

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

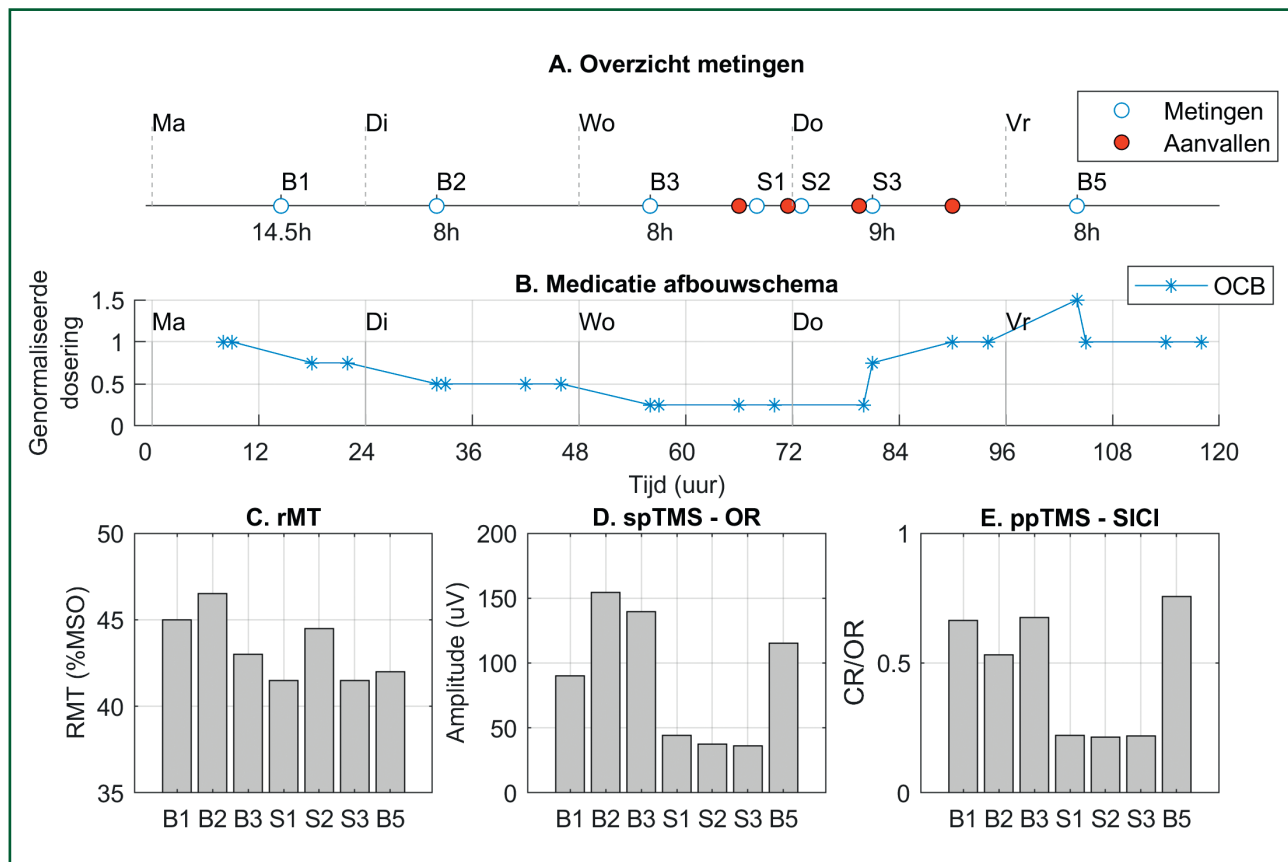
Recent werd bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland

(SEIN) onderzoek verricht naar de dynamische veranderingen in corticale exciteerbaarheid door middel van TMS-EMG-metingen bij patiënten tijdens hun pre-chirurgische screening. Naast dagelijkse baseline metingen werden ook kort na het optreden van epileptische aanvallen metingen verricht. In figuur 1 is een voorbeeld weergegeven van metingen bij een proefpersoon met meerdere focaal naar bilateraal spreidende tonisch clonische (FBTC) aanvallen. Op groepsniveau resulteerde afbouw van de anti-epileptica in een significante afname van de rMT (figuur 1C). Na FBTC aanvallen was de SICI CR/OR-ratio verlaagd, met daarbij een verlaging van de spTMS OR ten opzichte van de baseline metingen (figuur 1D en E). Beide zijn aanwijzingen voor een toename van GABA_A gemedieerde inhibitie kort na het optreden van FBTC aanvallen. In geval van focale aanvallen met verminderd bewustzijn werd een tegengesteld beeld gevonden; kort na de aanvallen werd een significante verlaging van de rMT gezien met een significante verhoging van de CR/OR-ratio voor zowel SICI als LICI, wat duidt op een afname van GABA gemedieerde inhibitie. Dit suggereert een toename in de balans tussen excitatie en inhibitie, wat mogelijk pre-ictale consequenties heeft. Wij speculeren dat een dergelijke toename een mogelijk verband heeft met het clusteren van aanvallen.

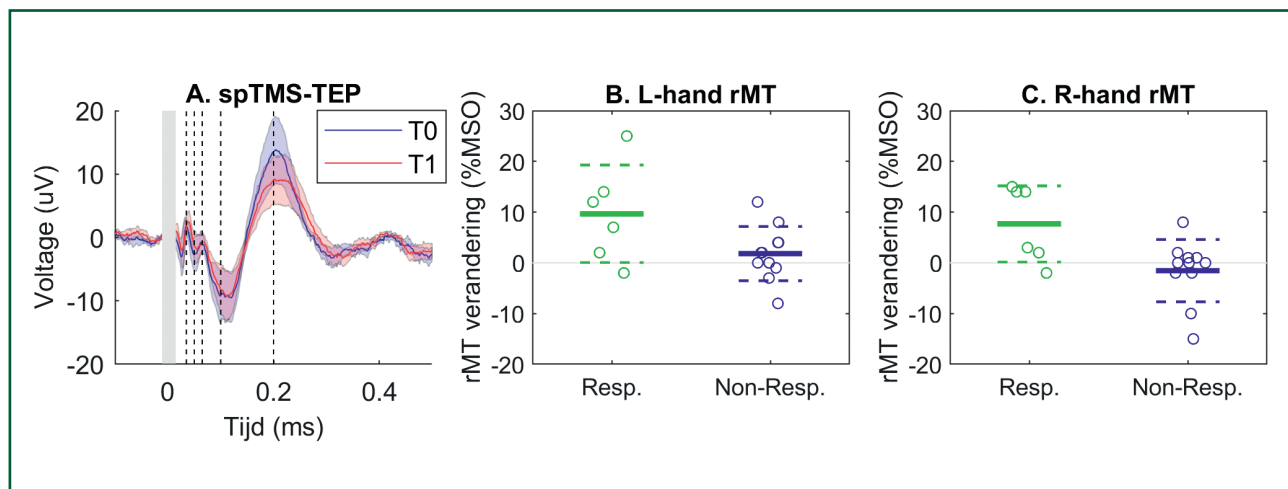
Combinatie met het elektro-encefalogram

Het combineren van TMS met het elektro-encefalogram (EEG), waarbij de EEG-respons over 50-150 trials wordt gemiddeld tot een TMS-evoked potential (TEP), biedt een nieuwe scala aan potentiële biomarkers voor corticale exciteerbaarheid. De TEP heeft een karakteristiek patroon van positieve en negatieve deflecties opgewekt door de TMS-stimulus, welke een directe afspiegeling zijn van de corticale activatie.

In een studie van Bauer et al. (2019) werd de TEP en de visual evoked potential (VEP) bestudeerd bij patiënten met juveniele myoclonische epilepsie (JME) met en zonder medicatie in vergelijking met gezonde controles. De vroege positieve deflectie van de TEP, die ongeveer 70 ms na de stimulus werd gemeten, was significant hoger in de JME-subgroep zonder medicatie ten opzichte van deze respons bij gezonde controles. Bij JME-patiënten met medicatie was de TEP vergelijkbaar met die van gezonde controles. Daarnaast is gekeken naar de fase-coherentie van de respons tussen trials voor verschillende frequenties. Zowel de TEPs als VEPs lieten een verhoging van de gamma-band fase clustering ten opzichte van de alpha band fase clustering zien in patiënten met JME ten opzichte van gezonde controles. Een interessante observatie was dat bij één



Figuur 1 Dynamische veranderingen in exciteerbaarheid bij een proefpersoon met meerdere focaal naar bilateraal spreidende tonisch-clonische aanvallen. A) Tijdsverloop van de metingen. Iedere ochtend vond er een baseline meting plaats (aangeduid met B1, B2 en B3) en daarnaast werden er metingen na een aanval verricht (aangeduid met S1, S2 en S3). B) Medicatie-afbouwschema. C-E) Dynamiek van de TMS-EMG maten tijdens de verschillende metingen.



Figuur 2 A) Single pulse TEP van een patiënt met epilepsie gemeten vóór de start van add-on perampnel (T₀) en twee maanden na start van de add-on perampnel (T₁) bij een dosis van vier mg perampnel. Een deel van het signaal is verwijderd vanwege het TMS-puls artefact (grijze vlak). De verticaal gestreepte lijnen komen overeen met de locatie van veelgebruikte TEP-pieken (respectievelijk P₃₀, N₄₅, P₇₀, N₁₀₀, P₁₈₀). B-C) Verandering in de linker en rechter hand rMT op T₁ ten opzichte van baseline T₀ voor responders (groen) en non-responders (blauw).

patiënt een afname in faseclustering gerelateerd was aan een hogere dosering van levetiracetam.

In een samenwerking tussen SEIN en het Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe is onderzoek gedaan naar de non-competitieve AMPA-receptor antagonist perampnel bij patiënten met medicatie-resistente epilepsie. AMPA-receptoren zijn vooral betrokken bij de snelle excitatoire synaptische signaaloverdracht. In figuur 2A zijn de TEPs weergegeven voor spTMS voorafgaand (baseline T₀) en twee maanden na start van add-on perampnel (T₁). Op groepsniveau werden geen significante veranderingen gevonden tussen de TEP-metingen op tijdstip T₀ en T₁. Er werd wel een significant effect van perampnel op de rMT gevonden, met een dosis-afhankelijke verhoging van de rMT. In figuur 2B-C is te zien dat de verhoging meer uitgesproken is in de proefpersonen die goed reageerden op de medicatie (aanvalsreductie van 50% of meer) in vergelijking met de proefpersonen die geen verandering in aanvalsfrequentie lieten zien (non-responders).

Het meten en de interpretatie van de TEP is uitdagend: de metingen zijn zeer gevoelig voor artefacten en de nabewerking van het gemeten EEG is ingewikkeld. De interpretatie van de verschillende TEP-deflecties wordt bemoeilijkt doordat, naast de directe corticale respons, ook auditieve en somatosensorische potentialen uit dieper gelegen hersenstructuren bijdragen aan het signaal (Conde et al., 2019). In toekomstige studies zal gecorrigeerd moeten worden voor de somatosensorische component door middel van realistische sham stimulatie, ofwel door de somatosensorische component op te nemen in de experimentele procedures als potentiële confounder van de TEP.

Concluderend

TMS is een niet-invasieve techniek waarmee een inschatting kan worden gemaakt van de exciteerbaarheid van de cortex. Het is mogelijk om met behulp van TMS in combinatie met EMG of EEG veranderingen ten gevolge van epileptische aanvallen of toediening van anti-epileptica te meten. Peri-ictale en medicatiegerelateerde veranderingen in TMS-EMG en/of EEG suggereren dat deze methoden potentieel klinisch relevante biomarkers kunnen opleveren voor de epilepsiezorg.

Referenties

- Bauer PR, Helling RM, Perenboom MJL et al. (2019) Phase clustering in transcranial magnetic stimulation-evoked EEG responses in genetic generalized epilepsy and migraine. *Epilepsy Behav* 93:102-112.
- Badawy RAB, Macdonell RAL, Berkovic SF, Newton MR, Jackson GD (2010). Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication. *Ann neurol*, 67(1), 64-73.
- Conde V, Tomasevic L, Akopian I et al. (2019) The non-transcranial TMS-evoked potential is an inherent source of ambiguity in TMS-EEG studies. *Neuroimage* 185:300-312.
- Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M et al. (2006) GABA_A receptor subtype specific enhancement of inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 575:721-726.
- Florian J, Muller-Dahlhaus M, Liu Y, Ziemann U (2008) Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex: a pharmacological TMS study. *J Physiol* 586:495-514.
- Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P et al. (2015) TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol* 126:1847-1868.