

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-Peters, 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 geïmplant, 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 aanvalsbegins 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, Ieteke 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 meten 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 geocoaguleerde 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.

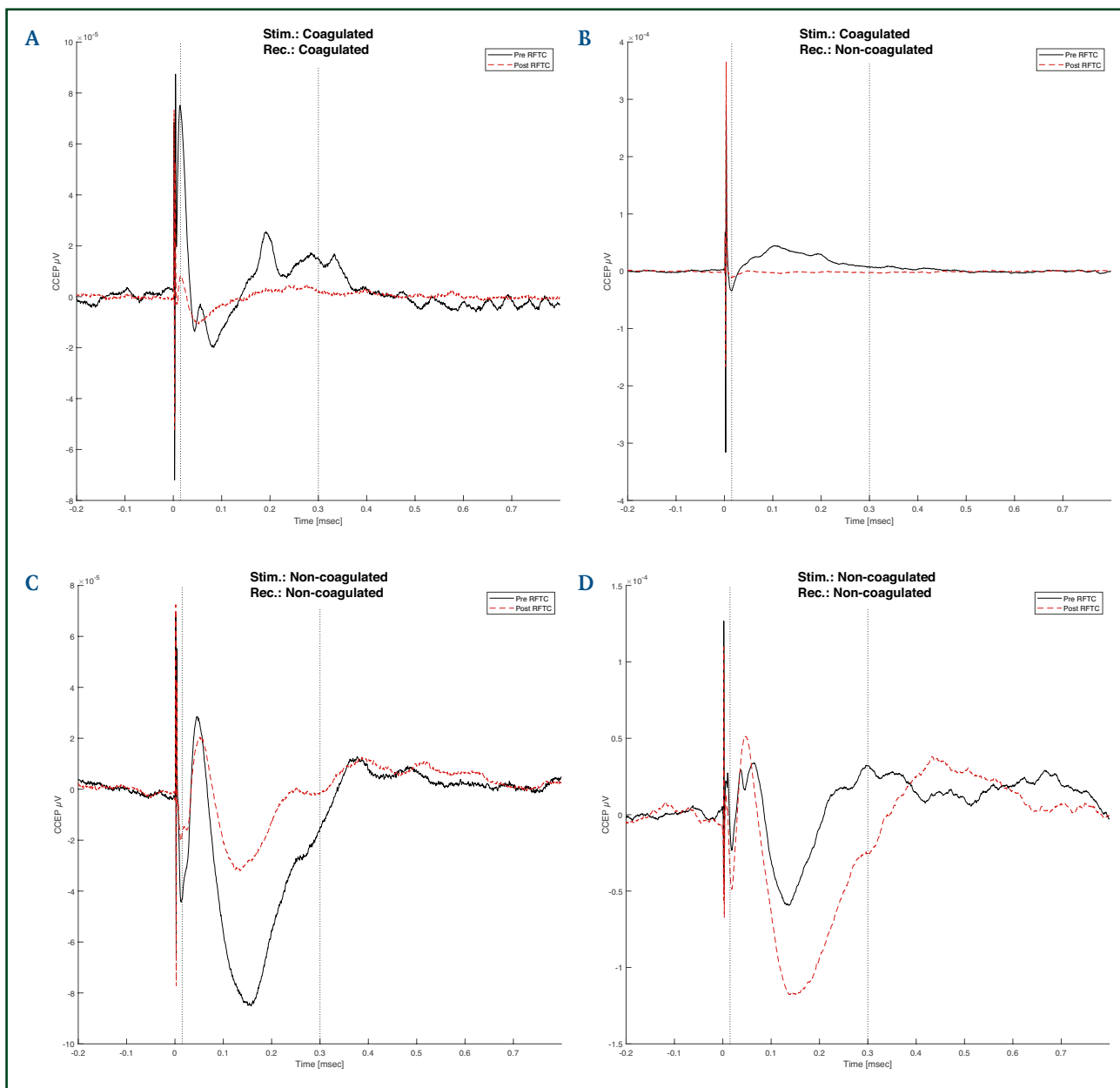
### **Pilot-studie**

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 elektrofyysiologische 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 geëvoceerde 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, Gaszytch 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).