

# Voor absence-epilepsie karakteristieke piekgolfontladingen: van focaal naar gegeneraliseerd

**Piekgolfontladingen in het EEG en MEG, die karakteristiek zijn voor kinderen met absence-epilepsie, vertonen een dynamische opbouw van focale corticale activiteit, gevolgd door een repeterend patroon met een gegeneraliseerde verdeling ten tijde van de trage golven en een focale verdeling tijdens de pieken in de piekgolfontladingen. Hier wordt het mechanisme besproken dat een verklaring kan zijn voor de dynamiek van dergelijke piekgolfontladingen<sup>1</sup>.**

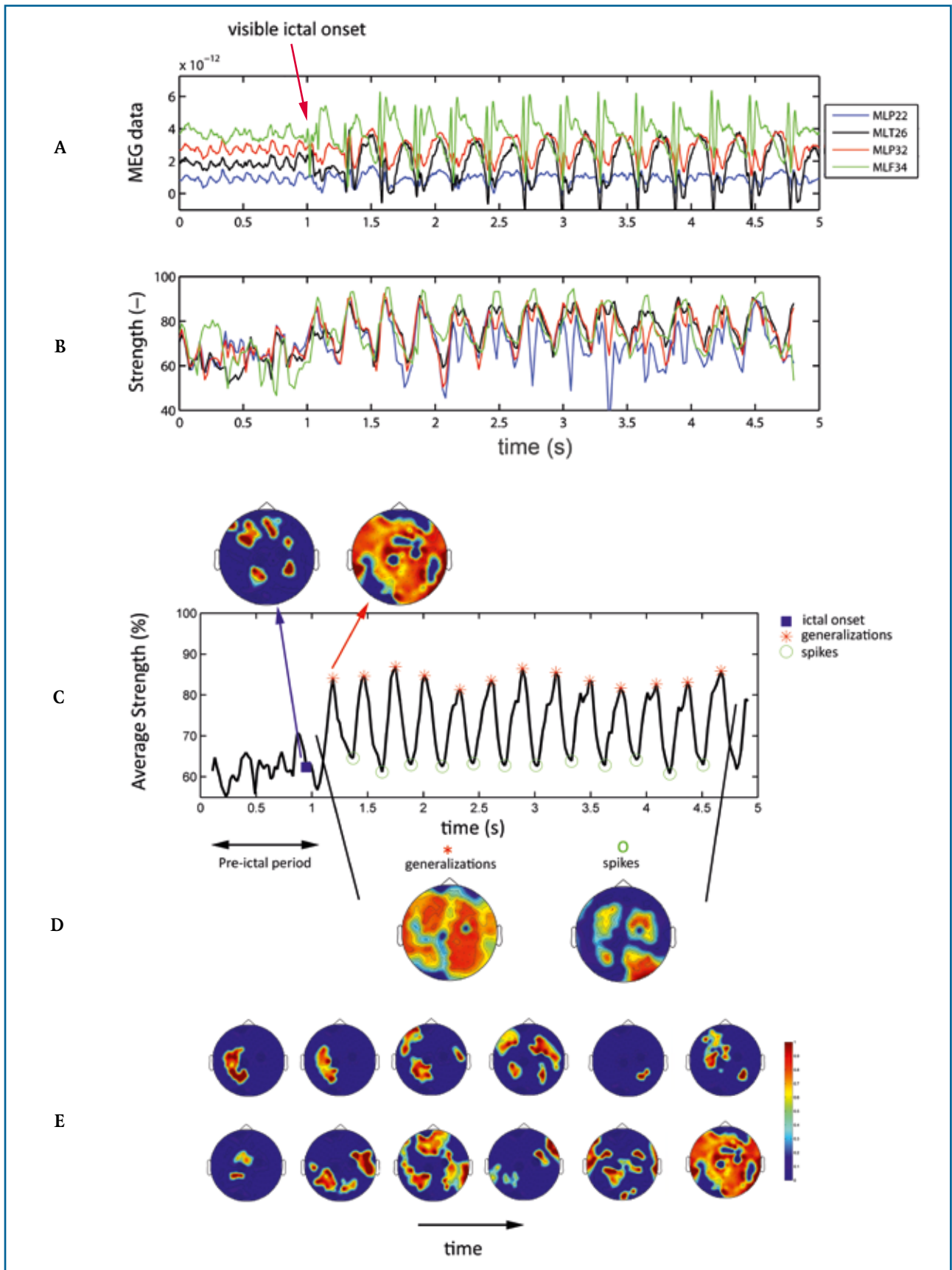
De piekgolfontladingen (PGOs) van kinderen met een klinische diagnose van absence-epilepsie volgen een klassiek en karakteristiek patroon dat bestaat uit een reeks van 3-4 Hz piekgolfcomplexen met een duur van meer dan vier seconden (s). Dierexperimenteel onderzoek in een genetisch absence-epilepsiemodel (ratten van de WAG/Rijstam) toonde aan dat de PGOs een corticale oorsprong hebben (Meeren et al., 2002). De vraag was of dit ook het geval is bij kinderen met een genetische vorm van absence-epilepsie (in het verleden een idiopathisch gegeneraliseerde absence-epilepsie), hier kortweg absence-epilepsie genoemd. In het onderzoek dat hier wordt besproken, werden verschillende netwerkanalyse-methodes voor het beschrijven van de dynamica van deze PGO ontwikkeld. In deze bijdrage wordt het resultaat gepresenteerd van deze analyses voor 28 kinderen met absence-epilepsie en wordt er een relatie gelegd met hun respons op anti-epileptische medicatie (Ossenblok et al., 2018).

## Analyse van piekgolfontladingen

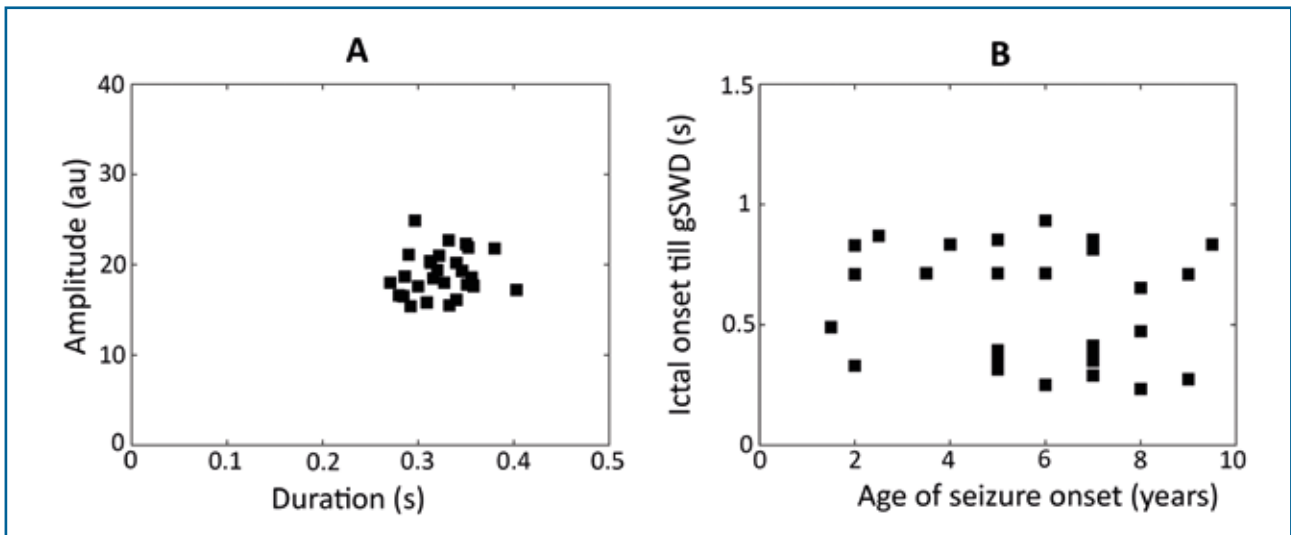
Er werd bij een groep kinderen in de leeftijd van zes tot twaalf jaar met de diagnose absence-epilepsie een magneto-encefalogram (MEG) geregistreerd met het CTF-systeem (CTF Systems Inc., VSM MedTech Ltd., Coquitlam, BC, Canada) in het Donders Centrum voor Cognitieve Neuro-Imaging van de Radboud Universiteit in Nijmegen en in

het VU Medisch Centrum in Amsterdam. De netwerkanalyses bestonden uit niet-lineaire correlatieanalyses van de PGOs, beginnend 1 s voorafgaand aan het visueel zichtbare begin van de PGOs (gemarkeerd door een onafhankelijke klinisch neurofysioloog) en 4 s daaropvolgend. In figuur 1A zijn vier willekeurig gekozen MEG-signalen weergegeven. Er werd gekozen voor een analysevenster met een lengte van 200 ms dat met stappen van 20 ms door het signaal werd geschoven. Met een dergelijke hoge temporele resolutie werd een waarde voor de niet-lineaire correlatie uitgerekend van één bepaald signaal met alle andere signalen. Dit resulteerde in een zogenaamde correlatiefunctie voor elk van de MEG-sensoren (figuur 1B). Deze netwerkanalyse-methode, ontwikkeld door Jan Pieter Pijn en Fernando Lopes da Silva, werd ook toegepast in eerder rattenonderzoek (Meeren et al., 2002). In het huidige onderzoek werd vervolgens een gemiddelde correlatiefunctie berekend: de zogenaamde associatiesterkte functie (figuur 1C). Daarnaast werd op basis van een lokale netwerkmaat de spatiële verdeling van een clustercoëfficiënt berekend. Bij het begin van de PGO (ictal onset) vertoont de spatiële verdeling van de clustercoëfficiënt nog focale maxima. Echter, op het moment dat de PGOs bilateraal synchron zijn verdeeld (generalizations) is de clustercoëfficiënt gelijkmatig verdeeld over de MEG-signalen (zie figuur 1C).

<sup>1</sup> Deze studie werd gefinancierd door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) (400-04-483) en door het Innovatiefonds Zorgverzekeraars. De kinderen werden voor het MEG-onderzoek verwezen door neurologen van het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+ Heeze/Maastricht, het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen, het Universitair Medisch Centrum Utrecht en het Tergooi Ziekenhuis Blaricum. De auteurs bedanken vooral het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+ voor de bijdrage aan de gegevensverzameling en beoordeling van het MEG.



Figuur 1 A. MEG-signalen (in femto ( $10^{-12}$ ) Tesla) van vier geselecteerde MEG (M)-sensoren vanaf 1 s vóór het zichtbare ictale begin (aangegeven door de rode pijl) tot 4 s na het begin van een PGO. B. De correlatiefunctie, berekend voor één specifiek MEG-signaal met alle andere MEG signalen. C. De associatiesterkte functie, die het gemiddelde vertegenwoordigt van de correlatiefuncties van alle MEG-signalen. D. De gemiddelde spatiële verdeling, berekend voor het analysevenster gedurende de golf van de PGOs (rode ster) en gedurende het analysevenster rond de piek van de PGO (groene cirkel). E. De spatiële verdelingen per analysevenster (met afstand van 100 ms) berekend vanaf 1 s voorafgaand aan de marker (blauw vierkant) tot aan de eerste generalisatie.



Figuur 2 A. De gemiddelde amplitude weergegeven ten opzichte van de gemiddelde duur van de PGOs voor de gegeneraliseerde PGOs voor de 28 patiënten die deelnamen aan de studie. B. Voor dezelfde kinderen de duur vanaf het begin van de aanvalsactiviteit tot het begin van de gegeneraliseerde PGO versus de leeftijd waarop de kinderen hun eerste aanval kregen.

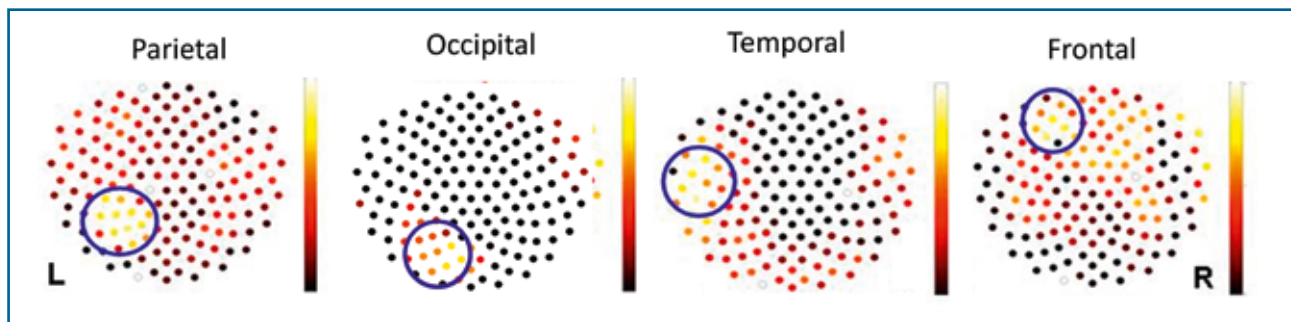
### Gegeneraliseerde piekgolfontlading

Op basis van de associatiesterkte functie wordt het meteen duidelijk dat ongeveer 500 msec na het gemarkeerde begin van de PGOs (ictal onset) er een repeterend patroon ontstaat met een frequentie van 3-4 Hz. De gemiddelde amplitudes van de gegeneraliseerde PGOs van de 28 kinderen clusteren in een frequentie rond 3-4 Hz (figuur 2A). In figuur 1D is de gemiddelde spatiale verdeling van de clustercoëfficiënt weergegeven en die laat een opvallend en niet eerder gerapporteerd beeld zien. Tijdens de golf van de PGOs (gemarkeerd in figuur 1C met een rode ster) is er bilaterale synchronie die min of meer gelijk is verdeeld over alle MEG-signalen. De spatiale verdeling van de pieken van de PGOs daarentegen, gemarkeerd met een groene cirkel, vertonen vier verschillende focale gebieden met een hoge clustercoëfficiënt, te weten bilaterale frontale en bilaterale pariëtale gebieden. In de studie van Westmijse et al. (2009) werd met behulp van een bron (beamformer)analyse van de PGOs aangetoond dat deze pieken een corticale oorsprong hebben. Het repeterende patroon van een gegeneraliseerde verdeling van de cluster-

coëfficiënten tijdens de golf van de PGOs afgewisseld met een bilateraal frontale en pariëtale verdeling tijdens de pieken is een gemeenschappelijk kenmerk dat optreedt in alle PGOs van de kinderen die deelnamen aan dit onderzoek.

### Focale bron van de PGOs

In figuur 2B is de periode vanaf het begin van de aanvalsactiviteit in het MEG tot het begin van de generalisatie van de PGO (gemiddeld 560 ms +/- 220 ms) uitgezet tegen de leeftijd waarop de 28 kinderen die deelnamen aan dit onderzoek werden gediagnostiseerd. In de studie van Gupta et al. (2011) werd aangetoond dat er in de periode vanaf 1 s voorafgaand aan het begin van de aanval een opbouw is van focale naar gegeneraliseerde synchronie van de MEG-signalen. De dynamische opbouw van de focale activiteit vanaf 1 s voorafgaand aan het begin van de aanvalsactiviteit, met een maximale clustercoëfficiënt links pariëtaal naar een volledige synchronisatie, is weergegeven in figuur 1E. Merk op dat er in de opeenvolgende spatiale verdelingen steeds meer gebieden een maximum vertonen,



Figuur 3 De frequentie van het significant optreden van een clustercoëfficiënt voor de MEG-sensoren geprojecteerd op een tweedimensionale weergave van het hoofdoppervlak (met neus naar boven gericht). De blauwe cirkel geeft aan waar de frequentie het hoogst is, respectievelijk pariëtaal, occipitaal, temporaal en frontaal.

tot er volledige synchronisatie is van de MEG-signalen (rechtsonder).

In figuur 3 is de frequentieverdeling van de significante clustercoëfficiënten per MEG-sensor weergegeven. De pariëtale verdeling is het resultaat van de berekening voor het MEG-signaal van 1 s voorafgaand aan de aanval tot de gegeneraliseerde PGO van de patiënt (#11) waarvan de data in figuur 1 zijn weergegeven. Een dergelijke verdeling werd berekend voor 16 van de 28 kinderen die deelnamen aan dit onderzoek. Voor vier van de kinderen werd een occipi-

tale verdeling berekend, voor vijf een temporale en voor drie kinderen een duidelijke frontale verdeling, hier weergegeven, respectievelijk voor patiënt 2, 15 en 8. De resultaten van de berekeningen voor de 28 kinderen zijn weergegeven in tabel 1.

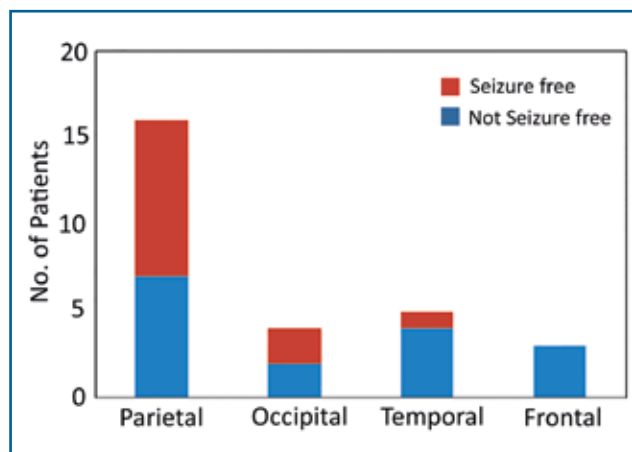
### Relatie met behandeling

De resultaten van de berekeningen werden vergeleken met de respons van de kinderen op de behandeling met anti-epileptische medicatie (figuur 4). Van de twintig kinderen met een pariëtaal/occipitaal focaal begin van de PGOs was

Patient	Sex/age	Age seizure onset	Automatism? (Y/N)	Drug naïve? (Y/N)	Seizure free? (AED1,AED2)	Precital focal area
Pat 1	M/8	6	N	N	N(CBZ,LTG)	RP
Pat 2	F/12	5	N	N	N(VPA,ESM)	LO
Pat 3	M/7.9	5	N	N	Y(LTG,Ethy)	LO
Pat 4	F/8.5	5	N	N	N(VPA,LTG)	LT
Pat 5	F/10.3	5	During HV arm/leg movement		Y(LTG,ESM)	LP
Pat 6	F/8.5	7	Blinking	N	Y(VPA,ESM)	RP
Pat 7	M/9	9	N	Y	Y(VPA)	RP
Pat 8	F/7	2	Smacking/swallowing/ eye turning to left	N	N(VPA,ESM)	LF
Pat 9	F/8.5	1.5	N	N	N(ESM,LTG)	LO
Pat 10	F/11	2.5	N	N	N(VPA,ESM)	RP
Pat 11	F/7.8	5	Eye movements/ bilateral movements	N	N(LEV,ESM)	LP
Pat 12	F/6.3	2	?	N	N(VPA,LTG)	RP
Pat 13	M/10	2	Whole body clonias and urine loss	N	N(VPA,LEV)	RF
Pat 14	M/8.5	7	?	N	N(VPA,CBZ)	RT
Pat 15	F/8.5	6	N	N	N(VPA,LTG)	LT
Pat 16	F/7.1	6	Smacking	Y	N(VPA,Ethy)	LP
Pat 17	M/11.1	9	Swallowing/blinking	Y	Y(VPA)	LP
Pat 18	F/7.3	6	Arm movements	N	Y(VPA,LTG)	RO
Pat 19	M/7.6	7	Leg movements	Y	Y(VPA)	RP
Pat 20	F/8.5	7	Blinking	Y	N(VPA,LEV)	RT
Pat 21	F/9.9	8	Minor myoclonias/ clapping	Y	Y(VPA)	LP
Pat 22	M/6.5	4	Urine loss	N	N(VPA,ESM)	RP
Pat 23	F/6.7	5	Eye deviations	N	N(VPA,ESM)	RP
Pat 24	M/8.8	8	Eye deviations/blinking	Y	Y(ESM,VPA)	LP
Pat 25	M/7	3	Minor clonias	N	N(VPA,ESM)	RF
Pat 26	F/8	8	N	Y	Y(ESM)	LP
Pat 27	M/7	4	Turning of the eyes	Y	Y(ESM,VPA)	LP
Pat 28	F/9	9	N	Y	Y(Ethy,VPA)	LT

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken en locatie van de bron van de PGOs, Weergegeven: de patiënt-karakteristiek (Pat 1 - Pat 28), wel/niet medicijn-naïef op het moment van meting, wel/niet aanvalsvrij na toediening van twee anti-epileptica [CBZ = Carbamazepine; Ethyl = Ethymal; ESM = Ethosuximide; LMT = Lamictal; LEV = Levetiracetam; LTG = Lamotrigine; VPA = Valproaat.]. In de laatste kolom het gebied [F = frontaal, T = temporaal, P = pariëtaal, O = occipitaal] met de meest voorkomende hoge synchronisatiewaarden. [HV = hyperventilatie; N = geen; Y = Ja].

de helft van de kinderen aanvalsvrij na het gebruik van twee verschillende anti-epileptica, van de vijf kinderen met een temporaal focaal begin één en van de drie kinderen met een frontaal begin geen. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met een recente studie van Tenney et al. (2018). In deze studie werd in vergelijking met responders op de behandeling met ethosuximide voor non-responders een verlaagde corticale connectiviteit in de pariëtale gebieden gemeten en een verhoogde connectiviteit in de frontale gebieden.



Figuur 4 Aantal patiënten met een maximale synchronie voorafgaand aan de visueel zichtbare aanvalsactiviteit in respectievelijk de pariëtaal-, occipitaal-, temporaal- of frontaalkwab, die aanvalsvrij zijn na het gebruik van twee anti-epileptica.

### Samenvatting en conclusies

Een dynamisch netwerk ligt ten grondslag aan de overgang van de pre-ictale naar ictale fase van de PGOs met voor 55% van de kinderen een dominante bron van de ontladingen in de pariëtale/occipitale gebieden en voor 12,5%

in de frontale/temporale gebieden. De locatie van de bron van de ontladingen varieert voor de kinderen die een klinisch en magnetoencefalografisch vergelijkbaar profiel hebben, maar verschilt met betrekking tot de controle op aanvallen. Het is bekend dat een minder goede aanvalscntrole bij kinderen met absence-epilepsie op termijn kan leiden tot het ontstaan van ernstiger vormen van epilepsie. Dit zou betekenen dat kinderen met een frontaal/temporaal dominant begin van de PGOs een slechtere prognose hebben dan kinderen met een pariëtaal/occipitale bron van de PGOs.

### Referenties

- Gupta D, Ossenblok P, van Luitelaar G (2011) Space-time network connectivity and cortical activations preceding spike wave discharges in human absence epilepsy: a MEG study. *Med Biol Eng Comput* 2011;49(5): 555-65.
- Meeren HK, Pijn JP, Van Luitelaar EL, Coenen AM, Lopes da Silva FH (2002) Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci* 2002;22:1480-95.
- Ossenblok P, van Houdt P, Colon A, Stroink H, van Luitelaar G (2019) A network approach to investigate the bi-hemispheric synchrony in absence epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2019;130(9):1611-1619
- Tenney JR, Kadis DS, Agler W, Rozhkov L, Altaye M, Xiang J et al. (2018) Ictal connectivity in childhood absence epilepsy: Associations with outcome. *Epilepsia* 2018;59:971-981.
- Westmijse I, Ossenblok P, Gunning B, van Luitelaar G (2009) Onset and propagation of spike and slow wave discharges in human absence epilepsy: A MEG study. *Epilepsia* 2009;12:2538-2548.

## Epilepsie en risico's

Zeventig procent van de mensen met epilepsie wordt aanvalsvrij. Er zijn dus ook mensen die ondanks medicatie of een andere behandeling nog aanvallen hebben. Die aanvallen kunnen in sommige gevallen risico's met zich meebrengen. Zoals bij de meeste aandoeningen vragen mensen zich af of epilepsie ook levensbedreigend kan zijn. Het antwoord op deze vraag vindt u in de folder 'Epilepsie en risico's'.

Vraagt u de folder aan via e-mail [info@epilepsiefonds.nl](mailto:info@epilepsiefonds.nl) of telefoon 030 634 40 63. Het is niet de bedoeling deze folder uit te delen aan patiënten zonder begeleidend gesprek.

