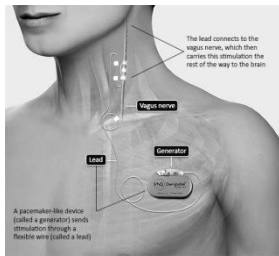
Bij neurostimulatie als behandeling voor epilepsie staat men zeker voor een aantal uitdagingen:

- men moet het specifieke ‘doelwit’ localiseren, in welke hersenstructuur de epileptische activiteit zich bevindt
- met de gebruikte technologie moet men kunnen registreren en stimuleren in een zeer klein gebied (miniaturisatie), er moet MRI compatibiliteit zijn, men moet gebruik maken van specifieke elektrodes naargelang het doelwit en de toegepaste technologie (het ‘toestel’ of device) moet heroplaadbaar zijn
- de behandeling moet per persoon kunnen aangepast worden (personaliseren: ‘prestimulatie evaluatie protocol’)
- men moet op de hoogte zijn van het werkingsmechanisme, hoe het lichaam dit verwerkt (titratie: ‘dynamica en kinetica van therapeutisch toegediende elektrische velden)

Soorten neurostimulatie

De stimulatie kan gebeuren op een *niet-invasieve* wijze waarbij men stimuleert van buiten het lichaam, of *invasief* waarbij de stimulatie gebeurt via geïmplanteerde elektroden in de hersenen of het lichaam. Invasieve neurostimulatie wordt verder opgedeeld in intracraniële neurostimulatie (binnen de schedel) en extracraniële neurostimulatie (buiten de schedel).

3 Nervus-vagus stimulatie (vagus nerve stimulation of VNS)



VNS is een extracraniële stimulatie en een *relatief niet-invasieve* manier om toegang te verkrijgen tot de hersenstructuren.

Bij Nervus Vagus Stimulatie wordt er een stimulator (soort 'pacemaker') geïmplanteerd, die verbonden wordt aan een hersenzenuw in de hals, de linker nervus vagus. De stimulator stuurt elektrische impulsen via deze zenuw naar de hersenen en moduleert daar de hersenactiviteit.

Bij nervus vagus stimulatie heeft men verschillende mogelijkheden wat betreft sterkte, frequentie e.d. van de stimulatie. Deze moeten per patiënt aangepast worden.

Wereldwijd zijn reeds 100.000 mensen met epilepsie geïmplanteerd die niet in aanmerking kwamen voor epilepsiechirurgie en onvoldoende geholpen waren met anti-epileptica. Het werkingmechanisme van VNS is echter nog niet volledig gekend.

Wat de doeltreffendheid van deze behandeling betreft:

- 50% van de patiënten zijn 'responders': ze hebben minder aanvallen of de aanvallen zijn minder heftig
- 8% is aanvalsvrij (in vergelijking met epilepsiechirurgie: 70-80% aanvalsvrijheid)
- er is meer doeltreffendheid op lange termijn
- er zijn geen bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel maar eerder positieve effecten (grotere alertheid)
- een derde van de patiënten ondervindt geen positief effect
-

Meer inzicht in het werkingsmechanisme kan leiden tot het identificeren van de meest optimale stimulatieparameters van VNS. Het kan eventueel ook aanduiden bij welke types epilepsie VNS het grootste aanvalsverminderend effect heeft.

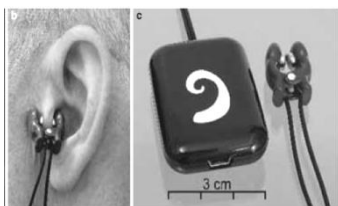
Een positieve noot: momenteel loopt neemt de dienst neurologie-UZGent deel aan een klinische studie over 'responsieve VNS'. Sommige patiënten vertonen bij het begin van een aanval een verhoging van het hartritme (tachycardie). Het responsieve VNS toestel werkt zoals het huidige beschikbare VNS toestel maar heeft de extra mogelijkheid om te stimuleren wanneer een patiënt bij het begin van een aanval tachycardie vertoont.

Conclusie: neurostimulatie is een veelbelovende

alternatieve behandeling voor patiënten met refractaire epilepsie die niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie of er onvoldoende door geholpen zijn.

Transcutane nervus-vagusstimulatie (t-VNS)

(transcutaneous Vagus Nerve Stimulation)



Dit is een recente *niet-invasieve* techniek waarbij de nervus vagus transcutaan (door de huid heen) geactiveerd kan worden via de stimulatie van een zijtak van de nervus vagus (ramus auricularis) ter hoogte van het oor. De stimulatie wordt gegeven door middel van elektroden verwerkt in een oortje dat wordt bevestigd aan de oorschelp.

Een kleinschalige studie bij 10 patiënten toonde aan dat t-VNS een veilige en goedverdragen methode is en een aanvalsverminderend effect kan hebben bij patiënten met refractaire epilepsie.

Nervus trigeminusstimulatie (TNS)

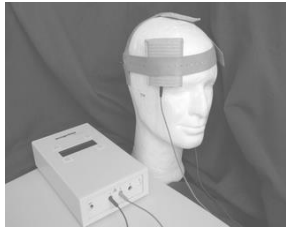
(Trigeminal Nerve Stimulation)



Dit is een relatief nieuwe techniek van *niet-invasieve* neurostimulatie.

Bij TNS worden er 2 elektroden geplaatst op huid boven oogkas ter hoogte van één van de vertakkingen van de nervus trigeminus. Deze elektrodes zijn verbonden met een externe pulsgenerator die men rond het middel kan dragen. Stimulatie van de nervus trigeminus zou de activiteit van de hersenen moduleren omdat deze uitgebreide connecties heeft met de hersenstam en andere hersenstructuren.

Transcraniële gelijkstroom stimulatie (tDCS) (transcranial Direct Current Stimulation)



Deze vorm van *niet-invasieve* neurostimulatie is nog volop in de onderzoeksfase. Er worden sponselektroden (anode-kathode) aangebracht op het hoofd van de patiënt. Deze leveren elektrische stromen gedurende langere tijdsperiode (minuten). Het is de bedoeling om veranderingen in de corticale (van de hersenschors) exciteerbaarheid of prikkelbaarheid te produceren die blijven aanhouden ook nadat de stimulatie is gestopt.

Transcraniële magnetische stimulatie (TMS)

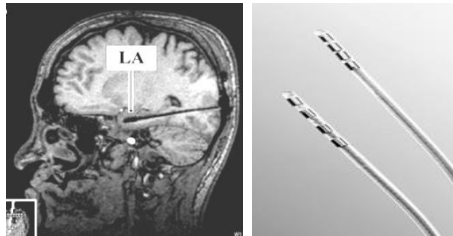
(Transcranial Magnetic Stimulation)



Bij TMS wordt een spoel over het hoofd van de patiënt gehouden die magnetische velden uitzendt. Deze kunnen de schedel penetreren en zo de hersenen bereiken. Deze magnetische pulsen verwekken op hun beurt kleine elektrische stromen in de hersenen die de exciteerbaarheid van corticale netwerken kunnen regelen van minuten tot uren na de stimulatie. Er zouden veel voordelen verbonden zijn aan het gebruik van deze techniek als therapie. TMS is *niet-invasief*, relatief veilig en niet duur. De technologie is nog volop in ontwikkeling.

Diepe hersenstimulatie (DBS)

(Deep Brain Stimulation)



Bij DBS gaat het om directe toediening van elektrische stroom aan structuren van het centrale zenuwstelsel door middel van stereotactisch geïmplanteerde diepte-elektroden en een geïmplanteerde pulsgenerator (*invasieve techniek*).



DBS en epilepsie

Deze stimulatiemethode heeft een (in)directe invloed op sleutelstructuren in de hersenen bv. de Thalamus en er is interferentie met de gelocaliseerde aanvalsonset (begin van de aanval).

DBS kan continue gebeuren of in functie van de aanvallen.

Er is reeds heel wat onderzoek gedaan naar het effect van DBS waarbij verschillende hersenstructuren werden gestimuleerd met de bedoeling een goed doelwit te detecteren voor dit soort neurostimulatie bij epilepsie.

DBS van *anterieure thalamus*

(n.v.d.r. *thalamus* = eivormige, grijze stof, gelegen in beide hersenhelften - speelt een belangrijke rol bij de selectie van prikkels die doorgegeven moeten worden aan de verschillende delen van de hersenschors)

Een grote dubbelblinde, gerandomiseerde studie in verschillende centra, uitgevoerd bij een groep van 110 patiënten met een moeilijk behandelbare epilepsie, gaf volgend resultaat:

- laatste maand geblindeerde fase: significante verschillen met controlegroep (40% reductie versus 14% reductie)

- met langere behandeling steeg de aanvalscntrole en na 2 jaar was er 56% reductie
- 56% van de patiënten had meer dan 50% minder aanvallen na 2 jaar
- 67% van de patiënten had 50% reductie na 3 jaar
- 7% werd aanvalsvrij: voor 12 maanden

DBS van mediale temporaalkwab (MTL DBS)

De onderzoeksgroep van de dienst neurologie UZGent deed een pilootstudie naar neurostimulatie in de hippocampus. De hippocampus en de amygdala zijn gelegen in de mediale temporaalkwab.

Verschillende studies bij de mens hebben aangetoond dat de hippocampus bij mediale temporale kwabepilepsie een cruciale rol speelt bij het begin van de aanvallen (ictale onset). Uit deze studie blijkt dat stimulatie van de hippocampus een aanvalsverminderend effect heeft. ook op lange termijn Een lange termijn pilootstudie (10 jaar) toonde:

- dat 6 op de 11 patiënten 90% vermindering in aanvalsfrequentie hadden
- dat 3 op de 6 aanvalsvrij werden voor meer dan 3 jaar

Een minpunt van de meeste studies die tot nu toe gebeurd zijn, is het klein aantal patiënten dat geïnccludeerd werd. Grotere studies zijn zeker nodig om het effect en de veiligheid van intracranieële neurostimulatie verder te onderzoeken en optimale stimulatieparameters en doelwitstructuren te bepalen.

Closed loop ictale onset DBS

Bij open-loop stimulatie wordt de stimulatie toegediend op bepaalde voorafbepaalde tijdstippen, ofwel continu ofwel intermitterend (nu en dan).

Bij closed-loop of responsieve stimulatie worden enkel na aanvalsdetectie elektrische stimuli toegediend. Men spreekt ook van getriggerde neurostimulatie, neurostimulatie op aanvraag, responsieve neurostimulatie of aanvalsdetectie-gedreven stimulatie.

Responsieve neurostimulatie (RNS)

In een multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde studie bij 191 patiënten werden - na een invasieve video-EEG monitoring om de epileptische focus te identificeren - enkel de noodzakelijke elektroden ter plaatse gelaten. De stimulatie werd enkel toegediend wanneer er een aanval gedetecteerd werd. Men zag wel een aanvalsvermindering maar geen aanvalsvrijheid.

Diepe hersenstimulatie - conclusie

- Twee grote goed onderbouwde studies geven bewijs voor een aanvalsreducerend effect van diepe hersenstimulatie van de anterieure nucleus van de thalamus en responsieve stimulatie van de ictale onset zone.
- Thalamische DBS heeft echter geen duidelijk voordeel ten opzichte van minder invasieve behandeling met neurostimulatie.
- Voor MTL DBS: is het nog te vroeg voor conclusies
- Responsieve DBS vereist nog altijd een invasieve EEG-registratie – misschien eerst responsieve VNS ?

(n.v.d.r.: in Epikrant jg.30 nr.1 verscheen ook een artikel over neurostimulatie)