

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel

Onderscheiding voor onderzoeksdirecteur SEIN | 3

Roland Thijs - De syncope polikliniek | 4

Casuïstiek

Albert Colon en Pauly Ossenblok - Een inoperabele patiënt? | 7

Wetenschappelijk onderzoek

Nick Ramsey - BrainGain | 11

Nick Ramsey en Peter Desain - Het consortium: de doelstellingen van BrainGain | 12

Gilles van Luijtelaar en Nick Ramsey - BrainGain bij epilepsie | 15

Proefschriftbesprekingen

Karin Boer - Corticale ontwikkelingsstoornissen als oorzaak van epilepsie | 18

Forum

Fernando Lopes da Silva - Absence epilepsie: nieuwe argumenten voor een corticale origine | 21

Agenda | 24

Inspiratie

De inbreng van de overheid en de medische en maatschappelijke veranderingen in de epilepsiezorg vragen aandacht. U wilt op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen. Verpleegkundigen, maatschappelijk werkers, medewerkers uit het onderwijs, (kinder)neurologen, kinderartsen, psychologen, neurochirurgen en andere professionals binnen de epilepsiezorg hebben de weg naar de Liga inmiddels gevonden. Eén van de speerpunten van de Liga is het stimuleren van en informeren over wetenschappelijk onderzoek naar epilepsie. De Liga slaat daarbij een brug tussen wetenschap en praktijk. Speciaal voor dit doel is de Sectie Wetenschappelijk Onderzoek (SWO) opgericht. Als Ligid kunt u zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. De werkgroep

Netwerk

Multidisciplinaire Psychosociale Hulpverlening inventariseert en evalueert het psychosociale hulpverleningsaanbod. De commissie Epilepsieverpleegkundigen is een platform dat zich richt op de professionalisering van een relatief nieuwe beroepsgroep.

Maar het lidmaatschap biedt meer:

- Het vakblad 'Epilepsie'
- Korting op toegang Nationaal Epilepsie Symposium
- Korting op diverse internationale vakbladen

Bent u beroepsmatig werkzaam in de epilepsiezorg?

Dan zult u de Liga als een inspiratiebron ervaren. Als student of assistent in opleiding (AIO) bent u ook welkom.

Bel 030 63 440 63 of mail naar info@epilepsieliga.nl.

Kennis

Colofon

'Epilepsie' is een uitgave van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Nederlandse afdeling van de International League Against Epilepsy.

Redactie:

Pauly Ossenblok, hoofdredacteur
Gerrit-Jan de Haan
Willem Alpherts
Cyrille Ferrier
Govert Hoogland
Robert ten Houten
Kees van Huffelen
Kees Braun
Joke van den Boogaard, secretariaat
Renske Akerboom, bladmanager

Redactieraad:

Eleonora Aronica, Annemarie Beun, Eva Brilstra, Hans Carpay, Peter Edelbroek, Paul Eling, Kitty Harrison, Theo Heisen, Jos Hendriksen, Loretta van Iterson, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Richard Lazeron, Marian Majoie, Tineke van Rijn, Olaf Schijns, Ton Tempels, Roland Thijs, Geert Thoonen, Christian Vader, Rob Voskuyl.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Karin Boer, Albert Colon, Peter Desain, Fernando Lopes da Silva, Gilles van Luijelaar, Nick Ramsey.

Projectredactie:

Nationaal Epilepsie Fonds, Houten

Lay-out:

Duotone grafisch ontwerp, Utrecht

Lithografie en drukwerk:

Roto Smeets Grafiservices Utrecht

'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar en wordt toegezonden aan iedereen die lid is van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Jaarlijks komt er een speciaal nummer uit, dat tevens wordt toegezonden aan neurologen in Nederland en Vlaanderen. Het lidmaatschap kost € 25,- per jaar. Voor studenten en AIO's is dit € 12,50.

Wilt u reageren op de inhoud van dit blad? Laat dit dan binnen één maand ná verschijning weten aan het redactie-secretariaat. Ingezonden kopij wordt beoordeeld door de kernredactie, die zich het recht voorbehoudt om deze te weigeren of in te korten.

De redactie is niet verantwoordelijk voor de inhoud van bijdragen die onder auteursnaam zijn opgenomen.

Secretariaat:

Nederlandse Liga tegen Epilepsie
Joke van den Boogaard
Postbus 270, 3990 GB Houten
Telefoon 030 63 440 63
E-mail info@epilepsieliga.nl

U kunt indien u meer informatie wenst rechtstreeks contact opnemen met de auteur of met het secretariaat.

Niets uit deze uitgave mag zonder voorafgaande, schriftelijke toestemming van de uitgever worden overgenomen of vermenigvuldigd.

ISSN 1571 - 0408

Van de redactie

Directe communicatie tussen de hersenen en een computer: het is mogelijk. *Brain Computer Interfacing* levert als het ware een extra hand op bij het uitvoeren van taken die een hoge concentratie vereisen. De hersenactiviteit die wordt gemeten en gencodeerd speelt bijvoorbeeld een computerspelletje of signaleert gevaar als een piloot is afgeleid. De meest bekende medische toepassing is communicatie via een computer interface van patiënten die geheel verlamd of zelfs in coma zijn. Voor epilepsie wordt gewerkt aan een computersysteem dat aanvallen vroegtijdig detecteert en vervolgens een stimulator aanstuurt, die de aanvallen onderdrukt. De betrouwbaarheid van de detectie neemt sterk toe als er direct op de hersenen wordt gemeten. Elektro-corticografie is ook hier, zoals bij epilepsiechirurgie, (nog steeds) van cruciaal belang voor de behandeling van epilepsie. Lees hierover meer in dit nummer van 'Epilepsie'.

Pauly Ossenblok

OssenblokP@Kempenhaeghe.nl

Onderscheiding voor onderzoeks- directeur SEIN

Eind 2009 heeft de 'American Epilepsy Society' Ley Sander de 'Epilepsy Research Award' voor Klinische Wetenschappen toegekend. Deze onderscheiding is een erkenning voor zijn baanbrekende onderzoek naar de behandeling en de gevolgen van epilepsie in ontwikkelingslanden. Sander is directeur wetenschappelijk onderzoek bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland. Hij vertelt ons waarvoor hij deze onderscheiding heeft ontvangen. Ook licht hij kort zijn professionele activiteiten toe en geeft hij aan wat het belang is van een epilepsiecentrum.

'De prijs van de American Epilepsy Society (AES) heeft als doel klinische en fundamentele wetenschapsonderzoekers aan te moedigen die een belangrijke bijdrage leveren aan het creëren van begrip voor en uiteindelijk het overwinnen van epilepsie. Het is een grote eer om deze prijs in ontvangst te mogen nemen. Tijdens de uitreiking op het jaarlijkse congres van de AES in Boston werd mijn werk vooral geprezen voor het onderzoek naar wat het betekent om epilepsie te hebben in een ontwikkelingsland en voor het in kaart brengen van de epilepsiezorg in deze landen.'

Het onderzoek van Sander is gericht op het reduceren van aanvallen en de gevolgen hiervan, waaronder sterfte als gevolg van epilepsie (SUDEP) en overige gezondheidscomplicaties, zoals bijvoorbeeld bijwerkingen van anti-epileptica. Dit onderzoek wordt voornamelijk gedaan in arme (ontwikkelings)landen. Sander hierover: 'Mijn huidige werk omvat een grote studie van de cognitieve effecten van Luminal® op leren en geheugen bij jonge mensen op het platteland van China, het onderzoek naar familiale clusters van epilepsie in Bulgarije, en andere projecten in Brazilië, India, Kenia en Georgië.'

'Als directeur wetenschappelijk onderzoek zet ik de onderzoekslijnen uit voor Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN). Hiervoor werk ik samen met een zeer toegewijd team dat ervoor zorgt dat mensen met epilepsie eersteklas zorg krijgen. Daarnaast doen we onderzoek naar de oorzaken van epilepsie, ontwikkelen we betere behandelmethoden én zetten we ons in om de gevolgen van epilepsie voor het dagelijkse leven van een patiënt zo veel mogelijk te beperken. Het grote voordeel van een epilepsiecentrum zoals SEIN is dat 'de lijnen kort zijn'. Dat wil in dit geval zeggen dat er directe vragen van patiënten zijn over epilepsie, dat er professionals beschikbaar zijn die uitgebreide kennis hebben over alle aspecten van epilepsie, waarbij een grote hoeveelheid gegevens verzameld



wordt, wat van belang kan zijn voor klinisch onderzoek.'

'Naast mijn werkzaamheden voor SEIN heb ik ook een aanstelling in het buitenland. In mijn functie als hoogleeraar klinische neurologie en epilepsie aan het University College London werk ik als klinisch arts, manager en onderzoeker. Verder coördineer ik hier de activiteiten van een WHO Collaborating Centre met betrekking tot onderzoek en training in de neurowetenschappen.'

De syncope polikliniek

Syncope is een veelvoorkomend symptoom. Vooral bij een eerste aanval kan het onderscheid van een epileptisch insult en syncope moeilijk zijn. Een 'syncope unit' voorziet in gerichte en snelle diagnostiek en leidt hiermee tot een aanzienlijke kostenbesparing.

Syncope, ofwel flauwvallen, is een zeer veelvoorkomend symptoom dat bestaat uit een tijdelijk bewustzijnsverlies ten gevolge van onvoldoende cerebrale doorbloeding. Tenminste 30 procent van de algemene bevolking maakt naar schatting tenminste eenmaal een dergelijke aanval mee (Ganzeboom et al., 2006). Tevens heeft 1 tot 3 procent van alle eerste hulp bezoeken met syncope te maken (Moya et al. 2009; Thijs et al. 2005). Vaak wordt in Nederland het woord *collaps* (vallen zonder evidente oorzaak) gebruikt. Dit woord heeft echter in de internationale literatuur weinig betekenis en kan beter worden vermeden in deze context. Hoewel er belangrijke verschillen zijn tussen epilepsie en syncope, kan het vooral bij een eerste aanval moeilijk zijn om een onderscheid tussen beide condities te maken. Bovendien kent syncope zelf (evenals het epileptische insult) weer een eigen differentiële diagnose. Zo kan syncope berusten op een abnormale reflex, een cardiale ziekte of een stoornis in de bloeddrukregulatie. Niet alleen de diagnoses zijn divers, maar ook de prognoses en de bijbehorende risico's. Zo is een cardiale oorzaak van syncope geassocieerd met een sterk verhoogd mortaliteitsrisico, terwijl dit risico niet verhoogd is bij vasovagale syncope (Moya et al., 2009). Een specifieke anamnese en gericht aanvullend onderzoek zijn de belangrijkste sleutels voor een juiste diagnose (Wieling et al. 2003; Thijs et al. 2009). Een syncope unit voorziet in deze behoefte.

Syncope unit

De belangrijkste elementen van een syncope unit worden in de richtlijnen van de *Task Force on Syncope* door de *European Society of Cardiology* nader omschreven (Moya et al., 2009). Veelal komt het voor de neurologische praktijk op het volgende neer:

- Instrumentarium voor een kantelproefonderzoek:
 - Continue slag-op-slag vinger bloeddrukmeter
 - Elektronisch verstelbare kantelafel
 - Eén-kanaals ECG
 - Optioneel: EEG (bij psychogene wegrakingen!) en registratie ademhaling
- Samenwerkingsverband met afdeling cardiologie

In specifieke gevallen (vooral bij patiënten met een stoornis van het autonome zenuwstelsel) kan dit worden uitgebreid met:

- Ambulante 24-uurs bloeddrukmeter
- Autonoom functieonderzoek (Ewing-batterij)

ECG

Uiteraard is er vooral op het gebied van de cardiale diagnostiek uitbreiding mogelijk. Hoewel de diagnostische opbrengst van het ECG bij een wegraking erg laag is - er worden in 1 tot 11 procent van de onderzoeken afwijkingen gevonden - wordt het ECG toch aanbevolen als verplicht aanvullend onderzoek bij alle patiënten met een wegraking van onbekende origine (Moya et al., 2009). De voornaamste reden hiervoor is de hoge mortaliteit van de cardiale syncope (mortaliteit per jaar is 18 tot 33 procent). Bovendien zijn de kosten van een ECG gering en de belasting laag. Het moet wel benadrukt worden dat een normaal ECG een cardiale syncope beslist niet uitsluit.

Kantelproef

Een kantelproef (figuur 1, pagina 5) kan helpen bij het stellen van de diagnose syncope maar ook bij het typeren van het pathofysiologische mechanisme. De sensitiviteit van de kantelproef is hoog (75 procent) evenals de specificiteit (93 procent) (Moya et al., 2009). In de regel worden de metingen gedurende ongeveer tien minuten liggend uitgevoerd, waarna de bank wordt gekanteld tot deze bijna rechtop staat (70° tot 80°). Afhankelijk van de vraagstelling wisselt de duur van deze periode. Bij patiënten met een stoornis in de bloeddrukregulatie in het kader van autonoom falen volstaat een korte periode van ongeveer tien minuten. Bij een provocatie van reflex syncope door staan is dit veelal langer, vaak dertig minuten.

Afhankelijk van de vraagstelling zijn er meerdere uitbreidingen van de kantelproef denkbaar, zoals:

- toedienen nitroglycerine sublinguaal
- Bij het uitblijven van een wegraking bij het kantelen en een sterke verdenking op reflexsyncope kan 0,4 mg nitroglycerine sublinguaal toegediend worden. Dit



Figuur 1 De kantelproef.

heeft een gunstig effect op het diagnostisch rendement (Moya et al. 2009). Het nadeel is uiteraard een weliswaar geringe toename van 'vals positieve' testuitslagen. Klachtherkenning door patiënt (prodromen) of familie is daarom een essentieel gegeven voor een juiste diagnose en moet altijd goed gedocumenteerd worden.

- sinus caroticus massage

Bij verdenking op het sinus caroticus syndroom kan de kantelproef uitgebreid worden met een sinus caroticus massage. Dit is geïndiceerd bij recidiverende syncope bij ouderen, en ook bij onbegrepen valpartijen bij ouderen. Carotis massage mag gezien het risico op

complicaties (zie onder) uitsluitend door een arts verricht worden. De test bestaat uit massage van de a. carotis ter hoogte van het cricoïd gedurende vijf tot tien seconden. Een 'hypersensitiviteit' bestaat uit asystolie > drie seconden en/of een daling van de systolische bloeddruk > 50 mm Hg. Het sinus caroticus syndroom berust op de combinatie van kliniek (onbegrepen val of syncope) en sinus caroticushypersensitiviteit (Moya et al., 2009).

- EEG-registratie

Een gelijktijdige registratie van het EEG kan vooral helpen als de kantelproef een wegraking oproept,

terwijl er geen verandering van hartslag en bloeddruk wordt waargenomen. Syncope wordt hiermee uitgesloten. De vraag is dan of het een epileptisch insult betreft of een psychogene wegraking. Een gelijktijdige EEG-registratie kan helpen om hierin een onderscheid te maken.

Veiligheid van de kantelproef

Wereldwijd is er uitgebreide ervaring met het verrichten van kantelproeven en wordt het aangemerkt als een veilig onderzoek (Moya et al., 2009). Uitzonderingen op die regel zijn:

- Een vasovagale syncope tijdens een kantelproef kan soms gepaard gaan met een kortdurende sinus bradycardie/asystolie. Een dergelijke kortdurende ritmestoornis tijdens een vasovagale aanval is onschuldig en wordt beëindigd door de patiënt weer terug te kantelen. Deze ritmestoornis verschilt wezenlijk van de asystolie die men kan zien in het kader van een hartziekte: in dit geval is de hartstilstand niet een uiting van een hartziekte, maar het gevolg van een abnormale en onschuldige reflex vanuit het zenuwstelsel. Het optreden van een bradycardie/asystolie wordt niet alleen tijdens een kantelproef gezien, maar doet zich ook voor tijdens spontane episodes.
- Er zijn geen levensbedreigende complicaties gemeld bij het gebruik van nitroglycerine. Wel kan nitroglycerine toediening leiden tot passagère hoofdpijn of migraine. De enkele complicaties tijdens een kantelproef bij patiënten met een reflex syncope - in de vorm van bedreigende ritmestoornissen - deden zich voor bij patiënten met een bekende cardiale voorgeschiedenis (lees: een beschadigd hart) én na intraveneuze toediening van isoproterenol. Dergelijke patiënten zullen in de regel niet gezien worden doordat er een zorgvuldige selectie plaatsvindt op basis van voorgeschiedenis, anamnese en van ECG-bevindingen.
- Men moet zich er van bewust zijn dat sinus caroticus massage geassocieerd is met een risico op een TIA of CVA (ongeveer 0,45 procent). Om deze reden wordt bij patiënten met een hoog risico op een beroerte aanbevolen om een Duplex onderzoek van de halsvaten te verrichten vóór de massage. Carotismassage wordt bij deze patiënten slechts uitgevoerd als een significante stenose van de halsvaten is uitgesloten.

De kantelproef als therapeutisch instrument

Tot slot kan de kantelproef ook aangewend worden voor de behandeling van reflex syncope of autonoom falen. De proef kan afgesloten worden met een trainingssessie van bloeddruk verhogende manoeuvres. De patiënt heeft hierbij zicht op de monitor en ziet zo direct het resultaat van deze handelingen zoals het kruisen van de benen,

aanspannen van de billen, hurken of vuisten maken. Een dergelijke interactieve trainingssessie is een zeer effectieve ingreep om volgende episodes te voorkomen (reductie van het relatieve risico met 39 procent) (Van Dijk et al. 2006).

Conclusie

De opzet van een syncope unit leidt tot een snellere diagnose en een significante reductie van eerste hulp bezoeken en opnamedagen (Brignole et al., 2006). De implementatie van een syncope unit in een algemeen ziekenhuis kan derhalve de kosten per patiënt aanzienlijk reduceren. Bovendien draagt de opzet van een syncope unit niet alleen bij tot efficiënte diagnostiek, maar ook tot een gerichte effectieve therapie voor patiënten met syncope.

Referenties

- Brignole M, Ungar A, Bartoletti A, Ponassi I, Lagi A, Mussi C, Ribani MA, Tava G, Disertori M, Quartieri F, Alboni P, Raviele A, Ammirati F, Scivales A, De Santo T. (2006) Evaluation of Guidelines in Syncope Study 2 (EGSYS-2) GROUP. Standardized-care pathway vs. usual management of syncope patients presenting as emergencies at general hospitals. *Europace* 8(8):644-650.
- Van Dijk N, Quartieri F, Blanc JJ, Garcia-Civera R, Brignole M, Moya A, Wieling W. (2006) Effectiveness of physical counterpressure maneuvers in preventing vasovagal syncope: the Physical Counterpressure Manoeuvres Trial (PC-Trial). *J Am Coll Cardiol* 48:1652-1657.
- Ganzeboom KS, Mairuhu G, Reitsma JB, Linzer M, Wieling W, Van Dijk N. (2006) Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35-60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 11:1172-1176.
- Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, (----). (2009) Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009): The Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 30(21):2631-2671.
- Thijs RD, Van Dijk JG, Bloem BR. (2009) Falls, fits, faints and funny turns. *J Neurol* 2009 256(2):155-167.
- Thijs RD, Granneman E, Wieling W, Van Dijk JG. (2005) Gebruikte termen voor 'voorbijgaande bewusteloosheid' op de Eerste Hulp; een inventarisatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 149(29):1625-1630.
- Wieling W, Ganzeboom KS, Krediet CT, Grundmeijer HG, Wilde AA, Van Dijk JG. (2003) Initiële diagnostische strategie bij wegrakingen: het belang van de anamnese. *Ned Tijdschr Geneesk* 147(18):849-854.

Een inoperabele patiënt?

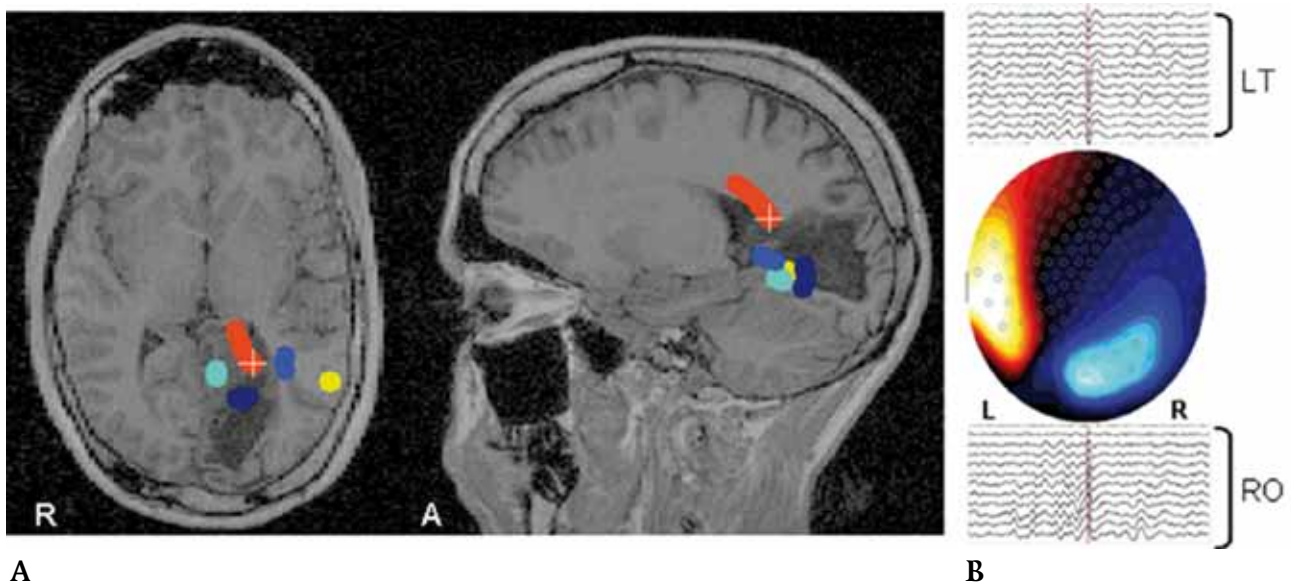
De betreffende patiënt was na een links occipitale tumorresectie niet aanvalsvrij. Gezien de verwachte locatie van het epileptogene gebied en het gevaar van een verdere aantasting van het rechter halve visuele veld, werd de patiënt enkele jaren geleden nog inoperabel geacht. Op basis van de resultaten van enkele nieuwe onderzoeksmethoden werd recent besloten tot operatie met aanvalsvrijheid tot gevolg.

Casus

Op het spreekuur verschijnt een 29-jarige boerenzoon. Hij woont thuis en het is de bedoeling dat hij op termijn het bedrijf overneemt. Hij heeft sinds zijn zevende levensjaar epileptische aanvallen. Er is geen aura en de aanvallen bestaan uit orofaciale automatismen, automatismen van beide handen (links meer dan rechts), bewustzijnsdaling en postictale fatische stoornissen. Onder provocerende omstandigheden (alcoholgebruik, weinig slaap of medicatie vergeten) treden aanvallen op met een hoofddraai naar rechts, bleek gelaat, bijten op de tanden en een verkramping, echter zonder clonieën; ook zijn er geen verbale symptomen. Aanvankelijk was hij soms incontinent voor urine tijdens een aanval; nu al geruime tijd niet meer. De patiënt heeft een volledige amnesie voor de aanvallen, maar volgens zijn ouders hebben de aanvallen een frequentie van twee tot drie keer per week. Zij hebben nooit nachtelijke aanvallen bemerkt. De patiënt is al

enkele keren met de tractor in een sloot gereden; bezorgdheid over de toekomst van het boerenbedrijf lijkt daarom op zijn plaats.

Op zeventienjarige leeftijd werd links occipitaal een pilocytair astrocytoma verwijderd. De operatie verliep voorspoedig en complicaties deden zich niet voor. De MRI die in de hierop volgende jaren werd gemaakt toonde een cyste met geringe randgliose zonder aankleuring. Postoperatief bleek er rechts inferieur een partiële kwadrantanopsie te zijn ontstaan. Verder nam de aanvalsfrequentie af naar enkele aanvallen per maand. De aanvalsfrequentie nam echter in de loop der jaren weer toe. Het karakter van de aanvallen is in al die jaren onveranderd gebleven. Al met al betreft het hier een patiënt met (veelvuldige) aanvallen, die klinisch het meest passen bij een links temporaal focus. Overige etiologische factoren zoals een meningitis op zesjarige leeftijd, voorafgaand aan



Figuur 1A De locatie van de dipoolclusters weergegeven ten opzichte van de resectieholte in een transversale en sagittale T1-scan. De vijf verschillende clusters zijn met verschillende kleuren weergegeven.

Figuur 1B Afgebeeld is een selectie van de MEG-signalen (LT= links temporaal en RO= rechts occipitaal) met een gemiddelde epileptische piek die hoort bij het dipoolcluster dat in rood is weergegeven in de MR-scans. In het midden hiervan is het magnetische veld dat hoort bij het maximum van deze gemiddelde piekontlading weergegeven.

de eerste aanval, zouden hierbij kunnen passen, terwijl een hersenschudding op tweejarige én achtjarige leeftijd hier niet mee in tegenspraak zijn. De conclusie van een recent gemaakt EEG luidt: 'licht afwijkend, op grond van focale verschijnselen links achter-temporaal in de vorm van delta en theta-activiteit, soms met wat scherpe vormen' wat geduid is als passend bij de links occipitale tumorresectie.

Wél of niet opereren?

In 1995 werd besloten om van epilepsiechirurgie af te zien omdat toen nadere differentiatie tussen de verschillende mogelijke lokalisaties van de focus niet mogelijk was, terwijl de kans op toename van het gezichtsveld deficit bij zowel een temporale als ook een occipitale resectie aanwezig was. De patiënt werd toen overigens niet in de Landelijke Werkgroep Epilepsiechirurgie (LWEC) besproken.

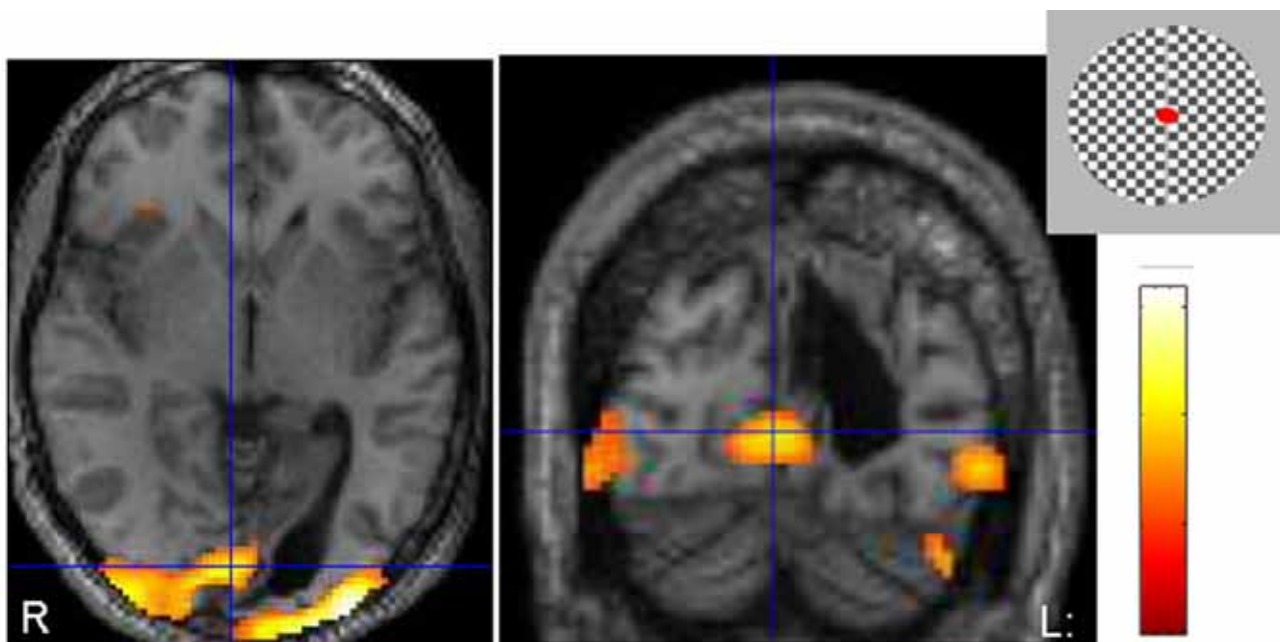
Medio 2007, nadat vrijwel alle beschikbare anti-epileptica zonder succes waren geprobeerd, kwam de patiënt met de vraag of (re)operatie kon worden overwogen. De patiënt werd gewezen op het risico op een hemianopsie, maar hij had voor (een kans op) aanvalsvrijheid zelfs een hemianopsie over.

Niet-invasief lokalisatie onderzoek

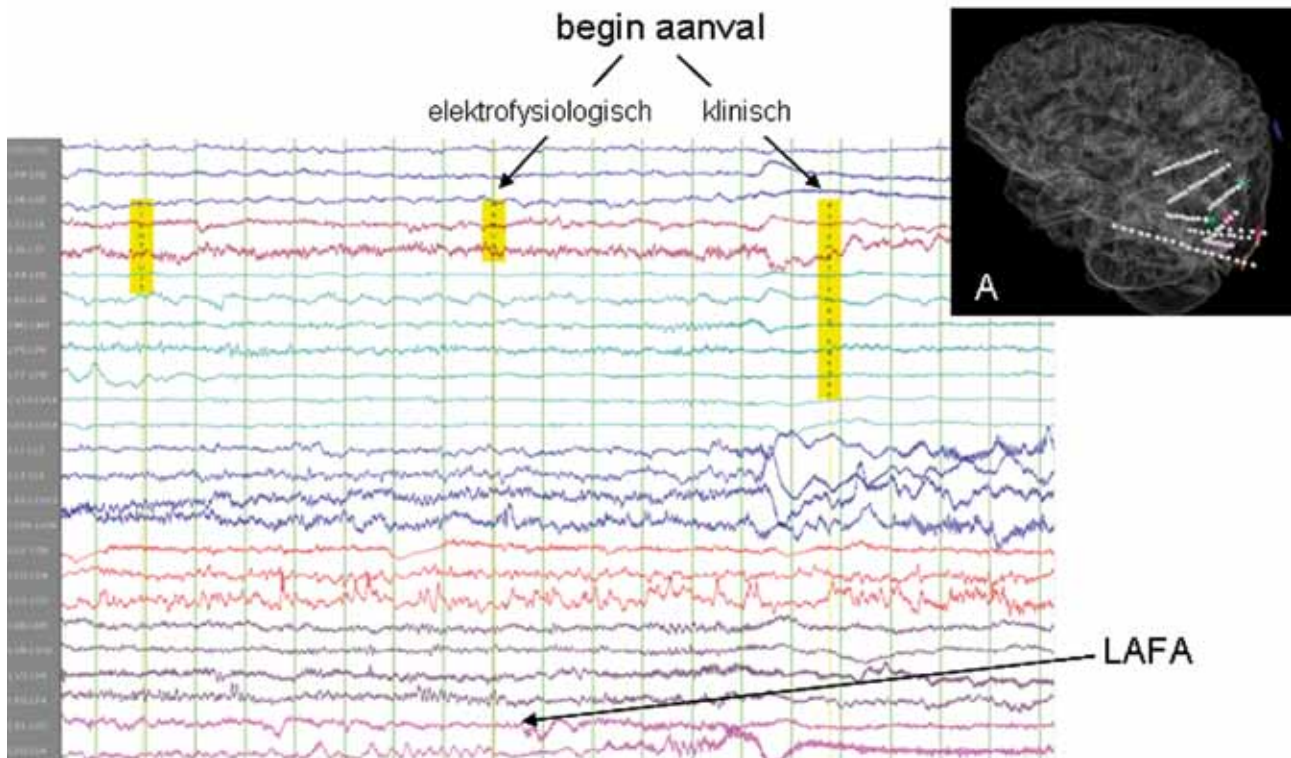
Het preoperatieve lokalisatie onderzoek bestond uit video-EEG-monitoring, MEG-onderzoek en fMRI-onderzoek. Gezien de forse anatomische afwijking werd afgezien van een PET-onderzoek en ook het ictale SPECT-onderzoek zou in deze casus naar verwachting geen additionele

informatie opgeleverd hebben. Video-EEG toonde interictaal twee onafhankelijke afwijkende gebieden, links occipitaal met hypofunctionele afwijkingen en links centro-pariëto-temporaal met hypofunctionele én epileptiforme afwijkingen. De semiologie wees echter op een temporale oorsprong van de epilepsie van de patiënt en niet op een occipitale oorsprong. Ictaal EEG toonde al enige tijd voorafgaand aan een aanval meerdere keren korte ontladingen links pariëto-occipitaal, snel gepaard gaand met trage vaak steile activiteit links centro-pariëto-temporaal. Overigens traden tijdens de aanvallen geen visuele verschijnselen op.

Het MEG werd geregistreerd in het VU Medisch Centrum en beoordeeld in het epilepsiecentrum Kempenhaeghe. Op basis van de gedetecteerde interictale epileptiforme ontladingen werd een automatische clusteranalyse en lokalisatieprocedure uitgevoerd (Van 't Ent et al., 2003). De resultaten hiervan zijn weergegeven in figuur 1 (pagina 7). Uit eerder onderzoek is gebleken dat vooral in geval van een uitgebreid pathologisch gebied rond een MRI-laesie meerdere interictale foci actief kunnen zijn (Ossenblok et al., 2007). Zo ook bij deze patiënt. Het MEG toonde een cluster met scherpe epileptische pieken met een links pariëto-temporo-occipitale lokalisatie, aan de laterale convexiteit (geel). Daarnaast werden vier clusters geïdentificeerd met een (plausibele) lokalisatie in het anterieur mesiaal gelegen pathologische weefsel aan de rand van de resectie en anterieur lateraal hiervan (figuur 1A, pagina 7). Het cluster waarvan de locatie van de equivalente dipolen in rood is weergegeven omvatte het grootste aantal epileptische pieken (figuur 1B, pagina 7), die allen zeer nauwkeurig



Figuur 2 In kleur weergegeven is de BOLD-respons (fMRI) op een T₁-gewogen scan van de hersenen. De BOLD-respons werd opgewekt door een visuele stimulus die bestond uit een schaakbordveld met een grootte van 0 tot 8 graden en elementen van 48 boogminuten. De patiënt werd gevraagd om tijdens de stimulatie te fixeren op de rode stip.



Figuur 3 Positionering van de elektroden, geprojecteerd op een doorzichtig brein, van links lateraal gezien (inzet rechts boven). Diepteregistratie van het begin van een aanval (tijdsbasis is twintig seconden). Het betreft bipolaire afleidingen met een afstand tussen de contacten van 1,5 mm. Er zijn geen filters toegepast. Amplitude is $50\mu\text{V}/\text{mm}$. De kleurcodering van de signalen indiceert de regio waar werd gemeten. Van boven naar beneden: Blauw: hippocampus. Rood: achter temporaal-neocorticaal. Groen-blauw: pariëtaal-lateraal van voor naar achter. Donkerblauw: basaal-occipitaal. Oranje: occipitaal-mesiaal van buiten naar binnen. Donkerpaars: mesiaal-pariëtaal naar de laesie toe. Lichtpaars: gyrus cinguli. De cingulaire LAFA is bij het begin van alle aanvallen aanwezig.

gelokaliseerd konden worden (%err < 10 procent). In figuur 2 is de BOLD-activatie (fMRI) opgewekt door een schaakbord patroon geprojecteerd in de T1 gewogen, anatomische opname. Hieruit blijkt dat er visuele functie verloren dreigt te gaan als gevolg van resectie van het pathologische weefsel rond het postoperatieve defect, voornamelijk in het gebied dat posterieur is gelegen ten opzichte van de resectie. Neuropsychologisch onderzoek toonde geen specifieke afwijkingen. De Wada-test toonde een taallateralisatie links, terwijl bij uitschakeling van de linker hippocampus het geheugen rechts voldoende bleef.

Op basis van de beschikbare preoperatieve gegevens, met name de MEG-gegevens, werden drie hypothesen geformuleerd met betrekking tot de locatie van de epileptogene focus. Het meest waarschijnlijk leek een focus mesiaal gelegen ten opzichte van de resectieholte. Alternatieve hypothesen plaatsten het focus lateraal ten opzichte van de resectieholte of mesiaal casu quo basaal temporaal.

Diepte-EEG-registratie

Er werd een onderzoek met diepte-elektroden gepland, omdat het van epilepsie verdachte mesiaal gelegen gebied niet goed zou zijn te exploreren met een elektrodengrid.

In het Maastrichts Universitair Medisch Centrum werden linkszijdig negen intracerebrale elektroden geplaatst met in totaal 82 contactpunten. Voor een beschrijving van de methoden voor het plaatsen van diepte-elektroden verwijzen wij u naar het artikel in dit blad van Van Rijen en Baayen (2008), en naar een meer recent artikel van Colon et al. (2009). De targets lagen rond de resectieholte, zowel mesiaal als ook lateraal, en hippocampaal. Tijdens de aansluitende registratie werden interictaal zowel lateraal van de holte als ook achter hippocampaal en in mindere mate mesiaal van de holte scherpe golven, pieken en piekgolf-complexen geregistreerd, evenals reeksen subklinische activiteit welke vooral posterieur hippocampaal begonnen alvorens te spreiden naar de gyrus cinguli. Met uitzondering van de hippocampale activiteit was het interictale diepte-EEG in overeenstemming met de MEG-resultaten. Bij hyperventilatie nam de hoeveelheid piekgolf-complexen en de hoeveelheid trage activiteit hippocampaal opvallend toe. Tevens werden interictale reeksen subklinische activiteit gezien, vooral met een posterieur hippocampaal begin met spreiding naar de gyrus cinguli.

Er werden vijf epileptische aanvallen geregistreerd, waarbij bij vier low amplitude fast activity (LAFA) werd gedetecteerd

op de contactpunten mesiaal pariëtaal/occipitaal gelegen in het pathologische weefsel rond de resectieholte en in de gyrus cinguli (figuur 3, pagina 9). Lateraal werd initieel geen ictale activiteit gedetecteerd. De LAFA spreidde naar de hippocampus, met vervolgens activatie van het laterale pariëtaal en temporo-occipitaal gelegen gebied. Bij één van de aanvallen tijdens hyperventilatie verdwenen de hippocampaal toegenomen afwijkingen, waarna epileptiforme activiteit temporaal en meteen daarna ook mesiaal rond de laesie optrad waarbij vrijwel, maar niet helemaal tegelijkertijd ook activiteit lateraal pariëtaal werd gezien.

Bij elektrische corticale stimulatie met 50 Hz werd in overeenstemming met het resultaat van het fMRI-onderzoek (vergelijk figuur 2), links mesio-posterio-occipitaal een reactie opgewekt: een niet nader te omschrijven beeld in het restant rechter gezichtshelft. De bij fMRI gevonden laterale activatie kon niet bevestigd worden, omdat in dit gebied geen elektroden waren geïmplanteerd.

Operatie

Vooraf op basis van de ictale patronen werd geconcludeerd dat het epileptogene focus zeer waarschijnlijk mesiaal pariëtaal en wel vrij ver anterior en in het achterste gedeelte van de gyrus cinguli gelegen moest zijn, met snelle betrokkenheid van het achterste deel van de hippocampus en spreiding naar lateraal. De opvallend levendige interictale afwijkingen buiten de veronderstelde focus bleven hierbij een punt van zorg. Besloten werd tot laesionectomie over te gaan, met medenemen van het achterste deel van de gyrus cinguli en een deel van de overige mesiale structuren pariëto-occipitaal. Hierbij

zijn de rode en de twee mesiaal van de resectieholte gelegen licht- en donkerblauwe MEG-clusters (vergelijk figuur 1) verwijderd, maar de overige twee clusters links niet. Helaas bleek het peroperatief niet mogelijk ook het achterste deel van de hippocampus te reseceren. Dit had wel onze voorkeur gezien de snelle betrokkenheid van deze structuur. Ook het posterieure deel van de mesiaal occipitaal kwab kon niet gespaard blijven.

PA en revisie van het preparaat van de eerste resectie toont een DNET. Momenteel is patiënt postoperatief bijna een jaar aanvalsvrij. Wel bestaat er, zoals voorspeld, een vrijwel volledige homonieme hemianopsie rechts. Desondanks rijdt hij weer 'zonder brokken' tractor.

Referenties

- Colon A, Didelot A, Ryvlin Ph. (2009) Waarom nog intracerebrale stereo-eeg-registratie voor operatie bij epilepsie en een laesie op de MRI? *Tijdschr Neurol Neurochir* 110:80-84.
- Ossenblok P, De Munck JC, Colon A, Drolsbach W, Boon P. (2007) Magnetoencephalography Is More Successful for Screening and Localizing Frontal Lobe Epilepsy than Electroencephalography. *Epilepsia* 48(11):2139-2149.
- Van 't Ent D, Manshanden I, Ossenblok P, Velis DN, De Munck JC, Verbunt JP, Lopes da Silva FH. (2003) Spike cluster analysis in neocortical localization related epilepsy yields clinically significant equivalent source localization results in magnetoencephalogram (MEG). *Clin Neurophysiol.* 114(10):1948-1962.
- Van Rijen P en Baayen H. (2007) Epilepsiechirurgie met gebruik van orthogonale diepte-elektroden. *Epilepsie, perioidiek voor professionals* 3(5):27-29.



Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Algemene Ledenvergadering op donderdag 20 mei 2010

Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie heeft het genoegen u uit te nodigen voor de Algemene Ledenvergadering op donderdag 20 mei 2010 ten kantore van het Nationaal Epilepsie Fonds, De Molen 35 te Houten, aanvang 18.30 uur.

Wij hopen u te mogen verwelkomen op deze jaarvergadering.

Gerrit-Jan de Haan, voorzitter Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Voor verdere inlichtingen en aanmelding:

Joke van den Boogaard (telefoon 030 63 440 63 of e-mail vdboogaard@epilepsiefonds.nl)

Na aanmelding kunt u desgewenst de stukken van de Algemene Ledenvergadering inclusief routebeschrijving toegezonden krijgen.

BrainGain



Gastredacteur Nick Ramsey

Prof. dr. Nick Ramsey is hoogleraar Cognitieve Neurowetenschap bij de afdeling neurologie/ neurochirurgie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Hij is tevens verbonden aan het Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen en de afdeling psychologische functieleer van de faculteit Sociale wetenschappen van de Universiteit Utrecht. Na het behalen van zijn doctoraal Psychologie in Utrecht (1987) en na het voltooien van zijn proefschrift over cocaïne-verslaving en hersenfuncties bij de rat (1992), vertrok hij met een *Fogarty Fellowship* naar de Verenigde Staten (VS) om zijn onderzoek naar het functioneren van de hersenen voort te zetten, maar nu bij mensen. In de VS en later (vanaf 1995) bij de Universiteit Utrecht werkte hij voornamelijk aan de toe-passing van functionele MRI bij psychiatrische stoornissen. In 2002 kreeg hij in het kader van de Vernieuwingsimpuls Vidi van NWO subsidie voor onderzoek naar de neurale basis van het werkgeheugen. In 2006 werd een subsidie toegekend in het kader van de Vernieuwingsimpuls Vici voor onderzoek naar *Brain-Computer Interfacing* (BCI) en werd de subsidie in het kader van het BrainGain consortium toegekend. In dit consortium is hij projectcoördinator van het onderdeel *The power of intracranial EEG for BCI*.



BrainGain is een samenwerkingsverband tussen academische onderzoeksafdelingen, bedrijven, ziekenhuizen en gebruikers- en patiëntengroepen. Het hoofddoel is het ontwikkelen van toepassingen voor interactie van hersenen en technologie, bijvoorbeeld computers. BrainGain is in 2007 officieel van start gegaan, eindigt in 2013 en is het grootste consortium ter wereld dat specifiek toepassingen ontwikkelt die zijn gebaseerd op de nu beschikbare kennis over de werking van de hersenen.

De vooruitgang in het verkennen van de werking van de hersenen is nauw verbonden met de meest recente technologische ontwikkelingen. Zonder de huidige rekenkracht van alsmal kleiner, krachtiger en goedkoper wordende computers kunnen we geen grote, complexe gegevensbestanden analyseren. Zonder geavanceerde meetinstrumenten, zoals Magnetische Resonantie Imaging (MRI) en magneto-encephalografie (MEG) kunnen we niet in kaart brengen welke hersengebieden bepaalde functies vervullen en hoe ze binnen een netwerk functioneren. Er zou dan ook niet vastgesteld kunnen worden welke hersengebieden of corticale netwerken zich anders gedragen bij hersenaandoeningen, zoals bijvoorbeeld schizofrenie.

Een probleem is echter dat veel van de recent verworven kennis over de werking van de hersenen niet of nauwelijks beschikbaar is voor directe toepassing, bijvoorbeeld voor de ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden van neurologische aandoeningen. Dit was de reden dat in 2005 een consortium van academische, commerciële en overheidsinstellingen werd gevormd, met als primair doel het toepassen van neurowetenschappelijke inzichten in combinatie met technologie voor BCI. Onder leiding van Peter Desain (hoogleraar Artificiële Intelligentie aan de Radboud Universiteit Nijmegen) werd in 2006 een uitgebreid plan voorgelegd aan de Nederlandse overheid voor financiering uit *Smartmix*, een instrument van de overheid voor het subsidiëren van grootschalige samenwerkingsverbanden tussen academie en het bedrijfsleven. Met een toegekend bedrag van veertien miljoen euro, aangevuld met eigen bijdragen van de deelnemers ter grootte van nog eens tien miljoen, is BrainGain een van de grootste consortia op het gebied van BCI ter wereld. In deze rubriek worden de doelstellingen van BrainGain uiteengezet en wordt aandacht besteed aan de projecten waarbij epilepsie een rol speelt.

Door: Nick Ramsey (nramsey@umcutrecht.nl), neurologie/neurochirurgie, Universitair Medisch Centrum Utrecht en Peter Desain, Donderscentrum voor Cognitie, Radboud Universiteit Nijmegen.

Het consortium: de doelstellingen van BrainGain

De structuur van BrainGain reflecteert de doelstellingen van het gehele project en bestaat uit een aantal deelprojecten, elk met meerdere kleinere projecten waarin verschillende partijen samenwerken. Er zijn drie hoofdthema's. Het belangrijkste thema is 'Brain-Computer Interfacing'. De andere thema's betreffen elektrische prikkeling van hersengebieden (neurostimulatie) en het beïnvloeden van de eigen hersenactiviteit (neurofeedback).

Brain-Computer Interfacing

Brain-Computer Interfacing (BCI) betekent dat iemand in staat wordt gesteld om met de eigen hersensignalen iets te besturen, bijvoorbeeld een rolstoel of een computer. Doelbewust gegenereerde hersenactiviteit kan met behulp van het EEG direct worden gemeten en worden geanalyseerd (Birbaumer en Cohen, 2007; Van Gerven et al., 2009). Het resultaat hiervan kan vervolgens gebruikt worden voor het aansturen van een object. BCI heeft zijn faam voornamelijk te danken aan het resultaat dat werd behaald bij patiënten die geheel of gedeeltelijk verlamd zijn (Birbaumer en Cohen, 2007). Er werden computerprogramma's gemaakt die hersenactiviteit die zichtbaar is in het EEG kunnen decoderen, zodat verlamden een computer of een rolstoel of zelfs hun eigen spieren kunnen aansturen. Ook wordt gewerkt aan het detecteren met behulp van de computer waar een persoon, die zich niet kan uiten, op een bepaald moment aandacht voor heeft. Dit kan iets in het visuele gezichtsveld zijn, bepaalde geluiden of prikkeling van de eigen huid in een lichaamsdeel. Als patiënten aan bepaalde woorden denken kan worden geprobeerd om de vorming van die woorden te 'decoderen' zodat op basis hiervan een computer aangestuurd kan worden. Dit verschaft de mogelijkheid tot communicatie, die op een andere, normale wijze niet tot stand kan komen. Om een voorbeeld te noemen, speciale computerprogramma's zouden de computer kunnen koppelen aan schakelaars van bijvoorbeeld een televisie of een rolstoel (Van Gerven et al., 2009).

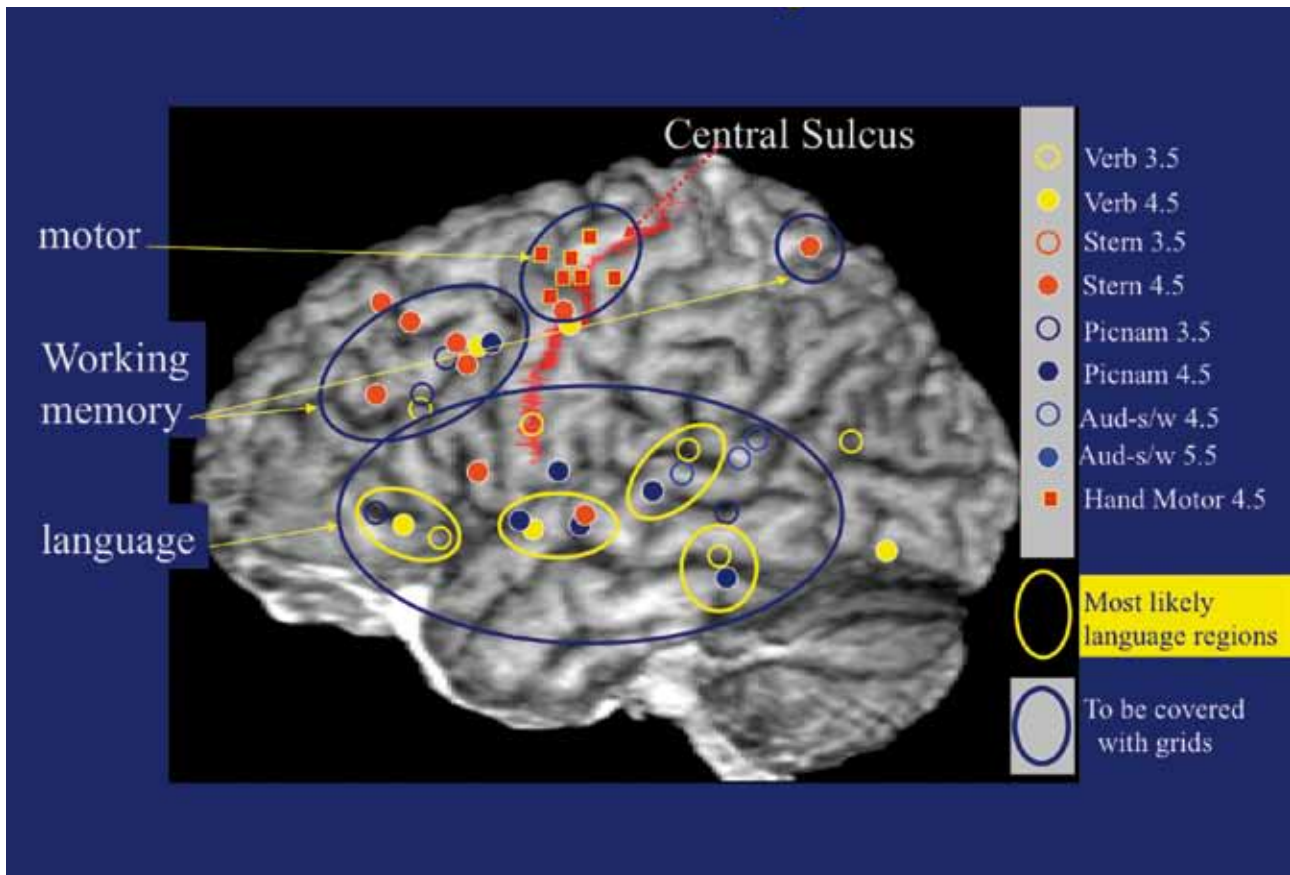
BCI kan ook van belang zijn voor toepassing bij gezonde mensen, bijvoorbeeld in beroepen waarin continu een beroep wordt gedaan op aandacht en alertheid. De gedachte achter de toepassing van BCI voor gezonden is dat BCI een 'extra hand' oplevert voor gezonde personen die veel taken tegelijkertijd moeten verrichten, zoals verkeersleiders of automobilisten. Als hersenactiviteit die samenhangt met waarnemen, fysieke prikkels of mentale verande-

ringen gemeten en gedecodeerd kan worden, wordt het in principe mogelijk dat gezonde mensen meer controle krijgen over een computer, voor dagelijkse toepassingen, maar ook voor bijvoorbeeld het serieuzere 'computer gamen'.

Waarom is decoding zo belangrijk?

Voor BCI is het van essentieel belang dat de hersenactiviteit juist wordt gedecodeerd. Het EEG wordt hiervoor als middel gebruikt. Met het EEG worden echter vrij zwakke signalen gemeten, omdat de elektroden ver weg liggen van de hersencellen die de elektrische activiteit genereren. Vooral subtiele hersenactiviteit, zoals de activiteit die gepaard gaat met denken, het formuleren van taal of perceptie van een object is nauwelijks te detecteren. Dit is de reden dat vooral in cognitief onderzoek naar gemiddelden van event-gerelateerde EEG-signalen wordt gekeken (de zogenaamde *evoked potentials*) of zelfs naar het gemiddelde van dergelijke signalen van verschillende proefpersonen. Voor BCI is het echter noodzakelijk om het signaal binnen enkele seconden te decoderen, voor een en dezelfde persoon. Dat stelt veel hogere eisen aan de decoding. De detectie van signalen kan worden verbeterd door veel elektroden op het hoofd te plakken en door geavanceerde patroonherkenningssoftware (*machine-learning*) te gebruiken, maar decoding op basis van het oppervlakte-EEG blijft lastig.

Het detectieprobleem is minder groot bij invasieve metingen, waarbij met behulp van elektrodengrids direct op de hersenen wordt gemeten. Het nadeel daarvan is echter dat een elektrodengrid een beperkte dekking heeft en er dus a priori kennis moet zijn over het gebied dat bestuurd wordt. Het oppervlakte-EEG meet daarentegen alle hersenactiviteit. Een bijkomend probleem van detectie van hersenactiviteit is dat deze snel kan veranderen in de tijd. De reden van die verandering is niet altijd duidelijk; bovendien is vooral het oppervlakte-EEG gevoelig



Figuur 1 Nauwkeurige plaatsbepaling van motorische (weergegeven ten opzichte van de sulcus centralis), geheugen en taalfuncties in een epilepsiepatiënt met behulp van fMRI. De donkerblauw omlinjende gebieden geven aan wat de gewenste plaatsing van een subduraal elektrodegrid is, zodat de betreffende functies kunnen worden gelokaliseerd met behulp van corticale stimulatie.

voor (fysiologische) artefacten. Om een intentie van een proefpersoon juist te kunnen decoderen moeten andere gebeurtenissen die hersenactiviteit tot gevolg hebben uit het signaal worden verwijderd. Als dit niet goed lukt, kan door foutieve decoding de stabiliteit van de interactie tussen patiënt en computer in gevaar komen. Het is daarom uiterst belangrijk voor het welslagen van BCI dat er intelligente computerprogramma's worden ontwikkeld, die snel en adequaat veranderingen in de tijd van de hersenactiviteit kunnen decoderen.

Decoding door invasieve metingen

Voor registratie van het invasieve EEG worden elektroden direct op de hersenen, onder de dura geplaatst. In BrainGain wordt onderzocht welk type elektrode het beste signaal oplevert voor decoding. Omdat er geen schedel, huid en spieren tussen hersenen en elektrode zitten, is het signaal veel beter te meten. Bovendien kunnen elektroden precies op hersengebieden worden gelegd waarvan we weten welke functie ze vervullen (figuur 1). Bijvoorbeeld op de primaire motorcortex die de vingers doet bewegen, de visuele cortex waarmee visuele informatie wordt verwerkt, de gebieden van Broca en Wernicke waarin taal wordt verwerkt, de primaire auditieve cortex waarmee

geluiden worden verwerkt of specifieke gebieden van het cognitieve regulatie netwerk, die betrokken zijn bij de verdeling van aandacht en het verwerken van informatie (Van Steensel et al., 2010). Toepassing van het invasieve EEG voor BCI is een nieuw terrein (Hatsopoulos en Donoghue, 2009). De verwachting is dat de intracranieel (binnen de schedel) gemeten signalen een gedetailleerder beeld geven van bijvoorbeeld de intenties van een patiënt met een verlamming, waardoor deze veel meer controle kan krijgen over een computer (Kipke et al., 2008). Een deel van het onderzoek naar decoding van invasieve signalen wordt verricht bij proefdieren. Er wordt bijvoorbeeld onderzocht of een combinatie van signaaleigenschappen, zoals fase-coherentie tussen twee elektroden, een betere oplossing biedt dan een specifieke eigenschap, bijvoorbeeld de sterkte van een bepaald hersenritme zoals het alfaritme.

Neurostimulatie

Hersenvuncties kunnen worden beïnvloed door elektrische prikkeling van hersengebieden (neurostimulatie), waardoor een verstoorde werking van de hersenen kan worden gecorrigeerd. Het onderzoek naar beïnvloeding van hersenvuncties door middel van externe elektrische

of magnetische stimulatie vindt plaats bij proefdieren en bij mensen. Speciale aandacht krijgt het effect van stimulatie van een bepaald gebied op de werking van andere gebieden die daarmee in verbinding staan (neurale netwerken). Bij diepe brein stimulatie (*deep brain stimulation* of DBS) dat voornamelijk wordt toegepast bij patiënten met Parkinson, worden elektroden diep in de hersenen geplaatst om de symptomen die bij deze ziekte horen te verminderen. Hierbij gaat het om zowel technische als conceptuele verbeteringen. Zo wordt bijvoorbeeld onderzocht of patiënten met Parkinson baat hebben bij externe stimulatie van de motor cortex met Transcraniële Magnetische Stimulatie (TMS) als mogelijk alternatief voor DBS.

Neurofeedback

Is het mogelijk om de eigen hersenactiviteit te beïnvloeden (neurofeedback). Het resultaat van registratie van hersenactiviteit door middel van EEG of fMRI wordt direct aan patiënten getoond, in de hoop dat zij zo leren om hun eigen hersenactiviteit te reguleren. Vooral voor psychiatrische stoornissen en met name ADHD worden positieve effecten verwacht. Ook wordt neurofeedback uitgetoetst bij patiënten die net een hersenbloeding hebben gehad. Door feedback te geven zouden patiënten sneller kunnen herstellen. Ze kunnen dan de aangedane neuronen tot herstel aanzetten door ze te prikkelen (zelfmodulatie). Voor gezonde mensen kan neurofeedback mogelijk gebruikt worden voor verbetering van het functioneren. Zo wordt onderzocht of neurofeedback kan helpen bij het leren om de eigen gemoedstoestand of stressgevoeligheid te reguleren, of bij het verbeteren van de concentratie.

Ontwikkeling

Een belangrijke poot onder BrainGain is de groep die verantwoordelijk is voor de ontwikkeling van hard- en software. Er worden gevoelige sensoren ontwikkeld voor het meten van signalen en algoritmen voor het detecteren en decoderen van veranderingen in deze (EEG) signalen. Neurostimulatie bij proefdieren en mensen vereist speci-

ale hardware, terwijl wiskundige modellen die worden vertaald in intelligente algoritmen de effecten van stimulatie voorspellen. De ontwikkelde algoritmen worden beschikbaar gesteld in het publieke domein als onderdeel van het *freeware* softwarepakket 'Fieldtrip'.

Conclusie

BrainGain is een zeer veelzijdig onderzoeksprogramma met een breed palet aan deelnemende partners. Academische en overheidsinstellingen toetsen in grote lijnen de basale onderzoeksvragen en de commerciële partners stemmen de productontwikkeling af op de bevindingen. Ook de potentiële gebruikers zijn direct betrokken bij de evaluatie van het resultaat van BrainGain. Al met al is BrainGain een bijzondere onderneming die toepassingen ontwikkelt die zijn gebaseerd op de huidige kennis van de hersenen, in het belang van patiënten met hersenfunctiestoornissen, maar ook voor het algemeen belang.

Referenties

- Birbaumer N en Cohen LG. (2007) Brain-computer interfaces: communication and restoration of movement in paralysis. *J Physiol* 579:621-636.
- Hatsopoulos NG en Donoghue JP. (2009) The science of neural interface systems. *Annu Rev Neurosci* 32:249-266.
- Kipke DR, Shain W, Buzsaki G, Fetz E, Henderson JM, Hetke JF, Schalk G. (2008) Advanced neurotechnologies for chronic neural interfaces: new horizons and clinical opportunities. *J Neurosci* 28:11830-11838.
- Van Gerven M, Farquhar J, Schaefer R, Vlek R, Geuze J, Nijholt A, Ramsey N, Haselager P, Vuurpijl L, Gielen S, Desain P. (2009) The brain-computer interface cycle. *J Neural Eng* 6(4):041001.
- Van Steensel MJ, Hermes D, Aarnoutse EJ, Bleichner MG, Schalk G, Van Rijen PC, Leijten FSS, Ramsey NE. (2010) Brain-Computer Interfacing Based on Cognitive Control. *Ann Neurol* (in press).

Epilepsy@Sleep update@kempenhaeghe.nl

Medical specialists and expert scientists are invited to the 12th annual international clinical symposium Kempenhaeghe that will take place on 25 and 26 March 2010 in Heeze, The Netherlands.

Information: www.kempenhaeghe.nl

BrainGain bij epilepsie

Aan de Radboud Universiteit Nijmegen wordt in het kader van het BrainGain project onderzoek gedaan naar neurale netwerken die betrokken zijn bij absence epilepsie. De mogelijkheden voor behandeling worden onderzocht voor zowel absence als temporaalkwab epilepsie. Het onderzoek wordt gedaan bij genetisch epileptische ratten die spontane absences hebben. Daarnaast wordt bij het Universitair Medisch Centrum Utrecht gewerkt aan een implanteerbaar prototype voor 'Brain-Computer Interfacing' met behulp van intracraniele registraties bij patiënten met epilepsie.

Tot op heden wordt bij absence epilepsie vooral Depakine® (valproïnezuur) voorgeschreven. Hoewel de meeste patiënten daar goed op reageren, is er ook een groep kinderen, die therapieresistent is en waarbij er sprake is van een zich ontwikkelende ernstige cognitieve stoornis. Onderzoek aan de Radboud Universiteit Nijmegen heeft aangetoond dat absences een gelokaliseerde corticale oorsprong hebben. Dit biedt perspectief op behandeling, bijvoorbeeld epilepsiechirurgie, maar ook behandeling met behulp van elektrische stimulatie van bepaalde delen van het betrokken neurale circuit (cortex, thalamus).

Elektrische stimulatie

Er worden experimenten voorbereid voor elektrische stimulatie van de hersenen van ratten. De elektrische stimulatie, door middel van elektroden die permanent geïmplanteerd zijn, kan op twee manieren geschieden. De eerste manier is door gebruik te maken van de eigenschap dat hersenen plastisch zijn. Het is in theorie mogelijk langdurende (bijvoorbeeld een week) veranderingen aan te brengen in het focale gebied, waardoor de prikkelbaarheid ter plaatse vermindert en er minder aanvallen komen. De andere manier is om de aanvallen snel te detecteren met behulp van een op het EEG aangesloten computer, die dan een stimulator in werking zet. Deze stimulator stimuleert dan via in het brein aangebrachte elektrodes gebieden die deel uitmaken van het betrokken circuit (corticale-thalamische loop) dat bij absence epilepsie is betrokken.

Geen neurofeedback voor absence epilepsie

Een mogelijke toepassing van het ontwikkelde computersysteem voor de detectie van aanvallen is neurofeedback training. Daarbij worden de dieren beloond voor het krijgen of juist onderdrukken van de voor absence epilepsie typische piekgolf-ontladingen die zichtbaar worden in het tegelijkertijd gemeten EEG. De resultaten hebben onduidelijk laten zien, dat het optreden van de piekgolf-ontladingen sterk beïnvloedt wordt door het mechanisme

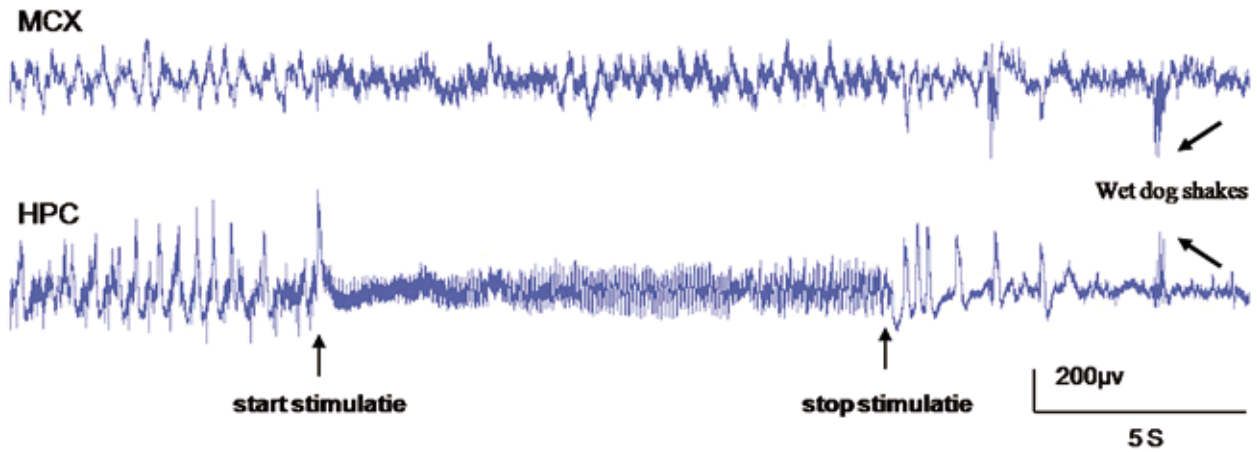
dat verantwoordelijk is voor arousal. Dit mechanisme blijkt bijzonder moeilijk te trainen met neurofeedback. Daarom is de voorlopige conclusie dat training door middel van neurofeedback niet geschikt is voor behandeling van absence epilepsie.

Temporaalkwab epilepsie

De zoektocht naar nieuwe methoden voor behandeling beperkt zich niet tot absence epilepsie. De therapieresistentie is aanzienlijk hoger bij temporaalkwab epilepsie. Epidemiologische data geven aan dat dit, ondanks de beschikbaarheid van nieuwe middelen, nog altijd twintig tot veertig procent is. Naast chirurgie is diepe brein stimulatie (*deep brain stimulation* of DBS) een optie bij deze vorm van epilepsie. Om deze mogelijkheid te onderzoeken worden bij ratten aanvallen in de hippocampus opgewekt door een intracerebrale injectie van het exciterende kaïnezuur (figuur 1, pagina 16). Er worden elektroden geïmplanteerd voor detectie van de aanvallen in de nabijheid van het gebied waar deze worden gegenereerd. Vervolgens kan door middel van elektrische stimulatie onderzocht worden of de partiële en de secundair gegeneraliseerde aanvallen onderbroken, uitgesteld of voorkomen kunnen worden (*closed loop* systeem). Het succes van *closed loop* stimulatie hangt af van de vroegtijdige detectie van de aanvallen. Hiervoor is het noodzakelijk dat de locatie van de elektroden die de aanvallen detecteren en de parameters waarmee wordt gestimuleerd optimaal zijn. Het doel is om uiteindelijk een *closed loop* systeem voor epilepsiepatiënten te ontwikkelen waarbij opkomende aanvallen gedetecteerd worden in of nabij de bron, en vervolgens onderbroken worden door neurostimulatie in ofwel de bron ofwel in hersengebieden met een sterk dempende werking op de bron.

Brain-Computer Interfacing bij epilepsie

Een van de projecten van BrainGain richt zich op implanteerbare Brain-Computer Interface (BCI) systemen voor ernstig verlamde patiënten. Een deel van dit onderzoek



Figuur 1 Het resultaat van diepe hersenstimulatie in de hippocampus bij de rat (HPC) en van stimulatie van de motor cortex (MCX). De door micro-injecties met kaïnezuur geïnduceerde aanval is nog in de beginfase en beperkt zich tot de hippocampus. Tijdens de stimulatie is 12 tot 14 Hz activiteit zichtbaar met een lage amplitude. Na het beëindigen van de stimulatie zijn er na-ontladingen, daarna is het EEG gedesynchroniseerd.

kan bij proefdieren worden uitgevoerd, maar resultaten van zulk onderzoek zijn niet voldoende om implantatie van dergelijke systemen bij patiënten te rechtvaardigen. Daarvoor moet er meer bekend zijn over hersensignalen. Intracranieel onderzoek, zoals dat wordt gedaan voorafgaand aan epilepsiechirurgie, biedt de mogelijkheid om deze kennis te verwerven. Patiënten met epilepsie die niet op medicijnen reageren en waarvan de bron van de aanvallen niet goed bepaald kan worden met EEG en MRI, komen in aanmerking voor een implantatieprocedure waarbij ongeveer 120 elektroden, vervaardigd uit dun siliconen materiaal, over de hersenen wordt gelegd, onder de schedel (subduraal elektrodengrid). Na implantatie wordt het invasieve EEG van deze patiënten 24 uur per dag geregistreerd. Gedurende de registratie periode van doorgaans een volle week, is er genoeg tijd over om te onderzoeken of invasief gemeten hersensignalen kunnen worden gedecodeerd voor BCI. Hiervoor wordt de patiënt gevraagd om in specifiek ontworpen computerspelletjes de cursor te besturen door een bepaalde mentale activiteit te genereren. Tijdens deze sessies worden de hersensignalen direct geanalyseerd en gedecodeerd.

Pong

Het soort spelletje bepaalt welke hersenfunctie wordt onderzocht, zoals het bewegen van de vingers, het verwerken van taal of het verwerken van informatie. De analyse van het invasieve EEG vertelt de onderzoeker welke elektroden op de betrokken hersengebieden liggen. In veel gevallen blijkt een in het EEG voorkomende oscillatie het best te correleren met de opgewekte hersenactiviteit. Daarna wordt het signaal van de geselecteerde elektrode door een speciaal computerprogramma verwerkt dat op basis van de beste signaaleigenschap van moment tot moment beslist of er hersenactiviteit wordt gegenereerd door de pa-

tiënt. Als er hersenactiviteit wordt gegenereerd, dan wordt dit doorgegeven aan een computerprogramma dat de patiënt van een visuele feedback voorziet. Zo ziet de patiënt in real-time wanneer hij de juiste hersenactiviteit genereert.

Een voorbeeld: in een computerspel, het 'pong' spel, beweegt een balletje in vijf seconden van links naar rechts op een scherm. Rechts op het scherm staat boven- en onderaan het scherm een balk. De patiënt moet proberen om het balletje op de balk terecht te laten komen. Dit kan door het genereren van hersenactiviteit dat het balletje omhoog duwt. Het balletje gaat omlaag als de patiënt geen activiteit genereert. Elke vijf seconden begint het spelletje opnieuw en zo kan de onderzoeker meten hoe vaak de patiënt de balk kan raken.

De niet-invasieve EEG-metingen (oppervlakte-EEG) en de invasieve electrocorticografische (ECoG) metingen kunnen direct worden vergeleken door het resultaat van het 'pong' spel te vergelijken. Het resultaat tot nu toe: de patiënt presteert beter als de hersenactiviteit invasief wordt gemeten. Voor de toekomst zijn de onderzoeksvragen: welke hersenfuncties lenen zich het beste voor BCI en wat zijn de meest geschikte elektroden om deze te meten. Nu al blijkt dat motorische functies het vrij goed doen. Het in gedachten nemen van een bepaalde beweging genereert al activiteit in de motorische cortex. Gebieden die betrokken zijn bij nadenken of bij taal lijken ook goede kandidaten te zijn. Wat de elektroden betreft zijn de vragen: hoe groot moet de elektrode zijn en moet het een oppervlakte elektrode zijn die op de hersenen ligt of een invasieve elektrode, bijvoorbeeld een naaldje met een lengte van één millimeter. Hebben we genoeg aan één elektrode of is het beter om een klein matje van meerdere elektroden te gebruiken? Ook decoding is onderwerp

van onderzoek. ECoG-signalen zijn heel anders dan EEG-signalen (je meet alleen wat er direct onder de elektrode gebeurt), en al leveren ze betere signalen op, toch verwachten we nog betere prestaties als we gebruik maken van combinaties van verschillende oscillaties, en van coherentie tussen meerdere elektroden (fasecoherentie).

Conclusie

Het invasieve onderzoek bij patiënten heeft geen directe relatie met het ziektebeeld. Toch verwachten we in de toekomst grote voordelen voor met name ernstige vormen van epilepsie. De technologie, en dan vooral het

gelijktijdig kleiner en krachtiger worden van implanteerbare ECoG-versterkers en de wiskundige analyses van hersensignalen, kan direct toegepast worden bij closed loop systemen ten bate van aanvalsonderbreking. Voor het welslagen hiervan is het van cruciaal belang dat de elektroden voor stimulatie op de juiste hersengebieden werden aangebracht. De komende jaren zullen we veel meer te weten komen over hoe de hersenen werken en hoe ze selectief kunnen worden beïnvloed. Het is duidelijk dat patiënten met epilepsie een heel belangrijke rol spelen in zowel deze ontwikkeling als in het onderzoek naar BCI. De invasieve metingen zijn hierin van cruciaal belang.



Nederlandse Liga tegen Epilepsie



Nationaal Epilepsie Fonds



Satellite Symposium FENS Forum 2010 Sectie Wetenschappelijk Onderzoek

Corticothalamic circuit involvement in seizure generation July 2th 2010

RAI Amsterdam

Scientific program

- Long distance cortical-subcortical synchronization in temporal lobe epilepsy
Dr. F. Bartolomei, INSERM, Marseille, France
- Ictal disruption of the thalamo-fronto/parietal network
Dr. A.E. Cavanna, Dept of Neuropsychiatry, University of Birmingham, United Kingdom
- Deep brain stimulation as therapeutic alternative
Prof. dr. W. Wadman, Swammerdam Institute for Life Sciences, UvA, Amsterdam
- Neural correlates of consciousness
Dr. S. Laureys, Cyclotron Research Center & Neurology Dept University of Liège, Belgium
- The cortical focus theory of absence epilepsy
Dr. G. Van Luijtelaar, Donderscentrum voor Cognitie, Radboud University, Nijmegen
- EEG-fMRI analysis of the network underlying Idiopathic Generalized Epilepsy
Dr. M. Siniatchkin, Christian-Albrechts-University, Kiel, Germany
- Corticothalamic activation, EEG-fMRI and MEG study
Dr. P. Ossenblok, Kempenhaeghe, Heeze
- Brain networks in epilepsy: lessons from graph theory
Prof. C.J. Stam, Clinical Neurophysiology, VUmc, Amsterdam

Information: www.neuronworkshops.nl

Corticale ontwikkelingsstoornissen als oorzaak van epilepsie

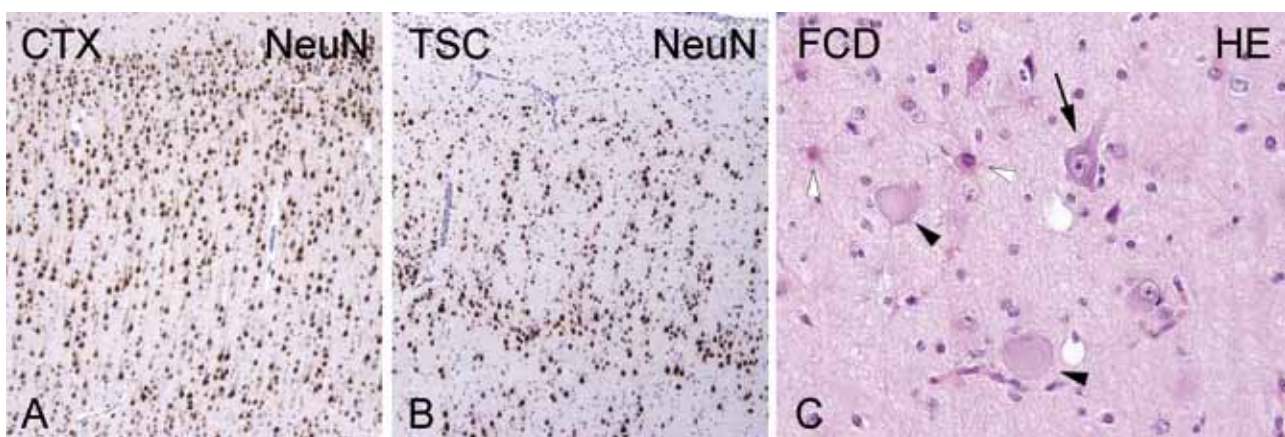
Hoe ontstaan corticale ontwikkelingsstoornissen en waarom is de epilepsie die daarmee gepaard gaat lastig te behandelen? Antwoord op deze vragen is essentieel om betere behandelingsstrategieën te kunnen ontwikkelen. In het proefschrift 'Molecular alterations in epilepsy-associated malformations of cortical development' worden de resultaten van onderzoek beschreven, die meer inzicht verschaffen in de oorzaak van corticale ontwikkelingsstoornissen en de relatie met epilepsie.

Corticale ontwikkelingsstoornissen, zoals focale corticale dysplasie en glioneuronale tumoren, zijn een bekende oorzaak van symptomatische epilepsie bij kinderen en jong volwassenen. Deze epilepsie is zeer moeilijk te behandelen. Behandeling met meerdere anti-epileptica al dan niet gecombineerd met het verwijderen van het epileptisch actieve gebied kan het aantal aanvallen verminderen, maar geneest de patiënt niet altijd. Om meer inzicht te krijgen in de onderliggende processen die bijdragen aan het ontstaan van deze corticale ontwikkelingsstoornissen en/of het ontstaan van de epileptische aanvallen zijn veranderingen in gen- en eiwitexpressie onderzocht. Dus welke genen worden anders gereguleerd in vergelijking met normale cortex? Welke eiwitten worden gereguleerd en in welk type hersencellen (neuronen, astrocyten en/of microglia) zijn deze aanwezig?

Classificatie

De ontwikkeling van de cortex kan onderverdeeld worden

in drie fases; de proliferatie van neurale cellen in de ventriculaire zone (proliferatiestoornissen), migratie van deze cellen richting de corticale plaat (migratiestoornissen) en verdere organisatie en differentiatie (organisatiestoornissen). Classificatie van de verschillende corticale ontwikkelingsstoornissen vindt plaats afhankelijk van de fase waarin er tijdens de ontwikkeling een verstoring optreedt (Barkovich et al., 2005). De bestudeerde corticale ontwikkelingsstoornissen zijn geclassificeerd als proliferatiestoornissen waarbij abnormale celtypen aanwezig zijn; corticale tubers in Tubereuze Sclerosis Complex (TSC), focale corticale dysplasie met 'balloncellen' (FCD type IIB), hemimegalencefalie (HMEG) en glioneuronale tumoren (ganglioglioma (GG) en de dysembryoplastische neuroepitheliale tumor (DNT)). Deze focale glioneuronale afwijkingen in de cortex hebben verschillende histologische kenmerken gemeen, zoals een verstoorde opbouw van de cortex (dislaminatie) en de aanwezigheid van abnormaal gevormde neuronale en gliale cellen (figuur 1). Deze



Figuur 1 Neuronale kleuring (NeuN) laat een normaal georganiseerde cortex zien in panel A, en een verstoorde opbouw van de cortex (corticale dislaminatie) in panel B in een patiënt met TSC. Panel C toont een hematoxyline/eosine (HE) kleuring van een patiënt met FCDIIB. Abnormale celtypen aanwezig in FCDIIB zijn dysmorfische neuron (zwarte pijl), balloncellen (zwarte pijlpunten) en reactieve astrocyten (open pijlpunten).

histologische overeenkomsten suggereren dat de onderliggende mechanismen die betrokken zijn bij de pathogenese en epileptogenese (de ontwikkeling van epilepsie) ook overeenkomsten kunnen vertonen.

Pi3K-mTOR signaleringsroute

Van de bestudeerde ontwikkelingsstoornissen is TSC de enige stoornis waarvoor functionele genmutaties bekend zijn. TSC is een erfelijke aandoening die wordt veroorzaakt door een mutatie in het TSC1- of in het TSC2-gen. De genproducten van deze genen, de eiwitten hamartine (TSC1) en tuberine (TSC2), vormen een eiwitcomplex dat de phosphatidylinositol-3 kinase - mammalian target of rapamycin (Pi3K-mTOR) signaleringsroute remt (Kwiatkowski, 2003), waardoor onder andere de celgrootte gereguleerd wordt. Als dit eiwitcomplex zijn functie verliest, zoals bij patiënten met gemuteerde TSC-genen, wordt mTOR overmatig geactiveerd. Dit leidt tot activatie van andere eiwitten (bijvoorbeeld fosforylatie van het ribosomale S6 eiwit), wat zeer waarschijnlijk bijdraagt aan de waargenomen abnormale celvergroting in patiënten met TSC. De andere corticale ontwikkelingsstoornissen laten ook abnormaal grote cellen zien, maar functionele genmutaties in één van de TSC-genen is daar niet gevonden. Toch komen eiwitten die geactiveerd worden door mTOR tot expressie in abnormale cellen in HMEG, FCDIIB en in GG. Hieruit kan worden geconcludeerd dat de Pi3K-mTOR signaleringsroute bij verschillende corticale ontwikkelingsstoornissen geactiveerd wordt en dat er dus inderdaad pathogenetische overeenkomsten zijn. Het is echter wel zo dat deze signaleringsroute verschillend geactiveerd en gereguleerd wordt bij de verschillende ontwikkelingsstoornissen. De abnormaal gevormde cellen in DNT komen via een ander mechanisme tot stand, aangezien geen van de eiwitten betrokken bij de Pi3K-mTOR signalering tot expressie komen in DNT.

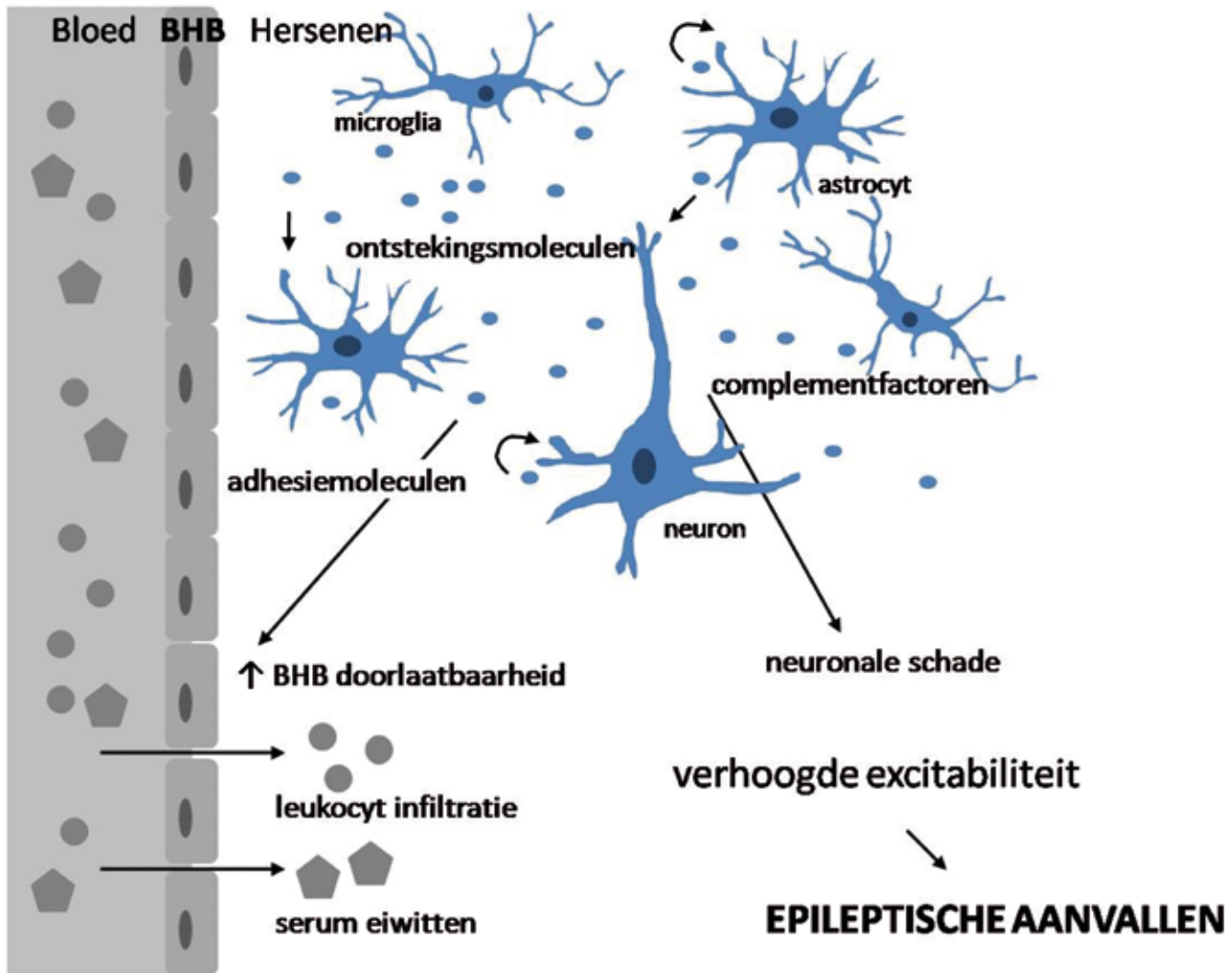
Zou modulatie van de Pi3K-mTOR signaleringsroute een rol kunnen spelen bij de behandeling van patiënten met corticale ontwikkelingsstoornissen? Pi3K-mTOR is een complexe signaleringsroute die niet alleen betrokken is bij de regulatie van de celgrootte, maar voornamelijk bekend is vanwege zijn rol in tumorgroei. Een bekende remmer van mTOR, rapamycine, is in het verleden al succesvol toegepast om goedaardige tumoren in de nieren en de hersenen, beide geassocieerd met TSC, te behandelen. Recent is in diermodellen van epilepsie aangetoond dat activatie van mTOR ook een rol speelt bij de epileptogenese (Zeng et al. 2009), die onderdrukt kan worden met rapamycine. Verder vermindert rapamycine het aantal epileptische aanvallen in het geval van chronische epilepsie. Voor patiënten met corticale ontwikkelingsstoornissen geldt dat de afwijkende cortex al aanwezig is bij de geboorte. Hoewel

het onwaarschijnlijk is dat rapamycine de misvormde cortex zal herstellen, is remming van mTOR een mogelijke optie voor de behandeling van deze vorm van epilepsie.

Immuun- en ontstekingsreacties

Een bekende techniek om een overzicht te krijgen van de expressie van de verschillende aanwezige genen, het zogenaamde genexpressieprofiel, is *microarray* analyse. Met een *microarray* analyse worden alle aanwezige genen bekeken en wordt er een overzicht gegenereerd van welke genen en processen wel of niet geactiveerd zijn in een bepaald type weefsel. Van zowel GG als TSC is met behulp van *microarray* analyse het genexpressieprofiel in kaart gebracht. Opvallend daarbij is dat, in vergelijking met controle cortex verkregen bij sectie, genen gerelateerd aan immuun- en ontstekingsreacties, zoals de complementfactoren, sterk verhoogd tot expressie komen in deze ontwikkelingsstoornissen. Verhoogde expressie wordt ook waargenomen voor genen geassocieerd met celadhesie- en proliferatieprocessen. In experimentele modellen van epilepsie is al eerder aangetoond dat verschillende ontstekingsmoleculen geproduceerd worden door epileptische aanvallen (Vezzani en Granata, 2005). Daarnaast is het ook bekend dat deze moleculen bijdragen aan de ontwikkeling van epilepsie. Het bekendste en best beschreven voorbeeld is interleukine-1 β (IL-1 β). In de bestudeerde corticale ontwikkelingsstoornissen (FCDIIB, TSC, GG en DNT) is zowel IL-1 β als de bijbehorende receptor IL-1RI prominent aanwezig. Verder is gebleken dat moleculen die normaal de actie van IL-1 β remmen minder aanwezig zijn. Dit suggereert dat IL-1 β niet geremd wordt en dus bij kan dragen aan de ontwikkeling van chronische epilepsie. Ander bewijs dat de immuun- en ontstekingsreacties sterk geactiveerd zijn bij corticale ontwikkelingsstoornissen is de prominente aanwezigheid van geactiveerde microglia, de immuuncellen van de hersenen. De rol van microglia in de ontwikkeling van epilepsie wordt onderstreept door het feit dat de dichtheid van geactiveerde microglia met het aantal epileptische aanvallen correleert. Het exacte mechanisme hoe ontstekingsmoleculen bijdragen aan de ontwikkeling van epilepsie is nog niet helemaal opgehelderd, maar de geproduceerde ontstekings- en celadhesiemoleculen kunnen de doorlaatbaarheid van de bloedhersenbarrière (BHB) vergroten. De instroom van cellen uit de bloedbaan kunnen de immunreactie verergeren. Daarnaast moduleert de instroom van bloedeiwitten de gevoeligheid van neuronen (excitabiliteit) waardoor het ontstaan van een epileptische aanval vergemakkelijkt wordt (figuur 2, pagina 20).

Kunnen ontstekingsremmers uitkomst bieden bij patiënten met corticale ontwikkelingsstoornissen of bij de behandeling van epilepsie in het algemeen? Dit ligt heel



Figuur 2 Schematische weergave van hoe de geproduceerde ontstekings- en celadhesiemoleculen bijdragen aan de ontwikkeling van epilepsie.

gecompliceerd aangezien de geproduceerde ontstekingsmoleculen ook een positief effect kunnen hebben. Het effect van de ontstekingsmoleculen is afhankelijk van de hoeveelheid die geproduceerd wordt en van het celtype dat erbij betrokken is. Daarnaast hebben verschillende ontstekingsmoleculen ook een functie buiten het immuunsysteem. Dit alles maakt dat ontstekingsremmers wellicht niet ideaal zijn om te gebruiken bij de behandeling van epilepsie.

Naast de productie van ontstekings- en celadhesiemoleculen en de activatie van de $Pi3K$ -mTOR signaleringsroute heeft dit onderzoek laten zien dat de expressie van specifieke iontransporters overeenkomt met de situatie vroeg in de ontwikkeling. Dit expressieprofiel suggereert een verhoogde excitabiliteit in de corticale ontwikkelingsstoornissen. Verder draagt de waargenomen verstoorde expressie van glutamaatreceptoren (glutamaat is de belangrijkste excitatoire neurotransmitter) zeer waarschijnlijk bij aan de ontwikkeling van epilepsie.

Conclusie

Het bestuderen van de moleculaire veranderingen in de

focale glioneuronale ontwikkelingsstoornissen heeft geleid tot nieuwe inzichten in zowel de pathogenese als de epileptogenese van deze ontwikkelingsstoornissen. Het begrijpen van deze mechanismen is van cruciaal belang om effectievere behandlungsstrategieën te kunnen ontwikkelen. Maar voor het zover is, is eerst functioneel vervolgonderzoek nodig om te kijken of deze mechanismen beïnvloed kunnen worden en om de klinische relevantie te bepalen.

Referenties

- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. (2005) A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 65:1873-1887.
- Kwiatkowski DJ. (2003) Tuberous sclerosis: from tubers to mTOR. *Ann Hum Genet.* 67:87-96.
- Vezanni A en Granata T. (2005) Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 46:1724-1743.
- Zeng LH, Rensing NR, Wong M. (2009) The mammalian target of rapamycin signaling pathway mediates epileptogenesis in a model of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci.* 29:6964-6972.

Door: Fernando Lopes da Silva (F.H.LopesdaSilva@uva.nl), neurobiologie, Swammerdam Institute for Life Sciences, Universiteit van Amsterdam.

Absence epilepsie: nieuwe argumenten voor een corticale origine

Onderzoekingen bij mensen en bij dieren tonen aan dat een corticaal focus de dominante factor is bij het ontstaan en het initiëren van de voor absence epilepsie typische piekgolf-ontladingen. Het corticale focus vormt hiermee de basis van het corticothalamische neuronale netwerk dat wordt geactiveerd bij deze schijnbaar gegeneraliseerde epilepsie.

Absence epilepsie aanvallen worden gekenmerkt door het plotseling optreden van piekgolf-ontladingen, in het Engels *Spike-and-Wave discharges* (SWDs) genoemd. Dit zijn ontladingen die in het EEG gemeten worden met een frequentie rond de 3 Hz. Op de schedel gemeten lijken de SWDs gelijktijdig op beide hersenhelften te verschijnen, waardoor ze gegeneraliseerd lijken te zijn. Gedragmatig gaan de absence aanvallen gepaard met een tijdelijke vermindering of verlies van het bewustzijn, en vaak met kleine orofaciale spiercontracties, zoals knippen met de ogen en smak of slikbewegingen van de mond. Een vergelijkbaar syndroom komt ook voor bij ratten met een bijzondere genetische aanleg, namelijk de *Genetic Absence Epilepsy Rat of Strasbourg* (GAERS) en de *Wistar Albino Glaxo Rat of Rijswijk* (WAG/Rij). Net als bij kinderen vertonen deze ratten een bewustzijnsdaling en een typisch EEG-patroon met SWDs, alhoewel met een andere frequentie dan bij mensen.

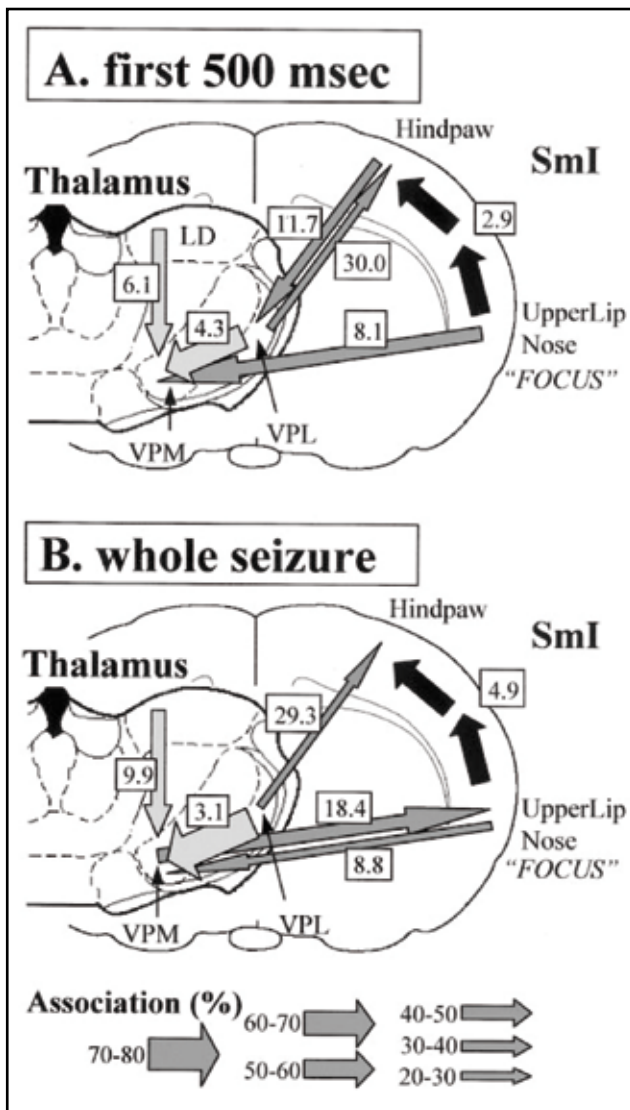
Focaal

Sinds de veertiger jaren zijn absence epilepsie aanvallen opgevat als een gegeneraliseerde vorm van epilepsie. De oorsprong van de ontladingen zou zich bevinden in een centraal diep gelegen subcorticale hersenstructuur ('centrencephalische concept' van Penfield en Jasper), van waaruit de ontladingen zich gelijktijdig over de gehele cortex zouden verspreiden. Dit concept is in 1968 door Gloor aangepast. Hij toonde aan dat zowel de thalamus als de cortex een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van absences. Dit heeft geleid tot het opstellen van de 'cortico-reticulair theorie' voor absence epilepsie (zie voor een overzicht onder andere Meeren et al., 2005). In de loop der jaren verdedigden ook anderen, zoals Bancaud (1972) en Pavone en Niedermeyer (2000), die onderzoek deden naar de oorsprong van absence epilepsie bij de mens, een mogelijk leidende rol voor de cortex. Deze onduidelijke situatie is zo gebleven totdat de vraag of SWDs gegeneraliseerd of focaal van origine zijn,

door het onderzoek van Hanneke Meeren, Jan-Pieter Pijn, Gilles van Luijckelaar, Ton Coenen en Fernando Lopes da Silva (*J Neuroscience* 2002) bij de WAG/Rij-rat werd beantwoord. Dit dierexperimentele onderzoek betekende een doorbraak. Dankzij het gebruik van geavanceerde signaal analytische technieken werd aangetoond dat de absences in dit diermodel een duidelijk corticale oorsprong hebben, in het periorale gebied van de somatosensorische cortex. De epileptische activiteit spreidt vervolgens naar de ipsilaterale frontale gebieden, naar de thalamus en vervolgens naar de contralaterale corticale gebieden. Tijdens de eerste paar honderd milliseconden van de SWDs gaat de activiteit van het corticale focus vooraf aan de activiteit van de thalamus. De SWDs die op andere corticale gebieden werden gemeten liepen consistent achter op dit focale gebied (figuur 1, pagina 22). Omdat de SWDs zich zeer snel verspreiden, leek het er op dat de SWDs gegeneraliseerd waren, terwijl deze in werkelijkheid door een corticaal focus worden geïnitieerd.

Generalisatie

Deze bevindingen zijn ook in andere genetische ratmodellen bevestigd, in verschillende laboratoria en met toepassing van verschillende technieken. Een van deze studies is beschreven in het artikel van Olivier David, Isabelle Guillemain, Sandrine SAILLET, Sebastien REYT, Colin DERANSART, Christoph SEGEARTH en Antoine DEPAULIS (*PLoS Biology* 2008). Deze auteurs hebben een opmerkelijk onderzoek verricht waarin voor de eerste keer de combinatie van elektrofysiologie en functionele MRI (fMRI) bij de GAERS-ratten werd toegepast. Met behulp van fMRI hebben zij gevonden dat verschillende hersengebieden tijdens SWDs geactiveerd zijn. Vooral het primair somatosensorische cortexgebied (de *barrel field* of S1BF waarin de representatie van de snorharen zich bevindt), verschillende kernen van de thalamus, de substantia nigra pars reticulata, maar ook het cerebellum, kernen in de pons en in de medula oblongata werden



Figuur 1A De epileptische activiteit wordt geïnitieerd door een corticaal focus dat is gelokaliseerd in het somatosensorische gebied en spreidt vanaf hier naar de frontale gebieden en vervolgens naar de thalamus.

Figuur 1B Na een periode van ongeveer 500 ms zijn afwisselend het corticale focus en de thalamus de drijvende krachten achter de epileptische ontlading. Bron: Meeren et al., 2002.

geactiveerd. De betrokkenheid van de barrel field van de primair somatosensorische cortex is opmerkelijk omdat dit gebied overeen komt met het periorale corticale gebied waarin de focus van de SWDs in de studie van Meeren et al. (2002) werd gelokaliseerd. De barrel field van de primair somatosensorische cortex is een groot gebied van de cortex waarin de impulsen uit de zenuwen bij de snorharen verwerkt worden. Tegelijkertijd vonden David en medewerkers ook enkele gebieden waar een vermindering van het fMRI-signaal tijdens SWDs waargenomen werd, zoals het striatum, de visuele cortex en andere delen van de somatosensorische en motorische cortex. Dit beeld van verschillende gebieden die bij SWDs betrokken zijn, is voor de eerste keer op deze wijze in kaart gebracht. De Hemodynamische Respons Functie (HRF)

duurde het langst in het S1BF-gebied. Omdat de tijdsresolutie van de HRF te grof is, was het niet mogelijk om met behulp van fMRI signalen het gebied te bepalen waar de SWDs beginnen. Elektrofysiologische metingen hebben een betere tijdsresolutie. Met behulp van invasieve metingen in verschillende hersengebieden werd aangetoond dat in de meeste ratten de eerste piek van een SWD 5,5 milliseconde eerder werd gemeten in het S1BF-gebied dan in de thalamus. Dit betekent dat het S1BF-gebied gezien kan worden als de bron van SWDs in dit diersoort.

EEG-onderzoek bij kinderen

Als vervolg op deze dierexperimentele studies is de vraag gesteld of bij mensen ook corticale gebieden gevonden kunnen worden waarin de SWDs eerder zouden ontstaan, dat wil zeggen of absences bij kinderen ook een focale oorsprong hebben. Een onderzoek dat een duidelijk antwoord op deze vraag geeft, is het onderzoek van Mark D. Holmes (Epilepsia 2008). De methode die Mark Holmes toepast bestaat uit het afleiden van het EEG met 256 elektroden, tezamen met het gebruik van realistische modellen van het hoofd, waarbij rekening wordt gehouden met het verschil in geleidbaarheid van de lagen tussen hersenen en huid. Op deze wijze kon de bron van de EEG-verschijnselen worden bepaald bij patiënten met absence epilepsie. De belangrijkste bevinding van dit onderzoek was dat de SWDs van deze patiënten altijd een focale oorsprong hebben. Deze kenmerkende epileptische verschijnselen, aan het begin van een aanval en ook tijdens de aanval, zijn aantoonbaar in de mesiale en fronto-polaire cortex. In tegenstelling tot de resultaten van dierexperimenteel onderzoek, met een oorsprong in de somatosensorische cortex, is de focale oorsprong bij kinderen gelokaliseerd in bepaalde gebieden van de frontale cortex.

In hetzelfde artikel laat Mark Holmes ook zien dat dense-array technologie gebruikt kan worden voor langetermijn EEG-video monitoring bij patiënten met focale epilepsie, met vergelijkbare resultaten als invasieve registratie van EEG-signalen. Dit onderzoek is nog gaande. Als het resultaat positief is dan zou dit kunnen betekenen dat ook patiënten met een moeilijk te behandelen epilepsie en een duidelijk focus met behulp van dense-array EEG-technologie voor operatie in aanmerking zouden kunnen komen, zonder de noodzaak van implantatie van elektroden in de hersenen.

Conclusie

De resultaten bij de mens en bij dieren tonen aan dat een corticaal focus de dominante factor is bij het ontstaan en het initiëren van SWDs in cortico-thalamische neuronale netwerken. Uit dierexperimentele gegevens blijkt bovendien dat als de SWDs eenmaal aan de gang zijn,

het cortico-thalamische systeem werkt als een oscillator waarin het moeilijk is te bepalen waar het focale gebied zich bevindt.

Referenties

- Bancaud J. (1972) Mechanisms of cortical discharges in “generalized” epilepsies in man. In Petsche H en Brazier MAB (Eds) *Synchronization of EEG activities in Epilepsies*. Springer, Wenen, pp. 368-381.
- David O, Guillemain I, SAILLET S, REYT S, DERANSART C, SEGEARTH C, DEPAULIS A. (2008) Identifying neural drivers with functional MRI: an electrophysiological validation. *PLoS Biol.* 23;6(12):2683-2697.
- Holmes MD. (2008) Dense array EEG: methodology and new hypothesis on epilepsy syndromes. *Epilepsia* 49 Suppl 3:3-14.
- Meeren H, Pijn JP, Van Luitelaar G, Coenen T, Lopes da Silva F. (2002) Cortical focus drives widespread cortico-thalamic networks during spontaneous absence seizure in rats. *J. Neuroscience* 22(4):1480-1495.
- Pavone A en Niedermeyer E. (2000) Absence seizures and the frontal lobe. *Clin Electroencephalogr.* 31(3):153-156.
- Meeren H, Van Luitelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. (2005) Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. *Arch Neurol.* 62(3):371-376.



Nationaal Epilepsie Fonds



Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Nationaal Epilepsie Symposium 28 mei 2010

Slikken of stikken?

Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van epilepsie

Congrescentrum NBC in Nieuwegein

Is het verantwoord om kennis over medicatie die verworven is uit onderzoek bij relatief gezonde volwassenen zonder meer toe te passen bij kinderen? Of bij ouderen? Als aanvallen maar één van de gevolgen van epilepsie zijn, wat is dan het doel van de behandeling? Het Nationaal Epilepsie Symposium gaat over aspecten van de medicamenteuze behandeling van epilepsie die meestal onvoldoende aandacht krijgen.

Voor verdere inlichtingen en aanmelding:

telefoon 030 63 440 63 of e-mail vdboogaard@epilepsiefonds.nl

17 - 20 maart 2010

1st International Congress on Epilepsy, Brain and Mind
Locatie: Praag, Tsjechië
Informatie: www.epilepsy-brain-mind2010.eu

25 - 26 maart 2010

12th annual international clinical symposium
'Epilepsy&Sleep update@kempenhaeghe.nl'
Locatie: Heeze
Informatie: www.kempenhaeghe.nl

22 - 24 april 2010

6th Epilepsy Spring Course: Status Epilepticus
Locatie: Douro, Portugal
Informatie: ams@icbas.up.pt

25 - 29 april 2010

Tenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs
Locatie: Eilat, Israël
Informatie: www.eilat-aeds.com

5 - 8 mei 2010

Praxisseminar Epilepsie (in het Duits)
Locatie: Gargnano, Italië
Informatie: www.stiftung-michael.de

17 - 19 mei 2010

Epileptology Course 2010
Locatie: Cleveland, Ohio, Verenigde Staten
Informatie: casemed.case.edu/cme

19 - 22 mei 2010

3rd International Epilepsy Colloquium
Surgery of Extratemporal Lobe Epilepsy
Locatie: Cleveland, Ohio, Verenigde Staten
Informatie: casemed.case.edu/cme

28 mei 2010

Nationaal Epilepsie Symposium
'Slikken of stikken?'
Locatie: Congrescentrum NBC, Nieuwegein
Informatie: www.epilepsiefonds.nl

31 mei - 1 juni 2010

EPNS Training Course in Epilepsy
Locatie: Moeciu, Roemenië
Informatie: www.epns.info

6 - 11 juni 2010

4th Baltic Sea Summer School on Epilepsy
Locatie: Granavollen (vlakbij Oslo), Noorwegen
Informatie: www.epilepsy-academy.org

11 - 13 juni 2010

ILAE UK Branch Medical Students Weekend
Locatie: Stirling University, Schotland, Verenigd Koninkrijk
Informatie: J.Solomon@ion.ucl.ac.uk

27 juni - 1 juli 2010

9th European Congress on Epileptology
Locatie: Rhodos, Griekenland
Informatie: www.epilepsyrhodes2010.org

2 juli 2010

Satellite symposium FENS Forum 2010
Corticothalamic circuit involvement in seizure generation
Locatie: RAI Amsterdam
Informatie: www.neuronworkshops.nl

1 - 4 augustus 2010

6th Latin American Epilepsy Congress
Locatie: Cartagena, Colombia
Information: www.epilepsiacartagena2010.org

15 - 22 augustus 2010

4th Migrating Course on Epilepsy
Locatie: Serock, Polen
Informatie: petra@epilepsy-academy.org

25 - 27 augustus 2010

12th European Conference on Epilepsy & Society
Locatie: Porto, Portugal
Informatie: www.epilepsyandsociety.org

21 - 24 oktober 2010

8th Asian & Oceanian Epilepsy Congress
Locatie: Melbourne, Australië
Informatie: www.epilepsymelbourne2010.org

3 - 7 december 2010

American Epilepsy Society
2010 Annual Meeting
Locatie: San Antonio, Texas, Verenigde Staten.
Informatie: www.aesnet.org

De productie van dit blad is mede mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van:



sanofi aventis

Gezondheid boven alles



ucb Pharma



CNS INNOVATORS