



Refractaire epilepsie, ook wel farmacoresistente epilepsie genoemd, is een ernstige vorm van epilepsie waarbij de aanvallen van de patiënten niet onder controle zijn ondanks een adequate medicamenteuze behandeling. Deze aandoening kan een aanzienlijke impact hebben op de levenskwaliteit van patiënten en hun dagelijkse activiteiten en sociale interacties beperken. In dergelijke gevallen worden andere behandelingsopties overwogen, waaronder chirurgische resectie of neuro-modulatie, zoals nervus-vagusstimulatie (*vagus nerve stimulation* of VNS). Bij een chirurgische resectie wordt het epileptogene gebied in de hersenen dat de aanvallen veroorzaakt verwijderd. Dat is een optie als de epileptogene zone gemakkelijk gelokaliseerd en verwijderd kan worden zonder grote schade aan te richten aan vitale hersenfuncties. VNS is een therapie waarbij het cervicale deel van de nervus vagus elektrisch gestimuleerd wordt. Het doel daarvan is de frequentie en de ernst

REFRACTAIRE EPILEPSIE EN NERVUS-VAGUSSTIMULATIE



Inci Cakiroglu, Riem El Tahry
Cliniques Univ. St-Luc, UCLouvain

van aanvallen te verminderen door de neuronale netwerken te wijzigen die hypersynchronisatie vertonen tijdens een epileptische aanval. Er wordt een stimulator geïmplantéerd onder het sleutelbeen van de patiënt en de zenuw ontvangt elke 5 minuten 30 seconden lang elektrische prikkels. Hoewel het al meer dan 30 jaar wordt gebruikt, is het precieze werkingsmechanisme nog niet volledig opgehelderd. Er bestaan een aantal theorieën, die vooral wijzen op activering van de locus coeruleus, een kern in de hersenstam die een belangrijke bron van noradrenaline in de hersenen is.

Als conclusie kunnen we stellen dat VNS een veelbelovende behandeling is voor de behandeling van patiënten met refractaire epilepsie. We mogen ook niet vergeten dat elke epilepsiepatiënt uniek is en dat de keuze van behandeling van veel factoren afhangt, waaronder de locus van de aanvallen en de individuele respons op de verschillende behandelingen. Hoewel de mechanismen nog steeds niet volledig worden begrepen, heeft het klinisch gebruik van VNS aangetoond dat het zeer effectief is, vooral bij een reeks neurologische en psychiatrische aandoeningen.

Wat is refractaire epilepsie?

Epilepsie is een van de meest wijdverspreide chronische ziekten: volgens de Wereldgezondheidsorganisatie treft ze wereldwijd ongeveer 50 miljoen mensen en in België zouden er momenteel ongeveer 70.000 mensen epilepsie hebben (1). De aandoening wordt gekenmerkt door overmatige, hypersynchrone activiteit van de neuronen in de hersenen, wat resulteert in epileptische aanvallen. Afhankelijk van het gebied in de hersenen waar de aanvallen ontstaan, kunnen die focaal of gegeneraliseerd zijn. In 70% van de gevallen kan epilepsie goed worden behandeld met medicijnen, maar in 30% van de gevallen volstaat de behandeling niet om de aanvallen onder controle te krijgen (2). Dat staat bekend als refractaire epilepsie. Patiënten met deze aandoening vertonen tal van ontwikkelings-, lichamelijke en psychosociale problemen (3). Bij kinderen zijn ongecontroleerde aanvallen schadelijk voor de cognitieve ontwikkeling (4). De patiënten lopen ook een verhoogd risico op overlijden, onder meer door plotselinge en onverklaarde dood bij epilepsie, de belangrijkste doodsoorzaak bij refractaire epilepsie. Risicofactoren zijn onder andere een slechte therapietrouw voor de anti-epileptica, gebrek aan controle en nachtelijke tonisch-clonische aanvallen (5).

Die patiënten worden dan doorverwezen naar een centrum voor refractaire epilepsie voor een gedetailleerde preoperatieve evaluatie. Tijdens die preoperatieve evaluatie wordt de patiënt gedurende een week opgenomen in een kamer met video-EEG-monitoring om de gebruikelijke aanvallen te registreren. De semiologie van de aanvallen en de ictale afwijkingen op het EEG geven aanwijzingen over waar in de hersenen de aanvallen ontstaan. Er worden ook gedetailleerde beeldvormingsonderzoeken uitgevoerd (MRI, PET-scan [*positron-emissietomografie*]) om epileptogene letsels te identificeren, zoals een corticale dysplasie of malformatie,

sclerose van de hippocampus of tumoren (6). Helaas komen niet alle patiënten in aanmerking voor een curatieve operatie. Dat hangt af van tal van factoren zoals de locatie van de epileptogene zone in de hersenen. Een chirurgische behandeling is niet mogelijk als de epileptogene haard zich in een spraakcentrum bevindt of als de epilepsie multifocaal of gegeneraliseerd is. In sommige gevallen kan, om de locatie van de haard en van het spraakcentrum in de cortex te bepalen, een meer invasieve EEG-opname worden overwogen. Die wordt stereo-encefalografie genoemd en maakt gebruik van intracranieële elektroden (7).

Als een chirurgische behandeling echter mogelijk is, correleert die ingreep met een goede prognose voor aanvalsvrijheid: ongeveer twee derde van de

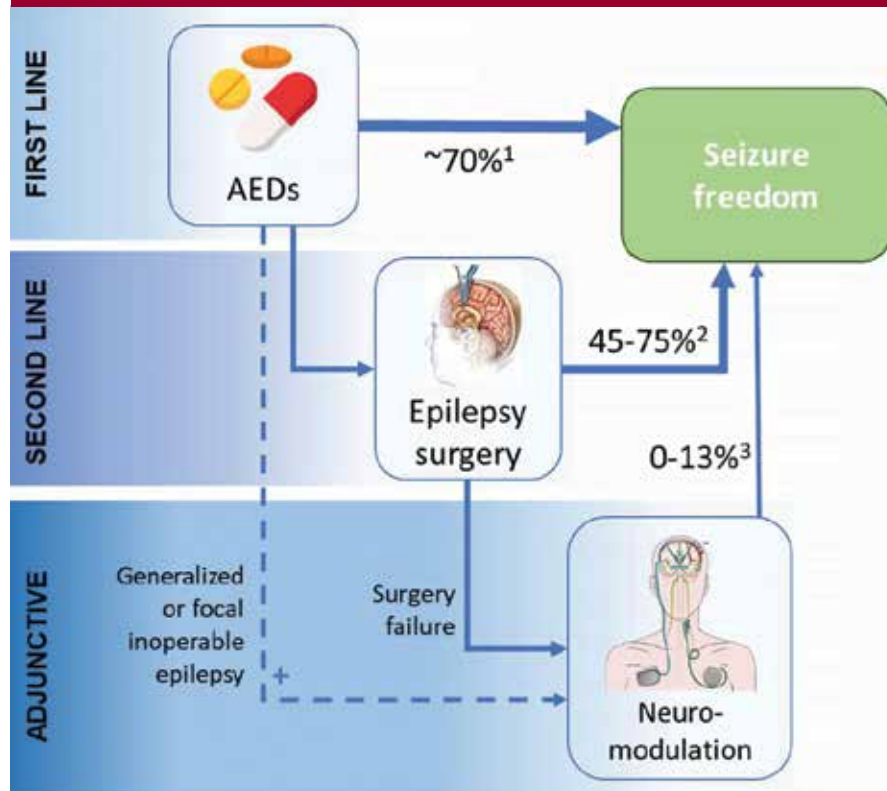
patiënten met temporale epilepsie en meer dan de helft van de patiënten met extratemporale epilepsie heeft geen aanvallen meer (8). Voor patiënten die niet in aanmerking komen voor chirurgische resectie, kan een minder invasieve aanpak overwogen worden waarbij de neuronale activiteit in de diepe hersengebieden gemoduleerd wordt. Tot nu toe worden in België twee behandelingen met neurostimulatie toegepast (2): diepe hersenstimulatie van de voorste kern van de thalamus en stimulatie van de nervus vagus (**Figuur 1**).

Stimulatie van de nervus vagus

Bij nervus-vagusstimulatie (*vagus nerve stimulation*, VNS) wordt een stimulator geïmplant onder het sleutelbeen die, net als een elektrische pacemaker, met tussenpozen het cervicale deel van de

Figuur 1: Overzichtsschema van de behandeling van epilepsie.

De 1e-lijsbehandeling van epilepsie bestaat uit anti-epileptica. Ongeveer 70% van de patiënten zal na deze medicamenteuze behandeling aanvalsvrij zijn, terwijl de resterende 30% wordt beschouwd als patiënten met refractaire epilepsie. De 2e-lijsbehandeling bestaat uit chirurgische resectie, en de haalbaarheid daarvan hangt af van de preoperatieve evaluatie. Als een chirurgische ingreep mogelijk is, zal die in 45-75% van de gevallen succesvol zijn. Als dat niet het geval is of de ingreep faalt, kunnen aanvullende behandelingen worden overwogen. Die kunnen het aantal epileptische aanvallen aanzienlijk verminderen, waarbij tot 13% van de patiënten aanvalsvrij wordt.



linker nervus vagus stimuleert. Deze techniek wordt al meer dan 30 jaar gebruikt en het is bewezen dat hij bij meer dan 60% van de patiënten werkzaam is en het aantal aanvallen met meer dan 50% vermindert. Het staat ook vast dat deze behandeling de ernst en duur van de aanvallen wijzigt en vermindert. VNS heeft niet alleen effect op de epileptische aanvallen. Sinds 2001 is deze therapie ook goedgekeurd als behandeling voor depressie bij mensen zonder epilepsie (9). Daarnaast verbetert hij in belangrijke mate de stemming van patiënten met refractaire epilepsie. Uit een systematische review is gebleken dat VNS in 6 van de 9 onderzoeken gepaard gaat met een afname van de depressieve symptomen bij deze patiënten (10).

VNS gaat gepaard met matige bijwerkingen, die over het algemeen goed worden verdragen en reageren op aanpassingen van de stimulatieparameters. Als gevolg van het feit dat er ook stimulatie is van de nervus laryngeus recurrens, een zijtak van de nervus vagus, melden bijna alle patiënten heesheid van de stem, die na verloop van tijd kan verbeteren. In zeldzamere gevallen kan nekpijn, inspanningsdyspneu of verergering van het slaapapneusyndroom worden waargenomen (11, 12). Bovendien moet de VNS worden uitgeschakeld als er een MRI van de hersenen wordt uitgevoerd.

VNS wordt meestal toegepast in cycli van continue stimulatie. Er zijn verschillende parameters die voor elke patiënt afzonderlijk kunnen worden aangepast: de AAN-periode (tijd gedurende welke de stimulator stimulatiepulsen afgeeft, in seconden), de UIT-periode (tijdsinterval tussen elke AAN-periode), frequentie (in Hertz), duur van een stimulatiepuls (in μ s) en intensiteit van de stimulatie (in milliampère [mA]). Twee weken na implantatie van de VNS wordt de stimulator van de patiënt ingeschakeld en begint een

'titratiefase'. In die fase wordt de intensiteit van de VNS-stimulatie om de 2 weken met stappen van 0,125mA of 0,25mA verhoogd tot een intensiteit tussen 1,5mA en 2mA (9). Welke dosis voor een bepaalde patiënt therapeutisch is, is niet bekend, maar uit een recente statistische studie met een gegeneraliseerd lineair gemengd model is gebleken dat de streefwaarde voor elke patiënt ten minste 1,625mA moet bedragen (13). In de meeste gevallen zal er 6 maanden na implantatie een stabiele klinische respons worden verkregen. Volgens sommige studies moeten we echter wachten tot 1 jaar na implantatie om de definitieve klinische respons te beoordelen, zodat we rekening kunnen houden met de neuroplastische effecten van VNS die zich op de lange termijn ontwikkelen (14).

VNS wordt meestal toegepast in cycli van continue stimulatie. Er zijn verschillende parameters die voor elke patiënt afzonderlijk kunnen worden aangepast.

Er zijn verschillende andere methoden beschikbaar voor deze therapie, waaronder een magneet die de patiënt zelf kan gebruiken. Die biedt een extra voordeel boven op de VNS-therapie en heeft twee functies:

- ten eerste triggert de magneet een extra dosis stimulatie om een aanval te onderbreken, de intensiteit ervan te verminderen of de herstelperiode na de aanval te verkorten;
- ten tweede kan de magneet gebruikt worden om de stimulatie te onderbreken om de met VNS samenhangende bijwerkingen tijdelijk onder controle te houden tijdens bepaalde activiteiten (zingen, praten of sporten) (15, 16).

Er is ook een modus die autostimulatie wordt genoemd. De observatie dat 82% van de epileptische aanvallen gepaard gaat met een stijging van de hartslag, heeft geleid tot de ontwikkeling van een autostimulatie-modus van VNS (17). Deze automatische modellen van VNS hebben een detectie-responsmodus die ictale tachycardie detecteert en een extra stimulus toedient aan de nervus vagus (18). Er zijn momenteel twee modellen op de markt; in 2015 werd het AspireSR™-model goedgekeurd door de *Food and Drug Administration*, in 2017 gevolgd door zijn tegenhanger, het SenTiva™-model. Volgens de studie van Hamilton et al. (19) was de controle van de aanvallen significant beter met het AspireSR™-model dan met de voorgaande modellen: bij 71% van de

patiënten bij wie eerder een 'klassieke' VNS geïmplanteed was, verbeterde dit model de aanvallen met meer dan 50%.

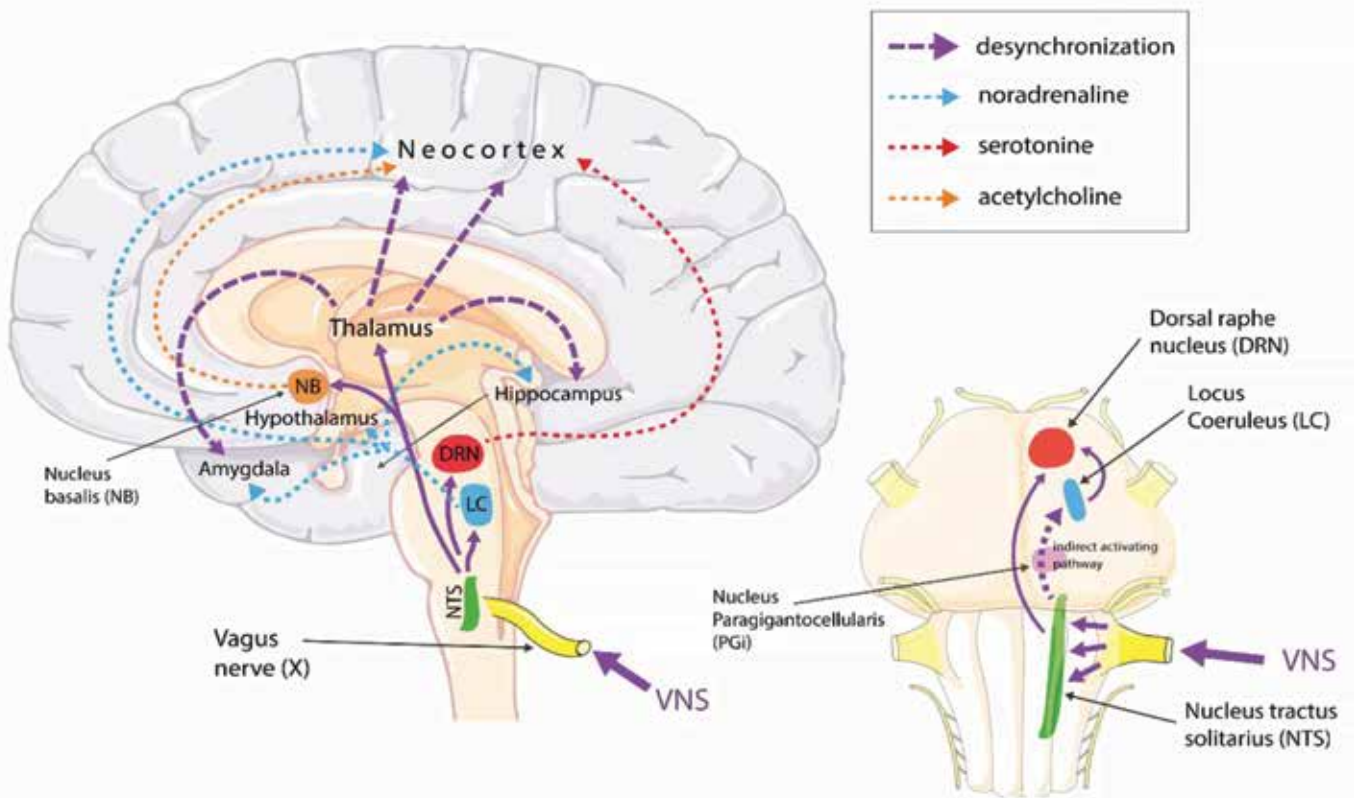
Werkingsmechanisme

Hoewel het al meerdere jaren gebruikt wordt in de klinische praktijk, is het werkingsmechanisme van VNS nog niet volledig opgehelderd. Het is van vitaal belang om deze werkingsmechanismen beter te begrijpen, zodat we meer inzicht krijgen in de voorspellende factoren voor een goede klinische respons.

VNS kan signaalroutes in de hersenen moduleren, wat invloed kan hebben op de frequentie en de activiteit van de elektrofysiologische golven in de hersenen.

Figuur 2: Werkingsmechanisme en afferent vagaal netwerk.

Vanuit de kern van de tractus solitarius leiden de banen die het belangrijkst zijn voor de effecten van de nervus vagus naar subcorticale structuren zoals de locus coeruleus, de dorsale raphe-kern en de thalamus. De anti-epileptische effecten van VNS zijn mogelijk zowel toe te schrijven aan acute mechanismen, zoals desynchronisatie, als aan chronische mechanismen die verband houden met neurotransmissie, zoals modulatie van corticale activiteit en neuroplasticiteit.



Zo kan het de neuronale prikkelbaarheid wijzigen en de overmatige synchronisatie van hyperactieve neuronale netwerken verminderen, waardoor het de hypersynchronisatie helpt te verminderen die tijdens aanvallen wordt waargenomen.

Anatomisch gezien eindigen de meeste vagale afferente synapsen in de nucleus tractus solitarius van de hersenstam. Van daaruit vertrekken axionen naar de locus coeruleus (LC), de belangrijkste bron van noradrenaline in de hersenen, de dorsale raphe-kern, een belangrijke zone voor de aanmaak van serotonine, de parabrachiale kern, en naar meer opgaande structuren waaronder de amygdala en de thalamus (20). Via de LC en noradrenaline in het bijzonder wordt de werking van de VNS uitgebreid naar de hippocampus en de hele hersenschors, met inbegrip van de prefrontale cortex. Een uitgebreide reeks studies heeft uitgewezen dat de LC en

noradrenaline belangrijke mediators zijn van de anti-epileptische effecten van VNS. In 1998 hebben Krahl en zijn team in een rattenmodel van VNS aangetoond dat de epileptische aanvallen ernstiger waren in een groep ratten met een letsel in de LC dan in de groep met een intacte LC (21). Daarnaast hebben Manta et al. (22) aangetoond dat ratten waarbij een VNS geïmplant werd na 14 en 90 dagen een toename van de activiteit van de noradrenerge neuronen vertoonden ten opzichte van ratten die een placebostimulatie hadden gekregen. In een andere studie werd na VNS een toename van de extracellulaire concentratie van noradrenaline in de hippocampus waargenomen, en een toename van minstens 70% bleek het ontstaan van pilocarpine-geïnduceerde limbische aanvallen te voorkomen (23).

Ook van serotonine wordt gedacht dat het een rol speelt in het werkingsmechanisme

van VNS. Er is immers aangetoond dat depletie van die neurotransmitter in de hersenen van ratten de drempel voor aanvallen die elektrisch worden opgewekt met pilocarpine verlaagt (24). Net als bij noradrenaline is uit een studie gebleken dat de ontlading van serotonerge neuronen toenam bij ratten waarbij 14 dagen eerder een VNS geïmplant werd was, wat niet het geval was wanneer neuronen van de LC werden beschadigd met een noradrenerg toxine (22). Dat wijst erop dat serotonine een rol speelt in de langetermijnwerking van VNS. Volgens een van de hypothesen activeert VNS de noradrenerge neuronen op korte termijn, maar moduleert de stimulatie op langere termijn mogelijk de activering van andere neurotransmitters, waaronder serotonine.

Daarnaast kan VNS ook ontstekingsremmende effecten hebben (20). We willen erop wijzen dat het cholinerge signaal dat gemedieerd wordt door de nervus vagus

ook instaat voor de zogenaamde cholinerge anti-inflammatoire pathway (25), wat een toekomstige toepassing voor VNS zou kunnen zijn. Sommige studies hebben ook uitgewezen dat VNS een neuroprotectieve werking heeft: stimulatie van de nervus vagus verhoogt de expressie van BDNF in de hippocampus, en die factor speelt een rol in de neurogenese en de groei van neuronen (14).

Die neurotransmitters hebben dan modulerende effecten op de neuronale activiteit, en kunnen een epileptische aanval stoppen door neuronale desynchronisatie te veroorzaken (**Figuur 2**). Studies hebben uitgewezen dat ook dat de thalamus de hersenschors kan desynchroniseren en daardoor aanvallen kan afremmen (26).

Hoewel de precieze werkingsmechanismen van VNS nog verder moeten

worden onderzocht, blijkt uit de klinische toepassing ervan steeds weer hoe doeltreffend deze behandeling is bij verschillende neurologische en psychiatrische aandoeningen.

Referenties

1. World Health Organization, Epilepsy, 2023.
2. Ryvlin P, Jehi LE. Neuromodulation for refractory epilepsy. *Epilepsy Currents* 2022;22(1):11-7. Available: www.thelancet.com
3. Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy, 2012.
4. Guerrini R, Seminar Epilepsy in children, 2006. (Online). Available: www.thelancet.com
5. Granbichler CA, Nashef L, Selway R, Polkey CE. Mortality and SUDEP in epilepsy patients treated with vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 2015;56(2):291-6.
6. Rosenow F, Klein KM, Harner HM. Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. *Expert Rev Neurother*;15(4):425-44.
7. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy, 2001.
8. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurology* 2008;7(6):525-37.
9. Psychiatry, 2006 (may) 54 ABSTRACT.
10. Assenza G, et al. Antidepressant effect of vagal nerve stimulation in epilepsy patients: a systematic review. doi: 10.1007/s10072-020-04479-2/Published.
11. González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurosurgery Clinics of North America* 2019;30(2):219-30.
12. Marzec M, Edwards J, Sagher O, Fromes F, Malow BA. Effects of vagus nerve stimulation on sleep-related breathing in epilepsy patients. *Epilepsia* 2003;44(7):930-5.
13. Fahoum F, et al. VNS parameters for clinical response in epilepsy. *Brain Stimul* 2022;15(3):814-21.
14. Follès P, et al. Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain. *Brain Res* 2007;1179(1):28-34.
15. Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998;39(7):677-86.
16. VNS Therapy® System Epilepsy Physician's Manual, 2020.
17. Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: The head-heart connection. *Seizure* 2014;23(7):496-505.
18. Abdelmoity SA, Abdelmoity AA, Riordan SM, Kaufman C, Le Pichon JB, Abdelmoity A. The efficacy and tolerability of auto-stimulation-VNS in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure* 2021;86:168-74.
19. Hamilton P et al. Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR® (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. *Seizure* 2018;58:120-6.
20. Berger A et al. How is the norepinephrine system involved in the antiepileptic effects of vagus nerve stimulation? *Frontiers in Neuroscience* 2021;15. doi: 10.3389/fnins.2021.790943.
21. Krah SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Q International League Against Epilepsy Locus Coeruleus Lesions Suppress the Seizure-Attenuating Effects of Vagus Nerve Stimulation, 1998.
22. Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P. Enhancement of the function of rat serotonin and norepinephrine neurons by sustained vagus nerve stimulation, 2009.
23. Raedt R, et al. Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model. *J Neurochem* 2011;117(3):461-9.
24. Bagdy G, Kecskemeti V, Riba P, Jakus R. Serotonin and epilepsy. *Journal of Neurochemistry* 2007;100(4):857-73.
25. Hachem LD, Wong SM, Ibrahim GM. The vagus afferent network: Emerging role in translational connectomics. *Neurosurg Focus* 2018;45(3).
26. Timofeev I, Bazhenov M, Sejnowski T. Neuronal Synchronization and Thalamocortical Rhythms in Sleep, Wake and Epilepsy, 2012. (Online). Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>



BrainTop
MEDICAL E-LEARNING & PODCAST

Medical e-learning



NEW **BrainTop**, the place to be for your scientific **e-learning**



GASTROENTEROLOGY



ENDOCRINOLOGY AND
METABOLIC DISEASES



DERMATOLOGY



HEMATOLOGY



CARDIOLOGY



NEUROLOGY





braintop.be

AND YOUR **ACCREDITATION POINTS**