

Cortico-thalamische mechanismen van gegeneraliseerde piek-golf ontladingen bij absence epilepsie

Promotie van H.K.M. Meeren

Samenvatting

Op 23 april 2002 is Mw. Drs. H.K.M. Meeren gepromoveerd aan de Katholieke Universiteit Nijmegen op het promotieonderzoek getiteld 'Cortico-thalamic mechanisms underlying generalized spike-wave discharges of absence epilepsy – a lesional and signal-analytical approach in the WAG/Rij rat' bij de promotoren Prof. Dr. A.M.L. Coenen en Prof. Dr. F.H. Lopes da Silva (Universiteit van Amsterdam) en copromotor Dr. E.L.J.M. van Luijtelaar. Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste bevindingen van het onderzoek.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2003;104(1):54-56)

Inleiding

Absence aanvallen zijn de meest stereotype vorm van gegeneraliseerde epileptische aanvallen, die gekenmerkt worden door het feit dat de gehele hersenen of grote delen ervan vanaf het eerste begin bij de aanval betrokken zijn. Dit feit is zichtbaar op het elektro-encefalogram (EEG), waarop absence aanvallen getypeerd worden door de abrupte aanvang en eindiging van bilateraal synchrone, gegeneraliseerde, uiterst ritmische, hooggevolteerde 3/sec piek-golf complexen (PGC), die plots oprijzen uit een normaal achtergrond EEG.

In alle theorieën over de pathofysiologie van gegeneraliseerde PGC komen de thalamus en de cortex steeds naar voren als belangrijke structuren. *Figuur 1* toont de drie belangrijkste historische concepten. A. Volgens de *centrencefalische theorie* (*Figuur 1A*), ontwikkeld door Penfield en Jasper (1954), ontstaan gegeneraliseerde PGC in een diepgelegen subcorticale pacemaker (hersenslam en midline thalamus) met diffuse bilaterale corticale projecties. De cortex is een passieve volger. B. Volgens de *corticale theorie* (*Figuur 1B*, o.a. Bancaud, Niedermeyer en Lüders) ontstaan gegeneraliseerde PGC in een focus of in multiple foci in de cortex. Generalisatie vindt

plaats via corticale verspreiding van aanvalsactiviteit. Subcorticale structuren kunnen participeren, maar zijn niet noodzakelijk. C. De *cortico-reticulaire theorie* (*Figuur 1C*), gepostuleerd door Gloor (1968), vormt een compromis tussen de thalamische en corticale theorie. Een diffuus hyperexciteerbare cortex reageert abnormaal op aanvankelijk normale ritmische input uit de thalamus en initieert een abnormale hyper-synchrone oscillatie in het thalamo-corticale netwerk. Generalisatie vindt plaats door de divergente thalamo-cortico-thalamische projecties.

Op basis van recent dierexperimenteel (*in vivo* en *in vitro*) onderzoek lijkt de cortico-reticulaire theorie van Gloor op dit moment de meest gangbare theorie, aangezien zowel de cortex als de thalamus essentieel zijn gebleken voor het ontstaan van gegeneraliseerde PGC. De rol van de thalamus wordt de laatste decennia echter sterk benadrukt als zijnde de primaire drijfkracht voor de ontladingen. Hyper-synchrone ritmische ontladingen zouden tot stand komen in het intrathalamische circuit door de wisselwerking tussen de glutamaterge thalamo-corticale 'relay' (TCR) cellen en de GABAerge cellen van de reticulaire kern van de thalamus (RTN), waarbij de laatste fungeren als zogenaamde 'pacemaker' cellen. Hoewel deze theorie goed kan verklaren hoe abnormale oscillaties kunnen ontstaan in een lokaal thalamo-corticale netwerk, geeft het geen afdoende verklaring voor de meest in het oog springende eigenschap van gegeneraliseerde PGC, namelijk de bilaterale en wijdverspreide synchronisatie. Het blijft onduidelijk hoe deze wijdverspreide synchronisatie precies georganiseerd is en door welke neuronale netwerken deze tot stand wordt gebracht. Het doel van dit promotieonderzoek was dan ook om hier enig licht op te werpen. Alle onderzoeken werden verricht met WAG/Rij ratten, een genetisch diermodel voor humane absence epilepsie. Deze ratten hebben dagelijks honderden spontane aanvallen, die sterke gedragsmatige, farmacologische en electrografische overeenkomsten vertonen met absence aanvallen bij de mens.

Laesie studies

Eerst werd onderzocht of de participatie van de