

de basale kernen, cerebellum en hersenstam die een sterke connectiviteit hebben met de gebieden in de thalamus (het 'epilepsienetwerk') bij de patiënten die goed reageerden op deze therapie. Hieruit valt af te leiden dat er sterke aanwijzingen zijn dat er in de hersenen een netwerk is dat een rol speelt bij het ontstaan van epilepsie, en dat dit ook door neuromodulatie beïnvloed kan worden, met een gunstig therapeutisch effect tot gevolg.

Conclusies

De resultaten van het eerste deel van het promotieonderzoek van Schaper zijn direct toepasbaar in de praktijk: de stimulatie-hotspot in de ANT ter hoogte van de intredeplaats van de tractus mamillothalamicus is door de in DBS-gespecialiseerde neurochirurg gemakkelijk te lokaliseren. Daarnaast biedt een meting met de micro-elektroden een aanknopingspunt om tijdens de operatie vast te kunnen stellen of de elektrode correct is gepositioneerd in de voorste thalamuskern.

De bevindingen van de netwerkstudie bieden vooral meer inzicht in het ontstaan van epilepsie bij verworven laesies in de hersenen. Het vinden en aantonen van een verbindend netwerk mag wel als revolutionair gezien worden, met name ook omdat dit netwerk ook gevoelig lijkt voor therapeutische interventies. Vooral bij evaluatie voor epilepsiechirurgie wordt gezocht naar liefst één afgrensbare epileptogene zone. Het resultaat van het huidige onderzoek biedt echter de mogelijkheid voor een bredere beïnvloeding van een gemeenschappelijk netwerk als behandeling.

vloeding van een gemeenschappelijk netwerk als behandeling.

Het proefschrift van Schaper geeft directe handvaten voor de verbetering van de behandeling met DBS bij epilepsie, maar daarnaast ook voor verder onderzoek. Zijn proefschrift en de verdediging daarvan leverden hem het *judicium cum laude* op.

Referenties

Rouhl RPW, Schaper F, Ackermans L, et al. (2018)

Gevolgen van diepe hersenstimulatie van de voorste thalamuskern bij epilepsie: focus op bijwerkingen. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 16, 25-27.

Rouhl RPW, Wagner GL, Temel Y (2014) Diepe hersenstimulatie bij epilepsie. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 12, 18-21.

Schaper F, Nordberg J, Cohen AL, et al. (2023) Mapping Lesion-Related Epilepsy to a Human Brain Network. *JAMA Neurol*, 80, 891-902.

Schaper F, Plantinga BR, Colon AJ, et al. (2020) Deep Brain Stimulation in Epilepsy: A Role for Modulation of the Mammillothalamic Tract in Seizure Control? *Neurosurgery*, 87, 602-610.

Schaper FLWVJ, Zhao Y, Janssen MLF, et al. (2019) Single-Cell Recordings to Target the Anterior Nucleus of the Thalamus in Deep Brain Stimulation for Patients with Refractory Epilepsy. *Int J Neural Syst*, 29(4), 1850012.

Door: Robert Helling (rhelling@sein.nl), klinische neurofysiologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

TMS-EEG voor de evaluatie van corticale prikkelbaarheid

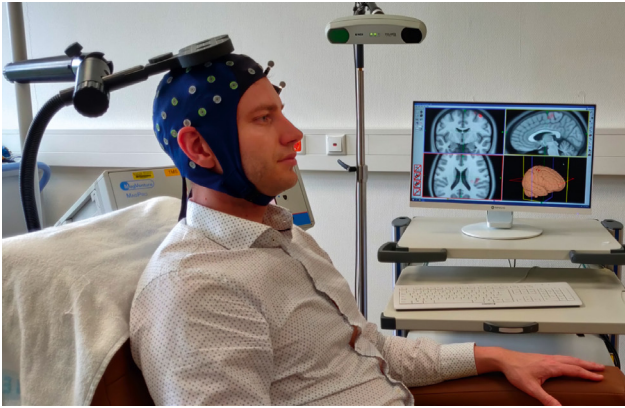
Transcraniële magnetische stimulatie maakt het mogelijk om non-invasief de cerebrale cortex te activeren. Door middel van kwantitatieve metingen van de corticale exciteerbaarheid kunnen biomarkers worden geïdentificeerd, die een belangrijke rol kunnen spelen bij de diagnose en behandel-evaluatie bij mensen met epilepsie. Desalniettemin is de klinische bruikbaarheid van deze techniek nog niet vastgesteld. Wat staat een klinische implementatie in de weg?

De werking van de hersenen is afhankelijk van een nauwkeurig afgestemd niveau van corticale prikkelbaarheid. Corticale prikkelbaarheid verwijst naar het gemak waarmee neuronen elektrische signalen genereren en doorgeven. Bij mensen met epilepsie is er over het algemeen een verhoogd niveau van corticale prikkelbaarheid. Dit kan door

een overmaat aan excitatie en onvoldoende inhibitie die leiden tot epileptische aanvallen.

Verstoring van de hersendynamiek.

Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) is een techniek die wordt gebruikt om de hersenen op een niet-inva-



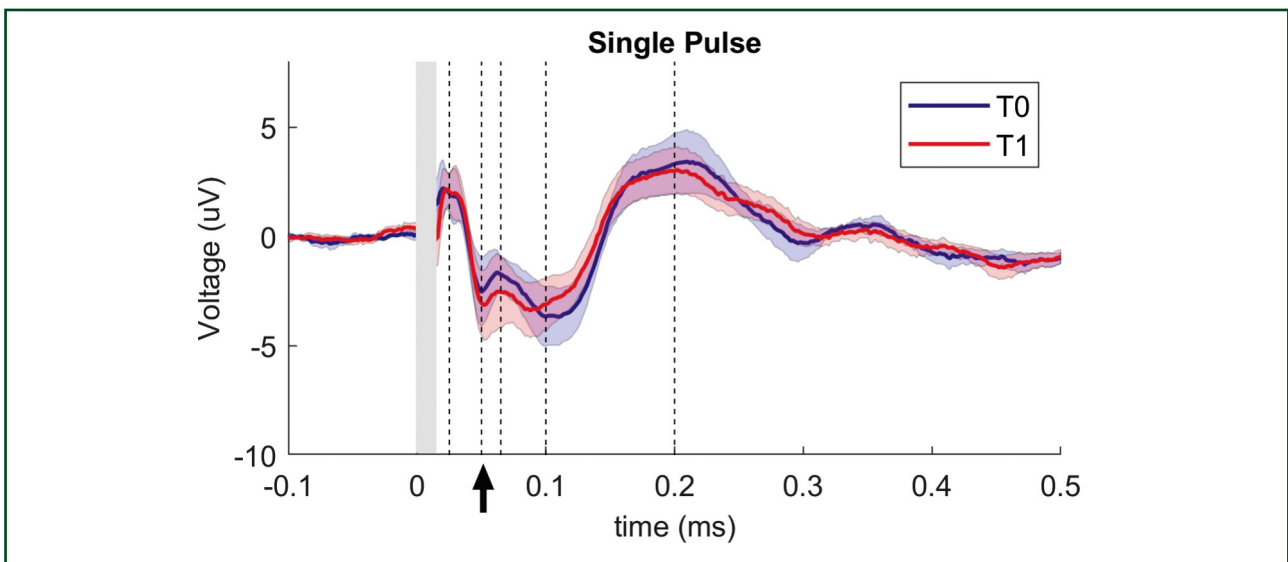
Figuur 1. De TMS-opstelling bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland. De proefpersoon draagt een EEG-cap. Linksboven is de TMS-spoel (zwart) bevestigd in een houder. Rechts staat het neuronavigatie systeem, bestaande uit een 3D-camera en software, voor het positioneren en oriënteren van de TMS spoel boven het gewenste hersengebied.

sieve manier te stimuleren. Een voorbeeld van een opstelling voor het simultaan meten van het EEG tijdens TMS is te zien in figuur 1. Wanneer een TMS-spoel wordt ontladen in de nabijheid van zenuwweefsel, kan het kortdurende magnetische veld op indirecte wijze actiepotentialen opwekken in het onderliggende weefsel. Het effect van TMS wordt meestal beoordeeld door het motorische systeem te stimuleren en de opgewekte samentrekking van de geassocieerde spier te registreren met behulp van het

elektromyogram (EMG). Een nadeel van deze methode is dat het uiteindelijk geregistreerde EMG het resultaat is van activiteit in alle betrokken structuren van het cortico-spinale systeem. In meer recente studies wordt daarom vaak geregistreerd in combinatie met het EEG, waarbij de corticale respons wordt gemeten, gemiddeld over meerdere stimuli, als een reeks positieve en negatieve deflecties ook wel bekend als de TMS-evoked EEG potential (TEP). Een voorbeeld van een TEP is weergegeven in figuur 2. Multimodale TMS, dat wil zeggen TMS gecombineerd met EEG, biedt de mogelijkheid om op directe wijze de hersenen te activeren, waarbij de respons op de activatie op verschillende manieren geëvalueerd kan worden.

Evaluatie van epilepsie.

TMS is bijzonder interessant in het kader van epilepsie, aangezien het gebruikt kan worden voor evaluatie van de corticale prikkelbaarheid. Studies met TMS-EMG laten zien dat mensen met epilepsie hogere niveaus van corticale prikkelbaarheid hebben in vergelijking met gezonde controle proefpersonen (de Goede et al., 2016) en dat het nemen van anti-epileptica gepaard gaat met een afname in prikkelbaarheid (Helling et al., 2022). In die laatste studie is ook aangetoond dat epileptische aanvallen een duidelijk effect hebben op TMS-EMG biomarkers, waarbij metingen kort na gegeneraliseerde aanvallen toegenomen inhibitie vertonen, terwijl bij focale aanvallen er juist een toename van excitatie is. Het kwantitatief meten van corti-



Figuur 2. Voorbeeld van TMS-evoked EEG Potentials van de EGEL-2-studie (ingestuurd voor publicatie) die werd uitgevoerd bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland. De curves geven groepsgemiddelden aan van patiënten met refractaire epilepsie, waarbij er een baselinemeting (T₀; blauw) en een meting na twee maanden gebruik van perampanel 4 mg/dag dosering (T₁; rood) is uitgevoerd. Afgebeeld is de gemiddelde reactie over het centrale elektrode cluster (Cz en de naburige elektroden). De locaties van enkele veelvoorkomende pieken zijn weergegeven met verticale stippellijnen (P₃₀, N₄₅, P₆₀, N₁₀₀, P₁₈₀). In dit geval was er geen significant verschil tussen de baseline en T₁-meting, maar wel een trend voor een verschil in de piek-amplitude rond de 45ms (N₄₅), aangegeven met de pijl in de afbeelding. Van het hersenproces dat onderliggend is aan de N₄₅, is bekend dat deze wordt gemoduleerd door perampanel bij single-dose farmaco-EEG studies (Belardinelli et al., 2021).

cale prikkelbaarheid bij mensen met epilepsie kan potentieel helpen bij het diagnosticeren en monitoren van de behandelingsrespons op anti-epileptica. Een effectieve behandeling bij mensen met epilepsie zou het gevolg kunnen zijn van ofwel een afname van de excitatie dan wel een toename van de inhibitie. TMS-EMG zou ook een rol kunnen spelen voor snelle dosisbepaling op individuele basis. Bovendien zou het de mogelijkheid kunnen bieden om een datagedreven en gepersonaliseerde keuze te maken voor het type anti-epileptische medicatie.

De vertaalslag naar de klinische praktijk.

Sinds de opkomst van TMS-EEG wordt er veel onderzoek gedaan naar nieuwe, op EEG gebaseerde, biomarkers. Meerdere studies tonen op groepsniveau verschillen aan ten aanzien van specifieke EEG-biomarkers tussen mensen met bepaalde vormen van epilepsie en/of gezonde controlepersonen (voor een overzicht zie Gefferie et al., 2023). Groepsresultaten zijn nuttig voor het begrijpen van trends of patronen binnen de groep, maar ze zijn niet noodzakelijkerwijs van toepassing op, of nauwkeurig in, het voorspellen van de uitkomsten voor een individu binnen de groep. Biomarkers van corticale prikkelbaarheid en/of aanvalsgevoeligheid zijn klinisch bruikbaar als ze informatie verschaffen die gebruikt kan worden om de uitkomsten op patiëntniveau te verbeteren of evalueren. In theorie moet een biomarker een hoge precisie (herhaalbaarheid ofwel reproduceerbaarheid) en constructvaliditeit (aantonen dat de marker daadwerkelijk het beoogde concept meet) hebben. Voor klinische validatie is een hoog niveau van klinische nauwkeurigheid (bijvoorbeeld bepaald met sensitiviteit en specificiteit) vereist in de beoogde patiëntenpopulatie, met een laag foutenpercentage en laag voorkomen van niet eenduidige resultaten.

Reproduceerbaarheid

De laatste jaren heeft TMS-EEG een aanzienlijke technologische ontwikkeling doorgemaakt, met een hogere reproduceerbaarheid van de resultaten. Zo wordt neuronavigatie ingezet voor het goed positioneren en oriënteren van de TMS-spoel aan de hand van een anatomische scan van het hoofd van de proefpersoon, wordt er uitgebreide niet actieve placebo, ofwel sham-stimulatie, toegepast waarmee de somatosensorische respons goed in kaart wordt gebracht en worden door middel van *real-time* monitoring de posities van de spoel en de draden van de EEG-cap geoptimaliseerd voor minimalisatie van artefacten voorafgaand aan de daadwerkelijke metingen. In het algemeen zijn TEP's binnen proefpersonen nu goed reproduceerbaar (Kerwin et al., 2018). Het is echter ook bekend dat er een grote heterogeniteit bestaat ten aanzien van de aanwezigheid, amplitude en latentietijd van de TEP- pieken tussen proefpersonen (Du et al., 2014).

Voor de vooruitgang in de kwaliteit van de meting wordt ook een prijs betaald, een voortdurend toenemende voorbereidingstijd en een steeds complexere meting die daarmee ook gevoeliger is voor storingen. Veel van de voorbereidingstijd moet in het bijzijn van de proefpersoon plaatsvinden. Het doorlopen van alle stappen kan oplopen tot 90 minuten, waarna de daadwerkelijke meting pas begint. De meting zelf bestaat daarnaast vaak uit verschillende protocollen, die in verband met de lage *signal-to-noise-ratio* ieder een groot aantal herhalingen nodig hebben om een goed signaal te krijgen. Ook na de meting moet er nog een uitgebreide nabewerking van het EEG plaatsvinden, waarbij door middel van geavanceerde signaalanalyse artefacten worden verwijderd. In de laatste jaren is dit proces enigszins gestandaardiseerd, maar het proces kenmerkt zich momenteel nog steeds door enkele stappen die gevoelig zijn voor een selectiebias door de uitvoerder. In een recente studie worden deze stappen geautomatiseerd (Wu et al., 2018), maar een generieke toepassing van deze algoritmes is nog niet de norm en de validiteit van deze methodes is nog niet voldoende onderzocht. De reproduceerbaarheid van TMS-EEG is de afgelopen jaren al met al sterk toegenomen, echter het nastreven van een zo hoog mogelijke kwaliteit van de metingen leidt tot zeer lange meetsessies met hoge technische complexiteit en veel factoren waarop de meting kan mislukken, wat een uiteindelijke klinische implementatie mogelijk juist in de weg staat.

Constructvaliditeit

De interpretatie van de TMS-EEG respons wordt verder bemoeilijkt doordat er nog geen consensus is over hoe de verschillende pieken van de TEP tot stand komen. Met name voor de vroege pieken van de TEP tot circa 65 ms lijkt er consensus te zijn, waarbij de pieken tot 35 ms een duidelijke correlatie hebben met de intensiteit van de stimulatie (Saari et al., 2018). Voor de latere pieken van de TEP is bekend dat er naast de corticale component ook vermenging is met secundaire reacties op de stimuli. Deze komen voornamelijk voort uit oogknipperen geïnduceerd door de stimuli en een somatosensorische component, die op zijn beurt bestaat uit onder andere de auditore reactie (het horen van de klik bij het activeren van de TMS), de vibratie van de TMS-spoel op de hoofdhuid en schedel, de activatie van onderliggend spierweefsel en activatie van zenuwen in de hoofdhuid. Daarnaast lijken de aanwezigheid, latentietijd en amplitude van de verschillende pieken ook duidelijk te verschillen afhankelijk van de locatie waar wordt gestimuleerd, wat de interpretatie nog verder bemoeilijkt (Raffin et al., 2020). Al met al is het dus nog niet geheel duidelijk wat de verschillende pieken betekenen en hoe veranderingen in de eigenschappen moeten worden geïnterpreteerd.

De klinische praktijk

Met inachtneming van de hoge reproduceerbaarheid binnen proefpersonen (Kerwin et al., 2018) en de relatief hoge variabiliteit tussen proefpersonen (Du et al., 2014), lijkt het beste scenario voor het gebruik van TMS-EEG de toepassing binnen longitudinale studies met seriële metingen binnen proefpersonen, waarbij het effect van een interventie of gebeurtenis vergeleken kan worden ten opzichte van een basismeting voorafgaand aan de interventie. Hierbij kan dan goed in kaart worden gebracht hoe de interventie (bijvoorbeeld het starten van anti-epileptica, ketogeen dieet of het doormaken van een aanval) de verschillende TEP-componenten moduleert. TMS wordt nu vooral ingezet in het kader van onderzoek voor farmacotherapie, waarbij een enkele gift van een anti-epilepticum wordt gegeven en wordt geëvalueerd hoe deze de TEP beïnvloedt in gezonde proefpersonen. Of deze techniek ook gebruikt kan worden voor het beoordelen en voorspellen van de behandelrespons op individueel niveau bij het chronisch gebruik van anti-epileptica wordt momenteel nog onderzocht.

Conclusie

Een heikel punt blijft dat TMS-metingen momentopnames zijn, verkregen door een langdurige en belastende meting. Het is bekend dat de corticale prikkelbaarheid afhangt van veel verschillende factoren die de corticale prikkelbaarheid beïnvloeden, waaronder verschillen in hormonale balans, slaapduur, consumptie van cafeïne of andere neuroactieve stoffen en stressniveau op het moment van meting. Deze biologische bronnen van variabiliteit beperken de klinische toepasbaarheid. Over het geheel genomen is het vakgebied nog in ontwikkeling en nieuwe methoden voor het beoordelen van de TMS-EEG responsies kunnen mogelijk leiden tot betere en meer onderscheidende biomarkers.

Referenties

- Belardinelli, P, König, F, Liang, C, et al. (2021) TMS-EEG signatures of glutamatergic neurotransmission in human cortex. *Scientific reports*, 11(1), 8159.
- Du, X, Summerfelt, A, Chiappelli, J, et al. (2014) Individualized brain inhibition and excitation profile in response to paired-pulse TMS. *Journal of motor behavior*, 46(1), 39-48.
- Gefferie SR, Jiménez Jiménez D, Visser GH, et al. (2023) Transcranial magnetic stimulation evoked electroencephalography responses as biomarkers for epilepsy: A review of study design and outcomes. *Human Brain Mapping*, 44(8), 3446-3460.
- de Goede, AA, ter Braack, EM, van Putten, MJAM (2016) Single and paired pulse transcranial magnetic stimulation in drug naïve epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 127, 3140-3155.
- Helling RM, Shmueli, S, Bauer PR, et al. (2022) Tracking cortical excitability dynamics with transcranial magnetic stimulation in focal epilepsy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9(4), 540-551.
- Kerwin LJ, Keller CJ, Wu W, et al. (2018). Test-retest reliability of transcranial magnetic stimulation EEG evoked potentials. *Brain Stimulation*, 11(3), 536-544.
- Raffin E, Harquel S, Passera B, et al. (2020) Probing regional cortical excitability via input-output properties using transcranial magnetic stimulation and electroencephalography coupling. *Human Brain Mapping*, 41(10), 2741-2761.
- Saari J, Kallioniemi E, Tarvainen M, et al. (2017) Oscillatory TMS-EEG-responses as a measure of the cortical excitability threshold. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 26(2), 383-391.
- Wu W, Keller CJ, Rogasch NC, Longwell P, et al. (2018) ARTIST: A fully automated artifact rejection algorithm for single pulse TMS EEG data. *Human brain mapping*, 39(4), 1607-1625.

Lees het actuele overzicht
van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.