

# Intra-operatieve elektro-cortico-grafie bij tumongerelateerde epilepsie

Bij patiënten met een tumongerelateerde epilepsie kan een operatie overwogen worden met als doel de behandeling van refractaire epilepsie, de verbetering van de oncologische prognose of voor oncologische diagnostiek. Gegeven dat het epileptogene weefsel niet alleen in de tumor zit maar vaak juist ook daaromheen, is een patiënt-specifieke pre-operatieve planning essentieel voor deze operatie. Intra-operatieve elektro-cortico-grafie kan deze persoonlijke aanpak bieden door de hersenactiviteit direct op de cortex te meten<sup>1</sup>.

Een epileptische aanval is één van de meest voorkomende presentaties van hersentumoren. Voor 30% tot 50% van de patiënten met hersentumoren is een insult zelfs de eerste manifestatie, 10% tot 30% ontwikkelt epilepsie in een later stadium (van Breemen et al., 2007). De behandeling van deze tumongerelateerde epilepsie is complex vanwege de twee verschillende ziektebeelden. Bij epilepsie geassocieerde laaggradige tumoren is het chirurgisch weghalen van de tumor een optie wanneer insulden persistenten ondanks farmacotherapie. Deze operatie zorgt voor aanvalsvrijheid in 67% tot 83% van de gevallen (Englot et al., 2012). Operaties van infiltratieve tumoren zijn vooral gericht op het verwijderen van tumorweefsel, waarmee aanvalsvrijheid gerealiseerd wordt in 77% van de patiënten met preoperatieve insulden (Chaichana et al., 2009). Dit percentage kan waarschijnlijk toenemen als de operatie niet alleen gericht is op het verbeteren van de oncologische prognose, maar ook op het behalen van aanvalsvrijheid, wat ook de kwaliteit van leven van de patiënt verbetert (Hamer & Hong, 2013).

Het identificeren en afgrenzen van de epileptogene gebieden is echter geen sinecure, gegeven dat deze gebieden ook in de peritumorale omgeving of zelfs centimeters van de tumor kan liggen (Yao et al., 2017). Bovendien kan het epileptogene gebied dichtbij functionele gebieden liggen, zoals de eloquente gebieden, wat de chirurgische bepaling van het te reseceren gebied bemoeilijkt.

Tumongerelateerde epilepsiechirurgie vraagt daarom om een patiënt specifieke aanpak, die geboden kan worden door intra-operatieve elektro-cortico-grafie (ECoG), waarbij

een grid van elektroden direct op de cortex geplaatst wordt (figuur 1). Op deze manier kan nauwkeurig de epileptische activiteit en daarmee het epileptogene weefsel worden gelokaliseerd (Yao et al., 2017).

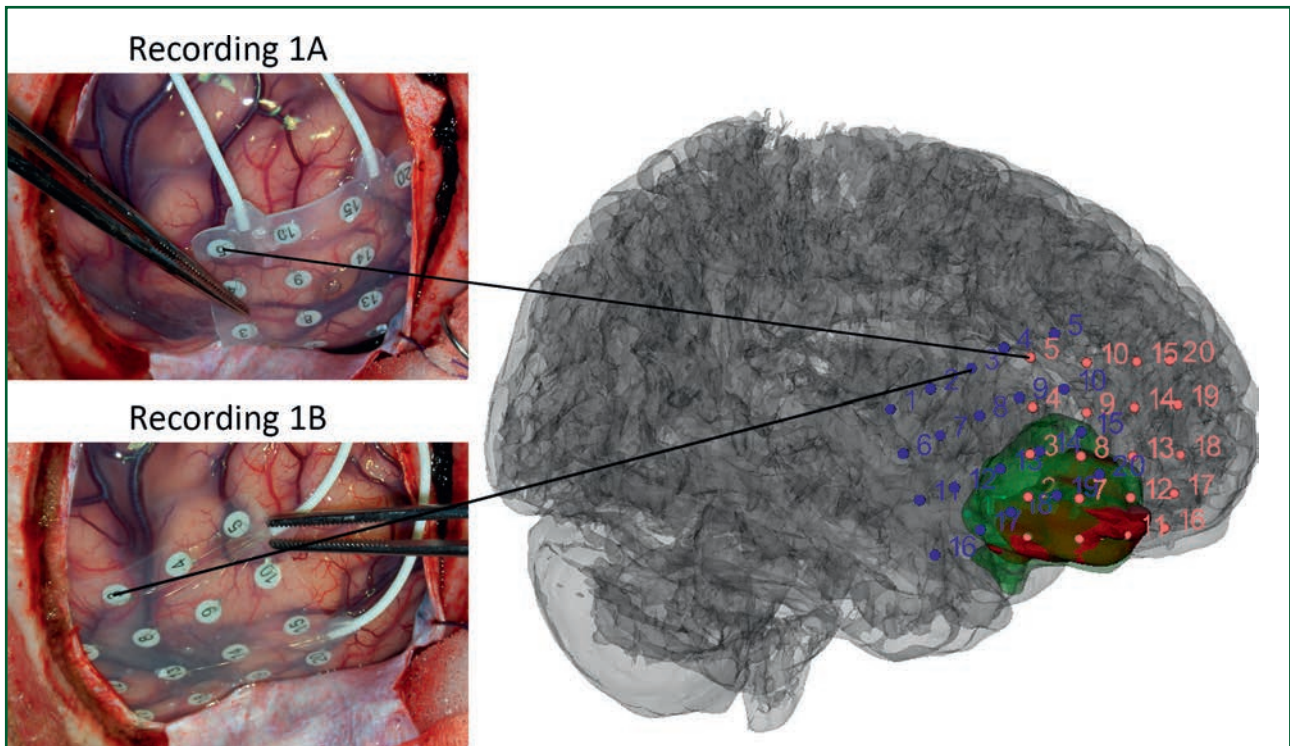
## Tumongerelateerde epilepsiechirurgie

Het gebruik van ECoG bij tumongerelateerde epilepsie is niet onomstreden, ondanks studies die aantoonen dat aanvalsvrijheid vaker bereikt wordt als intra-operatieve ECoG gebruikt wordt (Yao et al., 2017). Andere studies pleiten ervoor dat het volledig weghalen van de tumor belangrijker is dan het gebruik van ECoG (Lee et al., 2019). Echter, er is een selectiebias voor deze laatste studies, omdat in veel centra ECoG alleen gebruikt wordt bij complexe casussen. Bovendien wordt ECoG vaak alleen ingezet wanneer de tumor dicht bij functionele gebieden ligt, wat mogelijk een complete resectie onhaalbaar maakt en daarmee de a priori kans op aanvalsvrijheid aanzienlijk verkleint. Het is aannemelijk dat de uitkomsten van ECoG bij tumongerelateerde epilepsiechirurgie kunnen verbeteren wanneer het ECoG-signaal van omliggend weefsel verder onderzocht wordt.

## Epileptogene biomarkers rondom tumoren

Ondanks het feit dat patiënten met tumongerelateerde epilepsie na epilepsiechirurgie vaker aanvalsvrij zijn dan veel andere epilepsiepatiënten met een andere etiologie, is er nog ruimte voor verbetering. Interictale epileptiforme pieken zijn van oudsher dé biomarker voor het identificeren van epileptogeen weefsel met behulp van ECoG. Een meer recent onderzochte en meer specifieke biomarker zijn

<sup>1</sup> Onderzoek hiernaar wordt mogelijk gemaakt dankzij de ERC starting grant 803880.



**Figuur 1** De grid met elektroden bedekt de cortex waaronder de tumor zich bevindt (rechts). De tumor (rood) en het geresecteerde gebied (groen) zijn ingetekend op basis van respectievelijk de preoperatieve *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) MRI en de postoperatieve T1 MRI. Links: Door de grid te verplaatsen kan het EEG van meerdere hersengebieden gemeten worden (*recording 1A en 1B*) [N.B. figuur uit van Klink et al. (2021)].

de high-frequency oscillations (HFO's) (Zijlmans et al., 2012). HFO's zijn oscillatoire events in het ECoG met meer dan vier oscillaties en een frequentie hoger dan 80 Hz. Het zijn elektrofyysiologische biomarkers van focale epilepsie, te categoriseren in ripples (80-250 Hz) en fast ripples (>250 Hz). Een recent retrospectief onderzoek bij 41 patiënten met een laaggradige tumor ( $\leq$  World Health Organization graad II) toont aan dat fast ripples vaker voorkomen in tumor en peritumoraal weefsel in vergelijking met omliggend weefsel (van Klink et al., 2021). De aanwezigheid van fast ripples buiten het resectie-gebied is bovendien gerelateerd aan het optreden van postoperatieve insulsten. Het onderzoek toont ook aan dat het ECoG-signaal van en rondom tumoren er anders uitziet dan van omliggend weefsel. Of intra-operatieve ECoG ook gebruikt kan worden om tumorweefsel te identificeren, is daarom een interessante en relevante onderzoeksrichting.

### Lokaliseren van tumorweefsel

In de afgelopen jaren zijn de verschillen tussen de signalen van tumoraal, peritumoraal en normaal hersenweefsel onderzocht. Daarbij werd onder meer vastgesteld dat de frequentie-inhoud van ECoG-signalen uit tumorale en peritumorale gebieden significant verschilde bij de transitie van waak naar slaap (Ghinda et al., 2021). Uit operaties die in het Universitair Medisch Centrum Utrecht werden gedaan blijkt ook dat hersengebieden met epileptiforme

afwijkingen soms tumorcellen bevatten, terwijl er macroscopisch geen tumorweefsel zichtbaar was. Dit laat zien dat ECoG wellicht gebruikt kan worden om tumoraal weefsel te traceren. Een pilotstudie toonde aan dat de frequentie waarin ripples voorkomen gerelateerd is aan neuroinflammatoire markers zoals T-cel infiltratie (Sun et al., 2021). ECoG kan in de toekomst dus wellicht ook gebruikt worden om tumoraal weefsel en tumormarkers als inflammatie te traceren. Het is dan ook waarschijnlijk dat, ondanks het feit dat een operatie neuro-oncologische en epileptische doeleinden kan hebben, meer multidisciplinair onderzoek naar de mechanismes die leiden tot tumor-gerelateerde epilepsie kan bijdragen aan inzichten over tumorgenese en epileptogenese.

### Toekomstige ontwikkelingen

ECoG heeft potentie voor een patiënt specifieke aanpak bij tumorgerelateerde epilepsiechirurgie. Meer onderzoek naar de ECoG-signalen zal leiden tot een steeds betere afgrenzing van het epileptogene gebied. Mogelijk kan ECoG ook bijdragen aan het afgrenzen van de tumor en helpen in het onderzoek naar inflammatoire markers rondom tumoren. De nauwkeurigheid van afgrenzing wordt mogelijk nog beter met het gebruik van hoge-resolutie ECoG. Naast de analyse van de signalen gemeten met ECoG, kan ECoG ook onderliggende verbindingen tussen de hersengebieden onder de elektroden blootleggen met

behulp van *single pulse electrical stimulation* (SPES). Momenteel wordt SPES alleen preoperatief uitgevoerd vanwege de tijdsduur van de procedure. Wellicht dat onderzoek naar een verkort protocol, SPES geschikt kan maken voor intra-operatief gebruik. De metingen van SPES kunnen ook gekoppeld worden aan een wiskundig model dat de verbanden tussen populaties van neuronen beschrijft (Hebbink et al., 2020). In de toekomst kunnen deze modellen inzicht geven in het patiënt specifieke epileptogene netwerk en wellicht verklaren waarom bepaalde tumoren wel tot insulden leiden en andere niet. Een dergelijk model zou dan zelfs een patiënt specifieke aanbeveling kunnen genereren over het te reseceren gebied voor aanvalsvrijheid.

### Conclusie

ECoG heeft zeker de potentie om de uitkomst van tumorgerelateerde epilepsiechirurgie te verbeteren en biedt een gepersonaliseerde behandeling aan patiënten met hersentumoren.

### Referenties

- Chaichana, KL, Parker, SL, Olivi, A, et al. (2009) Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. *Journal of Neurosurgery* 111:282–292.
- Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, et al. (2012) Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia* 53:51–57.
- Ghinda DC, Lambert, B, Lu J, et al. (2020) Scale-Free Analysis of Intraoperative ECoG During Awake Craniotomy for Glioma. *Frontiers in Oncology* 10:1.
- Hamer HM, Hong SB (2013) Is an epilepsy presurgical evaluation necessary for mid-grade and high-grade brain tumors presenting with seizures? *Epilepsia* 54:56–60.
- Hebbink J, Huiskamp G, van Gils SA, et al. (2020) Pathological responses to single-pulse electrical stimuli in epilepsy: The role of feedforward inhibition. *European Journal of Neuroscience* 51:1122–1136.
- Lee C., Jeong W, Chung CK (2019) Clinical Relevance of Interictal Spikes in Tumor-Related Epilepsy: An Electrographic Study. *Journal of Epilepsy Research* 9:126.
- Rosenow F, Menzler K (2013) Invasive EEG studies in tumor-related epilepsy: When are they indicated and with what kind of electrodes? *Epilepsia* 54:61–65.
- Sun D, van Klink NEC, Bongaarts A, et al. (2021) High frequency oscillations associate with neuroinflammation in low-grade epilepsy associated tumors. *Clinical Neurophysiology*; doi: 10.1016/J.CLINPH.2021.08.025
- van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ (2007) Epilepsy in patients with brain tumors: epidemiology, mechanisms, and management. *The Lancet Neurology* 6:421–430.
- van Klink NEC, Zweiphenning WJEM, Ferrier CH, et al. (2021) Can we use intraoperative high-frequency oscillations to guide tumor-related epilepsy surgery? *Epilepsia* 62:997–1004.
- Yao PS, Zheng SF, Wang F, et al. (2017) Surgery guided with intraoperative electrocorticography in patients with low-grade glioma and refractory seizures. *Journal of Neurosurgery* 128:840–845.

Lees het actuele overzicht van congressen over epilepsie.

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