

gegeven. Dit geeft DBS een plek als wetenschappelijk bewezen effectieve behandeling bij refractaire focale epilepsie, voorafgaand aan alle andere behandelingen (neuromodulatie of nieuwe chirurgische technieken) maar ook indien de betreffende behandelingen onvoldoende resultaat hebben geboden. Niet-invasieve neuromodulatie (zoals transcraniële elektrische of magnetische stimulatie) levert op dit moment nog geen consistente resultaten op voor patiënten.

Referenties

- Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, Goldman A, King-Stephens D, Nair D, Seale CG (2015) Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology*, 84(8), 810-817.
- Darrow DP (2019) Focused Ultrasound for Neuromodulation. *Neurotherapeutics*, 16(1), 88-99.
- Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Graves N (2010) Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 51(5), 899-908.
- Gschwind M & Seeck M (2016) Transcranial direct-current stimulation as treatment in epilepsy. *Expert Rev Neurother*, 16(12), 1427-1441.
- Habets JGV, Heijmans M, Kuijff ML, Janssen MLF, Temel Y, Kubben PL (2018) An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 33(12), 1834-1843.
- Laxpati, NG, Kasoff WS, Gross RE (2014) Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: circuits, targets, and trials. *Neurotherapeutics*, 11(3), 508-526.
- Rolston JD, Englot DJ, Wang DD, Shih T, Chang EF (2012) Comparison of seizure control outcomes and the safety of vagus nerve, thalamic deep brain, and responsive neurostimulation: evidence from randomized controlled trials. *Neurosurg Focus*, 32(3), E14.
- Rouhl RPW, Schaper F, Ackermans L, Vlooswijk MCG, van Kranen-Mastenbroek, VH, Wagner GL, Temel Y (2018) Gevolgen van diepe hersenstimulatie van de voorste thalamuskern bij epilepsie: focus op bijwerkingen. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 16, 25-27.
- Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, Group SS (2015) Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*, 84(10), 1017-1025.
- Timmermann L, Jain R, Chen L, Maarouf M, Barbe MT, Allert N, Alesch F (2015) Multiple-source current steering in subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease (the VANTAGE study): a non-randomised, prospective, multicentre, open-label study. *Lancet Neurol*, 14(7), 693-701.

Door: Gilles van Luijtelaar (g.vanLuijtelaar@donders.ru.nl) Donders Centre for Cognition, Radboud Universiteit, Nijmegen.

Kunnen absences voorspeld en voorkomen worden?

Het tijdig voorspellen van een epileptische aanval is om twee redenen belangrijk: er is gelegenheid om voorzorgsmaatregelen te nemen tegen mogelijke verwondingen en er is gelegenheid om maatregelen te nemen die de naderende aanval kunnen voorkomen of stoppen, bijvoorbeeld door stimulatie van de hersenen. Tot op heden is men er niet in geslaagd om aanvallen betrouwbaar te voorspellen. Toepassing hiervan voor patiënten met een refractaire epilepsie is daarom nog niet mogelijk.

Voorspellen van aanvallen

Rond de eeuwwisseling was er veel aandacht voor het voorspellen van aanvallen bij patiënten met een refractaire temporaalkwabepilepsie. Aanvankelijk was men enthousiast omdat het in sommige gevallen mogelijk bleek om aanvallen minuten en zelfs uren van tevoren te voorspellen. Later bleken de voorspellingen voor andere patiëntenpopulaties teleurstellende resultaten te geven (Mormann et al., 2007). Uit een studie waarin verschillende benaderingen voor het voorspellen van aanvallen werden vergeleken, bleek dat er

niet één algoritme was dat optimaal presteerde. Echter, sommige algoritmes presteerden wel optimaal voor bepaalde patiënten (Kuhlmann et al., 2018). Hieruit kan worden afgeleid dat alleen patiënt-specifieke algoritmes gebruikt kunnen worden voor het voorspellen van aanvallen. Mogelijk kunnen methoden die zijn gebaseerd op artificiële intelligentie (*deep learning prediction modelling*) en langdurende EEG-registraties de betrouwbaarheid van het voorspellen van aanvallen verder vergroten. Echter, voor het trainen van dergelijke algoritmes zijn grote datasets

met veel aanvallen nodig. Omdat deze niet altijd in voldoende mate voorhanden zijn, worden dergelijke algoritmes nog niet systematisch in de kliniek gebruikt.

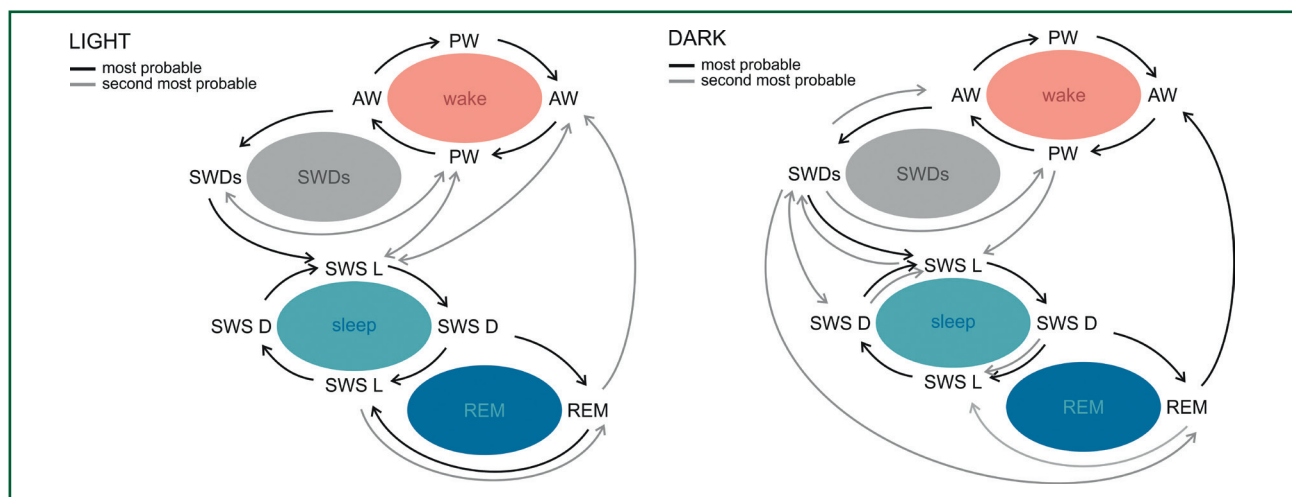
Voorspellen van gegeneraliseerde aanvallen

De voorspelbaarheid van verschillende soorten gegeneraliseerde aanvallen is nauwelijks onderzocht gezien de wijdverbreide opvatting dat deze plotseling optreden en daarom onvoorspelbaar zijn. Uit onderzoek in een diermodel voor *childhood absence epilepsy*, ratten van de WAG/Rij-stam, bleek dat de voor absence-epilepsie kenmerkende piek-golf ontladingen afgebroken kunnen worden door (sub)corticale structuren gedurende 1 s elektrisch te stimuleren met een lage intensiteit en hoge frequentie (van Heukelum et al., 2016; van Luijtelaaar et al., 2016). Het afbreken van aanvallen leidde in de dag daarna tot een aanvalsreductie. De controlegroep, die even vaak en even lang gestimuleerd werd als de experimentele groep maar op willekeurige tijdstippen, vertoonde de volgende 24 uur geen aanvalsreductie (van Heukelum et al., 2016). Ook is bekend dat piek-golf ontladingen vooral optreden op de overgang tussen wakker en lichte slaap. De vraag hierbij was of aanvallen voorspeld kunnen worden vanuit een opeenvolging van deze stadia van waakzaamheid. Op basis van het 24-uurs-EEG van de WAG/Rij-ratten werden de waarschijnlijkheden van de overgang van wakker naar slaap en het optreden van piek-golf ontladingen met een temporele resolutie van 2 s berekend. De meest waarschijnlijke overgang van interictaal of pre-ictaal naar piek-golf ontladingen was de overgang van wakker naar lichte slaap (figuur 1). Dit beeld is het meest duidelijk tijdens de lichtperiode (LIGHT) waarin de rat slaapt. In de donkerperiode (DARK) is er voorafgaand aan de piek-golf ontladingen wat meer variatie in het niveau van waakzaamheid. Ook

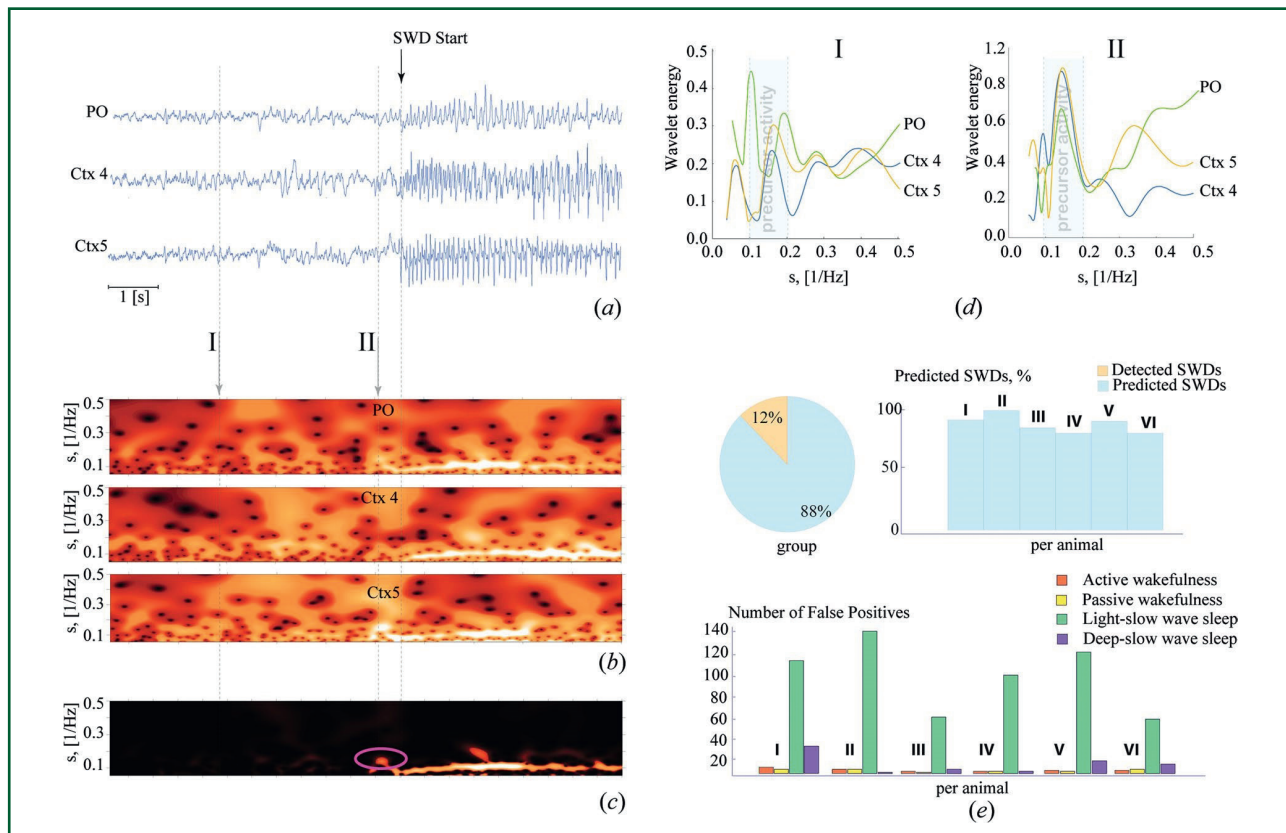
werd vastgesteld dat actief wakker en diepe slaap het beste te voorspellen zijn uit de voorafgaande stadia, maar dat de piek-golf ontladingen op basis van waakzaamheid niet eerder dan 4 s voorafgaand aan de aanval te voorspellen zijn (Smyk et al., 2018). Echter, de mate van voorspelbaarheid van de piek-golf ontladingen was te gering om als basis te fungeren voor een *closed-loop* preventie systeem. Deze studie laat wel zien dat het bepalen van het niveau van waakzaamheid een bijdrage kan leveren aan het voorspellen van piek-golf ontladingen in de rat.

Netwerkanalyse

Uit eerder onderzoek bleek ook dat de voor absence-epilepsie kenmerkende piek-golf ontladingen te voorspellen zijn. De vraag was of er voorafgaand aan de piek-golf ontladingen typerende veranderingen binnen de cortex en tussen cortex en thalamus optreden, die voorspellen of er een aanval ophanden is. Met behulp van een *real time* frequentieanalyse werden de gelijktijdig optredende veranderingen berekend in de frequentiebanden van het EEG gemeten in verschillende corticale en thalamische gebieden (figuur 2a,b). Het EEG dat gelijktijdig werd gemeten in de cortex en thalamus vertoonde ongeveer 0.5 s voorafgaand aan het begin van de piek-golf ontladingen in meer dan 85% van de aanvallen een vrijwel simultane toename van delta- en theta-activiteit (figuur 2c (van Luijtelaaar et al., 2011)). Analyse van het netwerk toonde verder aan dat er 2 s voor de gegeneraliseerde ontlading sprake was van een toename van de onderlinge communicatie in de verschillende lagen van de cortex. Dit gebeurde voordat de reciproke communicatie tussen cortex en thalamus toenam (Luttjohann & van Luijtelaaar, 2015). Op basis van deze simultane en synchroon optredende preictale veranderingen kon ongeveer 88% van de piek-golf ontladingen goed voorspeld worden



Figuur 1 Weergegeven zijn de overgangen tussen piek-golf ontladingen en diverse slaap-waak stadia tijdens de slaapperiode (links) en de waakperiode (rechts) van de rat (de dikte van de pijlen geeft een indicatie van de waarschijnlijkheid). [N.B. LIGHT = licht, de slaapperiode van de rat, DARK = donker, de actieve, wakkere periode van de rat]. SWDs = piek-golf ontladingen, AW= actief wakker, PW=, passief wakker, SWS L = lichte slow wave slaap, SWS D= diepe slow wave slaap, REM = REM-slaap (naar Smyk et al., 2020).



Figuur 2 (a) Ruwe EEG signalen van een WAG/Rij-rat gemeten in de posterieure thalamische kern (PO) en van de somatosensorische cortex (Ctx, laag 4 en 5) met na 5,5 s het begin van een gegeneraliseerde piek-golf ontlasting (SWD start). (b) tijd-frequentieanalyse (wavelet) van het EEG zoals getoond in (a) en (c) van het rekenkundig product van de energie per frequentieband van de drie kanalen. Ongeveer 0,5 sec voorafgaand aan het begin van de piek-golfontlasting is in het omcirkelde gebied een toename te zien in energie tussen 0,1 en 0,3 s (1/Hz). (d) De energie in drie frequentiebanden in tijdsdomein I en II (zie (a)). Alleen in gebied II is de gesommeerde wavelet energie in alle EEG kanalen verhoogd en dit leidt tot een predictie. (e) Groepsgemiddelde van het percentage correcte predicties (cirkel) en het percentage correcte predicties van zes individuele ratten en van het aantal fout-positieven (staafdiagram). Deze laatste komen vooral voor tijdens de lichte slow wave slaap (naar Maksimenko et al., 2017).

(figuur 2e). Een nadeel was wel dat een groot aantal fout-positieve voorspellingen gedaan werden (figuur 2d,e). Aanpassing van het algoritme resulteerde in een aanzienlijke vermindering (83%) van het aantal fout-negatieven, maar ook in een lager percentage correcte voorspellingen (Maksimenko et al., 2017). Ons inziens zijn de mogelijkheden om te komen tot een klinisch relevant systeem met een grotere sensitiviteit en selectiviteit van het predictie-systeem nog niet uitgeput, en in vervolgonderzoek met de Westfalische Wilhelms Universiteit in Münster zijn onder andere de meest geschikte combinaties van kanaal-paren onderzocht. Hierbij werd vastgesteld dat corticale kanalen in het focale gebied de beste voorspellingen opleveren. Ander vervolgonderzoek met dezelfde groep maakt gebruik van *deep learning prediction modelling*. Voorlopige resultaten hier-van geven aan dat deze methode goed in staat is om onderscheid te maken tussen interictale, preictale en ictale activiteit. Daardoor wordt circa 90% van de piek-golf ontlasting correct voorspeld en zijn er beduidend minder fout-positieve voorspellingen.

Tot slot

Uit dierexperimenteel onderzoek bleek dat de piek-golf-ontlasting, die karakteristiek zijn voor absence-epilepsie, middels corticale stimulatie zijn te voorkomen en/of af te breken met korte elektrische pulsjes met een lage stroomsterkte.

Referenties

Kuhlmann L, Karoly P, Freestone DR, Brinkmann BH et al. (2018) Epilepsyecosystem.org: crowd-sourcing reproducible seizure prediction with long-term human intracranial EEG, *Brain* 2018; 141: 2619–2630
 Lüttjohann A, van Luijckelaar G (2015) Dynamics of networks during absence seizure's on- and offset in rodents and man. *Front Physiol.* 2015;6:16.
 Maksimenko VA, van Heukelum S, Makarov VV et al. (2017) Absence Seizure Control by a Brain Computer Interface. *Sci Rep.* 2017;7(1):2487.
 Mormann F, Andrzejak RG, Elger CE, Lehnertz K (2007) Seizure prediction: the long and winding road. *Brain* 2007;130(Pt 2):314-333.

Smyk MK, Sysoev IV, Sysoeva MV, van Luijtelaar G, Drinkenburg WH (2019) Can absence seizures be predicted by vigilance states?: Advanced analysis of sleep-wake states and spike-wave discharges' occurrence in rats. *Epilepsy Behav.* 2019;96:200-209.

van Heukelum S, Kelderhuis J, Janssen P, van Luijtelaar G, Lüttjohann A (2016) Timing of high-frequency cortical stimulation in a genetic absence model. *Neuroscience* 2016;324:191-201.

van Luijtelaar G, Hramov A, Sitnikova E, Koronovskii A (2011) Spike-wave discharges in WAG/Rij rats are preceded by delta and theta precursor activity in cortex and thalamus. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(4):687-695. doi:10.1016/j.clinph.2010.10.038

van Luijtelaar G, Lüttjohann A, Makarov VV, Maksimenko VA, Koronovskii AA, Hramov AE (2016) Methods of automated absence seizure detection, interference by stimulation, and possibilities for prediction in genetic absence models. *J Neurosci Methods* 2016;260:144-158.

Door: Robert Helling (rhelling@sein.nl), Gerhard Visser, Roland Thijs, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede, Else Tolner, Nico Jansen, Humane Genetica en Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Transcraniële magnetische stimulatie bij patiënten met epilepsie

Transcraniële magnetische stimulatie kan gebruikt worden om corticale exciteerbaarheid in vivo te meten. Deze techniek is daarmee potentieel waardevol voor toekomstige epilepsiezorg.

Het normaal functioneren van corticale netwerken hangt kritisch af van een goed afgestemde balans tussen excitatie en inhibitie. Een systeem dat niet goed in balans is, kan door een verstoring plotseling veranderen en in een andere toestand raken, zoals gebeurt bij een epileptische aanval. Met behulp van biomarkers voor het bepalen van de balans tussen excitatie en inhibitie kan mogelijk een klinische inschatting gemaakt worden van het risico op een overgang naar een epileptische toestand.

Combinatie met het elektromyogram

Transcraniële magnetische stimulatie (TMS) is een techniek waarbij door middel van niet-invasieve stimulatie een deel van de cortex geactiveerd kan worden. TMS wordt toegevend middels enkelvoudige stimuli (single pulse TMS; spTMS), of gepaarde stimuli (*paired pulse TMS*; ppTMS) waarbij een conditionerende stimulus en een teststimulus worden gegeven, met een kort tijdsinterval. SpTMS van de motorische cortex wordt veelal gebruikt in combinatie met het elektromyogram (EMG), waarmee de TMS-geïnduceerde contractie van de contralaterale spiergroep kan worden geregistreerd. De *resting motor threshold* (rMT) is de stimulusintensiteit waarbij nog net een respons van de spier wordt gemeten. De rMT is een maat voor de globale exciteerbaarheid van het piramidale systeem. Anti-epileptica

die spanningsafhankelijke natriumkanalen blokkeren, of kaliumkanalen openen, verhogen de rMT (Ziemann et al., 2015). De verhouding van de ppTMS geconditioneerde respons (CR) ten opzichte van de spTMS ongeconditioneerde respons (OR) dient als maat voor inhibitie (Badawy et al., 2010). Wanneer een *subthreshold* conditionerende stimulus wordt gevolgd door een *suprathreshold* teststimulus met een interval van twee tot vijf ms, leidt dit tot een kleinere CR en daarmee tot een verlaagde CR/OR-ratio. Dit fenomeen heet *short interval cortical inhibition* (SICI), wat een maat is voor snelle GABA_A gemedieerde post-synaptische inhibitie van corticale neuronnen. Positieve allosterische GABA_A modulators zoals lorazepam leiden in gezonde proefpersonen tot een afname van de SICI CR/OR-ratio, wat overeenkomt met een toename van de inhibitie (Di Lazzaro et al., 2006). Een andere parameter is de *long interval cortical inhibition* (LICI), waarbij twee *suprathreshold* stimuli worden toegediend met een interval van 100-250 ms. Dit lijkt een afspiegeling van tragere GABA_B gemedieerde inhibitie: GABA_B agonisten zoals baclofen leiden in gezonde proefpersonen tot een afname van de LICI CR/OR-ratio (Florian et al., 2008).

Toepassing bij pre-chirurgische screening

Recent werd bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland