

Transcraniële magnetische stimulatie als biomarker voor epilepsie en het effect van anti-epileptica

Transcranial magnetic stimulation as a biomarker for epilepsy and the effect of anti-epileptic drugs

M.A.M. Munneke¹, dr. M.J. Zwartz², dr. G.H. Visser³, prof. dr. ir. D.F. Stegeman⁴, dr. B.U. Kleine⁵

Samenvatting

Abnormale excitatie en exciteerbaarheid van de hersenschors zijn kenmerken van epilepsie. Een directe manier om exciteerbaarheid te meten is transcraniële magneetstimulatie (TMS). Bij epilepsie geeft TMS informatie over het epileptische netwerk en het effect van medicatie daarop. Verbetering van de intracorticale inhibitie kort na het starten van een anti-epilepticum is voorspellend voor de klinische respons in het jaar nadien.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2013;114:165-70)

Summary

Abnormal excitation and excitability of the cerebral cortex are characteristics of epilepsy. A direct way to measure excitability is with transcranial magnetic stimulation (TMS). In epilepsy, TMS provides information about the epileptic network and the effect of medication thereon. Improving intracortical inhibition shortly after starting an antiepileptic drug is predictive of clinical response in the next year.

Inleiding

Abnormaal verhoogde excitatie en exciteerbaarheid van de hersenschors zijn fundamentele kenmerken van epilepsie. Een indirecte afspiegeling hiervan is de (inter)ictale epileptiforme activiteit in het EEG. Een meer directe manier om exciteerbaarheid te meten is mogelijk met gebruik van transcraniële magneetstimulatie (TMS). De diagnostische toepassing van magneetstimulatie begint met de door Barker en collega's in 1985 gedemonstreerde magneetstimulator.¹

Klinisch TMS-onderzoek heeft zich tot nu toe vooral gericht op aandoeningen van het motorische systeem en in mindere mate op bijvoorbeeld epilepsie. In dit overzichtartikel zal eerst de meting van exciteerbaarheid worden beschreven. Vervolgens volgt een samenvatting van het tot nu toe uitgevoerde onderzoek bij epilepsie en de effecten van anti-epileptica. Hierbij wordt de motorische exciteerbaarheid als representatief beschouwd voor de corticale fysiologie en farmacologie in het algemeen.

¹onderzoeker in opleiding, afdeling Neurologie/Klinische Neurofysiologie, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, ²neuroloog/klinisch neurofysioloog, Expertisecentrum voor epileptologie, slaapgeneeskunde en neurocognitie Kempenhaeghe, Heeze, ³neuroloog/klinisch neurofysioloog, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede, ⁴klinisch fysicus, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, afdeling Neurologie/Klinische Neurofysiologie, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, ⁵neuroloog/klinisch neurofysioloog, Expertisecentrum voor epileptologie, slaapgeneeskunde en neurocognitie Kempenhaeghe, Heeze.

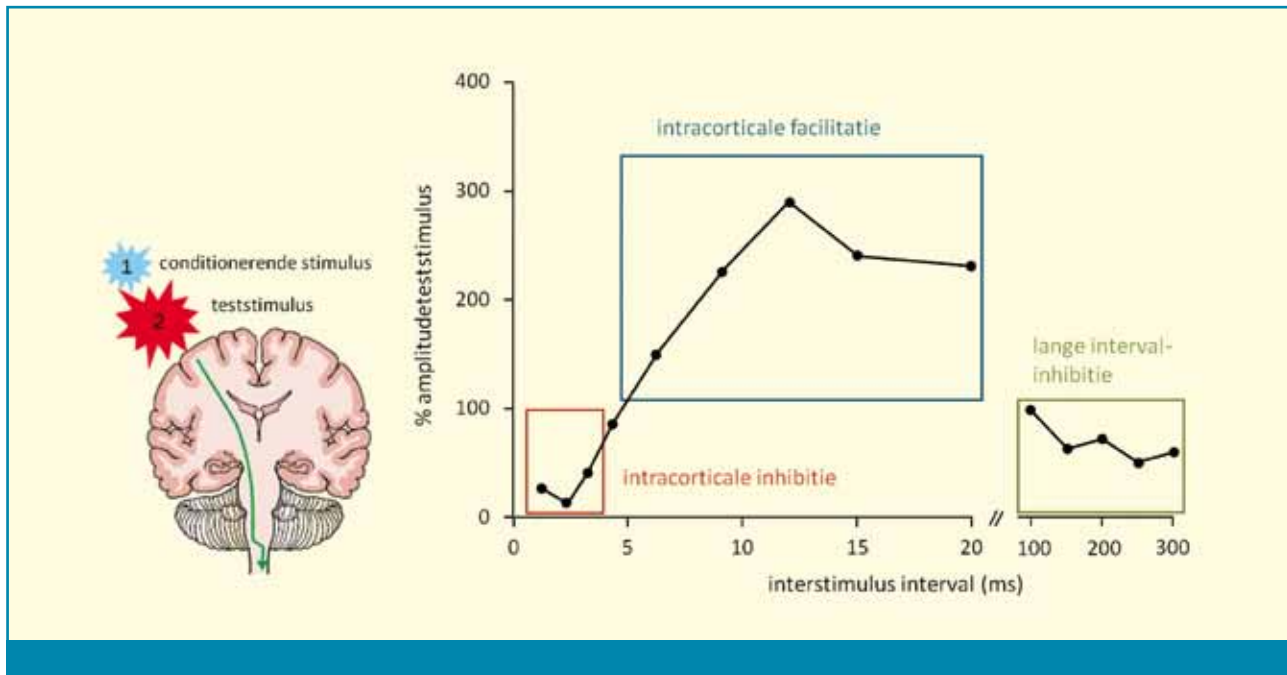
Correspondentie graag richten aan: dr. B.U. Kleine, Expertisecentrum voor epileptologie, slaapgeneeskunde en neurocognitie Kempenhaeghe, Postbus 61, 5590 AB Heeze, tel.: 040 227 92 62, e-mailadres: kleineb@kempenhaeghe.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: Kempenhaeghe ontving van GlaxoSmithKline een subsidie voor TMS-onderzoek naar het effect van retigabine op de exciteerbaarheid.

Trefwoorden: anti-epileptica, corticale inhibitie, epilepsie, transcraniële magneetstimulatie.

Keywords: antiepileptic drugs, cortical inhibition, epilepsy, transcranial magnetic stimulation.

Ontvangen 12 juli 2013, geaccepteerd 11 oktober 2013.



Figuur 1. Schematische weergave van de gepaarde puls-TMS-methode. Een conditionerende stimulus gaat vooraf aan de teststimulus. Voor de korte intervallen wordt een conditionerende stimulus onder de motorische drempel gebruikt (80% rMT) gevolgd door een teststimulus (120% rMT). Voor de lange intervallen wordt tweemaal met dezelfde intensiteit gestimuleerd (120% rMT). De grafiek laat het verband zien tussen de interstimulusinterval en MEP-amplitude (als percentage van enkele teststimulusamplitude). Aangepast figuur uit Lancet Neurology 2003, met toestemming van Elsevier.¹⁰

Corticale stimulatie en 'motor evoked potentials'

Het basisprincipe van TMS is elektromagnetische inductie. Het apparaat zorgt voor een korte sterke stroom door een spoel, waardoor een snel wisselend magnetisch veld ontstaat. In elektrisch geleidend weefsel, dus ook in de hersenen, wekt het magnetische veld een elektrische stroom op, waardoor axonen kunnen worden geactiveerd (gedepolariseerd). Stimulatie van de motorische cortex kan axonen van de piramidebaan direct depolariseren. Activering van de piramidebaan resulteert uiteindelijk in een beweging. De daarmee samengaande elektrische spieractiviteit, de 'motor evoked potential' (MEP), kan door middel van een EMG-apparaat worden gemeten en gekwantificeerd. De amplitude van de MEP's varieert tussen opeenvolgende stimuli, waardoor de diagnostische waarde gering is. Belangrijker is echter het effect op de axonen van corticale interneuronen welke bijdragen aan een indirecte activering.² Indirect wil zeggen met tussenstappen van synaptische koppelingen, waarop ook anti-epileptica kunnen aangrijpen.

Sinds het eerste gebruik van TMS zijn bijwerkingen gerapporteerd. Een internationale consensusgroep is samengesteld voor het opstellen van richtlijnen voor het gebruik van TMS.³ In het verleden werden patiënten met epilepsie meestal uitgesloten van onderzoek met TMS.

De veronderstelling was dat TMS epileptische aanvallen kan uitlokken. Er is echter gebleken dat alleen met relatief hoogfrequente repetitieve TMS-protocollen een aanval kan worden opgewekt.³ Bij de TMS-toepassing met enkele of dubbele pulsen, zoals in het vervolg beschreven, is dat niet het geval. In studies met epilepsiepatiënten zijn wel enkele aanvallen beschreven, maar deze lijken bij nader inzien niet door de TMS te zijn uitgelokt. Het optreden van een aanval tijdens het TMS-onderzoek was in dergelijke studies bij patiënten met refractaire epilepsie te verklaren met de kans op een toevallig optredende aanval.⁴

Motorische drempel, exciteerbaarheid en gepaarde puls-TMS

Bij onderzoek naar de corticale prikkelbaarheid wordt, anders dan bij het centrale motorische geleidingsonderzoek, uitsluitend naar de amplitude van de MEP gekeken. Vanwege de eerder genoemde variatie wordt een gemiddelde over bijvoorbeeld 10 stimulaties bepaald. Voor het gehele onderzoek zijn derhalve tientallen tot honderden stimuli nodig. Door de relatief lage stimulatie-intensiteit en de geringe opgewekte spiercontracties wordt het onderzoek door de meeste patiënten en proefpersonen echter goed verdragen.⁵

Bij een standaard TMS-onderzoek wordt de motorische

drempel in rust bepaald ('resting motor threshold'; rMT). Per definitie betreft het de TMS-intensiteit die bij de helft van de metingen (5 van 10) een MEP van minimaal 100 μ V opwekt.⁶ Voor de andere onderdelen van het onderzoek worden stimulusintensiteiten als percentage van deze motorische drempel uitgedrukt. Het is erg belangrijk deze drempelwaarde per individu en per hemisfeer te bepalen, omdat exciteerbaarheid flink kan verschillen door onder andere het verschil in afstand van spoel tot motorische cortex. Veranderingen in exciteerbaarheid ten gevolge van medicatie of andere interventies kunnen alleen als relatieve verandering bij dezelfde proefpersoon of patiënt worden gemeten.

In het geval van epilepsie zijn zogenoemde gepaarde puls-TMS-protocollen relevant, waarbij gebruik wordt gemaakt van 2 elkaar snel opvolgende stimuli; een conditionerende stimulus gevolgd door een teststimulus (zie *Figuur 1* op pagina 166). De intensiteit van de conditionerende stimulus is vrijwel altijd onder de motorische drempelwaarde, de teststimulus is altijd boven de drempel. De MEP-amplitude na een gepaarde puls wordt uitgedrukt als percentage van de respons op de teststimulus alleen.⁷ De conditionerende stimulus is, indien onder de motorische drempel, per definitie onvoldoende voor de opwekking van een MEP, maar voldoende voor activatie van corticale (inter)neuronen. De teststimulus wordt gebruikt om na te gaan wat de eerste stimulus in het netwerk teweeg heeft gebracht. Een kort interstimulusinterval van 2-3 ms veroorzaakt intracorticale inhibitie. Bij een interval tussen 5 en 20 ms ontstaat juist intracorticale facilitatie, dus een verhoogde MEP op de teststimulus. Bij verdere toename van het interval tussen 50 en 300 ms ziet men weer inhibitie.

Bij verschillende patiëntengroepen is gepaarde puls-TMS onderzocht. Een opvallende, maar niet aan een specifieke pathologie gerelateerde bevinding is een verminderde intracorticale inhibitie.^{8,9} Voor deze inhibitie zijn GABA-erge neuronen nodig, welke door neurotransmitter- of ion-kanaalstoornissen, zoals in het geval van epilepsie, (tijdelijk) kunnen zijn verstoord.

Anti-epileptica en exciteerbaarheid

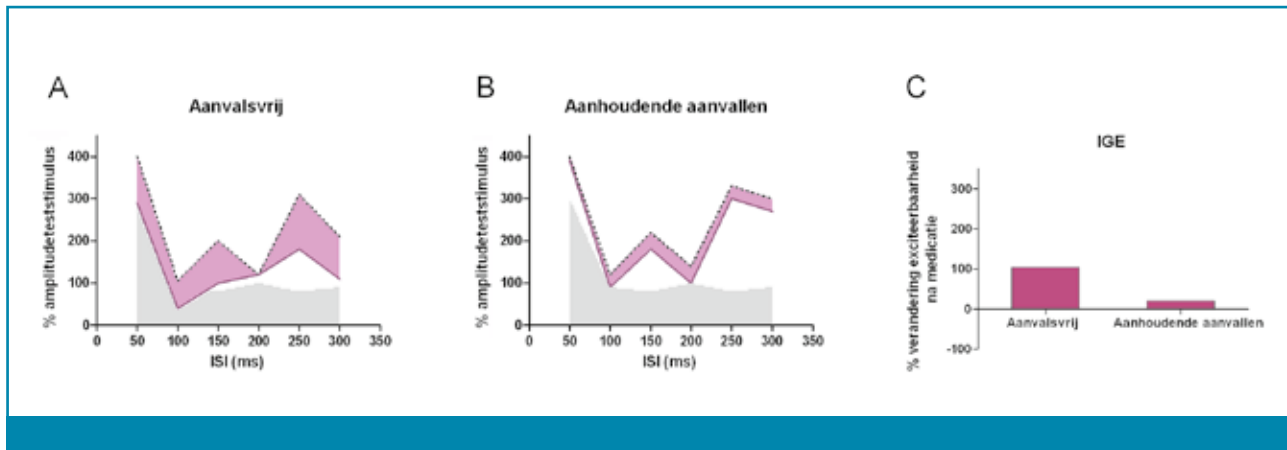
Reeds kort na de beschrijving van het gepaarde pulsprotocol werd farmacologisch onderzoek gedaan, in eerste instantie gericht op de vraag welke synaptische mechanismen verantwoordelijk zijn voor de intracorticale inhibitie en facilitatie. Hierbij zijn ook verschillende anti-epileptica onderzocht.¹¹ In de meeste studies werd bij gezonde proefpersonen het effect van een eenmalige dosis onderzocht. Samenvattend worden de volgende effecten gezien kort na een medicatietoediening:¹²

- De klassieke natriumkanalblockers fenytoïne, carbamazepine en lamotrigine verhogen de motorische drempel (rMT). Indien het onderzoeksprotocol voor de drempelverandering corrigeert, verandert het onderlinge patroon van intracorticale inhibitie en excitatie bij variatie in interstimulusintervallen echter niet. Recentelijk werd dit ook voor lacosamide gevonden.¹³
- De GABA_A-receptoragonisten lorazepam, diazepam, topiramaat, gabapentin en pregabaline versterken juist de intracorticale inhibitie, zonder een verandering van de drempel. Deze bevindingen sluiten aan bij het mechanisme van directe of indirecte beïnvloeding van de GABA-erge transmissie.
- Anti-epileptica met andere werkingsmechanismen laten wisselende TMS-effecten zien. Valproïnezuur verandert noch de drempel, noch de gepaarde pulsresultaten. Ook bij levetiracetam zijn in eerste instantie geen effecten op de TMS-maten gevonden.¹⁴ Een grote studie toonde echter een geringe afname aan van de motorische drempel.¹⁵

Effecten van langdurig gebruik van anti-epileptica zijn nauwelijks onderzocht. Lee en collega's onderzochten bij gezonde proefpersonen gedurende een titratiefase van 3 weken en een onderhoudsfase van 5 weken de effecten van carbamazepine en lamotrigine.¹⁶ Herhaalde TMS-metingen lieten een spiegelfahankelijke toename van de drempel zien, vergelijkbaar met de effecten van kortdurende toediening. Daarnaast werd een versterking van de intracorticale inhibitie bij beide behandelingen gezien. Het is niet duidelijk hoe dit extra effect van chronische toediening tot stand komt en welke synapsen hierbij betrokken zijn. Bij plotseling staken volgt de terugkeer van intracorticale inhibitie het beloop van de bloedspiegels, terwijl het effect op de drempel bij de meerderheid van de proefpersonen iets langer aanhoudt. Bij een minderheid wordt kort na staken van carbamazepine echter een afname van de motorische drempel tot zelfs onder de uitgangswaarde gezien. Deze 'rebound' zou een verklaring kunnen zijn voor aanvalsontregelingen bij te snelle afbouw van medicatie.

Epilepsie en anti-epileptische therapie

Veranderingen van verschillende maten voor corticale exciteerbaarheid bij idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (IGE) zijn voor het eerst door Reutens en collega's beschreven.¹⁷ Zij vonden bij onbehandelde patiënten een verlaging van de motorische drempel. Bij behandeling met valproïnezuur werd een normalisatie van de TMS-uitkomsten gezien. De valproïnezuur-effecten bij patiënten zijn dus anders dan bij gezonde proefpersonen,



Figuur 2. Pre- en postmedicatie lange interstimulus intervalcurves voor aanvalsvrije patiënten (A) en bij aanhoudende aanvallen onder medicatie (B), bij idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (gemeten over de dominante hemisfeer). Een verhouding (% amplitudetestrespons) lager dan 100% betekent inhibitie en boven 100% betekent facilitatie. De bovengrens van de grijs gearceerde gebieden geven het gemiddelde aan van gezonde proefpersonen. De paars gearceerde gebieden vertegenwoordigen het verschil voor en na starten met medicatie bij de patiënten; de stippellijn (bovenkant) is voor medicatietoediening; de doorlopende lijn (onderzijde) na starten van medicatie. Figuur C toont de procentuele verandering van de corticale exciteerbaarheid na starten van medicatie bij het 250 ms interstimulusinterval voor de patiënten die aanvalsvrij worden (linkerkolom) en degenen die aanvallen blijven houden (rechterkolom). Aangepast figuur op basis van *Annals of Neurology* 2010, met toestemming van Wiley. Voor informatie over de spreiding wordt verwezen naar de bron.²⁰

enerzijds te verklaren door de chronische toediening, anderzijds mag een andere uitgangssituatie in het epileptische netwerk worden verondersteld.

Meer recentelijk beschreven Badawy en collega's TMS bij een groep van 199 patiënten met een eerste epileptische aanval of met nieuw gediagnosticeerde epilepsie.¹⁸ Bij alle patiënten is met de motorische drempel en gepaarde puls-TMS de exciteerbaarheid onderzocht. Een deel van de patiënten werd longitudinaal tot viermaal onderzocht. Bij interictale metingen van patiënten met IGE werd een (geringe) vermindering van de motorische drempel en een verminderde intracorticale inhibitie bij diverse korte en lange interstimulusintervallen gezien in beide hemisferen. Bij focale epilepsie is alleen in de aangedane hemisfeer een verminderde inhibitie. De inhibitie in de niet-aangedane hemisfeer is gelijk aan die bij gezonde proefpersonen. De veranderingen in de exciteerbaarheid zijn afhankelijk van het moment van meten. In de 24 uur voorafgaand aan een aanval wordt een afgenomen motorische drempel gevonden, terwijl in de 24 uur na een aanval de motorische drempel juist verhoogd is. Dit patroon lijkt voor alle tonisch-klonische aanvallen hetzelfde, onafhankelijk of het primaire of secundaire generalisatie betreft. Bij focale epilepsie hangt het vinden van een afwijkende exciteerbaarheid in de contralaterale hemisfeer af van de mate waarin deze betrokken is bij een secundaire generalisatie van de onderzochte aanval.¹⁹

In het door Badawy en collega's onderzochte patiënten-cohort werd de TMS-meting na het starten van een anti-epilepticum herhaald.²⁰ Bij IGE werd overwegend valproïnezuur voorgeschreven, bij focale epilepsie overwegend carbamazepine. In beide groepen werd een deel van de patiënten met monotherapie lamotrigine behandeld. TMS-bevindingen na het opstarten van de medicatie (na gemiddeld 8 weken) werden vergeleken met de baseline-meting en gerelateerd aan het beloop na 1 jaar. Bij patiënten die gedurende 1 jaar aanvalsvrij bleven, was er een toename van de motorische drempel. Een goede respons op het eerste anti-epilepticum was nog sterker gerelateerd aan een normalisatie van de intracorticale inhibitie. Bij een interstimulusinterval van 250 ms was het contrast tussen responders en non-responders het meest duidelijk (zie *Figuur 2*). Bij de diagnose van idiopathische gegeneraliseerde epilepsie heeft een toename van de inhibitie tussen de baseline-meting en de meting na opbouw van medicatie een voorspellende waarde van 97% voor aanvalsvrijheid in het daaropvolgende jaar. Bij focale epilepsie is de positief voorspellende waarde lager: 69%. Dit moet worden vergeleken met de a-priorikans op aanvalsvrijheid met medicatie, in dit geval 69% bij IGE en 59% bij focale epilepsie. De negatief voorspellende waarde is bij gebruik van hetzelfde afkappunt van 100% verandering van de intracorticale inhibitie lager, namelijk 42 en 45%. Bij visuele beoordeling van de uitkomsten (zie afbeeldingen in het artikel

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Corticale prikkelbaarheid kan worden gemeten door de bepaling van de motorische drempel in rust en de intracorticale invloeden van gepaarde puls-transcraniële magneetstimulatie (TMS).
2. Bij epilepsie geven de verschillende TMS-maten informatie over het epileptische netwerk door te kijken naar de veranderingen in uitkomsten voor en na een epileptische aanval.
3. Verbetering van intracorticale inhibitie kort na het starten van een anti-epilepticum is voorspellend voor de klinische respons in het jaar nadien.
4. Gepaarde TMS-protocollen zijn bij patiënten met epilepsie veilig klinisch toepasbaar; een prognostisch multicentrumonderzoek is nog wel wenselijk.

van Badawy et al.²⁰) ontstaat de indruk dat een aanzienlijk betere voorspelling van het falen van een anti-epilepticum mogelijk is door een ander afkappunt te kiezen. Derhalve is een replicatie van deze bevindingen in een volgend onafhankelijk klinisch onderzoek, bij voorkeur met prospectief gekozen afkappunten, wenselijk en veelbelovend.

Bij patiënten met onvoldoende klinische respons op monotherapie werd overgegaan op een combinatie van 2 middelen. Ook in dit geval was een verandering van de intracorticale inhibitie gerelateerd aan de klinische respons.¹⁸

Het blijkt dus dat met veranderingen in de exciteerbaarheid van de cortex als gevolg van anti-epileptica een voorspelling kan worden gedaan over het toekomstige klinische effect van het medicijn op de aanvallen. Vooral bij patiënten met een aanvalsfrequentie van eens in de paar maanden kan het soms enkele jaren duren voordat de juiste medicatie is gevonden. Dit is simpel te verklaren door een gebrek aan beslismomenten: voor een uitspraak over anti-epileptische effectiviteit moet men minimaal wachten tot een volgende aanval of tot het uitblijven ervan gedurende 3-6 keer het gemiddelde aanvalsinterval voor de behandeling.²¹ Verder onderzoek zou moeten aantonen of met TMS deze wachttijd kan worden verkort en een rationele en betrouwbare voorspelling kan worden gedaan over de werkzaamheid van een gestart medicament.

Conclusie

Dit overzichtsartikel heeft een samenvatting gegeven van de literatuur rondom TMS en epilepsie. Bij zowel focale als gegeneraliseerde epilepsie wordt een abnormale exciteerbaarheid met een verminderde intracorticale inhi-

bitie gevonden. Dit kan worden gezien als een eigenschap van het gehele epilepsienetwerk. De verschillen tussen enerzijds gezonde proefpersonen en patiënten en anderzijds tussen de verschillende epilepsiesyndromen zijn te klein voor diagnostische doeleinden. Herhaalde metingen bij dezelfde patiënt kan wel nuttige prognostische informatie opleveren. De voorspellende waarde van een verandering van de intracorticale inhibitie, gemeten bij 250 ms, kan eventueel worden gebruikt voor een meer rationele behandeling met anti-epileptica. Klinisch onderzoek zou moeten aantonen of een onveranderde inhibitie bij TMS-onderzoek voorspellend is voor het falen van een medicament, waardoor voor medicatieaanpassing niet tot een volgende aanval hoeft te worden gewacht.

Referenties

1. Barker AT, Jalilou R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1(8437):1106-7.
2. Thompson PD, Day BL, Crockard HA, et al. Intra-operative recording of motor tract potentials at the cervico-medullary junction following scalp electrical and magnetic stimulation of the motor cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(7):618-23.
3. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008-39.
4. Schrader LM, Stern JM, Koski L, et al. Seizure incidence during single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) in individuals with epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2004;115(12):2728-37.
5. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2012;123(5):858-82.
6. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr*

- Clin Neurophysiol 1994;91(2):79-92.
7. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-19.
 8. Ziemann U, Winter M, Reimers CD, et al. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997;49(5):1292-8.
 9. Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;37(2):181-8.
 10. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol* 2003;2(3):145-56.
 11. Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 2004;115(8):1717-29.
 12. Paulus W, Classen J, Cohen LG, et al. State of the art: pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul* 2008;1(3):151-63.
 13. Lang N, Rothkegel H, Peckolt H, et al. Effects of lacosamide and carbamazepine on human motor cortex excitability: a double-blind, placebo-controlled transcranial magnetic stimulation study. *Seizure* 2013;22(9):726-30.
 14. Sohn YH, Kaelin-Lang A, Jung HY, et al. Effect of levetiracetam on human corticospinal excitability. *Neurology* 2001;57(5):858-63.
 15. Solinas C, Lee YC, Reutens DC. Effect of levetiracetam on cortical excitability: a transcranial magnetic stimulation study. *Eur J Neurol* 2008;15(5):501-5.
 16. Lee HW, Seo HU, Cohen LG, et al. Cortical excitability during prolonged antiepileptic drug treatment and drug withdrawal. *Clin Neurophysiol* 2005;116(5):1105-12.
 17. Reutens DC, Berkovic SF. Increased cortical excitability in generalised epilepsy demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 1992;339(8789):362-3.
 18. Badawy RA, Jackson GD, Berkovic SF, et al. Cortical excitability and refractory epilepsy: a three-year longitudinal transcranial magnetic stimulation study. *Int J Neural Syst* 2013;23(1):1250030.
 19. Badawy R, Macdonell R, Jackson G, et al. The peri-ictal state: cortical excitability changes within 24 h of a seizure. *Brain* 2009;132(Pt 4):1013-21.
 20. Badawy RA, Macdonell RA, Berkovic SF, et al. Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication. *Ann Neurol* 2010;67(1):64-73.
 21. Westover MB, Cormier J, Bianchi MT, et al. Revising the 'Rule of Three' for inferring seizure freedom. *Epilepsia* 2012;53(2):368-76.