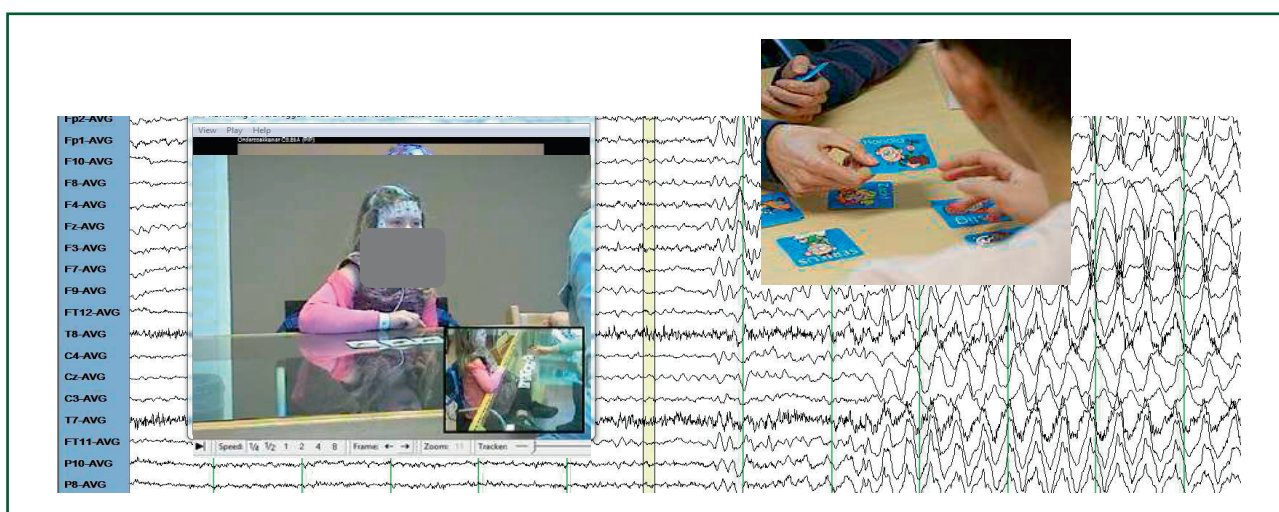


# Ambulant EEG voor het monitoren van aan epilepsie gerelateerde cognitieve problemen

Met een simultaan neuropsychologisch en video-EEG-onderzoek wordt de relatie tussen epileptische ontladingen in het EEG en het cognitief functioneren van kinderen onderzocht. Dit onderzoek is tijdrovend en belastend. Het zoeken is naar een vereenvoudigde en patientvriendelijke diagnostische methode voor het monitoren van het effect van medicamenteuze behandeling op de epilepsie van kinderen in relatie met hun cognitieve ontwikkeling.

Het zijn met name kinderen met een lastig behandelbare vorm van epilepsie (therapie resistent of last van bijwerkingen van de medicatie) die in aanmerking komen voor een simultaan video-EEG en neuropsychologisch onderzoek. Van deze kinderen heeft een groot percentage een genetische gegeneraliseerde vorm van epilepsie. De karakteristieke EEG afwijkingen bij kinderen met absence epilepsie lenen zich goed voor monitoring van de ernst van het verloop van deze vorm van epilepsie en het effect van de behandeling. In figuur 1 is een voorbeeld te zien van het onderzoek, waarbij patiënte tijdens het uitvoeren van de neuropsychologische test een absence heeft met de daarbij behorende piekgolfontladingen. De kinderen worden voor dit onderzoek 24 uur opgenomen in

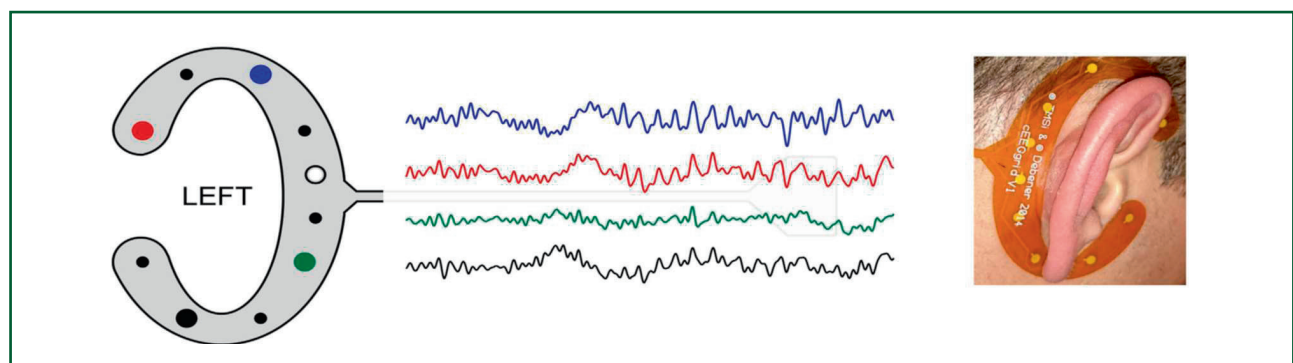
Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN Zwolle). Na deze initiële uitgebreide diagnostiek is het de bedoeling om als vervolg hierop met behulp van een ambulant systeem het EEG te meten in de eigen leefomgeving (thuis, op school etc.) en op basis van de analyse van dat EEG ook het effect van de medicamenteuze behandeling te monitoren. In het onderzoek waarvan hieronder de resultaten worden besproken wordt uitgezocht welke parameters afgeleid kunnen worden van het met een beperkte elektroden-beplakking (met de zogenaamde oorelektroden) gemeten EEG, die relevant zijn voor het monitoren van de aan epilepsie gerelateerde cognitieve problemen, die vaak optreden bij deze kinderen (Loughman et al., 2014).



Figuur 1 Een simultaan EEG en neuropsychologisch onderzoek dat standaard wordt uitgevoerd bij kinderen met aan epilepsie gerelateerde cognitieve problemen.

## C-vormige EEG-grids

Recent zijn C-vormige EEG-grids (cEEGrids) met tien elektroden ontwikkeld, die achter de oren worden bevestigd (<http://ceegrid.com/home/>) en die voor ons onderzoek ter beschikking werden gesteld door Twente Medical Systems International (TMSi<sup>®</sup>, Oldenzaal, Nederland) in combinatie met een draadloze versterker waarmee we het onderzoek konden doen (Saga<sup>®</sup>). Uit eerder onderzoek is gebleken dat de cEEGrids veelbelovend zijn voor langdurige ambulante monitoring van het EEG (Debener et al., 2015). De cEEGrids zijn gemakkelijk aan te brengen en vallen niet op, wat belangrijk is als kinderen deze bijvoorbeeld op school dragen. Uit een eerste trial die bij SEIN Zwolle werd uitgevoerd bleek dat de kwaliteit van het EEG van gezonde proefpersonen dat werd gemeten met de cEEGrids van voldoende kwaliteit is om alfa-, bèta-, theta- en delta-activiteit te herkennen, waarbij alfa-activiteit en reactiviteit het meest prominent was (figuur 2).



Figuur 2 Schematische weergave van een cEEGrid (links) het EEG gemeten met dit grid (midden) en de plaatsing van het cEEGrid achter het rechteroor van een proefpersoon (rechts).

## Metten van epileptische ontladingen

Kinderen met een absence epilepsie kunnen vele malen per dag een aanval hebben. Karakteristiek voor deze aanvallen zijn de 3Hz piekgolfontladingen die met het EEG worden gemeten. De vraag was of deze piekgolfontladingen ook goed in beeld gebracht kunnen worden met de beperkte beplakking van de cEEGrids ten opzichte van de klassieke 10-20 elektrode beplakking van het reguliere EEG. In figuur 3 (links) is het resultaat te zien: de piekgolfontladingen gemeten met de cEEGrids bij een kind van drie jaar met absence epilepsie. De ontladingen zijn bilateraal verdeeld met een meer prominent begin gemeten met het rechter cEEGrid (elektroden R1, R2, R3 en R4).

Het EEG van patiënten met absence epilepsie, die moeilijk zijn te behandelen met anti-epileptica, kan na verloop van tijd veranderen. De karakteristieke 3 Hz piekgolfontladingen worden gefragmenteerd en verschijnen in het EEG als interictale gegeneraliseerde epileptische ontladingen. Ook deze korter durende gegeneraliseerde ontladingen kunnen een verband hebben met cognitieve

stoornissen (Aldenkamp & Arends, 2004). De gegeneraliseerde interictale ontladingen kunnen goed in beeld gebracht worden met de cEEGrids (figuur 3, rechts). Ook focale interictale epileptische ontladingen worden gemeten met de cEEGrids, met name als de afwijkingen gelokaliseerd zijn in de temporale gebieden. Echter, we hebben de mogelijkheid om focale interictale ontladingen te meten met de cEEGrids niet systematisch onderzocht.

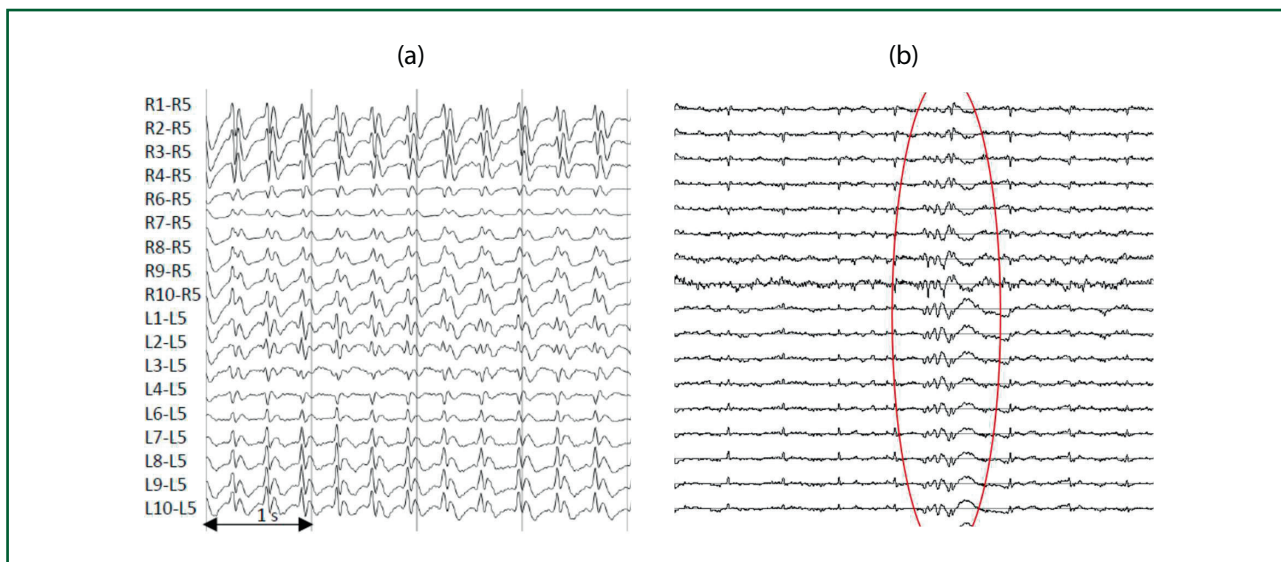
## Biomarkers

Uit het voorgaande blijkt dat cEEGrids de volgende parameters opleveren, de activiteit in de verschillende frequentiebanden, de alfa-, bèta-, theta- en delta-activiteit, en het aantal en de duur van de ictale en interictale epileptische ontladingen in het EEG. In het onderzoek van SEIN Zwolle werd hier een nieuwe biomarker aan toegevoegd: de bi-hemisfere synchronie. Gupta et al. (2011) toonden

in navolging van dierexperimenteel onderzoek (Meeren et al., 2002) aan dat piekgolfontladingen bij kinderen met absence epilepsie niet plotseling ontstaan, maar geleidelijk worden opgebouwd in een dynamisch netwerk. De piekgolfontladingen beginnen focaal, maar evolueren binnen één seconde naar een repeterend bilateraal synchronoon patroon (Ossenblok et al., 2019). De vraag in het onderzoek in SEIN Zwolle was of bi-hemisfere synchronie als parameter mogelijk is gerelateerd aan het optreden van een verminderde gewaarwording (biomarker), die zich altijd enige tijd ( $ff_{1s}$ ) na het zichtbaar worden van de piekgolfontladingen in het EEG manifesteert (zie ook figuur 1).

## Bi-hemisfere synchronie

Als maat voor synchronie tussen beide hemisferen werd gekozen voor de berekening van de *mean phase coherence* (Mormann et al., 2000). Bij deze berekening wordt het faseverschil berekend tussen de EEG-signalen gemeten met het linker en rechter cEEGrid. De resultaten zijn in figuur 4 weergegeven vanaf 6 seconden voorafgaand aan



Figuur 3 EEG gemeten met cEEGrids gemeten in twee verschillende condities bij twee verschillende patiënten. a) Piekgolfontladingen gemeten met een cEEGrid bevestigd achter het rechter (R1, ...R10) en achter het linker (L1,...L10) oor bij een kind van drie jaar. b) Een interictale gegeneraliseerde epileptische ontlading in het met de cEEGrids gemeten EEG. [N.B. De ipsilaterale mastoïd elektrode werd gekozen als referentie. Het EEG is gefilterd met een banddoorlaatfilter van 0,5 tot 70 Hz.]

het begin van de piekgolfontlading en 6 seconden na aanvang. De Mean Phase Coherence of MPC, die is weergegeven in figuur 4e en 4f, werd berekend voor de delta-band (0,5Hz – 4Hz). Dit is de frequentieband waar volgens Gupta et al. (2011) de transitie plaatsvindt van interictale naar ictale activiteit, met maximale activiteit rond 3 Hz (figuur 4c,d).

De MPC varieert sterk voorafgaand aan het begin van de piekgolfontladingen, maar neemt significant toe vanaf ongeveer 500 ms vóór het begin van de piekgolfontlading tot er ongeveer 500 ms na het begin een verzadiging optreedt van de curve. Dit patroon is heel duidelijk zichtbaar in figuur 4f, die het gemiddelde van de MPC van de met de cEEGrids gemeten signalen toont. De significante stijging in een interval van ongeveer 1 seconde rond het begin van piekgolfontlading tot een maximale waarde werd gevonden voor meerdere piekgolfontladingen en komt overeen met de transitieperiode van interictaal naar ictaal, zoals aangetoond door Gupta et al. (2011) en Ossenblok et al. (2019).

### Conclusies en aanbevelingen

In SEIN Zwolle werd een verkennend onderzoek<sup>1</sup> gedaan naar de mogelijkheid om het EEG van kinderen te registreren met behulp van cEEGrids, met het doel om het resultaat hiervan te gebruiken voor het monitoren van aan

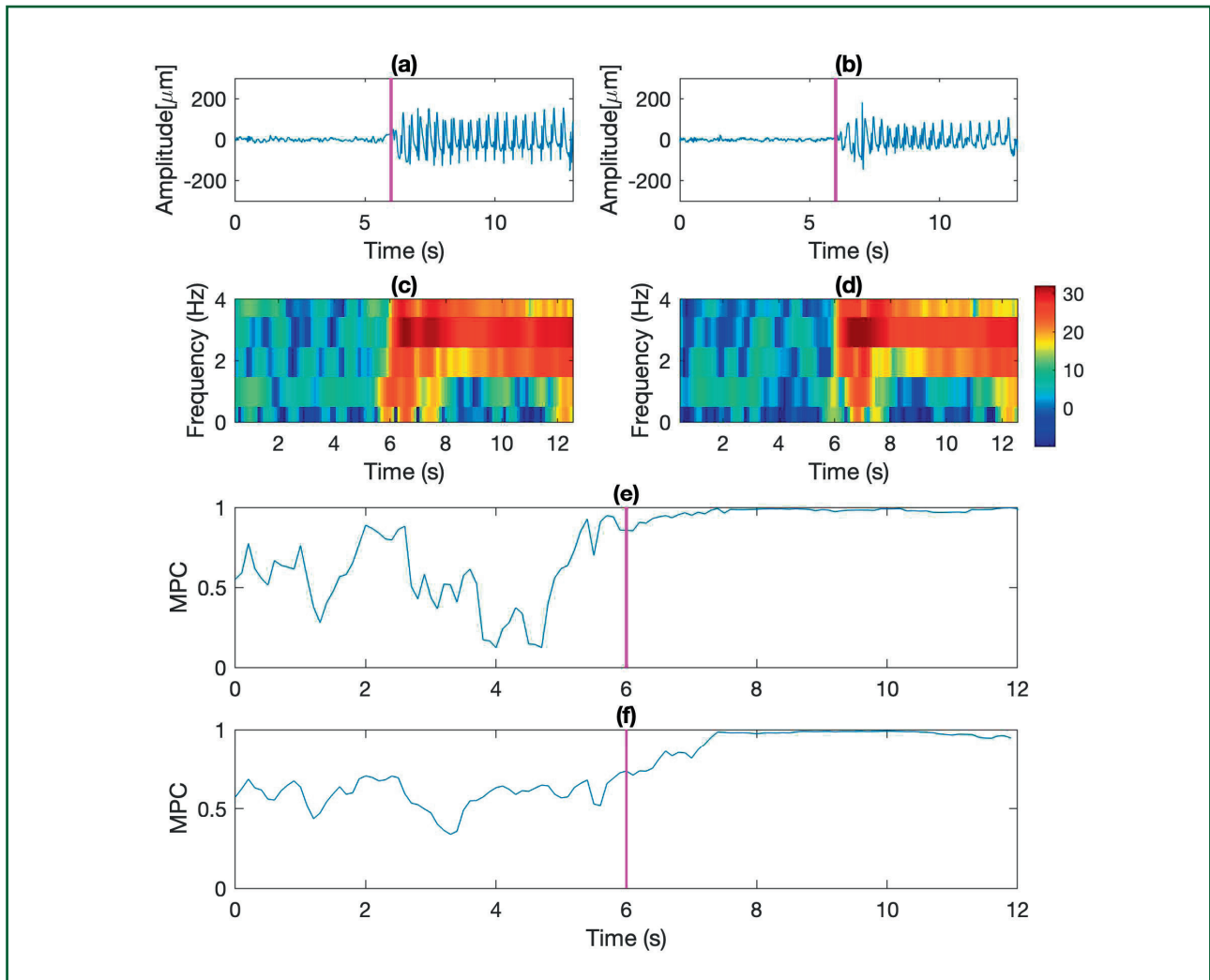
epilepsie gerelateerde cognitieve problemen. De EEG-metingen werden nu nog op de afdeling klinische neurofysiologie gedaan, maar het is de bedoeling dat er een volledig ambulante systeem wordt ingevoerd, zodat het EEG van de kinderen in de eigen leefomgeving gemeten kan worden.

Op basis van het EEG dat is gemeten met de cEEGrids kan het grondpatroon van het EEG in grote lijnen beoordeeld worden en kunnen interictale en ictale gegeneraliseerde epileptische ontladingen worden geïdentificeerd. De identificatie van de gegeneraliseerde ontladingen gemeten met een beperkte elektroden-beplakking stelt echter specifieke eisen aan het beoordelen van de resultaten. Daarvoor wordt een algoritme ontwikkeld voor de automatische detectie en bepaling van de duur van de epileptische ontladingen. Uit vervolgonderzoek zal moeten blijken of er een relatie is tussen bi-hemisfere synchronie en het manifest worden van een verminderde gewaarwording. Met als uiteindelijk doel om op een voor de patiënt zo eenvoudig mogelijke, weinig belastende manier de vraag te beantwoorden of de cognitieve problemen gerelateerd zijn aan de epilepsie en wat het effect is van de (medicamenteuze) behandeling.

We hebben ons in eerste instantie beperkt tot de karakteristieke afwijkingen in het EEG van kinderen met een genetische vorm van absence epilepsie. Echter, ook bij andere vormen van epilepsie komen absences veelvuldig

<sup>1</sup> Het verkennende onderzoek kon uitgevoerd worden dankzij de studenten technische geneeskunde van de Universiteit Twente: Maritta van Stigt, die de eerste metingen deed en aantoonde dat langer durende piekgolfontladingen goed in beeld gebracht kunnen worden met de cEEGrids, Nienke Langerak, die aantoonde dat ook interictale gegeneraliseerde epileptische ontladingen goed in beeld gebracht kunnen worden en dankzij Ruben Smink en Kars Veldkamp, die werkten aan de ontwikkeling van de maat voor bi-hemisfere synchronie.





Figuur 4: a) Tijdreeks van het cEEGrid-signaal R1-AvgR, b) Tijdreeks van het cEEGrid-signaal L1-AvgL, c) Spectrogram van R1-AvgR, d) Spectrogram van L1-AvgL, e) Mean phase coherence van de signalen R1 en L1 berekend voor de delta-band (0.5-4Hz). f) de gemiddelde mean phase coherence voor alle mogelijke combinaties van de EEG-signalen gemeten met het linker versus het rechter cEEGrid.

voor, zoals bij juveniele myoclonus epilepsie en bij patiënten met het Lennox Gastaut syndroom. Uit vervolgonderzoek zal moeten blijken of de ontwikkelde methoden van onderzoek niet alleen toepasbaar zijn voor de ‘klassieke vorm’ van absence epilepsie, maar ook voor afwijkingen in het EEG van patiënten met een aan absences gerelateerde vorm van generaliseerde epilepsie.

## Referenties

Aldenkamp AP, Arends J (2004) The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures and type of epilepsy on cognitive function. *Epilepsia* 45:54–63.

Debener S, Emkes R, De Vos M et al. (2015) Unobtrusive ambulatory EEG using a smartphone and flexible printed electrodes around the ear. *Scientific Reports* 5. DOI: 10.1038/srep16743

Gupta D, Ossenblok P, van Luijckelaar G (2011) Space-time network connectivity and cortical activations preceding spike wave discharges in human absence epilepsy:

a MEG study. *Med Biol Eng Comput* 49(5): 555–65.

Loughman A, Bowden SC, d’Souza W (2014) Cognitive functioning in idiopathic generalized epilepsies: a systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 43, p. 20–34. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.012

Meeren HK, Pijn JP, Van Luijckelaar EL, Coenen AM, Lopes da Silva FH (2002) Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci*. 15;22(4):1480–95. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-04-01480.2002.

Mormann F, Lehnertz K, David P, Elger CE (2000) Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 144(3):358–369.

Ossenblok P, van Houdt P, Colon A, Stroink H, van Luijckelaar G (2019) A network approach to investigate the bi-hemispheric synchrony in absence epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(9):1611–1619