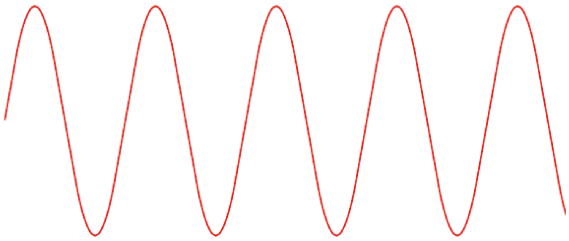


nederlandse
vereniging
voor
klinische
neurofysiologie

KNF dagen 2013

KNF Oscilleert!

18 en 19 april 2013

Niets uit deze syllabus mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse vereniging voor Klinische Neurofysiologie. (NvKNF). De teksten zijn met grote zorgvuldigheid vastgesteld. De NvKNF kan echter niet aansprakelijk gesteld worden voor eventuele fouten, vergissingen of andere onvolkomenheden.

©2013 Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie.

Typesetting: LaTeXmacro package. font: libertine-biolinum

DONDERDAG 18 APRIL 2013

09.30 uur	Cursus EMG Cursus Dr. H. Franssen en Dr J. Meulstee en Digitale EEG in de praktijk Prof.dr.ir. M.J.A.M. van Putten, Dr. C. Ferrier en Dr. A. Schaafsma Extra- en transcranieel duplexonderzoek Prof.dr. W.H. Mess en Mw. Dr. S.C. Tromp
11.00 uur	Pauze
11.30 uur	Vervolg cursus EMG Cursus Dr J. Meulstee en Dr. H. Franssen Digitale EEG in de praktijk Prof.dr.ir. M.J.A.M. van Putten, Dr. C. Ferrier en Dr. A. Schaafsma Extra- en transcranieel duplexonderzoek Prof.dr. W.H. Mess en Mw. Dr. S.C. Tromp
13.00 uur	Lunch
14.00 uur	Ledenvergadering NvKNF
15.00 uur	Pauze
15.20 uur	Introductie Vrije voordrachten en uitleg procedure prijzen
15.30 uur	Vrije voordrachten
17.30 uur	Uitreiking assistenten/onderzoekers prijs
18.00 uur	Diner

VRIJDAG 19 APRIL 2013

09.50 uur	Opening
10.00 uur	Vaatdiagnostiek Prof.dr. W.H. Mess
10.25 uur	De ziekte van Parkinson: slow motion in de hersenen Prof.dr. H.W. Berendse
10.50 uur	Pauze
11.20 uur	Sessie 1 Workshop A-B-C-D
12.05 uur	Sessie 2 Workshop A-B-C-D
12.50 uur	Lunch
13.50 uur	Sessie 1 Workshop A-B-C-D
14.35 uur	Sessie 2 Workshop A-B-C-D
15.20 uur	Pauze
15.45 uur	Rol van KNF (EEG) bij vroege voorspelling van neurologische uitkomst bij anoxie Prof.dr.ir. M.J.A.M. van Putten
16.10 uur	Hoog-frequente oscillaties en epilepsie Dr. M. Zijlmans
16.35 uur	Praktische benadering van perifeer zenuwletsel en EMG Prof.dr. J.G. van Dijk
17.00 uur	Einde programma

OVERZICHT WORKSHOPS

Workshop A

Polygrafie bij tremoren en andere bewegingsstoornissen
Dr. A.F. van Rootselaar/Dr. J.H.T.M. Koelman
Zenuw echo
Dr. L.H. Visser/Dr. G.J.F. Brekelmans/Dr. S. Goedee

Workshop B

EEG patronen op de intensive care
Prof.dr. C.J. Stam/Drs. H.E. Ronner
EMG en de neuromusculaire overgang
Drs. D.L.J. Tavy

Workshop C

Ultrageluid emboliedetectie
Dr. A. Schaafsma/Dr. R.W.M. Keunen
Naald EMG
Dr. J. Meulstee

Workshop D

Nieuwe ontwikkelingen TMS: epilepsie en verder
Dr. M.J. Zwarts/Dr. B. Kleine
Epilepsie en EEG
Dr. G.H. Visser/Dr. Perumpillichira J. Cherian

Voorwoord

Geachte collega's,

Nog nooit waren de KNF Nascholingsdagen zo afwisselend als dit jaar! We beloven dagen waarin de laatste ontwikkelingen op ons vakgebied op spannende en uitdagende wijze worden gepresenteerd. Zo laat onder andere Prof.dr. Henk Berendse zien dat er zich nieuwe mogelijkheden aandienen bij een aloude KNF techniek als het EEG, maar ook met MEG, bij de ziekte van Parkinson.
Prof.dr. Werner Mess zal ons bijpraten over recente mogelijkheden op het gebied van de vaatdiagnostiek. Ook onderwerpen als diagnostiek bij perifeer zenuwletsel en de voorspelling van neurologische uitkomst bij anoxie komen aan de orde. Dit alles onder het motto: morgen toepasbaar in de eigen, dagelijkse praktijk. De workshops zijn zoals altijd daarop ingericht. Maar ook wie wil weten in welke richting ons vak zich de komende jaren gaat ontwikkelen, zal bij de KNF Nascholingsdagen meer dan voldoende aan zijn trekken komen. De dagelijkse praktijk en de toekomst van ons vak: de KNF dagen oscilleren!
De nascholingscommissie is trots op het samengestelde programma en heet u van harte welkom.

Mede namens Prof.dr. Kees Stam, Prof.dr.ir. Michel van Putten, Dr. Cyrille Ferrier,

Dr. Gea Drost, voorzitter KNF nascholingscommissie 2013

Inhoudsopgave

Voorwoord vii

Deel I Voordrachten

1 De ziekte van Parkinson: slow motion in de hersenen 3
Henk Berendse
1.1 Inleiding 3
1.2 De ziekte van Parkinson als multisysteemziekte 3
1.3 Cognitieve stoornissen en dementie bij de ziekte van Parkinson 4
1.4 Hersenactiviteit en cognitieve functies 5
1.5 EEG en MEG bij de ziekte van Parkinson 6
1.5.1 Power/piekfrequentie 6
1.5.2 Functionele connectiviteit 8
1.5.3 Netwerkstructuur 8
1.6 Neurofysiologische maten als voorspellers van dementie 9
1.7 Conclusies 9
Referenties 9

2 Hoog-frequente oscillaties en epilepsie 11
Maeike Zijlmans
2.1 Inleiding 11
2.2 Wat is een HFO? 11
2.3 HFOs en epilepsie 11
2.4 Zijn HFOs wel echte oscillaties? 13
2.5 Kunnen we HFOs met standaard EEG meten? 13
2.6 Wat zijn de huidige ontwikkelingen? 14
2.7 Conclusie 15
Referenties 15

3 KNF bij het postanoxisch coma 17
Marleen Cloostermans en Michel van Putten
3.1 Inleiding 17
3.2 Pathofysiologie van acute ischemie 17
3.3 SSEP 18
3.4 EEG 19
3.5 EEG patronen bij postanoxisch coma 20

3.5.1 Burst-suppressie met identieke bursts . . . 21
3.6 Conclusie . . . 21
Referenties . . . 22

4 EMG en perifere zenuwletsels . . . 25
Gert van Dijk
4.1 Inleiding . . . 25
4.2 De aard van zenuwletsels en hun herstel . . . 25
4.2.1 Uitval van functie . . . 25
4.2.2 Herstel van functie . . . 26
4.3 Klinische kennis en de rol van het EMG . . . 27
4.4 Naald-EMG . . . 27
4.5 Enkele specifieke tips . . . 28
4.5.1 Zekerheid van insertie . . . 28
4.5.2 Mm. supra- en infraspinatus . . . 29
4.5.3 De m.biceps brachii . . . 29
4.5.4 De flexoren in de onderarm . . . 29
4.5.5 De scapula alata . . . 30
4.6 Motorisch geleidingsonderzoek . . . 30
4.7 Sensibel geleidingsonderzoek . . . 31
4.8 Therapie . . . 31

Deel II Workshops

5 Polygrafie bij tremoren en andere bewegingsstoornissen . . . 35
A. Buijink, S. van der Salm, Hans Koelman, Fleur van Rootselaar
5.1 Inleiding . . . 35
5.2 Tremor . . . 35
5.2.1 Vastleggen van de aard en ernst van tremor . . . 36
5.2.2 Tremorregistratie, polymyografie . . . 36
5.3 Kenmerken van aandoeningen met tremor . . . 37
5.4 Myoclonus . . . 40
5.5 Hoogfrequente schokjes, coherentie analyse . . . 40
5.6 Laagfrequente schokken, back-averaging en patroon spierrekrutering . . . 41
5.7 Spierrekrutering . . . 43
5.8 C-reflex . . . 44
Referenties . . . 45

6 Zenuwechografie . . . 47
Leo Visser, Geert Brekelmans en H. Goedee
6.1 Inleiding . . . 47
6.2 Echotextuur . . . 47
6.3 Mononeuropathieën . . . 49
6.3.1 Carpale tunnelsyndroom . . . 49
6.4 Hoge resolutie echografie na CTS operatie . . . 50
6.5 Ulnaropathie ter hoogte van de elleboog . . . 50
6.6 Peroneus neuropathie ter hoogte van de fibulakop . . . 52
6.7 Polyneuropathieën . . . 52
6.7.1 Erfelijke polyneuropathieën . . . 53
6.7.2 Verworven polyneuropathieën . . . 54
6.8 Conclusie . . . 56

Referenties . . . 56

7 EEG patronen op de intensive care . . . 59
Kees Stam en Hanneke Ronner
7.1 Inleiding . . . 59
7.2 EEG patronen op de intensive care . . . 60
7.3 Normaal, reactief EEG . . . 60
7.4 Aspecifieke diffuse vertraging . . . 60
7.5 PDA/IRDA . . . 61
7.6 Spindle coma . . . 61
7.7 Trifasische golven . . . 62
7.8 Periodieke ontladingen . . . 62
7.9 (niet convulsieve) status epilepticus . . . 64
7.10 alfa/theta coma . . . 64
7.11 burst suppressie, zonder en met epileptiforme activiteit . . . 65
7.12 low voltage EEG/iso-elektrisch EEG . . . 65
Referenties . . . 65

8 EMG bij eindplaataandoeningen: Myasthenie en LEMS . . . 67
Dénes Tavy en Ako Dara Hama-Amin
8.1 Inleiding . . . 67
8.2 Repetitieve zenuwstimulatie . . . 67
8.2.1 Decrementie onderzoek . . . 68
8.2.2 Incrementie onderzoek . . . 70
8.3 Single fiber EMG . . . 71
8.3.1 Methode SFEMG . . . 71
8.3.2 SFEMG met concentrische EMGnaald . . . 72
8.3.3 Criteria CN-SFEMG . . . 74
8.4 Onderzoekstrategie . . . 74
8.4.1 Myasthenia Gravis . . . 74
8.4.2 LEMS . . . 76
Referenties . . . 78

9 TCD en carotis: de nieuwste ontwikkelingen . . . 79
Ruud Keunen en Arjen Schaafsma
9.1 Inleiding . . . 79
9.2 Thrombo-embolisch of hemodynamisch? . . . 80
9.2.1 De thrombo-embolische aspecten . . . 80
9.2.2 Hemodynamische aspecten . . . 81
9.3 Indicatie voor TCD peroperatief of tijdens stenting . . . 83
9.4 Indicatie voor TCD postoperatief of na stenting . . . 85
9.5 Indicatie voor TCD in de toekomst . . . 86
9.6 Conclusie . . . 87
Referenties . . . 87

10 Elektromyografisch onderzoek met behulp van de concentrische naaldelektrode . . . 89
Jan Meulstee
10.1 Inleiding . . . 89
10.1.1 De single muscle fibre action potential . . . 90
10.1.2 De motor unit . . . 91
10.2 Het onderzoek met de concentrische naald elektrode: de dagelijkse praktijk 95
10.2.1 Voorbereiding en methode . . . 95

10.3 Het beoordelen van de insertie activiteit . . . 96
10.4 Onderzoek van de spier in rust . . . 97
10.4.1 Normale spontane spiervezel activiteit . . . 97
10.4.2 Abnormale spontane spiervezel activiteit . . . 98
10.4.3 Synkinesieën . . . 103
10.5 Activiteit bij gering aanspannen: het beoordelen van de MUAPs . . . 103
10.5.1 Techniek van de visuele beoordeling . . . 103
10.5.2 De vormveranderingen van de MUAP in pathologie . . . 104
10.5.3 Duur . . . 106
10.5.4 Amplitude . . . 107
10.5.5 Polyfasie . . . 107
10.6 Aanspanningspatroon . . . 107
10.7 Instabiliteit . . . 108
10.8 Activiteit bij willekeurig maximaal aanspannen . . . 108
Referenties . . . 110

11 Nieuwe ontwikkelingen TMS: epilepsie en verder . . . 111
Machiel Zwarts en Bert Kleine
11.1 Introductie . . . 111
11.2 Techniek . . . 111
11.3 Intracorticale inhibitie en facilitatie . . . 113
11.4 Centrale motorische geleiding . . . 113
11.5 Corticale excitabiliteit bij epilepsie . . . 116
11.6 Perifere toepassingen . . . 117
Referenties . . . 118

12 Contribution of Electroencephalography to the Diagnosis of Epilepsy in Neonates and Children . . . 121
Perumpillichira Cherian and Gerhard Visser
12.1 Introduction . . . 121
12.2 Neonatal seizures . . . 122
12.3 Neonatal epilepsies and epileptic encephalopathies . . . 125
12.3.1 Genetic abnormalities in neonatal and infantile epileptic encephalopathies . . . 125
12.4 Childhood epilepsies . . . 125
12.4.1 Panayiotopoulos syndrome (PS) . . . 126
12.5 Idiopathic generalized epilepsies in children . . . 127
12.5.1 Dravet syndrome . . . 127
12.5.2 Angelman syndrome (AS) . . . 130
12.5.3 Epilepsy in patients with POLG-1 mutations . . . 131
12.5.4 Metabolic causes of epilepsies and epileptic encephalopathies . . . 132
12.6 Conclusions . . . 132
Referenties . . . 132

Index . . . 135

Deel I
Voordrachten

Hoofdstuk 1
De ziekte van Parkinson: slow motion in de hersenen

Henk Berendse

1.1 Inleiding

De ziekte van Parkinson is na de ziekte van Alzheimer de meest voorkomende degeneratieve hersenziekte. Gezien het chronisch progressieve karakter is het een ziekte die in iedere algemene neurologische praktijk frequent wordt gezien. Hoewel de karakteristieke motorische stoornissen per definitie het beeld van de ziekte bepalen, komen niet-motorische stoornissen zeer frequent voor. Cognitieve stoornissen kunnen al vanaf het begin van de ziekte aanwezig zijn, en veel patiënten ontwikkelen in de loop van de jaren een Parkinson dementie. Vroegtijdig voorspellen van het risico op dementie is op dit moment niet goed mogelijk, hoewel er aanwijzingen zijn dat het klinisch fenotype hierbij een rol zou kunnen spelen. De mechanismen die ten grondslag liggen aan de cognitieve achteruitgang en de progressie tot een dementie zijn nog grotendeels onbekend. De behandelingsmogelijkheden zijn op dit moment beperkt tot een symptomatische behandeling met cholinesteraseremmers.

Neurofysiologische technieken spelen geen grote rol in de diagnostiek van de ziekte van Parkinson. De traditionele associatie van deze aandoening met subcorticale mechanismen is hierbij waarschijnlijk een belangrijke factor. Dit hoofdstuk beoogt u ervan te overtuigen dat deze situatie in de nabije toekomst wellicht zal gaan veranderen. De ziekte van Parkinson gaat namelijk al vanaf het vroegste klinisch stadium gepaard met meetbare veranderingen in activiteit en functionele connectiviteit van de hersenen die samenhangen met een zich geleidelijk over de hersenen uitbreidend ziekteproces. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de meest recente onderzoeksresultaten verkregen met behulp van electroencefalografie (EEG) en magnetoencefalografie (MEG) bij de ziekte van Parkinson. Het accent ligt daarbij op de relatie met cognitieve stoornissen en dementie, en de rol die EEG en MEG zouden kunnen spelen bij het verkrijgen van een beter inzicht in de bij het cognitieve verval betrokken cerebrale mechanismen, alsmede bij het voorspellen van cognitieve achteruitgang.

1.2 De ziekte van Parkinson als multisysteemziekte

De ziekte van Parkinson is lange tijd beschouwd als het prototype van een aandoening die het gevolg is van een geïsoleerde biochemische laesie. Het selectieve verlies van dopaminerge

Prof.dr. H.W. Berendse
afdeling neurologie, VU medisch centrum, Amsterdam

neuronen in de substantia nigra werd verantwoordelijk geacht voor een exclusief motorisch fenotype. Klinische en pathologische aanwijzingen voor een veel bredere betrokkenheid van de hersenen zijn lange tijd op de achtergrond gebleven. Pas de laatste tien jaar wordt het belang van extranigrale pathologie en niet-motorische stoornissen echt op waarde geschat. Tegenwoordig wordt de ziekte van Parkinson gezien als een multisysteem aandoening die veroorzaakt wordt door een abnormale accumulatie van het eiwit alfa-synucleine in grote delen van de hersenen [1]. De eerst aangetaste gebieden zijn de dorsale visceromotorische kern van de nervus vagus in de hersenstam en de bulbus en tractus olfactorius. Vanuit deze gebieden breidt het ziekteproces zich langs de hersenstam en de mediale temporaalkwab uit naar de neocortex. In het licht van deze wijdverspreide aantasting van de hersenen is het niet verbazingwekkend dat er bij de ziekte van Parkinson een groot scala aan niet-motorische stoornissen kan optreden [2]. Naast stoornissen van het reukvermogen en de slaap, komen autonome disfunctie, pijn, angst- en stemmingsstoornissen, psychotische verschijnselen en cognitief verval frequent voor. De niet-motorische stoornissen hebben in de regel een grote invloed op de ervaren kwaliteit van leven van patiënten en hun partners. De initiële verschijnselen van de ziekte zijn niet-motorisch van aard en hangen samen met de vroege aantasting van extranigrale gebieden. De allervroegste fase van de ziekte wordt daarom de premotorische fase genoemd. De klassieke motorische verschijnselen, bradykinesie, rigiditeit, tremor en balansstoornissen, treden pas in een later stadium op, wanneer ook de substantia nigra aangetast is.

Tegen de achtergrond van de veranderde neuropathologisch inzichten mag verwacht worden dat het registreren van corticaal te meten hersenactiviteit een belangrijke bijdrage zou kunnen leveren aan een beter begrip van de pathofysiologie van de ziekte van Parkinson, in het bijzonder waar het de cognitieve stoornissen betreft. In de vroege neuropathologische stadia van de ziekte is er aantasting van een aantal monoaminerge hersenstamkernen die vrij diffuus projecteren op de hersenschors, terwijl in latere stadia achtereenvolgens het cholinerge systeem in de basale voorhersenen (met eveneens uitgebreide corticale projecties) en de cortex zelf betrokken raken bij het ziekteproces.

1.3 Cognitieve stoornissen en dementie bij de ziekte van Parkinson

Milde cognitieve stoornissen zijn al ten tijde van het stellen van de diagnose ziekte van Parkinson aanwezig bij 20-30% van de patiënten [3,4]. Het betreft voornamelijk een vertraging van het werktempo en stoornissen van (werk)geheugen, executieve functies en visueel ruimtelijk inzicht. Bij een hoog percentage patiënten met de ziekte van Parkinson ontwikkelt zich in de loop van de jaren een Parkinson dementie. In cross-sectioneel onderzoek bedraagt de prevalentie van een Parkinson dementie ongeveer 30%. Recent longitudinaal onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat dit waarschijnlijk een onderschatting is; de cumulatieve prevalentie loopt op richting de 80% na een ziekteduur van 15-20 jaar [5]. Cognitief verval bij de ziekte van Parkinson is geassocieerd met een sterk toegenomen ziektelast en predisponeert tot het ontwikkelen van psychotische verschijnselen zoals hallucinaties en wanen. Dementie en psychose vormen bij patiënten met de ziekte van Parkinson de belangrijkste voorspellers van een verpleeghuisopname, en zijn geassocieerd met een verhoogde mortaliteit.

De aanwezigheid van milde cognitieve stoornissen lijkt een risicofactor te zijn voor het ontwikkelen van een Parkinson dementie. Er zijn echter aanwijzingen dat dit verhoogde risico alleen geldt voor temporaal gemedieerde cognitieve functies, maar niet voor frontostriatale executieve stoornissen [6]. Dit suggereert dat er te onderscheiden cognitieve fenotypes zijn met een verschillend neuropathologisch substraat. De relatie tussen verschillen in cognitief

fenotype en het neuropathologisch substraat is echter nog niet opgehelderd. Dat geldt ook voor de pathofysiologische mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan van cognitieve stoornissen en dementie in het kader van de ziekte van Parkinson. Hoewel de nigrostriatale en mesocorticale dopaminerge projecties zeker een rol spelen, zijn er voldoende aanwijzingen voor betrokkenheid van andere monoaminerge systemen en het cholinerge systeem. Daarnaast moeten ook meer lokale corticale veranderingen in acht genomen worden. In een recente neuropathologische studie bleek de ernst van de dementie bij het leven samen te hangen met de mate van corticale alfa-synucleine pathologie [7]. Een beter begrip van de pathofysiologie van cognitieve achteruitgang en dementie bij de ziekte van Parkinson is essentieel voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingsstrategieën.

1.4 Hersenactiviteit en cognitieve functies

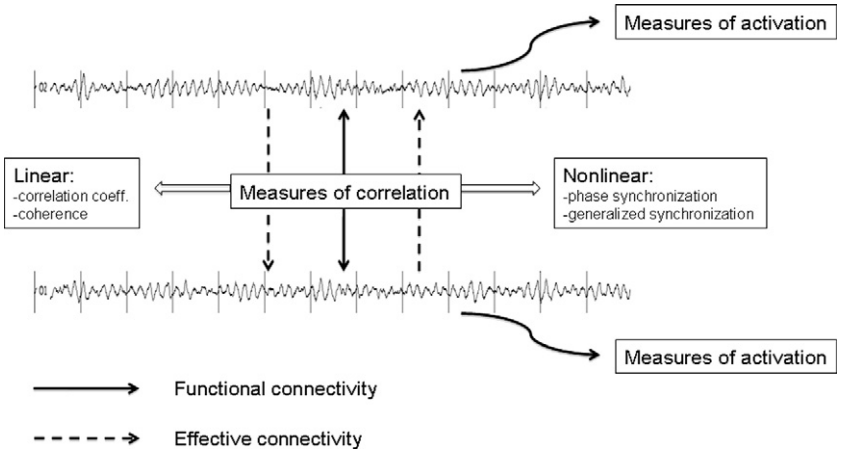
De hersenen vormen een dynamisch netwerk van neuronen, lichaamscellen met speciale eigenschappen gericht op onderlinge communicatie. Complexe hersenfuncties, zoals cognitieve processen, vereisen de gecoördineerde activiteit van groepen neuronen die verdeeld kunnen liggen over verschillende delen van de hersenen. Synchronisatie van neuronale activiteit wordt gezien als een belangrijk mechanisme waarmee de hersenen de activiteit van verschillende gebieden coördineren. EEG en MEG zijn bij uitstek geschikt om de dynamische netwerkstructuur van de hersenen te onderzoeken. Lokale synchronisatie van neuronale activiteit is een essentiële voorwaarde om überhaupt hersenactiviteit te kunnen registreren met behulp van neurofysiologische technieken. Een minimaal aantal neuronen moet tegelijkertijd actief zijn om een elektromagnetisch veld van een zodanige sterkte op te wekken dat het ook daadwerkelijk uitwendig te meten is.

Hersenactiviteit kan gemeten worden tijdens het uitvoeren van een specifieke taak, maar ook wanneer geen taak wordt uitgevoerd, in de zogenaamde "resting state". Dat het begrip "resting state" misleidend is mag duidelijk zijn uit het feit dat bij het uitvoeren van cognitieve taken de energieconsumptie van de hersenen slechts marginaal toeneemt ten opzichte van de "resting state". In de "resting state" vindt synchronisatie van hersenactiviteit plaats in een aantal herkenbare functioneel-anatomische netwerken, die gerelateerd zijn aan motorische, sensorische en cognitieve functies [8].

De sterkte van de lokale synchronisatie van neuronen (=activiteit) kan gekwantificeerd worden door het berekenen van de absolute of relatieve power van de gemeten EEG of MEG signalen in verschillende frequentiebanden over verschillende hersengebieden door middel van spectrale decompositie-technieken. De synchronisatie tussen neuronen in verschillende hersengebieden (=functionele connectiviteit) kan bepaald worden door de statistische samenhang te meten die bestaat tussen over verschillende gebieden gemeten signalen (Figuur 1.4).

Functionele connectiviteit kan worden uitgedrukt in verschillende lineaire en niet-lineaire maten, zoals coherentie, synchronization likelihood en de phase lag index. Dergelijke maten worden niet alleen gebruikt om de sterke van de functionele connectiviteit tussen specifieke gebieden of de gemiddelde sterkte van de functionele connectiviteit voor een gebied met alle andere gebieden te bepalen. Ze kunnen ook gebruikt worden om een connectiviteitsmatrix te berekenen die als input dient voor een graafanalyse van de netwerkstructuur van de hersenen als geheel.

In de afgelopen jaren is duidelijk geworden dat het voor een goed begrip van de manier waarop de hersenen informatie verwerken en hoe deze verwerking verstoord raakt door neurologische aandoeningen noodzakelijk is om de hersenen als een complex structureel en



Figuur 1.1 Schematische illustratie van de analyse van EEG/MEG signalen. Lokale synchronisatie (=activatie) kan afgeleid worden uit een individuele tijdreeks met behulp van spectraal analyse. Lineaire en niet-lineaire maten voor synchronisatie tussen hersengebieden (=functionele connectiviteit) zijn gebaseerd op de statische samenhang tussen de gemeten signalen. Illustratie uit [9].

functioneel netwerk te zien. Het gebruik van methoden uit de graaf- of netwerktheorie in combinatie met data verkregen met moderne beeldvormende technieken (high-density EEG, MEG, functionele en structurele MRI) heeft duidelijk gemaakt dat de menselijke hersenen kenmerken vertonen van een zogenaamd "small-world" netwerk [voor review zie 9]. In een dergelijk netwerk is sprake van een hoge mate van lokale connectiviteit gekoppeld is aan optimale connectiviteit over langere afstanden. Een centrale plaats in een "small-world" netwerk wordt ingenomen door een framework van onderling nauw verbonden gebieden met een hoge connectiviteitsgraad, de zogenaamde "hubs". In geval van degeneratieve hersenziekten treedt een verlies van de normale netwerk architectuur op, gepaard gaand met een verlies van efficiëntie in de communicatie tussen hersengebieden.

1.5 EEG en MEG bij de ziekte van Parkinson

Het inmiddels achterhaalde beeld van de ziekte van Parkinson als een subcorticale aandoening heeft er waarschijnlijk aan bijgedragen dat er verhoudingsgewijs weinig onderzoek met EEG of MEG is verricht bij deze aandoening. De hedendaagse visie op de ziekte onderstreept het belang van de bestudering van corticale activiteit voor een goed begrip van de pathofysiologie.

1.5.1 Power/piekfrequentie

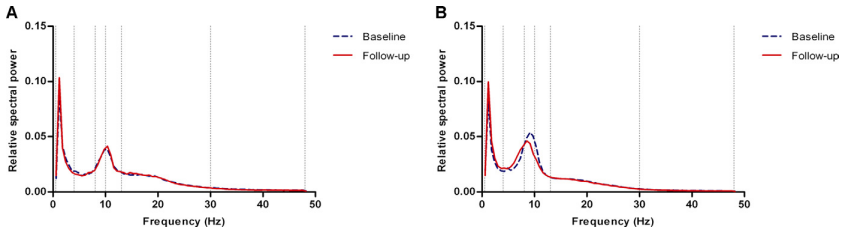
Sinds eind jaren '80 van de vorige eeuw is met behulp van EEG bij herhaling een globale vertraging van het achtergrondpatroon gerapporteerd bij patiënten met een dementie bij de ziekte van Parkinson [10,11]. Tot voor kort waren er echter geen duidelijke veranderingen gevonden in het EEG van niet-demente patiënten, zeker niet in de vroege fase van de ziekte.

Magnetoencefalografie

Figuur 1.2 MEG meetopstelling. Source: Elekta Oy.

Magnetoencefalografie (MEG) is een relatief nieuwe neurofysiologische techniek waarmee niet-invasief de magnetische velden gemeten kunnen worden die gegenereerd worden door de elektrische activiteit van neuronen in de hersenen. In verband met de zwakte van de magnetische signalen vergt dit supergeleiding bij zeer lage temperaturen en het afschermen van de apparatuur voor externe magnetische velden. De eerste metingen werden in 1968 gedaan met een enkele sensor. Inmiddels worden zogenaamd "whole head" systemen gebruikt waarbij grote aantallen sensoren in een helm verwerkt zijn. MEG heeft een aantal voordelen ten opzichte van EEG. De belangrijkste is dat magnetische velden vrijwel niet vervormd worden bij passage door de schedel waardoor de spatiële resolutie beter is. Verder is MEG een referentievrije techniek, waarmee dankzij het gebruik van een helm met een vaste set sensoren snel en weinig-belastend registraties met een hoge resolutie kunnen worden uitgevoerd zonder het tijdrovende aanbrengen van grote aantallen elektrodes.

Met behulp van MEG is inmiddels overtuigend aangetoond dat ook bij niet-demente patiënten sprake is van een vertraging van hersenactiviteit, zelfs in nog onbehandelde patiënten in een vroeg stadium van de ziekte [12,13]. De verdergaande vertraging van het achtergrondpatroon die optreedt in geval van een dementie is voor een deel reversibel onder invloed van behandeling met cholinesterase remmers [14,15]. Daarentegen heeft een acute dopaminerge modulatie bij met levodopa behandelde patiënten nauwelijks invloed op de mate van vertraging [13]. Hoewel in cross-sectioneel onderzoek geen overtuigende relatie is gevonden met ziekteduur of ziekte-ernst, heeft longitudinaal onderzoek met behulp van MEG inmiddels duidelijk gemaakt dat er met het voortschrijden van de ziekte een gestage vertraging van de dominante piekfrequentie (Figuur 1.5.1) optreedt, in samenhang met een toename van power in de lage frequenties en een afname van power in het hogere frequentiebereik [16]. Deze veranderingen zijn sterk gecorreleerd met klinische parameters van ziekteprogressie, vooral met een achteruitgang van cognitief functioneren.



Figuur 1.3 Frequentie spectra op baseline en na vier jaar follow-up voor controles (A) en Parkinson patiënten (B). Illustratie uit [16].

1.5.2 Functionele connectiviteit

EEG en MEG studies hebben een toename van functionele connectiviteit in het bereik van de alfa en beta frequenties laten zien, zowel voor subcortico-corticale als cortico-corticale verbindingen [17,18,19]. In onbehandelde patiënten in een vroeg stadium van de ziekte is de toename van functionele connectiviteit beperkt tot de lage alfa band (8-10 Hz), in centroparietale gebieden in associatie met een sterkere neiging tot cognitieve perseveratie [17]. In meer gevorderde patiënten is er een toegenomen functionele connectiviteit in een breder frequentiebereik (4-30 Hz), samenhangend met de motorische ziekteverschijnselen. Het effect van dopamine-suppletie op functionele connectiviteit is nog onduidelijk: dopaminerge modulatie lijkt in vroege stadia van de ziekte een verdere toename te geven en in meer gevorderde stadia juist een afname [17,20]. Synchronisatie in de theta band speelt mogelijk een rol in de pathofysiologie van de rusttremor [21]. Longitudinale MEG data laten over een periode van vier jaar een afname van functionele connectiviteit zien voor temporale, prefrontale en multimodale sensorische associatiegebieden (Olde Dubbelink et al. submitted).

In vergelijking met niet-demente patiënten is er bij patiënten met een Parkinson dementie sprake van een verlies van connectiviteit in frontale en temporale gebieden in de alfa, theta en delta band, en in de centroparietale gebieden in de gamma band, vergelijkbaar met de veranderingen die optreden bij de ziekte van Alzheimer [22].

1.5.3 Netwerkstructuur

Er zijn op dit moment nog vrijwel geen studies waarin gekeken is naar de globale netwerkstructuur bij de ziekte van Parkinson. De resultaten van een studie waarin netwerkanalyses werden uitgevoerd op basis van functionele MRI data wijzen op een verlies van zowel lokale als globale efficiëntie [23]. In een recente studie bij initieel niet-demente Parkinson patiënten die vier jaar gevolgd zijn, is door ons de netwerkstructuur van de hersenen geanalyseerd op basis van MEG data met behulp van zowel een conventionele graafanalyse als een nieuwe netwerkanalysemethode, die gebruik maakt van het construeren van een zogenaamde "minimum spanning tree" [Olde Dubbelink et al, submitted]. Al in een vroeg stadium van ziekte blijkt er een verlies van lokale efficiëntie en een decentralisatie van het netwerk op te treden. Met de progressie van de ziekte nemen deze verstoringen van de netwerkstructuur verder toe, waarbij tevens de globale efficiëntie afneemt. Het uiteindelijk resultaat is een meer "random" of willekeurig georganiseerd netwerk. Deze veranderingen van de netwerkstructuur zijn geassocieerd met een toename van beperkingen op zowel motorisch als cognitief gebied.

1.6 Neurofysiologische maten als voorspellers van dementie

Behandeling van dementie bij de ziekte Parkinson vindt op dit moment alleen plaats wanneer de diagnose dementie eenmaal is gesteld. Hoewel behandeling in een vroeger stadium wellicht betere effecten zou kunnen hebben, is niet te voorspellen welke patiënten een dementie zullen gaan ontwikkelen. Niet-belastende, eenvoudige methoden om de ontwikkeling van een dementie te voorspellen zouden hierin verandering kunnen brengen. Zoals eerder in dit hoofdstuk besproken, is de waarde van het cognitieve profiel alleen als voorspeller nog onvoldoende duidelijk.

Hier liggen interessante mogelijkheden voor toepassing van neurofysiologische technieken. In een recente longitudinale EEG studie bij Parkinson patiënten bleken namelijk een lagere dan mediane piekfrequentie en een hogere dan mediane theta-power een verhoogd risico op het ontwikkelen van een dementie te geven [24]. Wij hebben deze resultaten met behulp van MEG kunnen bevestigen in een onafhankelijke populatie Parkinson patiënten, waarbij naast de eerder genoemde voorspellers ook een lagere dan mediane beta-power voorspellend was voor een conversie naar dementie. In onze eigen studie zullen we bovendien de meerwaarde van het combineren van neuropsychologische testresultaten en neurofysiologische parameters onderzoeken.

1.7 Conclusies

Het inzicht in de pathofysiologie van de ziekte van Parkinson, in het bijzonder de cognitieve stoornissen, is in belangrijke mate toegenomen dankzij recent onderzoek met neurofysiologische technieken. Veranderingen in neurofysiologische maten, gemeten met behulp van EEG of MEG, zijn niet alleen een veelbelovende surrogaat marker voor ziekteprogressie, maar hebben ook voorspellende waarde voor het ontwikkelen van een dementie bij de ziekte van Parkinson. Uitbreiding van het wetenschappelijk onderzoek met behulp van EEG en MEG zal leiden tot een beter inzicht in de veranderingen die ten grondslag liggen aan cognitieve achteruitgang bij de ziekte van Parkinson en kan op die manier bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingsstrategieën. In het licht van de in dit hoofdstuk gepresenteerde ontwikkelingen zal de bescheiden rol van neurofysiologische technieken bij de ziekte van Parkinson wellicht op korte termijn herzien moeten worden.

Referenties

1. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003;24:197-211.
2. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol 2006;5:235-245.
3. Aarsland D, Bronnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: The Norwegian ParkWest Study. Neurology 2009;72:1121-1126.
4. Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson's disease. Neurology 2005;65:1239-1245.
5. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. Mov Disord 2008;23:837-844.
6. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, Foltynie T, Ban M, Robbins TW, Brayne C, Kolachana BS, Weinberger DR, Sawcer SJ, Barker RA. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. Brain 2009;132:2958-2969.

7. Braak H, Rüb U, Jansen Steur ENH, Del Tredici K, de Vos RAI. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson's disease. Neurology 2005;64:1404-1410.
8. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. Consistent resting state networks across healthy subjects. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103:13848-13853.
9. Stam CJ, van Straaten ECW. The organization of physiological brain networks. Clin Neurophysiol 2012;123:1067-1087.
10. Neufeld MY, Inzelberg R, Korczyn AD. EEG in demented and non-demented parkinsonian patients. Acta Neurol Scand 1988;78:1-5.
11. Soikkeli R, Partanen J, Soininen H, Paakkonen A, Riekkinen P Sr. Slowing of EEG in Parkinson's disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991;79:159-165.
12. Bosboom JLW, Stoffers D, Stam CJ, van Dijk BW, Verbunt J, Berendse HW, Wolters EC. Resting state oscillatory brain dynamics in Parkinson's disease: an MEG study. Clin Neurophysiol 2006;117:2521-2531.
13. Stoffers D, Bosboom JLW, Deijen JB, Wolters EC, Berendse HW, Stam CJ. Slowing of oscillatory brain activity is a stable characteristic of Parkinson's disease without dementia. Brain 2007;130:1847-1860.
14. Fogelson N, Kogan E, Korczyn AD, Giladi N, Shabtai H, Neufeld MY. Effects of rivastigmine on the quantitative EEG in demented Parkinsonian patients. Acta Neurol Scand 2003;107:252-255.
15. Bosboom JLW, Stoffers D, Stam CJ, Berendse HW, Wolters EC. Cholinergic modulation of MEG resting state oscillatory activity in Parkinson's disease related dementia. Clin Neurophysiol 2009;120:910-915.
16. Olde Dubbelink KT, Stoffers D, Deijen JB, Twisk JW, Stam CJ, Berendse HW. Cognitive decline in Parkinson's disease is associated with slowing of resting-state brain activity: a longitudinal study. Neurobiol Aging 2013;34:408-418.
17. Silberstein P, Pogosyan A, Kühn AA, Hotton G, Tisch S, Kupsch A, Dowsey-Limousin P, Hariz MI, Brown P. Cortico-cortical coupling in Parkinson's disease and its modulation by therapy. Brain 2005;128:1277-1291.
18. Stoffers D, Bosboom JLW, Deijen JB, Wolters EC, Stam CJ, Berendse HW. Increased cortico-cortical functional connectivity in early-stage Parkinson's disease: an MEG study. Neuroimage 2008;41:212-222.
19. Litvak V, Jha A, Eusebio A, Oostenveld R, FoltynieT, Limousin P, Zrinzo L, Hariz MI, Friston K, Brown P. Resting oscillatory cortico-subthalamic connectivity in patients with Parkinson's disease. Brain 2011;134:359-374.
20. Stoffers D, Bosboom JLW, Wolters EC, Stam CJ, Berendse HW. Dopaminergic modulation of cortico-cortical functional connectivity in Parkinson's disease: an MEG study. Exp Neurol 2008;213:191-195.
21. Timmermann L, Gross L, Dirks M. Volkmann J, Freund HJ, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. Brain 2003;126:199-212.
22. Bosboom JLW, Stoffers D, Wolters EC, Stam CJ, Berendse HW. MEG resting stage functional connectivity in Parkinson's disease related dementia. J Neural Transm 2009;116:193-202.
23. Skidmore F, Korenkevych D, Liu Y, He G, Bullmore E, Pardalos PM. Connectivity brain networks based on wavelet correlation analysis in Parkinson fMRI data. Neurosci Lett 2011;499:47-51.
24. Klassen BT, Hentz JG, Shill HA, Driver-Dunckley E, Evidente VGH, Sabbagh MN, Adler CH, Caviness JN. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia. Neurology 2011;77:118-124.

Hoofdstuk 2
Hoog-frequente oscillaties en epilepsie

Maeike Zijlmans

2.1 Inleiding

Wie denkt dat het EEG ons al jaren niets nieuws te bieden heeft, heeft het mis. We moeten enkel verder kijken dan onze EEG frequentie hoog is. Als we namelijk het EEG bekijken op frequenties boven de 80 Hz, die we gewoon waren weg te filteren, blijkt er nieuwe en potentieel belangrijke informatie te vinden te zijn. Hoog-frequente oscillaties (HFOs) tussen de 80 en 500 Hz komen voor in de epileptogene zone en blijken gerelateerd aan de epileptische ziekte-activiteit. Dit geldt zowel voor het diepte-EEG, als voor het standaard klinisch gemeten oppervlakte EEG.

2.2 Wat is een HFO?

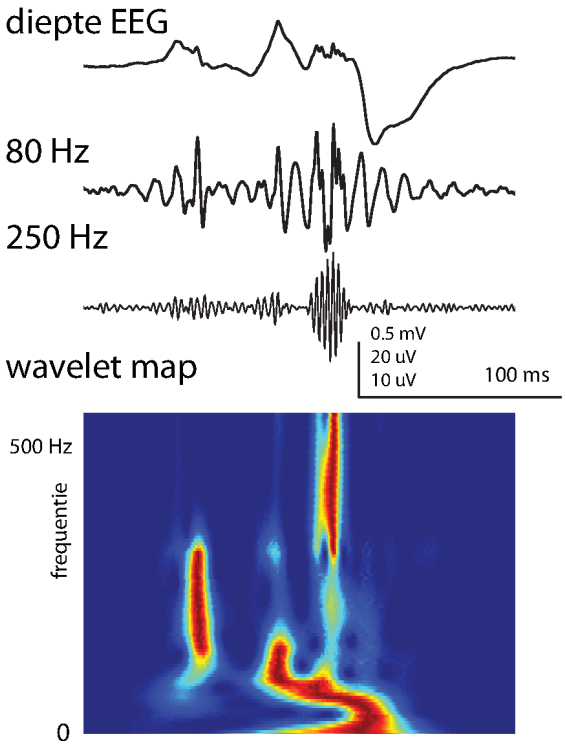
Hoog-frequente oscillaties worden onderverdeeld in ripples van 80 tot 250 Hz en fast ripples van 250 tot 500 Hz (Bragin, 1999). Een HFO heeft de vorm van een spoeltje met minimaal 4 oscillaties en komt duidelijk boven de basisruis uit (figuur 2.1).

Ripples komen fysiologisch voor in de mesiotemporale structuren en zijn geassocieerd met geheugen (Csicsvari,1999). Ripples en fast ripples kunnen ook gevonden worden na sensore evoked potentials (Curio, 1994). Mogelijk komen ook ripples fysiologisch voor in de occipitale gebieden (Nagasawa, 2012). Epileptische (pathologische) HFOs komen spontaan voor en zijn veelal van grotere amplitude dan fysiologische HFOs. Fast ripples zijn vrijwel altijd pathologisch. HFOs kunnen ook opgewekt worden met corticale stimulatie en mogelijk helpt dit de epileptische HFOs verder te onderscheiden van fysiologische HFOs (van 't Klooster, 2012).

2.3 HFOs en epilepsie

Hoog-frequente signalen in het EEG bij patiënten met epilepsie werden reeds beschreven in 1989 (Huang, 1989) en bij metingen met diepe micro-elektroden in 1999 (Bragin, 1999),

Dr M. Zijlmans
Universitair Medisch Centrum Utrecht en Stichting Epilepsie Instellingen Nederland



Figuur 2.1 Voorbeeld van een epileptische HFO, gemeten met diepte-elektroden bij patiënt met mesiotemporale epilepsie. Er wordt eerst het ruwe, ongefilterde diepte-EEG signaal getoond, gevolgd door een hoog-doorlatend filter (finite inpulse response) van 80 Hz en 250 Hz en een frequentie spectrum plaatje.

maar het onderzoek nam een vlucht toen bleek dat ze ook met klinisch gebruikte macroelektroden te meten waren (Jirsch, 2006, Urrestarazu, 2007). Ze blijken zowel ictaal als interictaal voor te komen en de lokalisatie is gerelateerd aan het gebied van aanvalsbegin (Jacobs, 2008, Zijlmans, 2011). Het verwijderen van weefsel met HFOs is een voorspeller van de uitkomst van epilepsie chirurgie (Jacobs, 2010, Wu, 2009). Het is een betere voorspeller dan epileptiforme pieken en zelfs een betere voorspeller dan het aanvalsbegin. Dit suggereert dat HFOs potentiële biomarkers zijn voor epileptogeen weefsel die mogelijk zinvol zijn om te gebruiken bij de planning van epilepsie chirurgie (Zijlmans, 2011). Fast ripples zijn het meest specifiek en ripples meer sensitief voor epileptogeen weefsel. Recent is gebleken dat HFOs ook gemeten kunnen worden met het oppervlakte EEG (Andrade-Valenca, 2011). Deze zijn deels gerelateerd aan epileptiforme pieken en deels komen ze los daarvan voor, ook bij patiënten met weinig tot geen epileptiforme pieken (Mani, 2013). Het is onjuist (in tegenstelling tot wat beweerd wordt in KNF-leerboeken), dat de schedel hoog-frequente signalen weg filtert. Het is alleen zo dat hogere frequenties vaak in een relatief kleiner gebied geproduceerd worden, waardoor het oppervlakte EEG deze frequenties niet kan onderscheiden.

Er is ook een interessante relatie tussen de epileptische ziekte activiteit en de frequentie van HFOs. In tegenstelling tot pieken, die afnemen voor aanvallen en juist een beetje toenemen of gelijk blijven na het starten van anti-epileptische medicatie, nemen HFOs juist toe voor aanvallen en af na starten medicatie (Zijlmans, 2011,Zijlmans, 2009). Ze lijken hiermee meer gecorreleerd aan de ziekte-activiteit en zijn dus niet alleen in plaats, maar ook in tijd een biomarker voor epileptische activiteit. Als HFOs in het oppervlakte EEG gemeten kun-

nen worden en reageren op medicatie, zouden ze wellicht gebruikt kunnen worden om op individuele basis te voorspellen welk medicijn goed gaat werken en of een patiënt met een potentieel epileptogene aandoening wel of niet epilepsie zal ontwikkelen.

2.4 Zijn HFOs wel echte oscillaties?

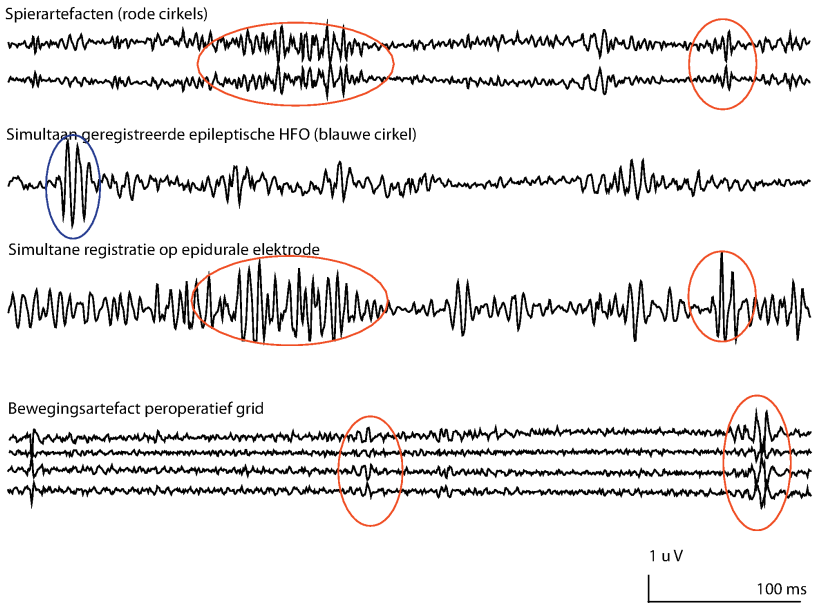
HFOs komen voor tezamen met epileptiforme pieken en los van pieken (Jacobs, 2008, Andrade-Valenca, 2011). Er is veel discussie of HFOs die tezamen met pieken voorkomen wellicht niet meer dan een filter effect zijn (Benar, 2010). Er zijn echter argumenten die hier tegen pleiten. Het voornaamste argument is dat ook in het ruwe signaal te zien is dat de epileptiforme piek kan samengaan met een bijkomende HFO (Urrestarazu, 2007). Ook zijn er pieken waarbij juist geen HFO voorkomt. Los hiervan geldt: zelfs al zou het ten dele een filter effect zijn, het is in ieder geval een fenomeen dat zich in gedrag en betekenis onderscheidt van epileptiforme pieken.

Hoe ontstaan HFOs? Hierover zijn de boeken nog niet gesloten. Enerzijds is er de gedachte dat het een teken is van hypersynchroniciteit van vuren van cellen door gap junctions, ephaptische interacties en snelle synaptische transmissie (Foffani, 2007). Anderzijds zijn fast ripples (250-500 Hz) van een frequentie die niet door gezond hersenweefsel geproduceerd kan worden. De gedachte is dat deze fast ripples juist een gevolg zijn van uit-fase vuren van verschillende neurongroepen (Ibarz, 2010). Het is daarbij interessant om na te denken hoe de relatie is tussen HFOs, pieken en aanvallen: wat triggert wat? Hiervoor verwijs ik graag naar de vorige KNF syllabus. Persoonlijk denk ik dat HFOs (in het bijzonder fast ripples) wel echte oscillaties zijn van pathologisch verbonden weefsel wat een ander 'eigen frequentie' heeft dan gezond hersenweefsel en daarmee een wezenlijk op zichzelf staand fenomeen met eigen pathofysiologische en klinische betekenis.

2.5 Kunnen we HFOs met standaard EEG meten?

Ja, dit kan, mits de sample frequentie van de apparatuur wordt aangepast. Om frequenties tot 500 Hz te meten is een sample frequentie van minimaal 2000 Hz nodig en om de ripples (80-250 Hz) te meten volstaat 1000 Hz. Daarna wordt het EEG signaal gefilterd (hoog-frequent doorlatend van 80 en 250 Hz, finite impulse response filter) en uitgerekt door de amplitude (1 µV/mm) en tijdschaal (oversteektijd ca 1 seconde) te vergroten (Zijlmans, 2012). Het meten is geen groot probleem, de interpretatie is wel een uitdaging. Spier- en andere artefacten kunnen hierbij verwarrend werken (figuur 2.2).

Het is raadzaam om slaap-EEG te gebruiken, aangezien HFOs in slaap frequenter voorkomen en omdat er dan minder spierartefacten zijn (Bagshaw, 2009). Op dit moment zijn meerdere methoden in ontwikkeling om de detectie makkelijker te maken, maar voorlopig geldt dat veel ervaring en vooral tijd nodig is om het signaal te kunnen analyseren. Op dit moment worden HFOs vooral voor klinische doeleinden bekeken in het kader van invasieve metingen bij epilepsie chirurgie. De waarde van oppervlakte HFOs voor diagnostiek en predictie moet nog uit kristalliseren uit wetenschappelijk onderzoek.



Figuur 2.2 Voorbeelden van artefacten. Eerst worden spierartefacten in diepte-EEG getoond, die herkend kunnen worden door een breder frequentie spectrum (een minder gladde oscillatie) vergeleken met een epileptische HFO. Daaronder zijn bewegingsartefacten van een peroperatieve meting met een subduraal grid te zien.

2.6 Wat zijn de huidige ontwikkelingen?

Deze nieuwe biomarker opent mogelijkheden binnen het epilepsie onderzoek die wellicht ook klinisch relevant kunnen worden. Eén is de lokalisatie van epileptogeen weefsel. Idealiter zouden we een detectie apparaat ontwikkelen waarmee direct corticaal gemeten signaal wordt vertaald tot wel of niet epileptogeen zijn van weefsel waardoor de neurochirurg direct naar de juiste plaats geleid wordt. De stap hiervoor is echter prospectief onderzoek naar de waarde van HFOs. Vanuit het UMC Utrecht en VU MC wordt een gerandomiseerde trial naar gebruik van HFOs tijdens epilepsie chirurgie opgezet. Een tweede mogelijkheid is het gebruik van HFOs ter predictie van effectiviteit van medicatie en andere therapeutische ingrepen en de predictie voor het ontwikkelen van epilepsie bij risicopatiënten. Het markeren van signaal op voorkomen van spontane HFOs is extreem tijdrovend en men zoekt overal naar methoden voor automatische detectie van HFOs. Het simpel toepassen van een Fourier filter is onvoldoende, vanwege het belang van het oscillerende karakter en de relatief lage amplitude van HFOs. Methodes berusten op onder meer wavelet analyses (Zelmann, 2011). Een alternatief voor het detecteren van individuele events is het kwantificeren van de mate van oscillerendheid per kanaal (Kalitzin, 2012).

2.7 Conclusie

HFOs zijn een nieuwe biomarker voor epileptogeniciteit en openen nieuwe mogelijkheden binnen de epilepsie diagnostiek en behandeling. Ze kunnen gemeten worden met standaard oppervlakte EEG.

Referenties

1. Andrade-Valenca LP, Dubeau F, Mari F, Zelmann R, Gotman J. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone. Neurology 2011;77:524-31.
2. Bagshaw AP, Jacobs J, LeVan P, et al. Effect of sleep stage on interictal high-frequency oscillations recorded from depth macroelectrodes in patients with focal epilepsy. Epilepsia 2009;50:617-628.
3. Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL, et al. Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid–treated rats with chronic seizures. Epilepsia 1999;40:127-137.
4. Benar CG, Chauviere L, Bartolomei F, Wendling F. Pitfalls of high-pass filtering for detecting epileptic oscillations: a technical note on "false"ripples. Clin Neurophysiol 2010;121:301-310.
5. Csicsvari J, Hirase H, Czurko A, et al. Fast network oscillations in the hippocampal CA1 region of the behaving rat. J Neurosci 1999;19:RC20.
6. Curio G, Mackert BM, Burghoff M, et al. Localization of evoked neuromagnetic 600 Hz activity in the cerebral somatosensory system. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1994;91:483-487.
7. Foffani G, Uzcategui YG, Gal B, Menendez de la Prida L. Reduced spike-timing reliability correlates with the emergence of fast ripples in the rat epileptic hippocampus. Neuron 2007;55:930-941.
8. Huang CM, White LE Jr. High-frequency components in epileptiform EEG. J Neurosci Methods 1989;30:197-201.
9. Ibarz JM, Foffani G, Cid E, et al. Emergent dynamics of fast ripples in the epileptic hippocampus. J Neurosci 2010;30:16249-16261.
10. Jacobs J, LeVan P, Chander R, et al. Interictal high-frequency oscillations (80-500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain. Epilepsia 2008;49:1893-1907.
11. Jacobs J, Zijlmans M, Zelmann R, et al. High-frequency electroencephalographic oscillations correlate with outcome of epilepsy surgery. Ann Neurol 2010;67:209-220.
12. Jirsch JD, Urrestarazu E, LeVan P, et al. High-frequency oscillations during human focal seizures. Brain 2006;129:1593-1608.
13. Kalitzin S, Zijlmans M, Petkov G, et al. Quantification of spontaneous and evoked HFO's in SEEG recording and prospective for pre-surgical diagnostics. Case study. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2012;2012:1024-7.
14. van 't Klooster MA, Zijlmans M, Leijten FS, et al. Time-frequency analysis of single pulse electrical stimulation to assist delineation of epileptogenic cortex. Brain 2011;134:2855-66.
15. Nagasawa T, Juhász C, Rothermel R, et al. Spontaneous and visually driven high-frequency oscillations in the occipital cortex: intracranial recording in epileptic patients. Hum Brain Mapp. 2012;33:569-83.
16. Urrestarazu E, Chander R, Dubeau F, Gotman J. Interictal high-frequency oscillations (100-500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. Brain 2007;130:2354-2366.
17. Wu JY, Sankar R, Lerner JT, et al. Removing interictal fast ripples on electrocorticography linked with seizure freedom in children. Neurology 2010;75:1686-1694.Zijlmans M, Jacobs J, Zelmann R, et al. High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy. Neurology 2009;72:979-986.
18. Zelmann R, Mari F, Jacobs J, et al. Automatic detector of High Frequency Oscillations for human recordings with macroelectrodes. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2011;1:2329-2333.
19. Zijlmans M, Jacobs J, Kahn YU, et al. Ictal and interictal high frequency oscillations in patients with focal epilepsy. Clin Neurophysiol 2011;122:664-671.
20. Zijlmans M, Jacobs J, Zelmann R, et al. High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy. Neurology 2009;72:979-986.
21. Zijlmans M, Jiruska P, Zelmann R, et al. High frequency oscillations as a new biomarker in epilepsy. Ann Neurol. 2012;71:169-78.

Hoofdstuk 3
KNF bij het postanoxisch coma

Marleen Cloostermans en Michel van Putten

3.1 Inleiding

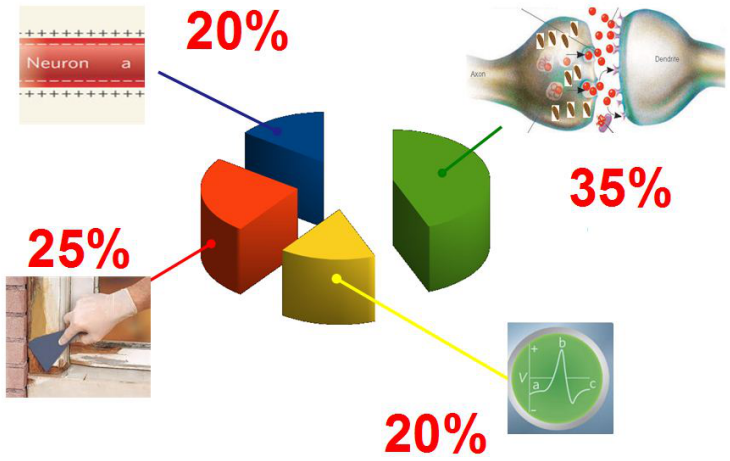
Vroege voorspelling van de neurologische uitkomst bij patiënten na een reanimatie is lastig, onder andere vanwege behandeling met therapeutische hypothermie en de sedatie [8]. In ongeveer 34-60% van deze patiënten herstelt het bewustzijn, meestal binnen enkele dagen [14, 24, 22]. EEG monitoring wordt toenemend toegepast voor het vroegtijdig bepalen van de neurologische prognose, en in meerdere studies wordt aangetoond dat het EEG een gevoeligere voorspeller is van een slechte uitkomst dan de somatosensore opgewekte potentiaal, de SSEP [5, 14, 15]. In deze bijdrage zullen we kort de pathofysiologie van hypoxie op het neuron bespreken. Daarna zal in meer detail worden ingegaan op de voorspellende waarde van de SSEP en het EEG bij patiënten met een postanoxisch coma.

3.2 Pathofysiologie van acute ischemie

De hersenen verbruiken relatief veel energie, ongeveer 20% van het totale energiegebruik van het lichaam, en zijn erg afhankelijk van voldoende aanbod van glucose en zuurstof. In de mitochondriën worden de glucose en zuurstof omgezet naar ATP, dat uiteindelijk als brandstof dient. Neuronale processen die sterk afhankelijk zijn van voldoende ATP aanbod zijn: het genereren en in stand houden van de membraanpotentiaal, het herstel van ionfluxen na generatie van actiepotentialen, reparatie en onderhoud van de neuronen, en de synaptische transmissie [11]. Dit is weergegeven in Figuur 3.1.

De verschillende processen hebben een verschillende gevoeligheid voor zuurstofgebrek: over het algemeen faalt de synaptische transmissie het eerst. Bij beperkte ischemie, ook als deze langer duurt, kan dit zelfs het enige effect zijn van energiegebrek [10]. Dit verklaart waarom een MRI scan bij sommige patiënten na een reanimatie, ondanks coma, geen afwijkingen vertoont. Bij deze patiënten is de schade hoogstwaarschijnlijk beperkt tot een verstoorde synaptische transmissie. Als de ionpompen nog werken, zal de membraanpotentiaal intact zijn gebleven en blijft zwelling achterwege. De structurele MRI en ook de diffusie gewogen MRI (DWI) zullen dan geen afwijkingen laten zien.

M.C. Cloostermans, MSc (Technical Medicine), Prof dr ir M.J.A.M. van Putten
Medisch Spectrum Twente en CNPH group at MIRA-Institute for Biomedical Technology and Technical Medicine, Universiteit Twente, Enschede



Figuur 3.1 Overzicht van processen die sterk afhankelijk zijn van voldoende ATP aanbod en het relatieve verbruik van ATP. In stand houden van de membraanpotentiaal (20%), herstel van ionfluxen na generatie van actiepotentialen (20%), herstel en reparatie (25%) en synaptische transmissie (35%). Data gebaseerd op [11].

Deze selectieve gevoeligheid van synaptische transmissie werd onder andere in proefdieren aangetoond [2, 17]. Ratten die kortdurend werden blootgesteld aan hypoxie, toonden een "synaptische arrest" ten gevolge van een falend presynaptisch mechanisme [17]. Deze ratten bleken bovendien slechter te leren als gevolg van de kortdurende hypoxie. In haar studie met ratten liet Bolay zien, dat de synaptische transmissie langdurig en mogelijk zelfs permanent gestoord kan blijven [2].

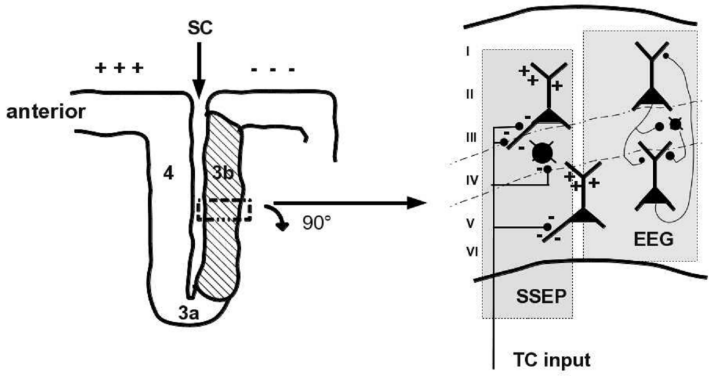
Daarnaast is er toenemend inzicht dat er een selectieve gevoeligheid bestaat voor verschillende synapsen. De glutamaterge synapsen lijken gevoeliger dan de GABA-erge synapsen, en mogelijk zijn de thalamocorticale synapsen weer gevoeliger dan de intracorticale [12]. Het is aannemelijk dat de mate en duur van de hypoxie correleert met de ernst van synaptische schade [10].

3.3 SSEP

Als voorspeller van de neurologische uitkomst bij het postanoxisch coma wordt vaak de SSEP gebruikt. Dit omdat een bilateraal afwezige SSEP een relatief simpele, niet-invasieve en zeer betrouwbare voorspeller is voor slechte neurologische uitkomst, zeker als deze tijdens normothermie wordt uitgevoerd [23, 14, 4]. Een groot nadeel van de de SSEP is echter de beperkte sensitiviteit. Een recente studie van Bouwes et al. toonde dat een bilateraal afwezige SSEP bij het postanoxisch coma gemeten tijdens normothermie een sensitiviteit heeft van 38% bij een specificiteit van 100% (n=128). In deze studie werd ook de betrouwbaarheid van de SSEP tijdens hypothermie onderzocht, deze was 28% bij een 98% specificiteit (n=263). In een post-hoc beoordeling werden echter de drie SSEPs van patiënten met een goede neurologische uitkomst die in eerste instantie als afwezig waren beoordeeld in tweede instantie als niet interpreteerbaar gescoord. Correctie van deze resulaten leidt tot een specificteit van de SSEP tijdens hypothermie van 100% [4]. Mogelijk is dus ook een afwezige SSEP tijdens

hypothermie al een betrouwbare voorspeller van slechte neurologische uitkomst. Dit wordt bevestigd in enkele kleinere cohort studies [19, 3, 5].

Vanuit de pathofysiologie en de selectieve synaptische schade is de lage sensitiviteit van de SSEP mogelijk te verklaren. De corticale N20 respons wordt gegenereerd in de primaire sensore cortex, en is dus afhankelijk van het intact zijn van de corticale neuronen alhier [13, 1]. De thalamocorticale input induceert hier postsynaptische stromen, die we uiteindelijk als de N20 respons kunnen meten. Het signaal bevat echter geen informatie over processen die zich primair intra-corticaal afspelen, en afhankelijk zijn van intacte synaptische neuronale functie, en synaptische transmissie, van de intracorticale circuits. Dit is schematisch weergegeven in Figuur 3.2.



Figuur 3.2 Links: Positie van de N20 generator, juist achter de sulcus centralis. Rechts: Zeer vereenvoudigd circuit dat N20 en EEG genereert. Thalamocorticale input op piramidecellen en interneuronen (als "ontvangers") zijn verantwoordelijk voor de N20. De piramidecellen en hun onderlinge synaptische verbindingen, alsook de interneuronen genereren het EEG. Illustratie uit [21].

Een neuron kan dus zowel fungeren als een ontvanger (hier: verwerken van input van de thalamus) als een zender (hier: het doorgeven van het signaal naar andere corticale neuronen). Waarschijnlijk is het zo, dat de "ontvangst-functie" van het neuron intact kan zijn (thalamocorticale synaps is intact), terwijl (ten gevolge van falen van intra-corticale synaptische transmissie) de "zend-functie" faalt. Het is met name de "zend-functie" die door het EEG kan worden gemeten [21].

3.4 EEG

Het EEG representeert de synaptische stromen uit de cortex. Deze genereren de extracellulaire stromen die tot spanningsverschillen over de schedel leiden. Het EEG is daardoor een zeer gevoelig meetinstrument voor (corticale) hypoxie [6]. Synaptische verstoringen leiden dan ook meestal tot EEG veranderingen. Dit verklaart de rationale achter het gebruik van het EEG bij het stellen van een prognose in patiënten met een postanoxisch coma [18].

Als er slechts een kortdurend (seconden tot enkele minuten) energietekort is, zullen synapsen geen blijvende schade ondervinden en weer volledig gaan functioneren. Dit verklaart waarom kortdurende ischemie, bijvoorbeeld bij proefklemmen tijdens carotisendarteriëctomie, een forse EEG vertraging (tot vervlakking) kan induceren, maar dat dit snel weer

verdwijnt bij herstel van de circulatie. Langerdurende energiebeperking kan echter aanleiding geven tot irreversibele synaptische schade. Uiteindelijk kan het energiegebrek dusdanig ernstig zijn dat de membraanpotentiaal niet meer in stand gehouden kan worden. In dat geval zal uiteindelijk Ca^{2+} de cel instromen en zal celzwelling ontstaan, met uiteindelijk celdood als gevolg [16, 25]. EEG patronen bij het postanoxisch coma representeren dit hele scala aan pathologie. Alhoewel op dit moment de precieze relatie tussen het EEG en de structuren die beschadigd zijn nog niet bekend is, neemt het inzicht steeds meer toe, onder andere door meer begrip van de relatie tussen specifieke synaps- en celschade en EEG patronen.

In het Medisch Spectrum Twente (en inmiddels toenemend in het Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem) worden patiënten opgenomen op de IC na een reanimatie structureel gemonitord met continu EEG. Het totale cohort bedraagt inmiddels ruim 140 patiënten. Wij zijn recent ook gestart met post mortem onderzoek van patiënten om de relatie tussen kliniek, EEG en PA beter te begrijpen.

3.5 EEG patronen bij postanoxisch coma

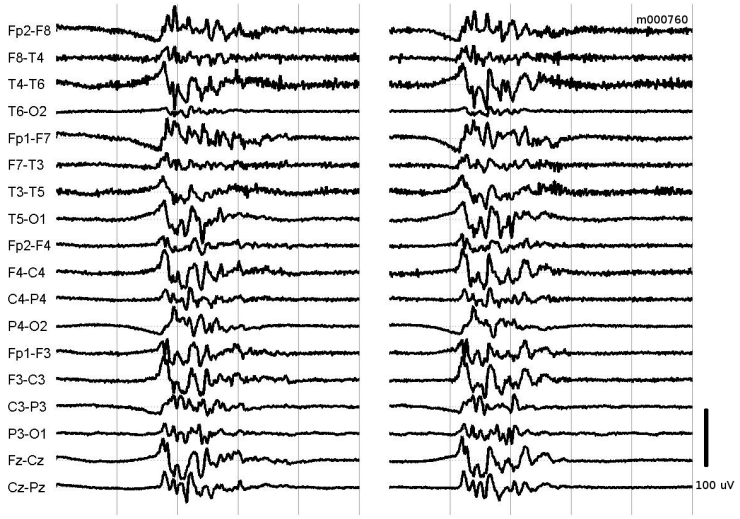
Bij patiënten met een postanoxisch coma wordt meestal een van de volgende EEG patronen gezien: een iso-elektrisch EEG, een laaggevolteerd EEG, een burst-suppressie EEG, een diffuus vertraagd EEG, een EEG met epileptiforme ontladingen of een EEG met gegeneraliseerde periodieke ontladingen (GPD's). Het blijkt zeer sterk afhankelijk te zijn van het tijdstip waarop het EEG gemaakt wordt welke patronen bij een specifieke patiënt aanwezig zijn. Veranderingen treden typisch op een tijdschaal van meerdere uren op. Zo kan het EEG initieel zelfs iso-elektrisch zijn, en geleidelijk evolueren naar een continu patroon, maar overgangen naar een burst-suppressie patroon of GPD's komen ook voor. Verder geldt, dat de behandeling met therapeutische hypothermie en het gebruik van sedativa de interpretatie van het EEG niet in de weg staan. Het effect van propofol op "gezonde" hersenen is goed bekend, en bij de doseringen gebruikt tijdens behandeling met therapeutische hypothermie, 150-300 mg/uur, toont het EEG meestal een continu patroon met anteriorisatie van ritmes in de alfa band [7].

In ons eerste cohort van 60 patiënten, waarbij we naast het EEG ook dagelijks een SSEP maakten, bleek het mogelijk om zowel een goede als een slechte neurologische uitkomst te voorspellen op basis van het EEG dat in de eerste 24 uur na een reanimatie was gemaakt. Een iso-elektrisch of laaggevolteerd EEG gemeten 24 uur na de reanimatie bleek prognostisch infaust, met een sensitiviteit voor het voorspellen van een slechte neurologische uitkomst van 40% bij een specificiteit van 100%. In dit zelfde cohort bleek dat de sensitiviteit van een bilateraal afwezige corticale SSEP respons 24% was. Daarnaast kan het EEG tijdens de eerste 24 uur ook gebruikt worden voor het voorspellen van een goede neurologische uitkomst. Een normaal of vertraagd, maar niet laaggevolteerd, EEG 12 uur na het tijdstip van de reanimatie was geassocieerd met een goede uitkomst (specificiteit 100%, sensitiviteit 43%). Inmiddels zijn we bezig om deze resultaten te bevestigen in een tweede cohort van patiënten. Hiervoor hebben we inmiddels nog ruim 80 nieuwe patiënten geïncludeerd, deels in het Medisch Spectrum Twente en deels in het Rijnstate ziekenhuis.

Alhoewel burst-suppressie patronen ook zeer sterk geassocieerd bleken met een slechte prognose, was de specificiteit niet 100%. Recent ontdekten we echter dat er een subtype van burst-suppressie aanwezig is bij patiënten met een postanoxisch coma: burst-suppressie patronen met identieke bursts. Alle patiënten die dit EEG patroon vertoonden overleden.

3.5.1 Burst-suppressie met identieke bursts

Burst-suppressie kan worden gedefiniëerd als een EEG patroon bestaande uit vlakke episoden (< 10 µV) afgewisseld met hoger gevolteerde activiteit, typisch $\gg 20$ µV). Er zijn meerdere manieren om burst-suppressie patronen verder te karakteriseren, zoals duur van de burst of het interval tussen de bursts. Bij patiënten met een postanoxisch coma komt een heel bijzonder burst-suppressie patroon voor: hierbij blijken opeenvolgende bursts identiek. Deze burst-suppressie patronen worden alleen gezien na ernstige hypoxie, en blijken geassocieerd met een infauste prognose [9, 20].

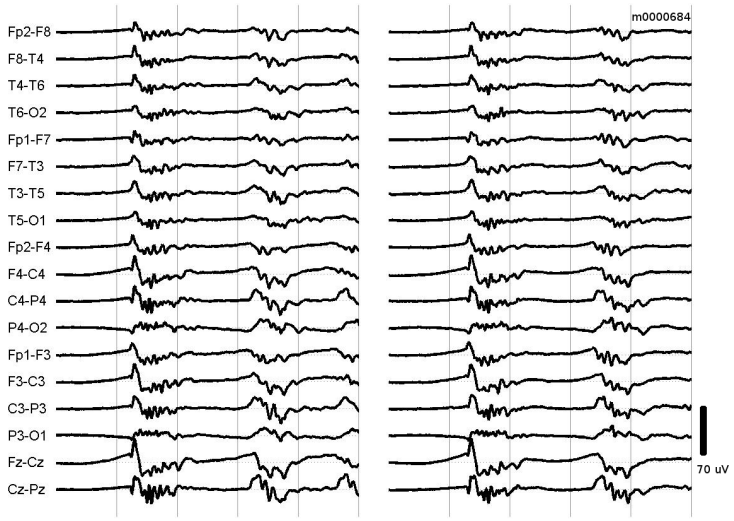


Figuur 3.3 Twee epochs van 5 s met een burst-suppressie patroon met identieke bursts. Data van een 80-jarige patiënt. Sedatie met propofol, hypothermie. Interburst intervals waren 18.8 ± 8.5 s. Filter settings 0.5-25 Hz.

3.6 Conclusie

Een bilateraal afwezige corticale SSEP respons, bij aanwezige perifere SSEP responsen, is een zeer betrouwbare voorspeller van slechte neurologische prognose. Meerdere studies tonen aan dat de specificiteit hiervan, mits correct uitgevoerd, 100% is. Helaas is de sensitiviteit van een afwezige SSEP respons beperkt (24-38%).

EEG monitoring bij het postanoxisch coma kan bijdragen aan het bepalen van een vroege prognose bij patiënten met een postanoxisch coma. Ondanks het gebruik van therapeutische hypothermie en sedatie is het EEG goed te beoordelen. Een continu EEG patroon dat binnen 12 uur ontstaat duidt op een goede prognose. Een EEG dat na 24 uur nog steeds iso-elektrisch of laaggevolteerd is zeer waarschijnlijk prognostisch infaust (sensitiviteit 40%, specificiteit 100%). Dit geldt ook voor EEGs met een burst-suppressie patroon met identieke bursts.



Figuur 3.4 Twee epochs van 5 s met een burst-suppressie patroon met identieke bursts. Data van een 68-jarige patiënt na reanimatie. Geen sedatie, normothermie. Interburst intervals waren 60 ± 23 s. Filter settings 0.5-25 Hz.

Referenties

1. T. Allison, G. McCarthy, C. C. Wood, and S. J. Jones. Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. a review of scalp and intracranial recordings. Brain, 114 (Pt 6):2465–2503, Dec 1991.
2. Hayrunnisa Bolay, Yasemin Gürsoy-Ozdemir, Yildirim Sara, Rüstü Onur, Alp Can, and Turgay Dalkara. Persistent defect in transmitter release and synapsin phosphorylation in cerebral cortex after transient moderate ischemic injury. Stroke, 33(5):1369–1375, May 2002.
3. A. Bouwes, J. M. Binnekade, D. F. Zandstra, J. H T M Koelman, I. N. van Schaik, A. Hijdra, and J. Horn. Somatosensory evoked potentials during mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation. Neurology, 73(18):1457–1461, Nov 2009.
4. Aline Bouwes, Jan M Binnekade, Michael A Kuiper, Frank H Bosch, Durk F Zandstra, Arnoud C Toornvliet, Hazra S Biemond, Bas M Kors, Johannes H T M Koelman, Marcel M Verbeek, Henry C Weinstein, Albert Hijdra, and Janneke Horn. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: A prospective cohort study. Ann Neurol, 71(2):206–12, February 2012.
5. Marleen C. Cloostermans, Fokke B. van Meulen, Carin J. Eertman, Harold W. Hom, and Michel J A M. van Putten. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. Crit Care Med, 40(10):2867–2875, Oct 2012.
6. Niedermeyer E. and Lopes da Silva F., editors. Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields. Lippincott Williams and Wilkins, 1993.
7. Rikkert Hindriks and Michel J.A.M. van Putten. Meanfield modeling of propofol-induced changes in spontaneous EEG rhythms. Neuroimage, 60(4):2323–2334, May 2012.
8. Lawrence J Hirsch. Brain monitoring: the next frontier of ICU monitoring. J Clin Neurophysiol, 21(5):305–306, 2004.
9. J. Hofmeijer, M.C. Cloostermans, and M.J.A.M. van Putten. "burst-suppression with identical bursts" invariably predicts poor outcome in postanoxic coma. (submitted), 2013.
10. Jeannette Hofmeijer and Michel J A M. van Putten. Ischemic cerebral damage: an appraisal of synaptic failure. Stroke, 43(2):607–615, Feb 2012.
11. Clare Howarth, Padraig Gleeson, and David Attwell. Updated energy budgets for neural computation in the neocortex and cerebellum. J Cereb Blood Flow Metab, 32(7):1222–1232, Jul 2012.
12. R Khazipov, P Congar, Roustem Khazipov, Patrice Congar, and Yehezkel Ben-ar. interneurons : comparison of effects of anoxia on excitatory and inhibitory postsynaptic currents Hippocampal CA1

Lacunosum-Moleculare Interneurons : Comparison of Effects of Anoxia on Excitatory and Inhibitory Postsynaptic Currents. J. of Neurophysiology, 74(5):2138–2149, 1995.
13. Marc R. Nuwer. Evoked potential monitoring in the operating room. Raven Press, 1986.
14. Andrea O Rossetti, Luis A Urbano, Frederik Delodder, Peter W Kaplan, and Mauro Oddo. Prognostic value of continuous eeg monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Crit Care, 14(5):R173, 2010.
15. A.O. Rossetti, M. Oddo, G. Logroscino., and P.W. Kaplan. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia. a prospective study. Ann Neurol, 67:301–307, 2010.
16. George Somjen. Ions in the brain. Normal function, seizures and stroke. Oxford University Press, 2004.
17. Miao-Kun Sun, Hui Xu, and Daniel L. Alkon. Pharmacological protection of synaptic function, spatial learning, and memory from transient hypoxia in rats. J Pharmacol Exp Ther, 300(2):408–416, Feb 2002.
18. Raoul Sutter, Robert D. Stevens, and Peter W. Kaplan. Continuous electroencephalographic monitoring in critically ill patients: Indications, limitations, and strategies. Crit Care Med, 41(4):1124–1132, Apr 2013.
19. Marjaana Tiainen, Tero T Kovala, Olli S Takkunen, and Risto O Roine. Somatosensory and brainstem auditory evoked potentials in cardiac arrest patients treated with hypothermia. Crit Care Med, 33(8):1736–1740, Aug 2005.
20. Michel J A M. van Putten. Burst suppression with identical bursts. (submitted).
21. Michel J A M van Putten. The N20 in post-anoxic coma: Are you listening? Clin Neurophysiol, Dec 2011.
22. E. G J Zandbergen. Postanoxic coma: how (long) should we treat? Eur J Anaesthesiol Suppl, 42:39–42, 2008.
23. E G J Zandbergen, R J de Haan, C P Stoutenbeek, J H Koelman, and A Hijdra. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. Lancet, 352(9143):1808–12, December 1998.
24. E. G J Zandbergen, J. H T M Koelman, R. J. de Haan, A. Hijdra, and P. R. O. P. A. C-Study Group. Sseps and prognosis in postanoxic coma: only short or also long latency responses? Neurology, 67(4):583–586, Aug 2006.
25. Bas-Jan Zandt, Bennie ten Haken, J Gert van Dijk, and Michel J A M. van Putten. Neural dynamics during anoxia and the "wave of death". PLoS One, 6(7):e22127, 2011.

Hoofdstuk 4
EMG en perifere zenuwletsels

Gert van Dijk

4.1 Inleiding

De meest voorkomende perifere zenuwletsels zijn de bekende compressieneuropathieën: het carpale-tunnelsyndroom, de ulnaropathie in de elleboog en het letsel van de n. peronaeus bij de fibulakop. Voor alle drie zijn consensusteksten beschikbaar, die momenteel geldig en bruikbaar zijn. Dit hoofdstuk richt zich dan ook op traumatische letsels van individuele zenuwen, waarbij de traumatische letsels van de plexus brachialis slechts kort aangestipt worden.

4.2 De aard van zenuwletsels en hun herstel

De ernst van het letsel is bepalend voor de prognose. De classificatie van Seddon wordt in de klinische praktijk het meest gebruikt (Tabel 4.1).

Tabel 4.1 Classificatie van Seddon voor zenuwletsel.

	Myelineschede	Axonen
neurapraxie	blok	intact
axonotmesis	intact	onderbroken
neurotmesis	onderbroken	onderbroken

4.2.1 Uitval van functie

Bij een neurapraxie (let wel: niet neuróprаxie; het gaat om een apraxie van de zenuw) is er geen impulsgeleiding en dus ook geen functie. Aangezien het axon intact is kan herstel in principe binnen uren tot dagen plaatsvinden, en kan het herstel compleet en volledig zijn

Prof dr J.G. van Dijk, neuroloog/klinisch neurofysioloog
Leids Universitair Medisch Centrum.

(naar analogie van een hersenschudding zou men van een zenuwschudding kunnen spreken). Indien de axonen onderbroken, bij axonotmesis en neurotmesis, treedt Wallerse degeneratie op, inhoudend dat het distale deel van het axon, niet meer met het perikaryon verbonden, te gronde gaat. Voor motorische axonen levert dat denervatie van de spiervezels op, met een instantaan krachtsverlies en latere atrofie en EMG-afwijkingen tot gevolg. Voor een neurotmesis is de uitval totaal, maar bij neurapraxie en axonotmesis kan sprake zijn van gradaties, waarbij een kleiner of groter deel van de axonen onderbroken is met een daarbij passende gegradeerde uitval van functie.

4.2.2 Herstel van functie

Hierna kan herstel van dat neuron plaatsvinden, waarbij het axon uitgroeit met 2-3 mm per dag en -als het een motorisch axon betreft- uiteindelijk spiervezels reïnnerveert. De primaire factor die het herstel bij ernstige letsels bepaalt is het aantal uitgroeiende axonen, omdat dat een limiet stelt aan het aantal spiervezels dat weer onder controle van het centrale zenuwstelsel komt. Een gunstige factor is dat axonen wezenlijk meer spiervezels kunnen innerveren dan ze normaal doen, zodat de resulterende "grote" motorische eenheden meer kracht leveren dan hetzelfde aantal motorische eenheden voor het letsel deed.

Behalve het aantal uitgegroeide axonen is er een tweede factor die het herstel beinvloedt: "kruisinnervatie". Als de axonen binnen de zenuw verbroken zijn maar de basaalmembraankokers intact zijn, zal het uitgroeiende axon die koker volgen en uiteindelijke dezelfde spier reïnnerveren als voor het letsel gebeurde. Als die kokers wel onderbroken zijn, kunnen de uitgroeiende axonen in andere kokers terechtkomen en terechtkomen in een andere spier. Als dat een agonist is, zoals bij uitgroei in de m. brachialis in plaats van de m. biceps, zal aansturing van die motorische eenheden via het stuurprogramma "buig elleboog" het gewenste effect hebben. Maar als de vezels in een andere spier terechtkomen, zoals de m. deltoïdeus in plaats van de m. biceps, dan levert het programma "buig elleboog" onverwacht abductie van de schouder op, een fenomeen dat fysiologisch bekend staat als "kruisinnervatie" en klinisch als "concontractie". Een groter probleem ontstaat als de uitgroeiende vezels in een antagonist terechtkomen, zoals in de m. triceps in plaats van de m. biceps. Dergelijke kruisinnervatie is zeer bekend bij plexusletsels, maar komt nadrukkelijk ook voor bij letsels van een enkele zenuw: de diverse intrinsieke handspieren van de n. ulnaris hebben allemaal andere functies, zodat een tamelijk willekeurige uitgroei weliswaar herstel van kracht oplevert, maar een permanent verlies van subtilitiet van sturing oplevert. Een neurotmesis is de ernstigste categorie zenuwletsel, omdat de gehele zenuw inclusief epineurium en perineurium onderbroken is. De twee zenuwuiteinden zijn los en aangezien zenuwen elastisch zijn bewegen de einden van elkaar af, wat het onmogelijk maakt voor axonen om uit te groeien. Spontaan herstel is dan onmogelijk, wat betekent dat het al dan niet bestaan van neurotmesis een kernvraag is bij traumatische zenuwletsels. Een bijzondere vorm van neurotmesis is de wortelavulsie, waarbij de fila radicularia uit het ruggemerg zijn gerukt.

Kort na een zenuwletsel zijn neurapraxie, axonotmesie en neurotmesis klinisch in theorie niet te onderscheiden omdat ze immers verlies van functie opleveren. De omstandigheden kunnen echter veel nuttige aanwijzingen opleveren: een letsel door langdurige druk levert geen neurotmesis op; een steek- of snijwond kan dat uiteraard wel, en dan bewijst elke intacte functie van de betreffende zenuw dat er géén -complete- neurotmesis is. Het vaststellen van "al dan niet neurotmesis" kan zeer moeilijk zijn bij plexusletsels: er kan een neurotmesis van één wortel bestaan, waarbij er toch geen paralyse ontstaat doordat de resterende innervatie via intacte wortels loopt. De letselclassificatie doet ook geen recht aan het feit

dat sommige axonen binnen een zenuw onderbroken zijn en andere intact maar een blok vertonen (neurapraxie).

4.3 Klinische kennis en de rol van het EMG

In boeken vindt men wel voorbeelden waarbij men probeert de omvang en localisatie van het letsel volledig via het EMG vast te stellen. Dat is ook mogelijk, maar naar de mening van de auteur is het niet raadzaam omdat men dan kennis verkrijgt die klinisch al evident was, ten koste van schokken, prikken, tijd en mogelijk zelfs nieuwe verwarring (zie later). Het is dan ook beter om voor men met het EMG begint goed op de hoogte te zijn van de klinische toestand, liefst door om zelf de patiënt gericht na te kijken. Dat is de beste wijze om vast te stellen waar het klinisch onderzoek leemten laat die met een EMG ingevuld kunnen worden. Als neurofysioloog ziet men in de regel meer traumatische zenuwletsels dan andere neurologen, zodat men met weinig moeite ook klinisch deskundig wordt. Een grondige kennis van de anatomie is uiteraard een basisvoorwaarde, zowel voor het klinisch als het EMG-onderzoek. Indien men meerdere atlassen vergelijkt kan men vrij forse verschillen tegenkomen. Het loont dan ook de moeite er meerdere te hebben. Een uitstekend boek om zowel de plaats van een spier te vinden als die spier klinisch te leren testen is 'Muscles' van Kendall et al (ISBN-13: 978-1451104318).

Het klinisch onderzoek begint met inspectie en palpatie, waarbij men "met de vingers mag kijken": atrofie is veelal goed te zien, maar vaak nog beter te voelen, waarbij men niet alleen het volume van spieren voelt maar ook of ze bij palpatie slap aanvoelen. Bij inspectie ziet men bij zeer geringe bewegingen geregeld "pseudofasciculaties", ofwel vergrote motorische eenheden die bij geringe aanspanning actief worden en dan door de huid heen zichtbaar zijn. Deze bewegingen treden bij geringe aanspanning en in reeksen op, terwijl echte fasciculaties in rust optreden en geïsoleerd vuren. Als ze er zijn bewijzen ze langer bestaande reïnnervatie. Inspectie en palpatie staan vaak al een localisatie toe, nog zonder dat de kracht of sensibiliteit zijn onderzocht. Let ook op de stand van de gewrichten: de handvorm bij een ulnarisuitval is ruim bekend, maar vergelijkbare patronen zijn er voor andere zenuwen: zo levert een n. interosseus posterior uitval een radiaire deviatie van de pols op (doordat de m. ext. carpi radialis wel werkt en de m. ext. carpi ulnaris niet), en de ringvinger en pink hangen meer dan de wijsvinger. Het syndroom is kortom soms met een blik te herkennen.

Bij traumatische zenuwletsels helpt het EMG de ernst, omvang en localisatie van het letsel vast te stellen, met als doel beslissingen over de therapie te helpen nemen. In de volgende paragrafen worden de rol van het naald-EMG en van motorisch en sensibel geleidingsonderzoek besproken.

4.4 Naald-EMG

De auteur is van mening dat het naald-EMG een wezenlijk grotere bijdrage levert aan het begrip van een zenuwletsel dan het geleidingsonderzoek, maar dat kan veroorzaakt zijn door samenwerking met gespecialiseerde neurochirurgen, wat vooral ervaring met ernstige letsels heeft opgeleverd. Bij minder ernstige letsels heeft het geleidingsonderzoek een grotere rol. Het naald-EMG heeft twee voordelen boven het klinisch onderzoek.

De eerste is dat met het EMG kan worden onderzocht of er enkele functionerende motorische eenheden zijn in een klinisch paralytische spier. In feite voegt het EMG een extra

graad toe aan de bekende MRC-schaal. Men zou kunnen spreken van een graad 0,5, waarbij er geen zichtbare beweging is bij pogingen tot aanspanning, maar er toch enige functie is. De aanwezigheid van dergelijke motorische eenheden bewijst dan dat er "continuïteit" is van het centrale zenuwstelsel naar de spier, wat een neurotmesis uitsluit. Aangezien een neurotmesis zenuwchirurgie vergt kan een "graad 0,5" wezenlijk zijn, want men kan besluiten dat afwachten of er spontaan herstel optreedt gewettigd is.

Een tweede voordeel van het EMG is dat lokalisatie aanmerkelijk specifieker is dan het klinisch onderzoek. Klinisch is het bijvoorbeeld niet goed mogelijk om de functies van de mm. supraspinatus en deltoïdeus adequaat te onderscheiden. Met het EMG is dit probleemloos mogelijk.

De uitvoering van het naald-EMG volgt dezelfde principes als bij andere vraagstellingen. De basisprincipes zijn ruim bekend. Als eerste kijkt men naar het optreden van abnormale activiteit in rust ("spontane spiervezelactiviteit") bestaande uit fibrillatiepotentialen en/of positieve scherpe golven. indexscherpe golven Deze treden bij volwassenen 10-14 dagen na het letsel op, enigszins afhankelijk van de betreffende spier (proximaal eerder). In de tweede plaats kijkt men naar actiepotentialen op de bekende wijze: men beoordeelt het uiterlijk, waarbij duur, amplitude en het aantal fasen uitsluitsel geven over reïnnervatie, en wanneer dit heeft plaatsgevonden. Bij reïnnervatie kan men vaak onderscheid maken tussen reïnnervatie door axonen die nooit beschadigd zijn geweest en door uitgroeiende axonen: in het eerste geval begint de potentiaal met een normale amplitude gevolgd door extra fasen, terwijl een vers aangekomen axon alleen laaggevolteerde polyfasie oplevert.

Het aanspanningspatroon en de frequentie van vuren zeggen vervolgens iets over het beschikbare aantal motorische eenheden. Let vooral op het beeld van weinig actieve motorische eenheden met een hoge frequentie (bv 20 Hz): dat patroon bewijst dat er slechts enkele eenheden functioneren. Minder bekend is dat het de moeite loont kruisinnervatie te onderzoeken. Men vraagt dan de patiënt bewegingen te maken die niet bij de betreffende spieren horen, maar bij spieren die ook geïnnerveerd worden door de beschadigde zenuw. Bij een bovenste plexusletsel kan de m. biceps actief worden bij abductie- en soms zelfs extensiepogingen, en bij een hoog n. medianusletsel kunnen spieren reageren op pronatie, polsflexie, vingerflexie en duimabductie. Kruisinnervatie kan helpen verklaren waarom er minder herstel van functie is dan van anatomische continuïteit.

4.5 Enkele specifieke tips

4.5.1 Zekerheid van insertie

Is de spier waar de naald in zit de bedoelde spier? Zoals gezegd zijn atlassen hier belangrijk bij. De standaardmethode een spier te lokaliseren is te bezien waar deze waarschijnlijk zit, de spier aan te laten spannen en al palperend vast te stellen waar de spierbuik zit, en daar te prikken. Die methode faalt bij ernstige letsels als er een paralyse is. Toch is ook dan zekerheid van plaatsing nodig en die vergt dat men voor de meeste gebruikte spieren over regels beschikt die volledig op de anatomie gebaseerd zijn. Een voorbeeld volgt: de m. flex. carpi rad. is te vinden is op een derde van de afstand tussen elleboog-en polsplooi, en wel in het midden van het volaire aspect van de onderarm. De m. flex. dig. supf. ligt op dezelfde plaats, maar dieper, en wel de buik van dig III. Controle op de zekerheid van aanprikken is verstandig, te verkrijgen door patiënten te vragen belendende spieren aan te laten spannen. De mm. ext. carpi rad en brach.rad zijn bv. te onderscheiden door zowel lichte

elleboogsflexie als polsextensie te laten verrichten. Prik initieel nooit diep; dat vermindert de zekerheid van insertie. Gebruik hooguit lichte aanspanning bij verificatie van de spier: bij krachtige aanspanning worden er altijd meerdere spieren geactiveerd. Vraag een patiënt zo nodig om de beweging aan de gezonde kant te maken, zodat zeker is dat hij/zij de bedoeling begrijpt.

4.5.2 Mm. supra- en infraspinatus

Beide spieren worden geïnnerveerd door de n. suprascapularis. De m. infraspinatus is makkelijk te vinden op het blad van de scapula, vooropgesteld dat men op "periostale" diepte kijkt: ondiep prikken is hier zinloos, wegen de kans op aanprikken van de mm. trapezius of lat. dorsi. Bij het verzoek de arm te abduceren zullen patiënten vrijwel altijd de schouder stabiliseren met de m. trapezius. Wie zich dit niet realiseert, loopt het risico een zogenaamd normale "m. supraspinatus" te vinden, terwijl die in werkelijkheid misschien totaal gedenerveerd is. Prikken op periostaal niveau helpt maar is niet genoeg. Co-activatie van de m. trap. treedt zeker op als de pat. -in zittende houding- de arm optilt van de onderlaag, wat men dan ook moet voorkomen. Additioneel moet men het volgende doen. Men vraagt eerst de patiënt de onderarm in de schoot te leggen en die niet op te tillen. Dan vraagt men de patiënt de schouder naar beneden te duwen, om de m. trapezius tot zwijgen te brengen. Vervolgens vraagt men de patiënt de elleboog een klein beetje tegen de vinger van de onderzoeker te abduceren, terwijl de schouder naar beneden blijft staan. Op deze wijze wordt de m. supraspinatus geactiveerd, terwijl de m. trapezius zwijgt.

4.5.3 De m.biceps brachii

De biceps is een van de makkelijkst aan te prikken spieren, en toch ziet men soms een discrepantie tussen klinisch aanwezige flexie van de elleboog en een totaal ontbreken van continuïteit in de biceps. Patiënten spannen dan de extensoren van pols en vingers aanspannen, die ook over het elleboogsgewricht lopen en elleboogsflexie kunnen opwekken: het 'Steindler effect'. Patiënten realiseren zich meestal niet dat zij dat doen.

4.5.4 De flexoren in de onderarm

Het principe van zekerheid van insertie is hetzelfde als bij de m. supraspinatus: activeer de aangeprikte spier en zorg dat storende spieren zwijgen. Indien men een vingerflexor wil onderzoeken, vraagt men de patiënt een vuist te maken: dit gaat vanzelf gepaard met polsextensie, wat de polsflexoren tot zwijgen brengt. Indien men een polsflexor wil onderzoeken, moet men de patiënt vragen de pols te buigen met gestrekte vingers. Dit principe is uiteraard ook voor de extensoren van toepassing.

4.5.5 De scapula alata

De m. serratus anterior is moeilijk te onderzoeken. Indien er sprake is van een evidente scapula alata kan men de spier benaderen van de achterzijde waar men onder het schouderblad kan komen. In andere gevallen kan men vanuit de zijkant met de vingers in de intercostaalruimten de m. latissimus dorsi wat opzij duwen en de naald boven[1] een rib inbrengen, om een pneumothorax te voorkomen. Men dient de patiënt tevoren te instrueren geen grote bewegingen te maken.

Bovenstaande voorbeelden maken duidelijk dat men zich er altijd van moet vergewissen de bedoelde spier daadwerkelijk aangeprikt te hebben. Indien dit niet lukt, moet aangegeven worden dat de lokalisatie onzeker is, daar anders het onderzoek niet adequaat geïnterpreteerd kan worden.

4.6 Motorisch geleidingsonderzoek

Het motorisch geleidingsonderzoek heeft bij traumatische zenuwletsels voor- en nadelen. Naar de mening van de auteur heeft motorisch geleidingsonderzoek wel een functie bij lichte letsels, maar veroorzaakt het bij ernstiger letsels vooral verwarring. Bij lichte letsels weet men na het klinisch onderzoek al dat er sprake is van continuïteit en dat er geen paralysen zijn. Dan kan een geleidingsonderzoek afwijkingen tonen in CMAP-amplitude, -vorm en vormverandering over de zenuwsegmenten, zowel in absolute zin als in vergelijking met de gezonde zijde.

Bij een ernstig letsel zal de CMAP van de beschadigde zenuw een lage tot zeer lage amplitude hebben en de zenuw zal verminderd prikkelbaar zijn. De stimulussterkte wordt opgevoerd, en voor men het doorheeft wordt een belendende zenuw gestimuleerd: co-stimulatie. Als die zenuw normaal prikkelbaar is ontstaat spieractivatie. Dat is slechts een probleem als de spieractiviteit van de bij die zenuwen horende spieren ook door de elektroden geregistreerd wordt: costimulatie is slechts een probleem als er ook coregistratie is. Helaas treden costimulatie en coregistratie veel makkelijker op dan menigeen denkt.

Costimulatie treedt heel makkelijk op de volgende plaatsen op. [indexcostimulatie]

- Pols: nn. medianus en ulnaris
- Elleboog: nn. medianus en ulnaris (leg uw vinger eens op de n. med in de elleboog en palpeer de n. ulnaris in de sulcus: hoeveel afstand zit er tussen die plaatsen dwars door de arm heen?) Bovenarm, sulcus bicipitalis: nn. medianus en ulnaris
- Punt van Erb: hier stimuleert men vooral fascikels, zodat er een grote kans is op stimulatie van andere populaties neuronen dan distaal.
- Knieholte: nn. peronaeus en tibialis, vooral proximaal in de knieholte; aangezien dat toch al pijnlijk is wegens de diepte van de zenuw moet men daar niet zijn

De kans op coregistratie wisselt ook tussen plaatsen.

- De duimmuis bevat zowel spieren geïnnerveerd door de n. medianus (mm abductor policis brevis, flexor pollicis brevis -half-, en opponens pollicis) als spieren geïnnerveerd door de n. ulnaris (flexor pollicis brevis -half- en adductor pollicis), zodat het een kunstfout is te denken dat selectieve registratie met oppervlakte-elektroden hier mogelijk is. Waarschijnlijk wordt de activiteit van de m. interosseus I ook nog opgevangen, maar het is lastiger

[1] niet: aan de bovenkant van de rib.

dat met zekerheid aan te tonen. De naamgeving "abductor pollicis brevis" verdoezelt dit effect. De vorm van de CMAPs van de n. medianus en ulnaris over de duimmeuis verschilt, en daar kan men gebruik van maken. Wie een ernstig letsel van de n. medianus vermoedt en een motorisch geleidingsonderzoek wil doen, doet er goed aan eerst de CMAP van de n. ulnaris/duimmuis combinatie te registreren, wat met een normale sterkte moet lukken. Probeer pas dan de medianus/duimmuis combinatie uit: als de CMAP-vorm hetzelfde is als die welke zojuist verkregen is, is sprake van costimulatie/-registratie, zodat men harde schokken en een onterecht gunstige uitslag voorkomt.
- Elektroden boven de m. interosseus I pikken met gemak activiteit van de medianus/duimmuis spieren op.
- Elektroden op de voetrug vangen niet alleen de CMAP van de mm. extensor digitorum brevis en extensor hallucis brevis op, maar even makkelijk de activiteit van de mm. interossei en de andere door de n. tibialis geïnnerveerde voetspieren.
- Elektroden op de voetzool of de "grote-teenmuis" kunnen de activiteit van de spieren van de n. peronaeus op de voetrug opvangen.

Er zijn kortom nauwelijks veilige afleidplaatsen; de pinkmuis is een uitzondering: na stimulatie van de n. med ziet men daar slechts een kleine CMAP met een "omgekeerde" positief-negatieve golfvorm. De beste wapening tegen dergelijke foutenbronnen is gebruik te maken van een speciaal "coregistratieprogramma" met een verklikkerkanaal: behalve de beoogde activiteit, zoals bv een duimmuisregistratie bij een n. medianusonderzoek, worden elektroden bevestigd boven spieren van de zenuw die mogelijk per ongeluk zal worden meegestimuleerd; in dit voorbeeld de pinkmuis. Het is krachtig aan te bevelen deze programma's een tijd lang altijd te gebruiken: waarschijnlijk schrikt u hoe vaak er sprake was van costimulatie.

4.7 Sensibel geleidingsonderzoek

Het sensibel geleidingsonderzoek dient dezelfde doelen als het motorisch geleidingsonderzoek maar is veel minder onderhevig aan problemen van costimulatie en -registratie. Ook hier levert een vergelijk met de gezonde zijde bij lichtere letsels nuttige informatie op. Bij ernstige letsels ligt het zwaartepunt van het herstel meestal op de motoriek. Voor dagelijkse functionaliteit is de sensibiliteit van m.n. de vingers echter cruciaal, al was het maar wegens bescherming tegen verbrandingen e.d.

4.8 Therapie

De elektromyografist dient kennis te hebben van de therapie, omdat het EMG hier in belangrijke mate toe kan bijdragen. In oplopende volgorde van invasief handelen bestaan er de volgende mogelijkheden:

- Afwachten. Indien er sprake is van continuïteit naar alle spieren en spontaan herstel te verwachten is, er zeker geen indicatie tot operatief ingrijpen en is afwachten geoorloofd, mits er voldoende bewegingen zijn om de gewrichtsfuncties intact te houden. Men moet wel weten dat zenuwchirurgie een groter succes heeft als het eerder verricht wordt. Kort na een letsel kan de aanwezigheid van slechts enkele motorische eenheden hoopgevend zijn, maar als er in de loop van de tijd geen verdere reïnnervatie optreedt, kan het soms

beter zijn die eenheden op te geven en tot zenuwchirurgie over te gaan. Bij twijfel over het herstel is verwijzing naar een gespecialiseerde neurochirurg nuttig.

- Fysiotherapie. Uiteraard wordt herstel van zenuwen niet door fysiotherapie beïnvloed, maar het is wel van zeer groot belang dat de gewrichten soepel blijven in afwachting van herstel van gewilde bewegingen. Bovendien kan het belangrijk zijn om overbelastingsklachten (die gemakkelijk kunnen ontstaan bij met name uitval van schouderspieren) te voorkomen door het respectievelijk afleren van foutieve bewegingspatronen en het aanleren van bijvoorbeeld een goed scapulohumeraal ritme.
- Zenuwchirurgie. Er bestaan verschillende varianten. Bij een neurolyse wordt omringend bindweefsel verwijderd. Soms is hechting van de distale en de proximale stomp mogelijk, maar vaak is sprake van zenuwlittekenweefsel (een "neuroom"). Dat wordt geresecteerd en het defect tussen de stompen wordt overbrugd met een zenuw van elders in het lichaam (veelal de nervus suralis). De regenererende axonen moeten vervolgens twee naden passeren. Deze procedure levert vrijwel zeker kruisinnervatie op.

Deel II
Workshops

Hoofdstuk 5
Polygrafie bij tremoren en andere bewegingsstoornissen

A. Buijink, S. van der Salm, Hans Koelman, Fleur van Rootselaar

5.1 Inleiding

Bewegingsstoornissen zoals tremor en myoclonus zijn soms moeilijk te classificeren. Aanvullend klinisch neurofysiologisch onderzoek in de vorm van een tremorregistratie of wat meer geavanceerde meet- en analyse technieken zoals EEG-EMG back-averaging en coherentie-analyse, kunnen dan helpen. Het doel van de workshop is om enig inzicht te geven in de mogelijkheden en beperkingen van dit type onderzoek bij hyperkinetische bewegingsstoornissen. Allereerst wordt de patient met tremor besproken. In het tweede deel wordt ingegaan op de patiënt met myoclonieën[1].

5.2 Tremor

Tremor wordt gedefinieerd als ritmische, oscillerende, onwikkeleurige bewegingen (Deuschl et al. 1998). Het diagnostisch proces van een patiënt met tremor kan moeilijk zijn. Er is gerapporteerd dat 30 tot 50% van de essentiële tremor patiënten aanvankelijk een andere diagnose krijgt (Jain et al. 2006). Tremor kan zich manifesteren tijdens rust (rusttremor) of tijdens actie (actietremor), weer onder te verdelen in meerdere subtypen (tabel 5.1). Ook wordt tremor geclassificeerd op basis van frequentie, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen een laagfrequente tremor ($<$ 4 Hertz (Hz)), tremor met middelmatige frequentie (4-7 Hz) en hoogfrequente tremor ($>$ 7 Hz) (Deuschl et al. 1998). Deze indelingen worden gebruikt in het diagnostisch proces.

Dr A.W.G. Buijink, Drs S.M.A. van der Salm, Dr J.H.T.M. Koelman, Dr A.F. van Rootselaar
Afdeling Neurologie en Klinische Neurofysiologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam

[1] De inhoud van dit hoofdstuk is ontleend aan artikelen mede van de hand van de auteurs. Tremor: A.W.G. Buijink et al., How To Tackle Tremor - systematic review of the literature and diagnostic work-up. Frontiers in Neurology, 2012 Myoclonus: S.M.A. van der Salm, M.A.J. de Koning-Tijssen Myoclonus: een overzicht van symptoom tot therapie. Tijdschr Neurol Neurochir 2009;110:170-8 Bereitschaftspotentiaal: Van der Salm SM, Tijssen MA, Koelman JH, van Rootselaar AF. The bereitschaftspotential in jerky movement disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(12):1162-7.

Tabel 5.1 Typering tremor.

Type	Subtype	Voorkomen	Lichamelijk onderzoek
Rusttremor	Rust tremor	In ontspannen lichaamsdeel, volledig ondersteund tegen de zwaartekracht.	Onderarmen laten rusten op benen of armsteun, ellebogen geflecteerd, handpalmen half gesupineerd.
Actietremor	Houdingstremor	Tijdens vrijwillig positie aannemen tegen de zwaartekracht in.	Armen en vingers uitstrekken en/of armen geflecteerd voor de borst houden.
	Simpele actietremor	Tijdens bewegen (niet richting doel)	Bijvoorbeeld vinger tappen.
	Intentietremor	Tijdens visueel geleide beweging richting een doel, neemt toe naarmate eindpunt van de beweging nadert.	Bijvoorbeeld top-neusproef
	Taak-specifieke tremor	Tijdens een specifieke taak.	Specifieke taken, bijvoorbeeld schrijven.
	Isometrische tremor	Tijdens isometrische spiercontractie.	Bijvoorbeeld contractie tegen statisch voorwerp, vuist maken.
	Isometrische orthostatische tremor	Tijdens staan of staande fase van het lopen.	Staan, lopen.

5.2.1 Vastleggen van de aard en ernst van tremor

Naast standaard klinische evaluatie en video opname (eventueel aan de hand van een gestandaardiseerde schaal zoals de Tremor Rating Scale), kan het tekenen van de zogenaamde 'Archimedes spiraal' en het observeren van het handschrift van de patiënt helpen bij de diagnose en het vastleggen van de ernst van de aandoening. Essentiële tremor (ET) patiënten hebben meer tremor tijdens het tekenen van de spiraal dan patiënten met de ziekte van Parkinson (PD), die een kleinere spiraal tekenen (Knoebel and Bain 2009). Zie figuur 5.1 voor een aantal voorbeelden van spiralen getekend door tremor patiënten.

Figuur 5.1 Spiralen van (van links naar rechts) een gezond persoon, een patiënt met essentiële tremor, een patiënt met de ziekte van Parkinson en een patiënt met corticale tremor.

5.2.2 Tremorregistratie, polymyografie

EMG is een simpele en relatief goedkope techniek waarmee een neurologische diagnose kan worden ondersteund of bevestigd. Bij een tremorregistratie wordt de spieractiviteit van de betrokken ledematen geregistreerd met oppervlakte elektroden. Met behulp van een EEG apparaat kunnen meerdere spieren bipolair gemeten worden, waarna achteraf het signaal op verschillende manieren geanalyseerd kan worden. Het verdient aanbeveling om een video te maken tijdens de registratie. Bij tremor aan de armen wordt gemeten van de meest aange-

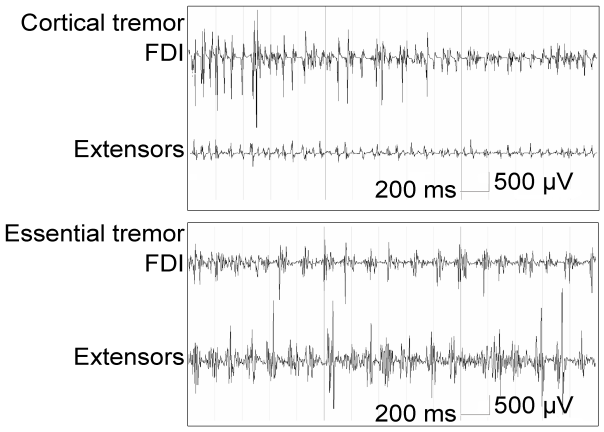
dane arm, bij een distale tremor bijvoorbeeld van de m. interosseus en pols extensoren en flexoren, bij een meer proximale tremor kan ook gemeten worden over m biceps, m triceps en m deltoideus. Bij meten van tremor aan een been kan gekozen worden voor voor m tibialis anterior, m gastrocnemius lateralis en een bovenbeensspier zoals de m vastus medialis. Aan de andere kant wordt afgeleid van de polsextensoren om de spieractiviteit tijdens tappen te kunnen meten. Fixeren van de draden kan bewegingsartefacten beperken. Tijdens de meting ligt de patient ontspannen op een bed en wordt gemeten tijdens rust, aanspannen van het aangedane ledemaat, en een houding of taak die de tremor uitlokt/verergert of juist vermindert (sensory trick). Vervolgens kan worden getest of er omstandigheden of acties zijn die de tremor beïnvloeden zoals tappen met de andere arm, een mentale taak (rekenen), en bij belasten. Een intentionele component kan nagegaan worden met de top-neusproef of terwijl de patiënt een bekertje water drinkt. Ook kan gemeten worden terwijl de onderzoeker even de kamer verlaat. Van actieve condities wordt tenminste 30 seconden artefactvrij signaal geregistreerd. Actieve condities worden afgewisseld met korte rustperiodes. Bij klachten tijdens staan, bijvoorbeeld bij verdenking orthostatische tremor, natuurlijk ook meten terwijl de patiënt staat, afgewisseld met passen maken op de plaats.

Off-line wordt gekeken naar de burstfrequentie, burstduur, ritmiciteit, aanspanningspatroon van agonisten en antogonisten en het effect van de verschillende taken op dit alles. Frequentiespectra helpen om de frequenties in de verschillende spieren per conditie goed te vergelijken. Een meer geavanceerde analyse techniek is coherentie-analyse waarbij gekeken wordt naar de overeenkomst in frequentie-inhoud van twee signalen in de tijd. Voor een betrouwbare coherentie analyse moet wat langer gemeten worden, bijvoorbeeld 3 minuten met een sample frequentie van 1024 Hz.

5.3 Kenmerken van aandoeningen met tremor

Essentiële tremor (ET) is, met een geschatte prevalentie van tussen de 0,4 en 0,9% in de algemene bevolking de meest voorkomende tremor. De prevalentie neemt toe met de leeftijd, tot een geschatte 22% in mensen boven de 95 jaar (Louis and Ferreira 2010). De tremor bij ET bestaat vooral uit een houdings- en vaak ook een duidelijke intentietremor van de armen en handen, maar kan ook voorkomen aan hoofd, stem en/of de benen (Elble 2000). ET is vaak alcoholgevoelig (Koller and Biary 1984), en komt vaak familiair voor (Deng et al., 2007). Meestal zoeken ET patiënten pas later medisch advies, vanwege de langzaam progressieve aard van de aandoening. Een tremorfrequentie boven de 6 Hz is suggestief voor ET, waarbij een range aangehouden wordt van 4 tot 12 Hz, zie figuur 5.2 voor een voorbeeld van het EMG bij ET (Burne and Boljevac 2002). Het aanspanningspatroon is ritmisch, er kan zowel synchroon of alternerend aanspannen van antagonistische spieren zijn. Er is geen invloed van belasting (verzwaren) op de tremorfrequentie.

Tremor bij de ziekte van Parkinson (PD) is meestal een rusttremor tussen de 4 en 9 Hz, ook wel omschreven als "geld-tel tremor". Typisch voor tremor bij PD is de zogenaamde "re-emerging tremor". Deze tremor is aanwezig tijdens rust, verdwijnend tijdens het inzetten van een beweging (bijvoorbeeld strekken), en komt terug wanneer de armen in dezelfde positie gehouden worden. Dit is ook goed te meten met EMG. Houdingstremor, met een hogere frequentie, kan ook voorkomen bij PD. Vaak zijn andere verschijnselen zoals rigiditeit en bradykinesie aanwezig. Het tandradfenomeen is niet specifiek voor PD, maar kan ook bij ET voorkomen (Louis 2011). Alcohol heeft geen effect op tremor bij PD (Bain 2011). Een tremorfrequentie onder de 5.5 Hz is suggestief voor PD, maar hogere frequenties komen ook



Figuur 5.2 Boven: EMG van de FDI en pols extensoren tijdens houding in corticale tremor: hoogfrequente busts korter dan 50 ms (13-18 Hz) en (onder): esssentiële tremor: ritmische bursts met een frequentie rond de 6 Hz en een burstduur > 50 ms (van Rootselaar et al. 2006, Buijink et al. 2012).

voor (Burne and Boljevac 2002). Het aanspanningspatroon is vaak alternerend. Er is geen invloed van verzwaren.

Versterkte fysiologische tremor is een hoog frequente tremor met een lage amplitude, die vooral tijdens houding tot uiting komt. Inspanning, cafeïne, stress, medicijnen en drugs kunnen de tremor doen toenemen. Intentietremor hoort niet bij versterkt fysiologische tremor (Deuschl et al. 1998). Vergeleken met ET, hebben patiënten met versterkt fysiologische tremor vaak een hoge frequentie (range 5-12 Hz) en korte burstduur (Milanov 2001). Er kan een synchroon aanspanningspatroon gemeten worden. Bij belasten kan een tweede tragere component ontstaan in het frequentiespectrum. De gedachte is dat naast een centrale oscillator ook een mechanische component meespeelt bij het onstaan van de tremor, deze wordt trager bij belasten.

Bij patiënten met dystonie komt ook vaak tremor voor, waarbij de dystonie (torticollis) niet altijd herkend wordt en de diagnose ET gesteld wordt. Meestal neemt dystone tremor toe in amplitude wanneer men beweegt in de tegengestelde richting van de dystone spiercontracties, en is er sprake van meer links-rechts asymmetrie dan bij ET (LeDoux 2012). Sommige patiënten hebben een "sensory trick", waarmee de tremor minder wordt (Masuhr et al. 2000). Er kunnen co-contracties van a- en antagonisten gemeten worden. De burstduur is vaak wat langer, meer dan 100 ms.

Orthostatische tremor is een hoog-frequente tremor (vaak boven de 13 Hz) in de benen die ontstaat tijdens staan en afwezig is tijdens rust. Bij isometrische contractie tijdens liggen wordt nogal eens een tremor gezien met een lagere frequentie en soms ook de tremor met de hoge frequentie. Patiënten hebben vaak een onstabiel gevoel tijdens staan, en dit onstabiele gevoel neemt af tijdens lopen of zitten. Deze tremor kan ook in de armen aanwezig zijn, bijvoorbeeld tijdens staan en leunen van de handen op een rugleuning van een stoel. Met behulp van een stethoscoop is de snelle frequentie van de tremor te horen op de beenspieren, dit wordt ook wel het "helicopter sign" genoemd (Gerschlager and Brown 2011). Bij orthostatische tremor wordt een hoog-frequentie tremor tussen de 13 en 18 Hz die ontstaat na een korte periode van staan (zie figuur 5.3). Bij leunen met de armen op een stoel kan ook tremor in de armen optreden. EMG tussen beide benen laat zeer sterke coherenties zien, tot wel 0.99 (vrijwel identiek signaal). Deze sterke coherenties tussen de ledematen worden zelden gevonden bij andere vormen van tremor (Lauk et al. 1999).

Tabel 5.2 Meest voorkomende tremor aandoeningen.

Diagnose	Tremor type(s)	Frequentie	Uitlokkende factoren/begeleidende symptomen
Versterkt fysiologisch	Houding	5–12 Hz	Toename na inspanning, caffeïne inname, stress, angst, bepaalde medicamenten.
Essentieel	Houding,Intentie, Rust	4–12 Hz	(Geïsoleerde) hoofdtremor, soms gestoorde koortdansersgang. Kan familiair voorkomen, kan alcoholresponsief zijn.
Ziekte van Parkinson	Rust, Houding, Intentie	4–9 Hz	Bradikinesie, rigiditeit, houdingsinstabiliteit.
Dystoon	Houding Intentie, Rust	4–10 Hz	'Geste antagonistique', dystone houding van andere lichaamsdelen.
Functioneel	Rust. Houding. Intentie	4–12 Hz	Entrainment, toename van tremor met gewicht, inconsitent over de tijd.
Medicatie/stoffen-geïnduceeerd	Houding Intentie Rust	3–12 Hz	Medicatie/drugsgebruik, blootstelling aan zware metalen. Daarbij symptomen metabole stoornissen.
Cerebellair	Intentie	2–5 Hz	Oogbewegingsstoornissen, dysmetrie, dyssynergie, romptitubatie
Taakspecifiek	Houding Intentie	4–8 Hz	Komt alleen voor tijdens specifieke taak (bijv. schrijven)
Holmes	Rust Houding Intentie	2–5 Hz	Aanwijzingen voor laesie in het centrale zenuwstelsel met bijbehorende neurologische symptomen
Corticaal	Houding Intentie	6–20 Hz	(Familie) anamnese met epilepsie. Tremor is schokkerig en eigenlijk geen tremor maar myoclonieën
Neuropathisch	Houding	4–12 Hz	Spierzwakte, afwezige reflexen, sensorische stoornissen.

Een functionele tremor heeft vaak atypische klinische kenmerken zoals een abrupt ontstaan. Fluctuatie in de tremor tijdens onderzoek, een toename bij aandacht en een afname bij afleiding, en verschuiven van de tremor naar de frequentie van bijvoorbeeld tappen met de andere hand (entrainment) zijn alle suggestief voor functionele tremor (Edwards and Schrag 2011). Functionele tremor kan zich in elke houding voordoen, iets wat niet typisch is voor een organische tremor. Bij functionele tremor wordt een toename in amplitude gezien na verzwaren van de armen. Ook de frequentie van functionele tremor fluctueert soms gedurende het onderzoek, dit wordt niet gezien bij organische tremoren (Schwingenschuh et al. 2011). Ook kan co-activatie van spieren gezien worden.

Tremor kan ook gezien worden in het kader van of bij andere aandoeningen, bijvoorbeeld neuropathische tremor, tremor bij fragile X-associated tremor/ataxia, en cerebellaire tremor waarbij een meest alternerende intentietremor van 5 tot 8 Hz gepaard gaat oogbewegingsstoornissen en dysmetrie (Degardin et al. 2012). Ziektes waarbij cerebellaire tremor voorkomt zijn o.a. Friedreichse ataxie, spinocerebellaire ataxie syndromen, cerebellaire infarcten, multiple sclerose en Langerhans cel histiocytose (Perlman 2011, Shneyder et al. 2011, Wnorowski et al. 2008). In patiënten met cerebellaire tremor kan de tremor heviger worden na alcohol inname, in tegenstelling tot bij ET.

Een Holmes (rubrale) tremor wordt gekenmerkt door een zeer lage frequentie (< 4.5 Hz), vooral in de proximale spieren, waarbij de bursts een duur van meer dan 100 ms hebben en alternerend optreden. Deze tremor zou veroorzaakt worden door een lesie in dopaminerge nigrostriatale of cerebello-thalame verbindingen, waarbij een delay van 4 weken tot wel 2 jaar is beschreven (Deuschl et al. 1998, Seidel et al. 2009).

Figuur 5.3 EMG van een patiënt met orthostatische tremor van de pols flexoren, pols extensoren, m. tibialis anterior en m. gastrocnemius. Staand gemeten, met armen leunend tegen de muur. Het EMG laat een typische frequentie van 14 Hz zien.

Soms is er geen sprake van tremor maar van fijnslagige irregulaire myoclonieën zoals bij familiaire corticale tremor met epilepsie (FCMTE). EMG bij corticale tremor is belangrijk om te bevestigen dat het niet om een tremor gaat, maar in feite om een hoog-frequente myoclonus. Korte, irregulaire spierbursts worden hierbij gezien met een burstduur vaak onder de 50 milliseconden (van Rootselaar et al. 2005). Coherentie-analyse kan aantonen dat het EEG signaal voorloopt op het EMGsignaal (corticale drive). Daarnaast kunnen andere aanwijzingen voor corticale overprikkelbaarheid gevonden worden, zoals een reuzenpotentiaal (giant SSEP) en een C-reflex.

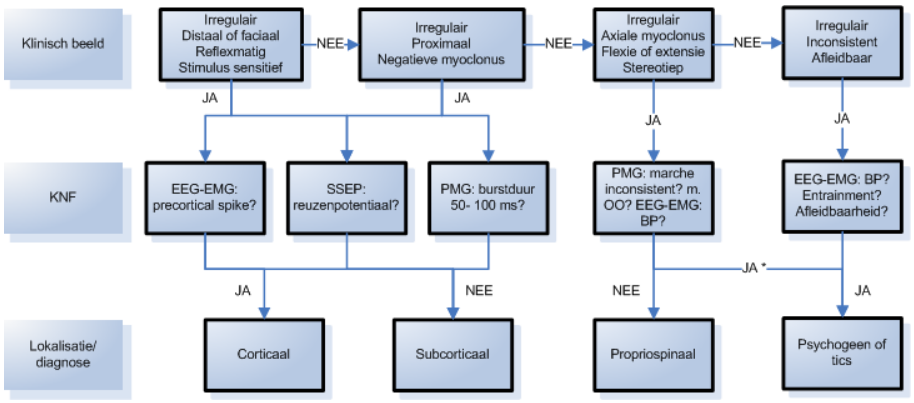
5.4 Myoclonus

Myoclonus is een kortdurende schokbeweging (zogenoemde "positieve" myoclonus), maar kan juist ook verlies van tonus betreffen ("negatieve" myoclonus of "asterixis"). indexmyoclonus De verdeling van myoclonieën, de conditie waarin de myoclonus ontstaat en de mate van ritmiciteit bieden tezamen de belangrijkste klinische aanwijzingen voor de diagnose. Myoclonieën kunnen focaal of segmentaal optreden, maar zijn meestal multifocaal en gegeneraliseerd.

Klinisch-neurofysiologische diagnostische kunnen helpen in de diagnostiek en kan zo richting geven aan aanvullend laboratoriumonderzoek en beeldvorming (Figuur 1; Shibasaki, 2006). Naast polymyografie kan EEG-EMG onderzoek gebeuren waarbij de frequentie van de bewegingsstoornis het type analyse bepaald (hoogfrequent, tremorachtig: coherentie-analyse; laagfrequent: backaveraging en spierrekruteringspatroon). Daarnaast kan ander onderzoek zoals EEG, SSEP en C-reflex meer duidelijkheid verschaffen in de origine van de schokbewegingen.

5.5 Hoogfrequente schokjes, coherentie analyse

Het kan klinisch moeilijk zijn het onderscheid tussen tremor en myoclonus te maken. Vooral als het schokjes met een kleine amplitude betreft, zoals bij polyminimyoclonus of distale corticale myoclonieën, kan polymyografie helpen het onderscheid te maken. Met behulp van polymyografie, met oppervlakte EMG van meerdere spieren, wordt bekeken of de onwillekeurige beweging ritmisch of niet-ritmisch is, ter differentiatie met tremor. Daarnaast wordt



Figuur 5.4 Stroomdiagram geeft relevant klinisch neurofysiologisch (KNF) onderzoek weer per klinische uitingsvorm van myoclonus. EEG- EMG= elektro-encefalogram gecombineerd met oppervlakte elektromyografie; PMG = polymyografie; SSEP= somatosensore evoked potential. Ad JA *: Indien er sprake is van een inconsistente marche, aanspanning van de m. Orbicularis oculi (OO) of een Bereitschaftspotentiaal (BP) voorafgaand aan de schokken van de romp, dan pleit dit voor een psychogene (functionele) origine of tic.

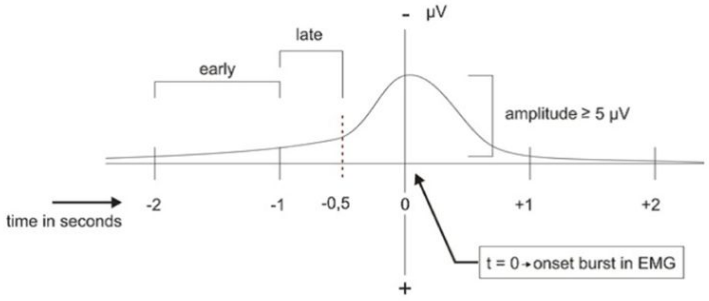
de duur van de spieraanspanning gemeten. Een burstduur korter dan 50 ms wordt vrijwel uitsluitend gezien bij epileptische (corticale) myoclonieën. Een duur van 150 ms suggereert een niet-epileptische (subcorticale) origine van de myoclonus. Indien de duur langer is dan 150 ms, speelt er vaak een andere bewegingsstoornis mee, zoals dystonie. Aanwijzingen voor functionele bewegingsstoornissen zijn inconsistenties tijdens het onderzoek en beinvloedbaarheid (Edwards et al., 2012, Fahn et al., 1988). Wanneer bij coherentie-analyse blijkt dat het EEG signaal voorloopt op het EMG signaal, pleit dit voor een corticale origine van de myoclonus.

Coherentie-analyse is een methode om te onderzoeken of er een corticale genese van een hoogfrequente tremor of myoclonus is (> 1 Hz). Met een gelijktijdige EEG/EMG registratie wordt gekeken of er een correlatie is in een frequentiespectrum (= spectraalanalyse) van een corticaal- en een spiersignaal. Corticomusculaire coherentie is een maat die de relatie tussen corticale activiteit (gemeten met EEG) en de spieractiviteit weergeeft (gemeten met EMG). Coherentie beschrijft een temporele relatie tussen twee verschillende gebieden van het zenuwstelsel en representeert een functionele koppeling tussen deze gebieden. Coherentiewaarden variëren van 0 tot 1, waarbij 1 maximale coherentie weergeeft (een perfecte lineaire relatie tussen de signalen), en 0 afwezigheid van een relatie tussen twee signalen weergeeft. Het faseverschil geeft een temporele relatie tussen de twee signalen weer.

5.6 Laagfrequente schokken, back-averaging en patroon spierrekrutering

Differentiatie tussen enerzijds myoclonus en anderzijds tics en psychogene bewegingsstoornissen kan lastig zijn (Van der Salm et al., 2010). De spierschokken in myoclonus zijn onwillekeurig. Tics kunnen door de patiënt worden beïnvloed; de patiënt voelt ze meestal aankomen en kan ze kortdurend onderdrukken waarna een opleving ('rebound') in ticfrequentie optreedt.

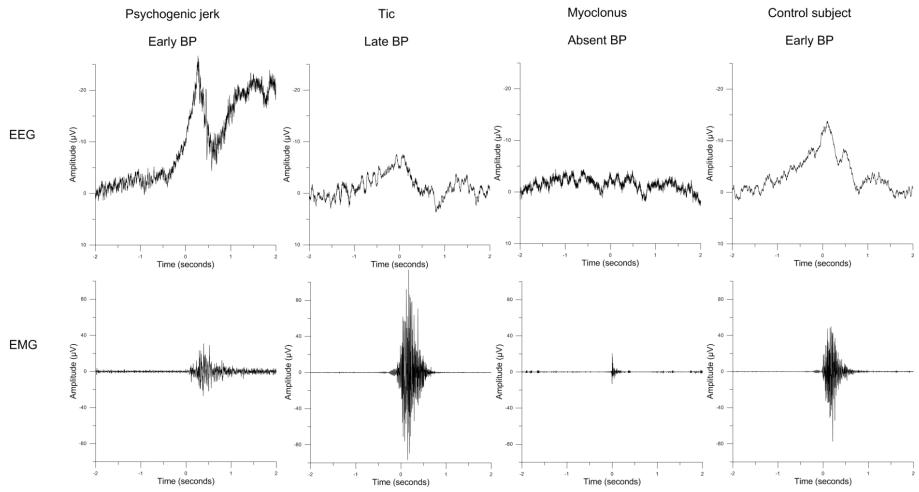
Het routine-EEG-onderzoek is niet altijd afdoende om de aard van de schokken vast te stellen. Hiervoor is middeling van de EEG-activiteit voorafgaand aan de schokken nodig: zogeheten EEG-EMG-'back-averaging'. Dit maakt het mogelijk om de aanwezigheid, lokalisatie en karakteristieken van corticale activiteit op een vast tijdstip ('time-locked') voorafgaand aan de schok te beoordelen. Bij corticale myoclonieen wordt dan een scherpe golf gezien in de hersenschors contralateraal aan de schok. Bij schokken in de bovenste extremiteiten gaat deze scherpe golf 15 tot 25 ms vooraf aan de myoclonus en in de benen is dit ongeveer 40 ms. Bij verdenking op een functionele origine van de schokken kan met back-averaging gekeken worden naar een zogenaamde Bereitschaftspotential, een negatieve deflectie, maximaal over de centroparietale gebieden, van wel 2 seconden voorafgaande aan de beweging (figuur 5.5). Bij tics kan ook een negatieve deflectie gezien worden, deze heeft meestal een kortere duur (figuur 5.6).



Figuur 5.5 Criteria voor de Bereitschaftspotentiaal (BP). De vroege BP is een negatieve potentiaal die 2 tot 1 sec voor de onset van de burst (T=0)optreedt, een late BP treedt tussen 1 en 0,5 sec voor de burst op. De amplitude van de BP dient minimaal 5 µV te zijn (uit: van der Salm, JNNP, april 2012).

In een recente studie hebben wij de diagnostische waarde van de bereitschaftspotentiaal (BP) onderzocht (Van der Salm et al. 2012). Een case series van 48 patiënten met psychogene schokken, Gilles de la Tourette (GTS) of myoclonus werd onderzocht. We maten de BP voorafgaand aan de spontane schokbeweging en een vrijwillige extensie van de pols taak. Daarnaast werden de verschillende schokbewegingen nagebootst door 25 gezonde proefpersonen. De meerderheid (86%) van de patiënten met psychogene schokken had een vroege BP voorafgaand aan hun spontane schokbewegingen (mediaan begin 1195 ms). Interessant is dat in meer dan de helft van de patiënten met psychogene schokken de BP afwezig was voorafgaand aan de taak van vrijwillige extensie van de pols. De afwezigheid van een BP vóór willekeurige pols extensie had een hoge specificiteit (0,98) en positieve likelihood ratio van 25 voor de diagnose psychogene schokken. In GTS, werd een BP voorafgaande motorische tics aangetoond in een minderheid van de gevallen (43%). De BP voorafgaand aan tics had een kortere duur (mediaan begin 915 ms, "late BP) in vergelijking met patiënten met psychogene schokken. Daarentegen had geen van de patiënten met de klinische diagnose myoclonus een BP vóór hun myoclonieën. Bovendien werden de schokkerige bewegingen nagebootst door 25 gezonde proefpersonen, bij wie we een BP voorafgaande alle bewegingen in alle gevallen gevonden. Concluderend blijkt het dat de BP kan helpen bij de differentiatie van verschillende schokbewegingen. Patiënten met psychogene schokken hebben significant vaker een BP vóór de schokken en met een significant eerder optreden vergeleken met GTS patiënten. Een nieuwe bevinding van onze studie is het ontbreken van een BP vóór doelbe-

wuste verplaatsingen in patiënten met psychogene schokken. Replicatie in een prospectief cohort zal moet volgen om de diagnostische waarde van de BP definitief vast te stellen.

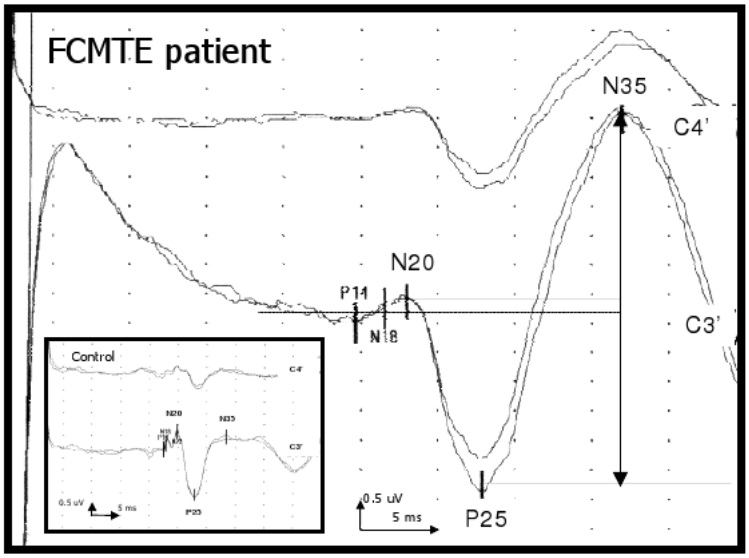


Figuur 5.6 Gemiddelde van EEG (Cz) en EMG (van de vroegst betrokken spier) van diverse patiënten en een controle patiënt met spontane schokken en geïntendeerde polsextensie. Let op de vroege BP in de psychogene patiënt en de gezonde controle patiënt en de late BP in de patiënt met Tourette. In de patiënt met myoclonus is geen BP aanwezig. (uit: van der Salm, JNNP, april 2012).

5.7 Spierrekrutering

Daarnaast kan gekeken worden naar het spierrekruteringspatroon. Propriospinal myoclonus (PSM) is een zeldzame aandoening met aritmische schokken van de romp, heupen en knieën. Typerend voor propriospinale myoclonus (patiënten met buikschokken) is de spierrekrutering die zowel naar rostraal als caudaal gelijktijdig verloopt ('marche'). Door voortgeleiding via de propriospinale banen zijn de relatieve latentietijden tussen de spieren lang en ook dit is kenmerkend voor propriospinale myoclonus. Deze marche sluit een functionele origine echter niet uit. In een retrospectieve serie van 35 patiënten met buikschokken vertoonde 34 patiënten kenmerken die wijzen op een psychogene oorsprong van de axiale schokken. (Van der Salm et al. 2010) Diagnose van psychogene axiale schokken was gebaseerd op klinische aanwijzingen zonder extra onderzoek (n = 8), inconsistente aanspanning tijdens polymyografie (n = 15), regelmatige oogknipperen voorafgaand aan de schokken hetgeen niet past bij een spinale generator (n = 2), of de aanwezigheid van een Bereitschaftspotential (BP) (n = 9). Bovendien werden verschillende tic kenmerken vermeld in de anamnese, waardoor er klinische overlap van psychogene axiale schokken met adult-onset tics lijkt te bestaan.

Somatosensory evoked potential metingen (SSEP) en C-reflex Patiënten met corticale myoclone tremor en corticale myoclonieen kunnen een zogenaamd 'reuzenpotentiaal' hebben bij SSEP onderzoek. Zeker in combinatie met epilepsie, is dit een teken van corticale hyperexcitabiliteit. De N20-component is meestal normaal wat betreft latentie en amplitude, echter de P25/P30- en de N35-piek tonen een hoge amplitude (Figuur 5.4).



Figuur 5.7 Bij stimulatie van de n. medianus rechts en registratie over de rechter (C4'A1) en linker (C3'A1) sensomotorische schors wordt links na de normale N20 een vergrote N35 gezien.

5.8 C-reflex

Een C-reflex kan afgeleid worden bij corticale myoclonieën en is waarschijnlijk een teken van hyperexcitabiliteit van de sensomotore cortex. De aanwezigheid van een C-reflex in rust past bij een corticale reflex myoclonus. Bij gezonde personen is in rust geen C-reflex af te leiden. De C-reflex kan worden geregistreerd na perifere stimulatie van de n. Medianus. Er wordt dan een directe motore respons van de m. abductor pollicis brevis afgeleid (M) met een latentie van ongeveer 4 ms. Na de M volgt soms een laaggevolteerde spinale respons: de H-reflex (latentie ongeveer 30 ms). Hierna volgt een respons met een lange latentie: de C-reflex, met ipsilateraal een latentie van ongeveer 40 ms en contralateraal ongeveer 10 ms later dan ipsilateraal. De C-reflex kan ook afgeleid worden van de m. extensor carpi radialis en de m. flexor carpi radialis.

Referenties

1. Deuschl G, Bain P, and Brin M. 1998. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord. 13 Suppl 3: 2-23.
2. Jain S, Lo SE, and Louis ED. 2006. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? Arch. Neurol. 63 (8): 1100-1104.
3. Knoebel M., and Bain P. G. (2009). Spirography in essential tremor and parkinsonism.
4. Louis ED, and Ferreira JJ. 2010. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. Mov Disord. 25 (5): 534-541.
5. Elble RJ. 2000. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. Neurology 54 (11 Suppl 4): S2-S6.
6. Koller WC, and Biary N. 1984. Effect of alcohol on tremors: comparison with propranolol. Neurology 34 (2): 221-222.
7. Deng H, Le W, and Jankovic J. 2007. Genetics of essential tremor. Brain 130 (Pt 6): 1456-1464.
8. Burne JAH, and Boljevac D. 2002. The contribution of tremor studies to diagnosis of Parkinsonian and essential tremor: A statistical evaluation. Journal of Clinical Neuroscience 9: 237-242.
9. Van Rootselaar AF, Maurits NM, Koelman JHTM, vanderHoeven JH, Bour LJ, Leenders KL, Brown P and Tijssen MAJ. 2006. Coherence analysis differentiates between cortical myoclonic tremor and essential tremor. Mov. Disord. 21, 215–222.
10. Buijink AWG, Contarino MF, Koelman JHTM, Speelman JD, van Rootselaar AF. 2012. How to tackle tremor - systematic review of the literature and diagnostic work-up. Frontiers in neurology. 3:146.
11. Louis ED. 2011. Essential tremor. Handb. Clin. Neurol. 100: 433-448.
12. Bain PG. 2011. Task-specific tremor. Handb. Clin. Neurol. 100: 711-718.
13. Milanov I. 2001. Electromyographic differentiation of tremors. Clinical Neurophysiology 112: 1626-1632.
14. LeDoux MS. 2012. Dystonia: phenomenology. Parkinsonism. Relat Disord. 18 Suppl 1: S162-S164.
15. Masuhr F, Wissel J, Muller J, Scholz U, and Poewe W. 2000. Quantification of sensory trick impact on tremor amplitude and frequency in 60 patients with head tremor. Mov Disord. 15 (5): 960-964.
16. Gerschlager W, and Brown P. 2011. Orthostatic tremor - a review. Handbook of Clinical Neurology 100: 457-462. Lauk M, Koster B, Timmer J, Guschlbauer B, Deuschl G, and Lucking CH. 1999. Side-to-side correlation of muscle activity in physiological and pathological human tremors. Clinical Neurophysiology 110: 1774-1783.
17. Edwards MJ, and Schrag A. 2011. Hyperkinetic psychogenic movement disorders. Handb. Clin. Neurol. 100: 719-729. Schwingenschuh P, Katschnig P, Seiler S, Saifee TA, Aguirregomozcorta M, Cordivari C, Schmidt R, Rothwell JC, Bhatia KP, and Edwards MJ. 2011. Moving toward "laboratory-supported"criteria for psychogenic tremor. Mov Disord. 26 (14): 2509-2515.
18. Degardin A, Dobbelaere D, Vuillaume I, Defoort-Dhellemmes S, Hurtevent J-F, Sablonniere B, Destee A, Defebvre L, and Devos D. 2012. Spinocerebellar ataxia: A rational approach to aetiological diagnosis. Cerebellum 11: 289-299.
19. Perlman SL. 2011. Spinocerebellar degenerations. Handb. Clin. Neurol. 100: 113-140.
20. Shneyder N, Harris MK, and Minagar A. 2011. Movement disorders in patients with multiple sclerosis. Handb. Clin. Neurol. 100: 307-314.
21. Wnorowski M, Prosch H, Prayer D, Janssen G, Gadner H, and Grois N. 2008. Pattern and course of neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. The Journal of pediatrics 153: 127-132.
22. Seidel S, Kasprian G, Leutmezer F, Prayer D, and Auff E. 2009. Disruption of nigrostriatal and cerebellothalamic pathways in dopamine responsive Holmes' tremor. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 80 (8): 921-923.
23. van Rootselaar AF, van Schaik IN, van den Maagdenberg AM, Koelman JH, Callenbach PM, and Tijssen MA. 2005. Familial cortical myoclonic tremor with epilepsy: a single syndromic classification for a group of pedigrees bearing common features. Mov Disord. 20 (6): 665-673.
24. Shibasaki, H. Neurophysiological classification of myoclonus. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology 2006;36,267-9.
25. Edwards MJ, Bhatia KP. Functional (psychogenic) movement disorders: merging mind and brain. Lancet Neurol. 2012;11:250-60
26. Fahn S, Williams D. Psychogenic dystonia. Adv Neurol 1988;50:431–55.
27. Shibasaki H, & Hallett M. What is the Bereitschaftspotential? Clinical neurophysiology 2006;117,2341-56.
28. Van der Salm SM, Koelman JH, Henneke S et al. Axial jerks: a clinical spectrum ranging from propriospinal to psychogenic myoclonus. J Neurol. 2010;257:1349-55.
29. Van der Salm SM, Tijssen MA, Koelman JH, van Rootselaar AF. The bereitschaftspotential in jerky movement disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(12):1162-7.

Hoofdstuk 6
Zenuwechografie

Leo Visser, Geert Brekelmans en H. Goedee

6.1 Inleiding

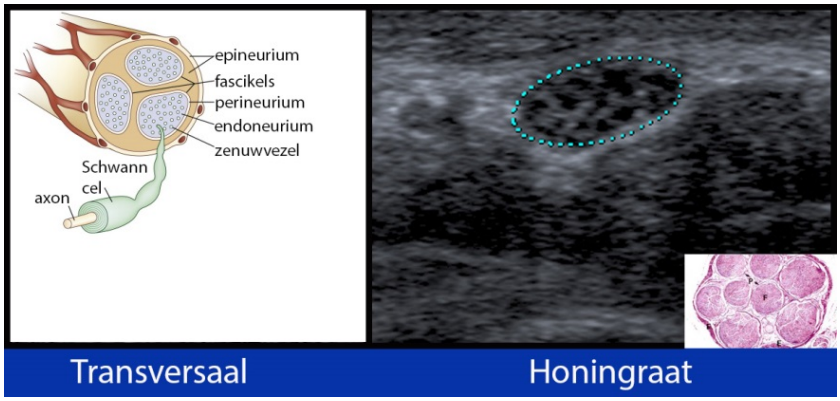
Zenuwechografie wordt de laatste jaren in toenemende mate gebruikt om aandoeningen van het perifere zenuwstelsel met behulp van ultrageluid te onderzoeken (1). Door de technische vooruitgang is deze onderzoekstechniek aanzienlijk verbeterd. Door het gebruik van echokoppen met hoge insonantie frequenties, meer geavanceerde scantechnieken en software voor signaalanalyse is de resolutie van het echobeeld van kleine oppervlakkige structuren, zoals perifere zenuwen, sterk verbeterd. Traditioneel wordt de functie van een perifere zenuw onderzocht, door middel van gedegen klinisch - en meestal ook elektrofysiologisch onderzoek. Het elektrofysiologisch onderzoek, wordt soms beperkt door vet of oedeem en sommige patiënten verdragen dit onderzoek slecht. Door het echografisch onderzoek (met aandacht voor de morfologie van de zenuwen en de structuren daar omheen) te combineren met elektrofysiologisch onderzoek, verbetert de diagnostiek(2) en kan het bijdragend zijn aan het inzicht in de pathofysiologische achtergrond van bepaalde mono- of polyneuropathieën. Een andere mogelijkheid om zenuwen af te beelden is MRI onderzoek. Echografie heeft ten opzichte van MRI als voordeel, dat het aspect van zenuwen snel en over een groot gebied beoordeeld kan worden. Daarnaast is het uiterst patiënt vriendelijk, goedkoop, breed beschikbaar en geeft het een beoordeling over het weefsel in statische en dynamische fase. Zenuwechografie is echter wel sterk afhankelijk van de vaardigheid van de onderzoeker, waarbij goede kennis van de anatomie onontbeerlijk is.

6.2 Echotextuur

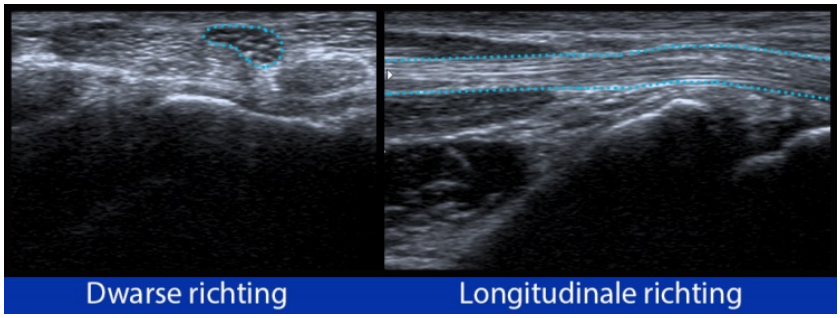
De echostructuur van normale zenuwen werd voor het eerst beschreven in de jaren 80 door Fornage (3). Bij zenuwechografie zijn op transversale coupes de zenuwen zichtbaar als ovale structuren met intern een honingraat patroon, zoals in Figuur 6.1 en 6.2(3).

Op longitudinale coupes zijn ze te zien als buisvormige structuren, met intern een gelamelleerd patroon, zoals in Figuur 6.2 (3). Het is belangrijk zenuwen van pezen te onderscheiden. Pezen hebben een fijnere structuur, zijn vaak meer hyperechogeen wat verandert onder beweging van de betreffende pezen of van de transducer. Het is mogelijk om nagenoeg alle

Dr L.H. Visser, Dr G.J.F. Brekelmans, Drs H.S.Goedee
St. Elisabeth ziekenhuis, Tilburg and UMC Utrecht(HG)



Figuur 6.1 Voorbeeld van een transversaal echobeeld van een zenuw. Conform histologische preparaat, is een honingraat structuur te zien.



Figuur 6.2 Echobeeld van n. medianus thv carpale tunnel in dwarse (links) en lengte richting (rechts).

zenuwen in beeld te brengen, ook kleine zenuwen zoals bijvoorbeeld de nervus radialis superficialis en de peroneus (fibularis) superficialis (4). De plexus brachialis kan ook voor een belangrijk deel echografisch in beeld worden gebracht (5, 6).

Tabel 6.1 Indicaties voor echografie.

Mononeuropathieën	Compressie neuropathieën
Polyneuropathieën	Erfelijk en verworven
Traumatische veranderingen	Direct traumatisch of postoperatief
Tumoren	Schwannoom, neurofibroom, ganglion, cyste
hulpmiddel bij interventies	Lokale anesthesie, corticosteroï}d injectie

Zenuwen zijn over een lang traject in de armen beter te visualiseren, dan in de benen. Er zijn 5 belangrijke pathologische veranderingen die middels zenuwechografie beoordeeld kunnen worden: 1. zenuwverdikking; 2. toename van grootte van de fascikels; 3. dikte van het epineurium; 4. veranderingen in echodensiteit en aanwezigheid van toegenomen doorbloeding, hetgeen wij "hypervascularisatie" zullen noemen. Daarnaast is echografie geschikt om structurele afwijkingen aan te tonen (anatomische variant, cyste, hematoom, tumor, synovitis) (7, 8). Voor het meten van de zenuwverdikking wordt gebruik gemaakt van verschillende software analyses: "ellipse" en "continuous trace boundary". Hierbij wordt op de

transversale afbeeldingen de oppervlakte van de zenuw gemeten binnen de hyperechogene rand. De vascularisatie van zenuwen kan goed beoordeeld worden met behulp van kleuren of power Doppler echografie. De indicaties voor het gebruik van zenuwechografie staan in Tabel 6.1.

In Tabel 6.2 staat een overzicht van aandoeningen, die gepaard kunnen gaan met zenuwverdikking. Hieronder worden de echografische bevindingen bij een aantal neuropathieën beschreven.

Tabel 6.2 Neuropathieën die kunnen leiden tot verdikking van de zenuw(en).

Drukneuropathie	
Erfelijke neuropathieën	
	Erfelijke drukneuropathie
	Hereditaire motorische en sensorische neuropathieën
	Neuropathie bij de ziekte van Refsum
	Neuropathie bij familiale amyloidose
Inflammatoire neuropathieën	
	Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie
	Multifocale inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie
	Multifocale motore neuropathie
Gelokaliseerde hypertrofische neuropathie	
Neuropathie bij lepra	
Verworven amyloid neuropathie	
Neuropathie bij sarcoidose	
Neuropathie bij acromegalie	
Neuropathie bij neurofibromatose	
Perifere zenuw tumoren	

6.3 Mononeuropathieën

6.3.1 Carpale tunnelsyndroom

Het carpale tunnelsyndroom (CTS) is echografisch gezien de meest frequent bestudeerde mononeuropathie. Buchberger beschreef als eerste dat er een toename kan worden gezien van de transversale oppervlakte van de nervus medianus, vóór de ingang van de carpale tunnel (9). Deze bevinding is door verscheidene andere onderzoekers bevestigd, maar veel van deze studies hebben methodologische tekortkomingen (10). Een van onze studies liet zien, dat de diagnostische waarde van echografie vergelijkbaar is met de geleidingsstudies (11). Daarnaast is, bij ongeveer 40-50% van de patiënten met typische CTS klachten en een negatief zenuwgeleidingsonderzoek, de zenuwechografie van de n. medianus ter hoogte van de pols wel afwijkend (11). Deze studie gaf tevens aan dat de combinatie van beide onderzoeken de sensitiviteit en specificiteit niet verhoogd (11). Een oppervlakte van de n. medianus ter hoogte van carpale tunnel van ≥ 11 mm^2, wordt in het algemeen als afwijkend beschouwd (11). In de literatuur is discussie ontstaan of het meten van de ratio (n.medianus ter hoogte van de carpale tunnel ingang / oppervlakte n. medianus bij 1/3 van de onderarm),

een betere maat is om de diagnose CTS te stellen (12, 13). Inmiddels is er door de AANEM een evidence based richtlijn t.a.v. de diagnostische waarde van echografie bij de diagnose CTS uitgegeven, waarbij geconcludeerd wordt dat echografie een betrouwbaar diagnostisch instrument is voor het vaststellen van deze diagnose (niveau A) (14).

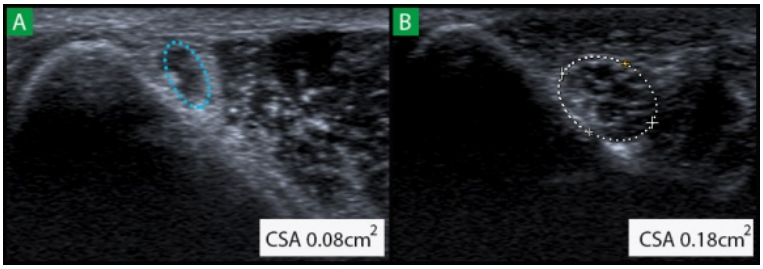
Daarnaast zijn er een aantal oorzaken voor compressie van de n. medianus bekend. Congenitale afwijkingen, zoals een aberrante flexor spier van de wijsvinger, een persisterende a. medianus of een n. medianus bifidus kunnen de ruimte in de carpale tunnel verkleinen (7, 8). Verworven stoornissen zijn: tenosynovitis van de flexor pezen (bij 20% van de patiënten), ganglion, lipoom, vasculaire tumoren en amyloidose. Het kan nuttig zijn de diameter van de n. medianus in de onderarm te meten (12, 13). Bij patiënten met CTS klachten en een verdikte n. medianus in de onderarm, dient men onder andere aan een hereditaire polyneuropathie te denken.

6.4 Hoge resolutie echografie na CTS operatie

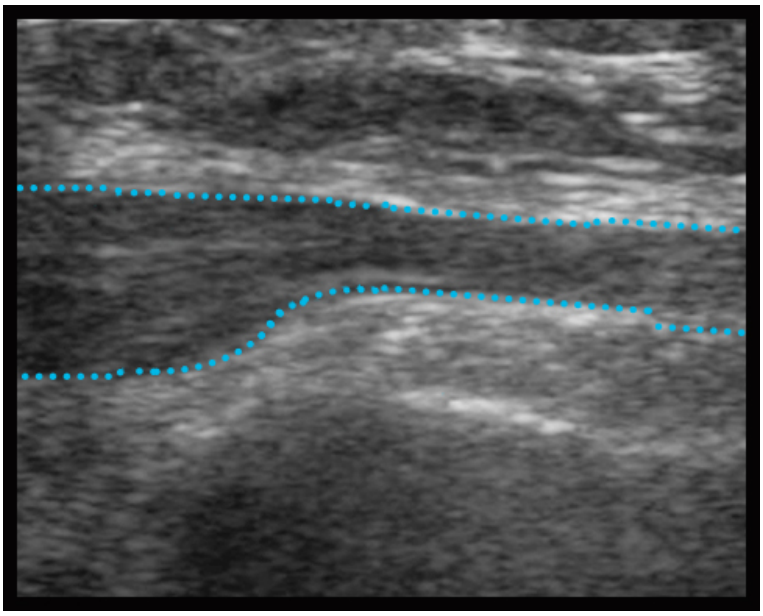
Wat gebeurt er met de zenuwdikte na een CTS operatie? Uit een vervolg studie van 79 patiënten met CTS bleek dat de dikte van de n. medianus ter hoogte van de proximale carpale tunnel duidelijk afnam. De dikte nam af van gemiddeld 14 mm^2 (IQR 12-16 mm^2) naar 11.5 mm^2 (IQR 11-13.5 mm^2) ($p< 0.0001$), terwijl dit niet gebeurde als er geen operatie plaatsvond (11). Vijftien procent van de patiënten hielden na een operatie veel klachten, ondanks het feit dat de dikte van de n. medianus bij 60% van deze patiënten duidelijk afnam (11). Waarschijnlijk spelen bij deze patiënten groep andere klachten, zoals persisteren van spierpijn, gewrichtspijn en littekenpijn een rol. Het lijkt in ieder geval niet nuttig om dergelijke patiënten opnieuw aan operatie bloot te stellen. Verdere onderzoeksvragen, zoals bijvoorbeeld: "Is het ligamentum transversum volledig gekliefd?", dienen bij deze patiëntengroep beantwoord te worden.

6.5 Ulnaropathie ter hoogte van de elleboog

Het elektrofysiologisch onderzoek bij patiënten met een ulnaropathie ter hoogte van de elleboog is nogal eens fout-negatief (soms tot 30%). Daarbij komt dat de meest gevonden afwijking, een motorische geleidingsvertraging over de elleboog, door accumulatie van meetfouten een weinig betrouwbare bevinding is. De differentiële diagnose omvat met name een ulnaropathie ter hoogte van het kanaal van Guyon, een laesie van de onderste plexus brachialis en een C8 radiculopathie. Een additionele test voor het vaststellen van een ulnaropathie ter hoogte van de elleboog is daarom belangrijk. Uit eigen onderzoek bleek echografie, door het aantonen van verdikking van de nervus ulnaris, een accurate aanvullende test te zijn naast het elektrofysiologisch onderzoek bij patiënten met een ulnaropathie ter hoogte van de elleboog (15). Bij 56 gezonde personen werd de n. ulnaris opgemeten. Er was geen sekse -, leeftijd - of links/rechts verschil voor de normaalwaarden bij gezonde controles. De normaalwaarden voor de diameter van de n. ulnaris ter hoogte van de elleboog zijn: 2 cm proximaal van de sulcus $>$ 2,5 mm, precies in sulcus $>$ 2,4 mm en 2 cm distaal van de sulcus $>$ 2,6 mm. De sensitiviteit bedroeg 80% met een specificiteit van 91%. De verdikking kan zowel onder, in of boven de sulcus optreden (Figuur 6.3). Vaak is er een geleidelijke verdikking van de n. ulnaris, soms treedt er een plotse kaliberwisseling op (Figuur 6.4).



Figuur 6.3 Voorbeeld van een normale (A) en een verdikte (B) n. ulnaris thv sulcus in dwarse richting.



Figuur 6.4 Een echografisch verdikte n. ulnaris thv sulcus, met een plotse kaliberwisseling in longitudinale richting.

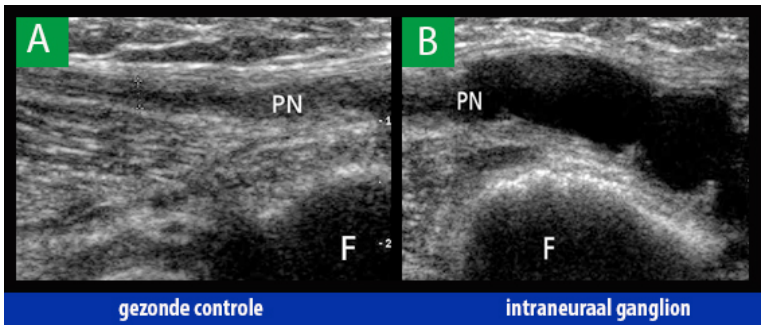
De diagnostische winst bleek het grootst bij patiënten met een motorische geleidingsvertraging, zonder blok over de elleboog en bij patiënten met niet lokaliserende afwijkingen tijdens elektrofysiologisch onderzoek (15). Verder kan met echografie worden nagegaan of er een luxatie van de nervus ulnaris optreedt (16,17), of voor het aantonen van anatomische veranderingen, zoals een vernauwing ter hoogte van de sulcus door de aanwezigheid van een anconeus spier of een deel van de musculus triceps. Zelden wordt een ganglion gevonden. Uit vervolg onderzoek bleek verder dat een meer uitgesproken verdikking van de nervus ulnaris ten tijde van de diagnose geassocieerd was met een slechtere klinische uitkomst (18). Inmiddels zijn de diagnostische bevindingen door anderen bevestigd. Zij bepaalden meestal de oppervlakte van de n. ulnaris ter hoogte van de sulcus, maar helaas meestal met een klein aantal deelnemers zonder een goede controle groep en met studiemethoden die niet voldoen aan de STARD criteria (19).

6.6 Peroneus neuropathie ter hoogte van de fibulakop

Een compressieneuropathie van de n. peroneus bij de fibulakop komt op alle leeftijden voor, vaker bij mannen dan bij vrouwen (20). De meest opvallende uiting is een voethefferspares en vaak ook sensibele afwijkingen. Op grond van elektrodiagnostisch onderzoek wordt gemeld, dat 45-50% van de gevallen een primair axonaal letsel hebben en de overige patiënten een geleidingsblok of gemengde vormen (20).

Er zijn een aantal bekende risicofactoren voor het ontstaan van een compressieneuropathie van de n. peroneus bij de fibulakop: gewichtsverlies, langdurig op de knieën zitten of met de knieën over elkaar zitten. De additionele waarde van echografie voor het vaststellen van een dergelijke compressieneuropathie is nog onduidelijk. Er zijn normaalwaarden gepubliceerd, die per onderzoeksgroep nogal variëren (21-23). Uit recent eigen onderzoek bij 87 patiënten met een n. fibularis neuropathie blijkt de sensitiviteit van het echo onderzoek 71% en de specificiteit 85% te zijn bij een oppervlakte meting van 9 mm^2 of meer van de n. fibularis gemeten boven het fibulakopje (24). Het routine electrodiagnostisch onderzoek was niet lokaliserend bij 30 (34%) van de 87 patiënten (24). Het echo onderzoek had aanvullend lokaliserende waarde bij 69% van deze patiëntengroep (24).

De waarde van hoge resolutie echografie is aangetoond voor het vaststellen van structurele afwijkingen van de n. peroneus, met name bij patiënten die zich presenteren met een klapvoet ten gevolge van een n. peroneus lesie, terwijl er geen risicofactoren aanwezig zijn (25-28). Intraneurale ganglia zijn zeldzaam. Echter bij presentatie blijkt dit in 75% van de gevallen de n. peroneus te betreffen (25). Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de aanwezigheid van een articulaire tak naar het kniegewricht (25). De incidentie is niet precies bekend. Zo'n 5-10% van de patiënten, die zich presenteren met een peroneus neuropathie, hebben een onderliggende intraneuraal ganglion (Figuur 6.5). Het is derhalve raadzaam, om bij patiënten met een peroneus neuropathie zonder risicofactoren, radiodiagnostisch onderzoek te verrichten (24,26,27,28).

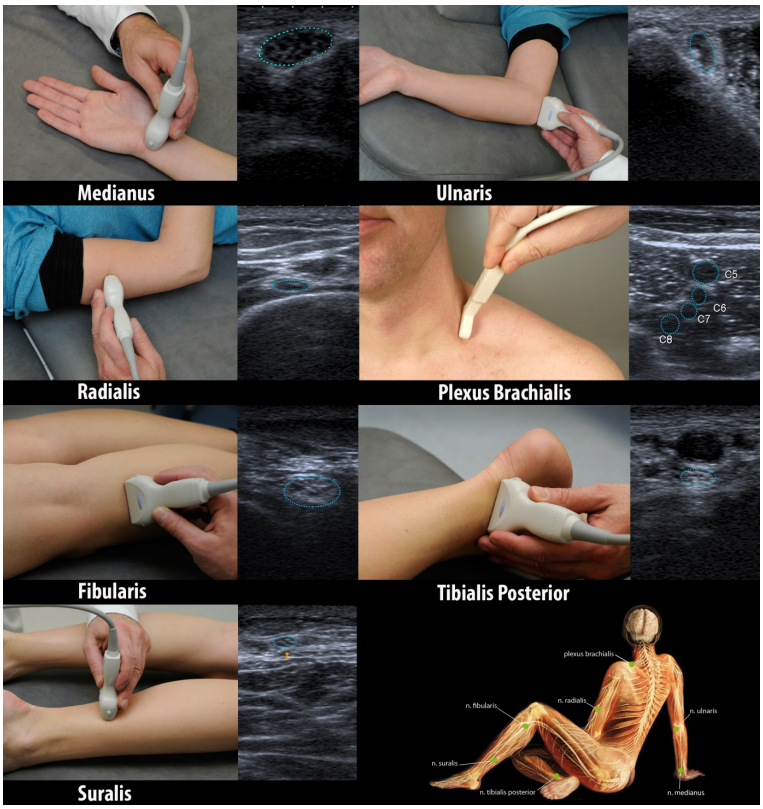


Figuur 6.5 Voorbeeld van een normale n. fibularis bij de fibulakop (A) en een intraneural ganglion in de n. peroneus (B). FN = n. fibularis. F = fibula.

6.7 Polyneuropathieën

Tot op heden is er weinig onderzoek gepubliceerd over bevindingen van zenuwechografie bij polyneuropathieën. De meeste onderzoeken betreffen case-reports, case-series of kleine case-

control-series. Om de resultaten van de zenuwechografie bij polyneuropathie goed te kunnen vergelijken, is een systematisch protocol van zenuwechografie onontbeerlijk (Figuur 6.6).



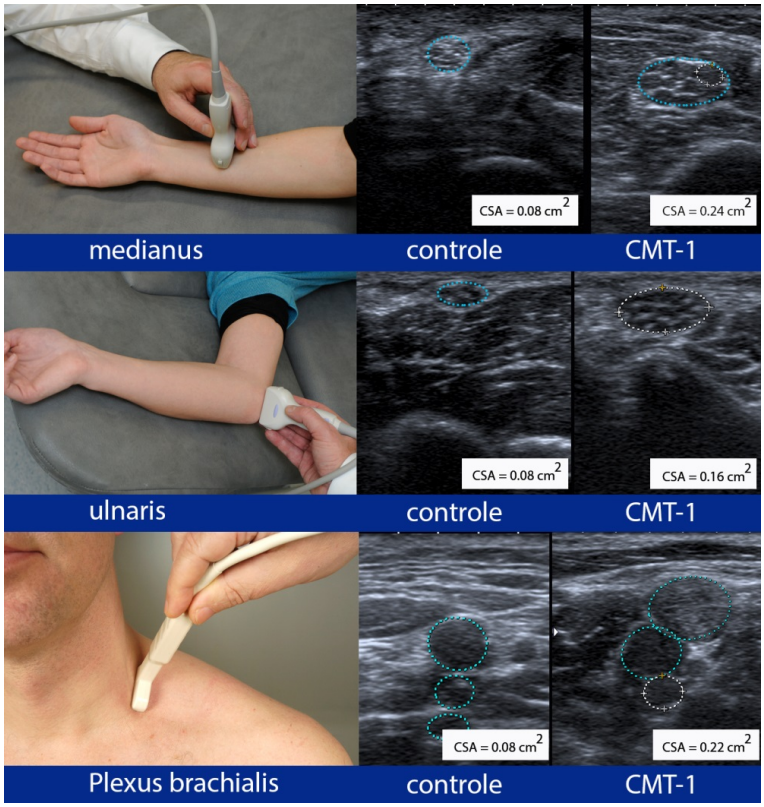
Figuur 6.6 Een overzicht van een protocol van vaste meetpunten voor zenuwechografie van plexus brachialis, arm- en beenzenuwen ten behoeve van onderzoek voor polyneuropathie.

Bij demyeliniserende polyneuropathieën zijn multifocale verdikkingen beschreven en bij de axonale lijken deze vooral beperkt tot de bekende plaatsen van "entrapment". Hieronder zullen we een aantal van de gevonden echografische kenmerken beschrijven van erfelijke en verworden polyneuropathieën.

6.7.1 Erfelijke polyneuropathieën

Van de patiënten met erfelijke polyneuropathie zijn mn de resultaten van zenuwverdikkingen beschreven. Het betreft dan mn Charcot Marie Tooth (CMT) neuropathie type I en type II, voorts erfelijke drukneuropathie (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP)). Martinoli et al. vonden bij 12 patiënten met CMT-1, dat de oppervlakte van de nervus medianus in de onderarm en de oppervlakte van de afzonderlijke fascikels bij patiënten met CMT 1 significant groter was dan bij de controle groep en patiënten met CMT-2 en –X (29). De omvang van de n. medianus werd gemeten zo'n 10 cm boven de pols, ter hoogte van het 1/3 gedeelte van de onderarm. De gemiddelde diameter bij 50 gezonden bedroeg 5.5 ± 1.2 mm, terwijl deze 18.4 ± 4.3 mm bij de patiënten met CMT-1 was (29). Zaidman et

al. onderzochten bij patiënten de n. medianus en ulnaris op zenuwverdikking. Bij alle 11 van hun CMT-1 patiënten vonden zij verdikkingen, die ook nog eens meer uitgesproken was tov verworven demyeliniserende en axonale polyneuropathieën (30). Ook anderen vonden eveneens zenuwverdikkingen bij patiënten met CMT (31, 32). Uit ons eigen onderzoek bleek dat de zenuwverdikkingen bij CMT-1 patiënten, meer uitgebreid is dan toe nu toe gerapporteerd werd (Figuur 6.7).



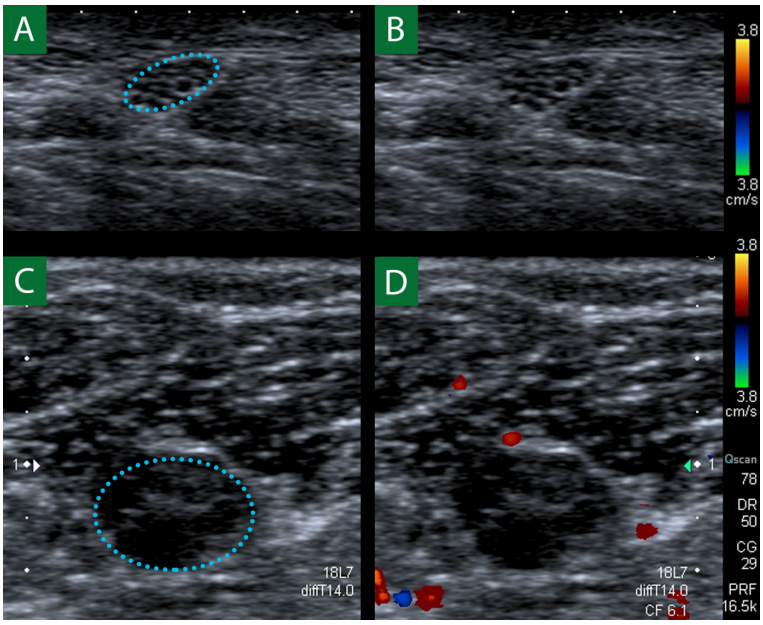
Figuur 6.7 Voorbeeld van normale medianus, ulnaris en plexus brachialis (midden) en Charcot-Marie-Tooth (CMT) type 1, patiënt met multifocal verdikkingen (rechts).

Hooper et al. vond bij patiënten met HNPP zenuwverdikkingen van de n. medianus en ulnaris op plaatsen van "entrapment" (33). In een studie van Schreiber et al. werd dit juist niet gevonden (31). Zelf beschreven wij bij een patiënt met een HNPP zenuwverdikkingen op plaatsen van "entrapment", maar ook daarbuiten (34). Indien men bij zenuwechografie meer uitgebreide zenuwverdikkingen bij een patiënt een mononeuropathie treft, dient men dus bedacht te zijn op de voorgenoemde erfelijke neuropathieën.

6.7.2 Verworven polyneuropathieën

Thans zijn er nog maar weinig studies naar zenuwverdikkingen bij verworven polyneuropathieën. Echografische verdikking van de zenuwen is mn beschreven bij patiënten met lepra, chronische inflammatoire polyneuropathie (CIDP), Guillain Barré Syndroom (GBS) en

multifocale motore neuropathie. Wereldwijd is lepra waarschijnlijk de meest voorkomende oorzaak van neuropathie. Martinoli et al. konden met behulp van echografie en Doppler onderzoek van enkele zenuwen nagaan in welk stadium het ziekteproces zich bij een bepaalde patiënt bevond, wat behulpzaam zou kunnen zijn bij de behandeling (35). Een recent onderzoek heeft de diagnostische waarde van echografie bij lepra bevestigd (36). De kappa tussen klinisch onderzoek- vastleggen van verdikte zenuwen, hetgeen één van de diagnostische criteria betreft- versus echografische verdikking van de zenuwen bedroeg slechts 0.3. Dit betekent dat echografie een veel sensitievere test is en gebruik maken van echografie zou ervoor kunnen zorgen dat de diagnose lepra in een vroeger stadium gesteld wordt. Verder bleek dat zenuwen ook vaak subklinisch aangedaan zijn. Lepra is een neuritis en interessant is dat deze neuritis ook middels echografie vast te leggen is. Zesentwintig procent van de onderzochte lepra patiënten hadden in de zenuwen een toegenomen vascularisatie, een toegenomen bloeddoorstroming bij kleuren Doppler. Dit trad met name op bij patiënten met een type 1 of 2 reactie (36). CIDP en GBS worden gekenmerkt door progressieve sensomotore uitval aan armen en benen. Beide zijn vermoedelijk auto-immuun gemedieerd en reageren doorgaans goed op behandeling met immuunglobulines. In een studie van Matsuoka et al. werd bij 69% van de CIDP patiënten verdikking van de plexus brachialis gevonden (37). Zaidman et al. vonden bij 86% van de CIDP en 47% van de GBS patiënten verdikking van n. medianus en/of ulnaris (30). Uit ons eigen onderzoek bleek dat bij CIDP patiënten sprake was van multifocale zenuwverdikkingen met hypervascularisatie (Figuur 6.8).



Figuur 6.8 Voorbeeld van normale n. medianus thv carpale tunnel (A), zonder flow bij power Doppler (B) en een CIDP patiënt met een verdikte n. medianus (C), met toegenomen flow bij power Doppler (D).

MMN is een zeldzame, maar behandelbare, mogelijk auto-immuun gemedieerde neuropathie die klinisch wordt gekenmerkt door langzaam progressieve asymmetrische zwakte van de extremiteiten zonder sensibele verschijnselen (lijkend op aandoeningen voor de motorische voorhoorncellen, zoals amyotrofische laterale sclerose). Met echografie zenuwverdikking kunnen ook multifocale zenuwverdikkingen worden gevonden bij multifocale motorische neuropathie (MMN). In een groep van 21 MMN patiënten vonden we echografisch bij 90% op

meerdere plaatsen zenuwverdikking, met name de n. medianus en trunci van de plexus brachialis (38). Ook een recente studie van Padua et al. toonde deze multifocale zenuwverdikkingen bij MMN patiënten, meer dan bij CIDP en patiënten met een anti-MAG neuropathie (39). We vonden zenuwverdikking zowel in zenuwsegmenten met als zonder elektrofysiologische afwijkingen, wat laat zien dat het ziekteproces bij MMN uitgebreider is dan eerder werd vermoed (38).

6.8 Conclusie

Zenuwechografie wordt steeds vaker toegepast in de diagnostiek naar neuropathieën. Het is een uiterst patiëntvriendelijk, goedkoop en breed beschikbaar onderzoek. Het biedt, naast een beoordeling van het weefsel in statische fase, ook de mogelijkheid dit in dynamische fase te doen. Zenuwechografie is echter wel sterk afhankelijk van de vaardigheid van de onderzoeker. Het heeft een duidelijke plaats bij de diagnostiek naar mononeuropathieën, mn CTS en ulnaropathie. De rol bij polyneuropathieën is gezien de verschillende patronen van afwijkingen tussen subtypes veelbelovend, maar thans nog onvoldoende onderzocht.

Referenties

1. Beekman R, Visser LH. High-resolution sonography of the peripheral nervous system – a review of the literature. Eur J Neurol 2004 May;11:305-314.
2. Padua L, Martinoli C. From square to cube: ultrasound as a natural complement of neurophysiology. Clin Neurophysiol 2008 Jun;119:1217-1218.
3. Fornage BD. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. Radiology 1988 Apr;167:179-182.
4. Visser LH. High-resolution sonography of the superficial radial nerve with two case reports. Muscle Nerve 2009 Mar;39:392-395.
5. Haun DW, Cho JC, Clark TB, Kettner NW. Normative cross-sectional area of the brachial plexus and subclavian artery using ultrasonography. J Manipulative Physiol Ther 2009 Sep;32:564-570.
6. Martinoli C, Bianchi S, Santacroce E, Pugliese F, Graif M, Derchi LE. Brachial plexus sonography: a technique for assessing the root level. AJR Am J Roentgenol 2002 Sep;179:699-702.
7. Kele H, Verheggen R, Bittermann HJ, Reimers CD. The potential value of ultrasonography in the evaluation of carpal tunnel syndrome. Neurology 2003 Aug 12;61:389-391.
8. Bayrak IK, Bayrak AO, Kale M, Turker H, Diren B. Bifid median nerve in patients with carpal tunnel syndrome. J Ultrasound Med 2008 Aug;27:1129-1136.
9. Buchberger W, Schon G, Strasser K, Jungwirth W. High-resolution ultrasonography of the carpal tunnel. J Ultrasound Med 1991 Oct;10:531-537.
10. Beekman R, Visser LH. Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: a critical review of the literature. Muscle Nerve 2003 Jan;27:26-33.
11. Visser LH, Smidt MH, Lee ML. High-resolution sonography versus EMG in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008 Jan;79:63-67.
12. Hobson-Webb LD, Massey JM, Juel VC, Sanders DB. The ultrasonographic wrist-to-forearm median nerve area ratio in carpal tunnel syndrome. Clin Neurophysiol 2008 Jun;119:1353-1357.
13. Visser LH, Smidt MH, Lee ML. Diagnostic value of wrist median nerve cross sectional area versus wrist-to-forearm ratio in carpal tunnel syndrome. Clin Neurophysiol 2008 Dec;119:2898-2899.
14. Cartwright MS, Hobson-Webb LD, Boon AJ, et al. Evidence-based guideline: neuromuscular ultrasound for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 2012;46:287-293.
15. Beekman R, Schoemaker MC, van Der Plas JP, et al. Diagnostic value of high-resolution sonography in ulnar neuropathy at the elbow. Neurology 2004 Mar 9;62:767-773.
16. Grechenig W, Mayr J, Peicha G, Boldin C. Subluxation of the ulnar nerve in the elbow region–ultrasonographic evaluation. Acta Radiol 2003 Nov;44:662-664.
17. Jacobson JA, Jebson PJ, Jeffers AW, Fessell DP, Hayes CW. Ulnar nerve dislocation and snapping triceps syndrome: diagnosis with dynamic sonography–report of three cases. Radiology 2001 Sep;220:601-605.

18. Beekman R, Wokke JH, Schoemaker MC, Lee ML, Visser LH. Ulnar neuropathy at the elbow: follow-up and prognostic factors determining outcome. Neurology 2004 Nov 9;63:1675-1680.
19. Beekman R, Visser LH, Verhagen WI. Ultrasonography in ulnar neuropathy at the elbow: a critical review. Muscle Nerve 2011;43:627-635.
20. Spaans F, van Dijk JG. Compressie neuropathie van de n. peroneus bij de fibulakop. KNF richtlijn 2000:1-7.
21. Lo YL, Fook-Chong S, Leoh TH, et al. High-resolution ultrasound as a diagnostic adjunct in common peroneal neuropathy. Arch Neurol 2007 Dec;64:1798-1800.
22. Peeters EY, Nieboer KH, Osteaux MM. Sonography of the normal ulnar nerve at Guyon's canal and of the common peroneal nerve dorsal to the fibular head. J Clin Ultrasound 2004 Oct;32:375-380.
23. Cartwright MS, Passmore LV, Yoon JS, Brown ME, Caress JB, Walker FO. Cross-sectional area reference values for nerve ultrasonography. Muscle Nerve 2008 May;37:566-571.
24. Visser LH, Hens V, Soethout M, de Deugd-Maria V, Pijnenburg J, Brekelmans GJF. The diagnostic value of high-resolution sonography in common fibular neuropathy at the fibular head. Muscle Nerve 2013 DOI:10.1002, mus.23729
25. Young NP, Sorenson EJ, Spinner RJ, Daube JR. Clinical and electrodiagnostic correlates of peroneal intraneural ganglia. Neurology 2009 Feb 3;72:447-452.
26. Visser LH. High-resolution sonography of the common peroneal nerve: detection of intraneural ganglia. Neurology 2006 Oct 24;67:1473-1475.
27. Rawal A, Ratnam KR, Yin Q, Sinopidis C, Frostick SP. Compression neuropathy of common peroneal nerve caused by an extraneural ganglion: a report of two cases. Microsurgery 2004;24:63-66.
28. Pedrazzini M, Pogliacomi F, Cusmano F, Armaroli S, Rinaldi E, Pavone P. Bilateral ganglion cyst of the common peroneal nerve. Eur Radiol 2002 Nov;12:2803-2806.
29. Martinoli C, Schenone A, Bianchi S, et al. Sonography of the median nerve in Charcot-Marie-Tooth disease. AJR 2002;178:1553-1556.
30. Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. Muscle Nerve 2009;40:960-966.
31. Schreiber S, Oldag A, Kornblum C, et al. Sonography of the median nerve in CMT1A, CMT2A, CMTX and HNPP. Muscle Nerve 2012,accepted for publication.
32. Cartwright MS, Brown ME, Eulitt P, Walker FO, Lawson VH, Caress JB. Diagnostic nerve ultrasound in Charcot-Marie-Tooth disease type 1B. Muscle & nerve 2009;40:98-102.
33. Hooper DR, Lawson W, Smith L, Baker SK. Sonographic features in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Muscle Nerve 2011;44:862-867.
34. Beekman R, Visser LH. Sonographic detection of diffuse peripheral nerve enlargement in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. J Clin Ultrasound 2002;30:433-436
35. Martinoli C, Derchi LE, Bertolotto M, et al. US and MR imaging of peripheral nerves in leprosy. Skeletal Radiol 2000 Mar;29:142-150.
36. Jain S, Visser LH, Praveen TL, et al. High-resolution sonography: a new technique to detect nerve damage in leprosy. PLoS Negl Trop Dis 2009;3:e498: 1-7.
37. Matsuoka N, Kohriyama T, Ochi K, et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Sci 2004;219:15-21.
38. Beekman R, van den Berg LH, Franssen H, Visser LH, van Asseldonk JT, Wokke JH. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. Neurology 2005 Jul 26;65:305-307.
39. Padua L, Martinoli C, Pazzaglia C, et al. Intra- and internerve cross-sectional area variability: New ultrasound measures. Muscle Nerve 2012;45:730-733.
40. Gruber H, Glodny B, Bendix N, Tzankov A, Peer S. High-resolution ultrasound of peripheral neurogenic tumors. Eur Radiol 2007 Nov;17:2880-2888.
41. Lin J, Martel W. Cross-sectional imaging of peripheral nerve sheath tumors: characteristic signs on CT, MR imaging, and sonography. AJR 2001 Jan;176:75-82.
42. Reynolds DL, Jr., Jacobson JA, Inampudi P, Jamadar DA, Ebrahim FS, Hayes CW. Sonographic characteristics of peripheral nerve sheath tumors. AJR Am J Roentgenol 2004 Mar;182:741-744.
43. Foley JL, Little JW, Vaezy S. Image-guided high-intensity focused ultrasound for conduction block of peripheral nerves. Ann Biomed Eng 2007 Jan;35:109-119.
44. Lo N, Brull R, Perlas A, et al. Evolution of ultrasound guided axillary brachial plexus blockade: retrospective analysis of 662 blocks. Can J Anaesth 2008 Jul;55:408-413.
45. Lolge SJ, Morani AC, Chaubal NG, Khopkar US. Sonographically guided nerve biopsy. J Ultrasound Med 2005 Oct;24:1427-1430.

Hoofdstuk 7
EEG patronen op de intensive care

Kees Stam en Hanneke Ronner

7.1 Inleiding

Bij veel kritisch zieke patiënten op de intensive care is sprake van stoornissen van het perifere en/of centrale zenuwstelsel hetzij door een primair neurologische aandoening, hetzij als complicatie van andere aandoeningen zoals bijvoorbeeld sepsis, anoxie of nierfalen. Het EEG is naast andere klinisch neurofysiologische technieken een belangrijk en soms onmisbaar hulpmiddel bij de diagnostiek van primaire en secundaire aandoeningen van het centrale zenuwstelsel bij deze groep patiënten (Young, 1998,2000; Kaplan, 2004; Guerit, 2010). Het EEG, meestal in de vorm van continue monitoring al dan niet gecombineerd met een vorm van automatische kwantitatieve analyse, is een waardevol hulpmiddel bij het vervolgen van het beloop en de therapierespons bij aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (Brenner, 2009; Claassen en Mayer, 2002; Claassen et al., 2004; Friedman et al., 2009; Hirsch, 2004). Daarnaast speelt het EEG, vaak in combinatie met andere KNF technieken zoals de SSEP, een rol bij het bepalen van de prognose. Het EEG is vooral van belang bij twee groepen aandoeningen: (i) encefalopathieën, diffuse cerebrale stoornissen door verschillende, eventueel gecombineerd optredende oorzaken (ischemie, anoxie, intoxicaties, metabole ontregeling, leven- en nierfalen, sepsis); (ii) epilepsie, meestal in de vorm van (niet convulsieve) status epilepticus. Niet zelden is er sprake van een overlap tussen of een combinatie van een encefalopathie en niet convulsieve status epilepticus, wat aanleiding kan geven tot problemen bij de diagnostiek, het bepalen van het optimale beleid en de meest waarschijnlijke prognose. Deze problemen doen zich opvallend vaak voor bij postanoxische encefalopathieen (Rossetti et al., 2010).

De basis van een goede EEG diagnostiek bij icu patiënten met verdenking op aandoeningen van het centrale zenuwstelsel bestaat in de eerste plaats uit het herkennen van verschillende belangrijke EEG patronen. Deze patroon herkenning is gebaseerd op visuele beoordeling van het EEG, en gaat vooraf aan eventuele langdurige monitoring. Zelfs de meest geavanceerde computeranalyse kan visuele patroonherkenning niet vervangen, hooguit aanvullen. Het doel van deze workshop is om een aantal van de meest voorkomende en belangrijkste EEG patronen bij icu volwassen patiënten met aandoeningen van het centrale zenuwstelsel te bespreken. Hoewel geen enkel patroon volledig specifiek is voor een bepaald ziektebeeld, en in het beloop van een ziekte soms een opeenvolging van verschillende patronen kan voorkomen, geven veel patronen wel degelijk richting aan de differentiaaldiagnostiek, het

Prof dr C.J. Stam, Dr H.E. Ronner
Afdeling klinische neurofysiologie, VU Medisch Centrum, Amsterdam

bepalen van het beleid en de prognose. Vooral de combinatie van etiologie en EEG patroon heeft vaak prognostische betekenis.

7.2 EEG patronen op de intensive care

Hieronder worden een aantal van de meest relevant EEG patronen besproken. Bij ieder van die patronen is het goed om de volgende vragen te stellen: (i) Waaraan is het patroon te herkennen? Zijn er eventueel formele criteria die relevant zijn voor het vaststellen van het patroon? (ii) Wat is de neurofysiologische en klinische differentiaaldiagnose? (iii) Wat is er bekend over het pathofysiologisch substraat? (iv) Bij welke ziektebeelden komt het voor? (v) Wat betekent het patroon voor etiologie, therapie en prognose?

7.3 Normaal, reactief EEG

Het lijkt misschien vreemd om een normaal EEG te noemen als een patroon dat voor kan komen bij ernstig zieke icu patiënten bij wie aan een aandoening van het centrale zenuwstelsel wordt gedacht. Toch zijn er een paar situaties waarbij, vaak volkomen onverwacht, een normaal EEG wordt gezien met een reactief alfaritme bij een icu patiënt. Een normaal, reactief EEG sluit een ernstige encefalopathie of status epilepticus uit, en is dus een indicatie dat er iets anders aan de hand is. Drie belangrijke "pitfalls" zijn: (i) psychogeen coma of psychogene status epilepticus. Vaak wordt een dergelijke toestand al eerder klinisch herkend, maar in een enkel geval komen dergelijke patiënten toch op een icu terecht en wordt de juiste diagnose pas duidelijk na het registreren van een EEG. (ii) locked-in syndroom. Dit is in feite een dwarslaesie op het niveau van het mesencephalon. De patient is volledig verlamd, meestal op de willekeurige verticale oogbewegingen en oogknipperen na. Het bewustzijn is achter volledig intact, zoals blijkt uit het normale reactieve EEG. (iii) Ernstige Guillain-Barre kan gepaard gaan met uitgebreide hersenzenuwuitval, met lichtstijve pupillen door betrokkenheid van de n. oculomotorius. Deze toestand van vrijwel totale verlamming kan erg lijken op diep coma, maar de patiënt is gewoon bij bewustzijn zoals ook blijkt uit het normale EEG. Vaak is het voorafgaande beloop een belangrijke aanwijzing dat het gaat om een snel progressieve en uitgebreide aandoening van het perifere en niet het centrale zenuwstelsel. Bij twijfel geven EMG en EEG uitsluitsel.

7.4 Aspecifieke diffuse vertraging

Bij lichte tot matige diffuse aandoeningen van het centrale zenuwstelsel kunnen een aantal veranderingen in het EEG worden gezien die vaak gecorreleerd zijn met de ernst van de cerebrale stoornis. Het gaat hier om diffuse toename van theta, vertraging van de alfafrequentie, afname van reactiviteit van het alfaritme en uiteindelijk volledig vervangen van alfa door theta. Dit patroon is niet specifiek voor een bepaalde etiologie, en kan bij een veelheid van degeneratieve, toxische en metabole stoornissen worden gezien, vooral in de lichte beginstadia. Soms is snellere activiteit in de alfa of beta band gesuperponeerd op continue delta. Dit patroon is suspect voor intoxicatie, vooral met centraal werkzame medicatie (benzodiazepi-

nen, barbituraten, antidepressiva). De mate van vertraging is vaak gerelateerd aan de ernst van de functiestoornis. Het bewustzijn is hooguit licht gedaald, aandacht kan verminderd zijn, maar er is nog wel reactiviteit, zeker op pijnprikkels.

7.5 PDA/IRDA

Bij een ernstiger aandoening van het centrale zenuwstelsel kan het achtergrondpatroon van het EEG grotendeels of volledig bestaan uit activiteit in de deltaband. Vertraging gaat in eerste instantie vaak gepaard met toename van amplitudes. Er zijn twee categorieën delta: polymorfe delta activiteit (PDA) en intermitterende ritmische delta activiteit (IRDA). Polymorfe delta activiteit kan gegeneraliseerd of fokaal voorkomen. In beide gevallen wordt verondersteld dat er sprake is van een subcorticale beschadiging van de witte stof, de- afferentatie en verminderde activatie van de bovenliggende cortex. De EEG veranderingen bij DAI (diffuse axonal injury) vallen onder dit patroon. In ernstige gevallen kan polymorfe delta overgaan in een sterk onderdrukt of zelfs vlak EEG. In principe wijst polymorfe delta, vooral bij continu optreden en fokaal voorkomen, op relatief ernstige structurele schade met een relatief ongunstige prognose.

Afhankelijk van de plaats van voorkomen en de leeftijd van optreden wordt IRDA verder onderverdeeld in FIRDA (frontaal, vooral bij volwassenen); OIRDA (occipitaal, kinderen); TIRDA (temporaal, vaak volwassenen). Waar PDA wordt toegeschreven aan structurele problemen van de witte stof wordt IRDA meer in verband gebracht met functionele stoornissen, vaak in de vorm van hyperactivatie, van de grijze stof. Kenmerkend voor FIRDA en OIRDA is het optreden in de vorm van korte, enkele seconden durende paroxysmen, vaak bilateraal synchroon, en onderdrukt door ogen openen. FIRDA is geassocieerd met toxisch metabole encefalopathieen, maar kan ook voorkomen bij dementie met Lewy bodies of structurele afwijkingen in de midline (Roks et al., 2008). Hemi-FIRDA past minder bij diffuse encefalopathie en meer bij lokale afwijkingen, bijvoorbeeld in het kader van een sinus thrombose met corticale veneuze infarcten. OIRDA bij kinderen is geassocieerd met absence epilepsie. Zowel FIRDA als OIRDA zijn reactief. TIRDA treedt vaak eenzijdig op in langere reeksen en is sterk geassocieerd met mesiotemporale epilepsie.

7.6 Spindle coma

Soms kunnen in het EEG van comateuze patiënten slaapspoelen worden gezien tegen een achtergrond van diffuus voorkomende theta en delta (Chatrian and White, 1961). Dit patroon zou wijzen op een stoornis op het niveau van de hersenstam. Slaapspoelen ontstaan in de thalamus door oscillaties in een circuit van thalamo-corticale en nucleus reticularis neuronen; deze 14 Hz oscillaties zijn door thalamo corticale verbindingen ook corticaal aanwezig en in het EEG te zien. Het optreden van slaapspoelen is dus een teken van een intact thalamocorticaal systeem en wordt om die reden in verband gebracht met een relatief gunstige prognose vooral als er ook sprake is van een duidelijke reactiviteit van het EEG. Hoe hard het verband is tussen aan- of afwezigheid van slaapspoelen bij coma en de prognose is echter niet helemaal duidelijk.

7.7 Trifasische golven

Trifasische golven zijn complexen die bestaan uit een opeenvolging van een negatieve, positieve en een negatieve fase. De duur van de eerste fase is het kortst, en die van de latere fasen is langer. Trifasische golven kunnen bilateraal synchroon hemisferaal voorkomen. Het interval tussen opeenvolgende trifasische golven is dan rond de 500 msec. Er is een karakteristiek faseverschil waarbij de frontale gebieden voorlopen ten opzichte van de meer naar achteren gelegen gebieden. Dit patroon van een voor achterwaartse fasegradient heeft mogelijk te maken met de wijze waarop de verbindingen in macroscopische hersennetwerken geordend zijn (Stam en van Straaten, 2012). Dit patroon van gegeneraliseerde bilateraal synchrone trifasische golven wijst waarschijnlijk op een functiestoornis van de grijze stof, mogelijk in de vorm van disinhibitie / hyperexcitatie. Het is een klassiek patroon bij hepatische encefalopathie, maar komt ook voor bij ernstig nierfalen en andere toxisch metabole en septische encefalopathieen (Young et al., 1992). Er is vrijwel altijd sprake van een duidelijk gedaald bewustzijn. Soms wordt dit patroon verward met niet convulsieve status epilepticus. Daar komt bij dat toediening van benzodiazepinen bij encefalopathieen met trifasische golven vaak leidt tot het verdwijnen van de trifasische golven, echter zonder dat het achtergrondpatroon en de bewustzijnstoestand van de patient normaliseren. De criteria van Chong en Hirsch (tabel 1) kunnen nuttig zijn bij het maken van het onderscheid tussen trifasische golven en niet convulsieve status epilepticus (Chong en Hirsch, 2005). Trifasischegolven kunnen ook meer incidenteel en bilateraal onafhankelijk optreden. Dit wordt gezien bij minder ernstige toxisch metabole encefalopathieën en dementie met Lewy bodies.

7.8 Periodieke ontladingen

Periodieke patronen vormen een belangrijke maar lastige groep EEG veranderingen bij patiënten met ernstige cerebrale stoornissen. In alle gevallen is er sprake van een complex, variërend van een eenvoudige scherpe golf tot een samengesteld grafo-element met scherpe en / of langzame componenten, dat zich met een min of meer constant interval variërend van een halve tot vele seconden herhaalt. In de oude classificatie werden een onderscheid gemaakt tussen periodieke ontladingen met een interval van minder dan 4 seconden (PLEDs, biPLEDs, PSIDDs) en ontladingen met een langer interval (PLIDDs of Rademecker complexen). PLIDDs worden vooral geassocieerd met subacute scleroserende panencefalitis, maar kunnen ook voorkomen bij bepaalde intoxicaties. Inmiddels is er door een subcommissie van de ACNS (American Clinical Neurophysiology Society) een nieuwe indeling van periodieke EEG fenomenen voorgesteld (Hirsch et al., 2005; tabel 2). Recent is er een herziening van deze indeling gepubliceerd (Hirsch et al., 2013). Hoewel dit nieuwe voorstel op onderdelen nogal complex is vergeleken met de oude naamgeving is het waarschijnlijk verstandig om zoveel mogelijk bij de nieuwe naamgeving aan te sluiten om verwarring over terminologie te voorkomen. De belangrijkste categorieën periodieke ontladingen zijn LPD (lateralized periodic discharges), GPD (generalized periodic discharges), biGPD (bilateral independent generalized periodic discharges), LRDA (lateralized rhythmic delta activity) en GRDA (generalized rhythmic delta activity). Al deze patronen hebben een aantal basiskenmerken gemeen: (i) hoewel ze strikt genomen niet"epileptiform" zijn, is er bij alle patronen sprake van een meer of minder sterke associatie met een verhoogde kans op epilepsie (); (ii) ze treden vaak op bij ernstige, vaak snel progressieve en soms destructive laesies waarbij de grijze stof betrokken is; (iii) de patronen kunnen gepaard gaan met motorische verschijnselen, vaak myoclonieën, al dan niet direct gekoppeld aan de ontladingen. LPDs (voorheen

PLEDs) wijzen op ernstige fokale afwijking zoals (herpes) encefalitis, acute bloeding, infarct, snel groeiende tumor absces en dergelijke (Brenner en Schaul, 1990; Claassen et al., 2007; Pohlmann-Eden et al., 1996). Meer periodiek optreden van LPDs is gecorreleerd met een grotere kans op acute virale encefalitis als onderliggende oorzaak (Gross et al., 1999). De relatie tussen LPDs en epilepsie is lastig: LPDs komen voor als interictaal, ictaal en postictaal fenomeen. Differentiatie tussen deze mogelijkheden is vaak alleen mogelijk op basis van de context. Van praktisch belang is de bij ruim 50% van de patiënten met LPDs op enig moment fokale motorische epileptische aanvallen voorkomen. GPDs (voorheen PSIDDs) passen bij een ernstige diffuse encefalopathie, vaak bij een postanoxische encefalopathie, maar ook in een vergevorderd stadium van bij voorbeeld de ziekte van Creutzfeldt Jakob. Als de complexen erg scherp van vorm zijn, en het interval relatief kort, kan het soms lastig zijn om GPDs af te grenzen van een niet convulsieve status epilepticus (Brenner, 2002; 2004). Dit onderscheid kan van belang zijn voor het bepalen van de juiste therapie (Chong en Hirsch, 2005; Ferguson et al., 2012). Onderzoek heeft aangetoond dat bij de beoordeling van dit soort EEG patronen de consensus, zelfs tussen ervaren klinisch neurofysiologen, laag is (Ronner et al., 2009). De criteria van Chong en Hirsch (tabel 7.1) kunnen nuttig zijn bij het maken van het onderscheid tussen encefalopathie (met GPDs) en niet convulsieve status epilepticus (met gegeneraliseerde scherpe golven). Belangrijke aanwijzingen voor een status epilepticus zijn: (i) frequentie van de ontladingen van meer dan 3 Hz; (ii) verdwijnen van de EEG afwijkingen na toediening snelwerkend anti epilepticum met herstel van bewustzijn; (iii) duidelijke evolutie van frequentie, vorm en verdeling.

Tabel 7.1 EEG criteria voor niet-convulsieve aanval (Chong en Hirsch, J Clin Neurophysiol 2005; 22:79-91).

Ieder patroon dat tenminste 10 seconden duurt en voldoet aan een van de volgende drie primaire criteria.	
Primaire criteria:	
1	Repetitieve gegeneraliseerde of fokale pieken, scherpe golven, piekgolfcomplex of scherpe golf langzame golf complex met een frequentie van 3 Hz of hoger
2	Repetitieve gegeneraliseerde of fokale pieken, scherpe golven, piekgolfcomplex of scherpe golf langzame golf complex met een frequentie lager dan 3 Hz en het secundaire criterium
3	Opeenvolgende ritmische, periodieke, of quasi-periodieke golven van meer dan 1 Hz en onmiskenbare evolutie van frequentie (geleidelijke toename of afname van tenminste 1 Hz, bijvoorbeeld van 2 naar 3 Hz), of lokalisatie (geleidelijke uitbreiding in of vanuit een gebied dat tenminste twee elektroden omvat). Evolutie van amplitude alleen is niet voldoende. Verandering in scherpte zonder andere verandering in morfologie is niet voldoende om aan het criterium evolutie van morfologie te voldoen.
Secundair criterium:	
	Significante verbetering in klinische toestand of opnieuw optreden van aanvankelijk afwezige normale EEG patronen (zoals een posterieur dominant ritme) in de tijd gerelateerd aan toediening van een snelwerkend anti epileptisch middel. Verdwijnen van "epileptiforme" ontladingen gevolgd door diffuse vertraging zonder klinische verbetering and zonder optreden van eerder afwezig normale EEG patronen voldoet niet aan het secundaire criterium.

7.9 (niet convulsieve) status epilepticus

Er zijn aanwijzingen dat een niet convulsieve status epilepticus veelvuldig voorkomt bij comateuze icu patiënten (Claassen et al., 2004; Towne et al., 2000). De diagnose zou vaak gemist worden doordat eenduidige klinische verschijnselen ontbreken. Er zouden wel cues zijn in de voorgeschiedenis of bij neurologisch onderzoek die de kans op het vinden van een niet convulsieve status verhogen (Brenner et al., 1990; Brenner 2002,2004). In een eigen onderzoek bij 50 opeenvolgende icu patiënten bleek dat een niet-convulsieve status epilepticus, als de strikte criteria van Chong en Hirsch worden gehanteerd, minder vaak voorkomt dan in de, vooral Amerikaanse literatuur wordt gesuggereerd (Ponten et al., 2010). Er blijft in de literatuur echter onduidelijkheid bestaan over de vraag welke EEG patronen kunnen voorkomen bij niet convulsieve status epilepticus bij comateuze icu patiënten, en hoe deze afgegrensd moeten worden van encefalopathische EEG patronen (Jirsch en Hirsch, 2007). Het maken van dit onderscheid is echter belangrijk voor de therapie (Ferguson et al., 2012). Behoudens de hierboven genoemde criteria van Chong en Hirsch zijn nog de volgende overwegingen van belang: (i) een burst suppressie patroon wordt niet beschouwd als epileptisch, ook niet als de burst bestaat uit typische epileptiforme grafo elementen; (ii) Bij patiënten met LPDs of GPDs als basispatroon wordt dit patroon soms onderbroken door snelle, in frequentie veranderende ritmische activiteit, vaak met kliniek (oogknipperen, myoclonieen); het is aannemelijk dat in dergelijke gevallen de LPDs en de GPDs de encefalopathische achtergrond en de ritmische snelle activiteit een epileptische aanval vormt; (iii) bij veel icu patiënten komen al dan niet ritmische / verspreide 'schokken" voor waarbij de vraag vaak is of deze berusten op epilepsie. Klinisch pleit overwegende betrokkenheid van oogmotoriek, mondhoek, handen (duim) en voeten (tenen) voor epileptische genese, en meer proximale grove bewegingen meer voor myoclonieën. Voor beoordeling van het EEG vormen de vele spierartefacten vaak een groot probleem; indien enigszins mogelijk (als de patiënt beademend wordt) moet een deel van het EEG onder perifere spierverslapping geregistreerd worden om te kunnen differentiëren tussen bewegingsgerelateerde artefacten en epilepsie gerelateerde ontladingen.

7.10 alfa/theta coma

Alfa coma wordt gekenmerkt door een EEG patroon met continu voorkomende, niet reactieve alfa activiteit met een afwijkende verdeling waarbij de alfa het meest uitgesproken is boven de voorste en niet de achterste hersengebieden (Kaplan et al., 1999). Deze afwijkende verdeling, maar vooral het volledig ontbreken van reactiviteit onderscheiden dit patroon van een normaal alfaritme. Het theta coma is een variant van dit patroon met overwegend activiteit in de theta band, ook met ontbreken van reactiviteit. In beide gevallen is er sprake van coma. De prognose hangt mede af van de oorzaak: alfa en theta coma veroorzaakt door medicatie hebben een betere prognose dan hetzelfde patroon in het kader van een postanoxische encefalopathie (Young et al., 1994). Het alfa coma in het kader van een postanoxische encefalopathie heeft een mortaliteit van rond de 90% (Kaplan, 2004). Het alfa coma door medicatie, al dan niet in het kader van anesthesie, zou geïnterpreteerd kunnen worden als een vorm van vertraagde, medicamenteus geïnduceerde beta activiteit.

7.11 burst suppressie, zonder en met epileptiforme activiteit

Een burst suppressie patroon wordt gekenmerkt door alternerende episodes van meer of minder sterke suppressie van alle EEG activiteit en bursts. Bursts kunnen overwegend bestaan uit onregelmatige trage activiteit in de theta en delta band, of uit reeksen pieken en scherpe golven. Hoewel een burst suppressie patroon met pieken en scherpe golven in de bursts vaak erg "epileptisch" aandoet, wordt dit over het algemeen toch niet als een uiting van epileptische aanvals activiteit beschouwd. Een burst suppressie patroon, vooral met theta en delta tijdens de bursts, kan geïnduceerd worden door medicatie zoals barbituraten en Propofol. Ook hypothermie kan bij temperaturen rond de 20-22 graden celcius een burst suppressie patroon geven. Bij de behandeling van refractaire status epilepticus met phenobarbital wordt een burst suppressie patroon nagestreefd met suppressies van 5-7 seconden. De achterliggende gedachte is dat bij een dergelijk EEG patroon eventuele epileptische activiteit onderdrukt wordt. Een burst suppressie patroon kan ook gezien worden bij een ernstige encefalopathie, vooral door anoxie. In dit laatste geval wordt dit patroon gezien als een aanwijzing voor een infauste prognose. De burst suppressie variant met scherpe activiteit tijdens de bursts wordt vooral gezien in het kader van een postanoxisch coma. Dit patroon kan overgaan in epileptische aanvalsactiviteit waarbij de vorm, amplitude en frequentie van de ontladingen vaak verandert, en gedurende de aanval een continu activiteitspatroon wordt gezien.

7.12 low voltage EEG/iso-elektrisch EEG

Het low voltage en het iso-elektrische EEG worden hier samen besproken omdat ze pathofysiologisch vrijwel dezelfde betekenis hebben. Beide patronen wijzen op een zeer sterke tot bijna totale onderdrukking van elektrische corticale activiteit. Essentieel voor de betekenis van dit patroon is de oorzaak. Een sterk onderdrukt tot vlak EEG kan het gevolg zijn van hoge doses medicatie, vooral maar niet uitsluitend barbituraten of Propofol. Hypothermie van 18 graden Celcius of lager geeft ook een volledig onderdrukt EEG. Dit is in principe een volledig reversibele toestand. Wanneer eenzelfde EEG patroon niet door medicatie maar door (structurele) schade ontstaat is het een uiting van zeer ernstige hersendysfunctie. Bij een postanoxisch coma, ook na koeling, heeft een (bijna) vlak EEG dezelfde infauste prognose als een burst suppressie EEG (Oddo en Rossetti, 2011). Mogelijk zijn opeenvolgende EEGs zelfs beter voor het bepalen van de prognose bij postanoxisch coma dan de SEP (Cloostermans et al., 2012). In het kader van "heart-beating" orgaandonatie procedure is het formeel vaststellen van een iso-elektrisch EEG aan strikte regels gebonden (Gezondheidsraad. Hersendoodprotocol. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/04. ISBN 90-5549-592-1).

Referenties

1. Brenner RP, Schaul N. Periodic EEG patterns: classification, clinical correlations, and pathophysiology. J of Clinical neurophysiology 1990; 7: 249-267.
2. Brenner RP. Is it Status? Epilepsia 2002; 43: 103-113. Brenner RP. EEG in convulsive and nonconvulsive status epilepticus. J Clin Neurophysiol 2004; 21: 319-333.
3. Brenner RP. How useful is EEG and EEG monitoring in the acutely ill and how to interpret it? Epilepsie 2009 ; 50 [Suppl.]: 34-37.

4. Chatrian G-E, White LE Jr. Sleep EEG patterns in certain comatose states following brain concussion. Electroenceph clin Neurophysiol 1961; 13: 13-22.
5. Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. J Clin Neurophysiol 2005; 22: 79-91.
6. Claassen J, Mayer SA. Continuous electroencephalographic monitoring in neurocritical care. Current Neurology and Neuroscience Reports 2002; 2: 534-540.
7. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. Neurology 2004; 62: 1743-1748.
8. Claassen J, Jette N, chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, Jirsch J, Fronterea JA, Sander
9. Connolly E, Emerson RG, Mayer SA, Hirsch LJ. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. Neurology 2007; 69: 1356-1365.
10. Cloostermans MC, van Meulen FB, Eertman CJ, Hom HW, van Putten MJ. Continuous electroencephalography monitoring for early prediction of neurological outcome in postanoxic patients after cardiac arrest: a prospective cohort study. Crit Care Med. 2012; 40: 2867-2875.
11. Ferguson M, Bianchi MT, Sutter R, Rosenthal ES, Cash SS, Kaplan PW, Westover MB. Calculating the risk benefit equation for aggressive treatment of non-convulsive status epilepticus. Neurocrit Care 2012; doi:10.1007/s12028-012-9785-y [3548]
12. Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. Anesth Analg 2009; 109: 506-523.
13. Gross DW, Wiebe S, Blume WT. The periodicity of lateralized epileptiform discharges. Clin Neurophysiol. 1999; 110: 1516-1520.
14. Guerit JM. Neurophysiological testing in neurocritical care. Curr Opin Crit Care. 2010; 16: 98-104.
15. Hirsch LJ. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: an overview. J Clin Neurophysiol 2004; 21: 332-340.
16. Hirsch LJ, Brenner RP, Drislane FW, So E, Kaplan PW, Jordan KG, Herman ST, LaRoche SM, Young B, Bleck ThP, Scheuer ML, Emerson RG. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. J Clin Neurophysiol 2005: 22: 128-135.
17. Hirsch LJ, Laroche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST, Mani R, Arif H, Jette N, Minazad Y, Kerrigan JF, Vespa P, Hantus S, Claassen J, Young GB, So E, Kaplan PW, Nuwer MR, Fountain NB, Drislane FW. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. J Clin Neurophysiol. 2013; 30: 1-27.
18. Jirscha J, Hirsch LJ. Nonconvulsive seizures: developing a rational approach to the diagnosis and management in the critically ill population. Clin Neurophysiol 2007; 118: 1660-1670.
19. Kaplan PW, Genoud D, Ho TW, Jallon P. Etiology, neurologic correlations, and prognosis in alpha coma. Clin Neurophysiol 1999; 110: 205-213.
20. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. J Clin Neurophysiol 2004; 21: 307-318.
21. Oddo M, Rossetti AO. Predicting neurological outcome after cardiac arrest. Curr Opin Crit Care. 2011; 17: 254-259.
22. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, Chiappa KH. Periodic lateralized epileptiform discharges - a critical review. J Clin Neurophysiology 1996; 13: 519-530.
23. Ponten SC, Ronner HE, Strijers RLM, Visser MC, Peerdeman SM, Vandertop WP, Beishuizen A, Girbes ARJ, Stam CJ. Feasibility of online seizure detection with continuous EEG monitoring in the intensive care unit. Seizure: Eur J Epilepsy 2010; 19: 580-586.
24. Roks G, Korf ES, van der Flier WM, Scheltens P, Stam CJ. The use of EEG in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79: 377-380.
25. Ronner HE, Ponten SC, Stam CJ, Uitdehaag BM. Inter-observer variability of the EEG diagnosis of seizures in comatose patients. Seizure. 2009; 18: 257-263.
26. Rossetti AO, Oddo M, Logroscino G, Kaplan PW. Prognostication after cardiac arrest and hypothermia. A prospective study. Ann Neurol 2010 ; 67 : 301-307.
27. Stam CJ, van Straaten EC. Go with the flow: use of a directed phase lag index (dPLI) to characterize patterns of phase relations in a large-scale model of brain dynamics. Neuroimage. 2012; 62: 1415-1428.
28. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Brown AJ, Smith JR Jr, DeLorenzo RJ. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. Neurology. 2000; 54: 340-345.
29. Young GB. Metabolic and inflammatory cerebral diseases: electrophysiologic aspects. Can. J. Neurol. Sci. 1998; 25: S16-S20.
30. Young GB. The EEG in coma. J Clin Neurophysiol 2000; 17: 473-485.
31. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Welss GA. The electroencephalogram in sepsis associated encephalopathy. J Clin Neurophysiol 1992; 9: 145-152.
32. Young GB, Blune WT, Campbell VM, Demelo JD, Leung LS, McKeown MJ, McLachlan RS, Ramsay DA, Schieven JR. Alpha, theta and alpha-theta coma: a clinical outcome study utilizing serial recordings. Electroenceph clin Neurophysiol 1994; 91: 93-99.

Hoofdstuk 8
EMG bij eindplaataandoeningen: Myasthenie en LEMS

Dénes Tavy en Ako Dara Hama-Amin

8.1 Inleiding

Het EMG biedt twee technieken om de neuromusculaire synaps te bestuderen: repetitieve zenuwstimulatie (RZS) en single fiber EMG (SFEMG). Deze technieken worden vooral gebruikt bij de diagnostiek van Myasthenia Gravis (MG), een post-synaptische aandoening van de motore eindplaat en bij Lambert Eaton Myastheen syndroom (LEMS), een pre-synaptische aandoening[1].

8.2 Repetitieve zenuwstimulatie

Bij RZS wordt met een oppervlakte elektrode een reeks CMAPs afgeleid na repetitieve stimulatie van de motorische zenuw. De CMAP is een maat voor de summatie van spiervezelactiepotentialen opgewekt door supramaximale stimulatie van de motorische zenuw.

De stimulus frequentie bij RZS bepaalt de aard van de RZS test:

- laagfrequente stimulatie (LF): 2-5 Hz: decrementie onderzoek
- hoogfrequente stimulatie (HF): 10 Hz of hoger (tetanisch: 20-50 Hz, of facilitatie door willekeurig aanspannen): incrementie onderzoek.

Bij laagfrequente stimulatie krijgt het proces van uitputting van de Acetylcholine (ACH) voorraad de overhand terwijl bij hoogfrequente stimulatie of willekeurige aanspanning de ACh release toeneemt door Ca^{2+} influx in het presynaptische neuron. Bij een normale synaps zal er, vanwege de hoge veiligheidsfactor en het beschikbaar komen van ACh uit de secundaire snel mobiliseerbare voorraad bij repetitieve stimulatie, geen afname in amplitude van de CMAP ontstaan. In geval van een gestoorde synapsfunctie kan dit mechanisme te kort schieten en ontstaat er blokkade van spieverzelactiepotentialen. Bij blokkade van voldoende spiervezels zal de amplitude van de CMAP significant dalen; dit noemt men decrement. Indien er al initieel pathologisch geblokkeerde spiervezels zijn en de stoornis vooral presynaptisch bepaald is kan er bij HF stimulatie of door facilitatie van de ACh release een

Drs D.L.J. Tavy, neuroloog-klinisch neurofysioloog, en drs. A. Dara Hama Amin AIOS neurologie HagaZiekenhuis, Den Haag

[1] Deze tekst is gedeeltelijk gebaseerd op de KNF syllabus 2010 (Verschuuren en Tavy 2010)

deblokkade van spiervezels optreden met een toename van amplitude van de CMAP dit noemt men incrementie.

8.2.1 Decrementie onderzoek

Bij decrementie onderzoek wordt een serie van 10 supramaximale CMAPs opgewekt. Hiervoor wordt een laagfrequente stimulatie gebruikt, 2-5 Hz, meestal 3 Hz. Om de gevoeligheid van het onderzoek te verhogen kan met meerdere frequenties in 1 onderzoek worden gemeten, bv 2,3 en 5 Hz. De mate van decrement wordt berekend door de amplitude of oppervlakte van de 4e ,5e en 10e CMAP te verglijken met de aanvangsamplitude.

$$\text{Decrement} = \frac{\text{CMAP}_{\text{voor}} - \text{CMAP}_{\text{na}}}{\text{CMAP}_{\text{voor}}} \cdot 100\% \tag{8.1}$$

Een gezonde synaps heeft in principe geen decrement, in ieder geval hoort een normale synaps tientallen minuten zonder blokkades te functioneren bij laag frequente stimulatie. Een decrement van 10% of meer is afwijkend. Deze bevinding moet wel reproduceerbaar zijn. Een echt decrement geeft een vloeiende geleidelijk afnemende lijn of een aanvankelijk dalende lijn waarbij de amplitudes na een aantal stimuli weer geleidelijk iets toenemen; U curve. Bij MG wordt deze U-vorm vaak gezien. Wisselende onregelmatige patronen worden meestal veroorzaakt door een technisch artefact. Afhankelijk van de kliniek kunnen verschillende spier-zenuw combinaties gebruikt worden. Meest praktisch en methodologisch beproefd zijn de volgende:

- Pinkmuis-Ulnaris- (distaal)
- Trapezius-Accessorius (proximaal)
- Nasalis-Facialis (gelaat)

Vuistregel voor al deze spieren: een decrement van $> 10\%$, op de 4^e stimulus t.o.v de 1^e is afwijkend. Uitvoering van RZS vergt meer vaardigheid en aandacht voor techniek dan het meten van een enkelvoudige CMAP. Het onderzoek kan onprettig of pijnlijk zijn. Het streven is om door een adequate techniek het zo min mogelijk onaangenaam voor de patiënt te maken. Als de patiënt ontspannen en coöperatief is verhoogt dit de kans op een betrouwbare meting.

Aandachtspunten bij RZS onderzoek

- Ten minste 12 uur van te voren gebruik cholinesterase remmers staken.
- Temperatuur van de te onderzoeken spier $> 32\circ$C, lage temperatuur kan de synapsfunctie tijdelijk faciliteren en zo minder decrement veroorzaken.
- Uitleg, instructie patiënt.
- Zorg voor een ontspannen houding met relaxatie van de te onderzoeken spier.
- Fixeer de stimulator bij de pols. Bij onderzoek van de schouder en het gelaat moet de onderzoeker een stabiele positie voor zijn eigen hand zoeken.
- Afleidelektrode verplaatsen en zoeken tot duidelijke bifasische CMAP ontstaat
- Zoek een optimale stimulus plaats zodat de supramaximale stimulus bij een relatief lage stroomsterkte bereikt wordt. Hierdoor wordt het onderzoek minder pijnlijk en wordt hinderlijke costimulatie van andere zenuwen en spieren voorkomen.

Tabel 8.1 Stimulatie punten en steefwaarden stroomsterkte.

Spier-zenuw combinatie	Beschrijving
N. ulnaris-pinkmuis	Technisch meest eenvoudig. Afleid-elektrode op pinkmuis, meestal eenvoudig bifasische CMAP te verkrijgen. Stimulatie n. ulnaris distaal bij de pols, mediaal van de pees van m. flexor carpi ulnaris; stimulus 0.2 ms, 8-20 mA. Stimulator met klitteband fixeren. Eventueel de hand fixeren. Incrementie goed te bepalen. Frequent afwijkend bij gegeneraliseerde MG (55%), bij oculaire myasthenie zelden afwijkend (14 %). Bij LEMS $>$ 90 % afwijkend.
N. accessorius-trapezius	Technisch moeilijk, hoge kans op artefacten door hevige beweging van de schouder. Stimulatie met kathode ter hoogte van strottenhoofd, vlakbij de posterieure rand van de musculus sternocleidomastoideus: stimulus: 0.2 ms, 7-15 mA. Afleid-elektrode midden op schouder op de trapezius, referentie bij processus spinosus C7. CMAP vaak zeer brede vorm, meestal wel bifasisch. Vaak hevige beweging schouder. Het verdient aanbeveling patiënt op de contralaterale zijde te leggen terwijl de te onderzoeken schouder wordt vastgehouden door een assistent. Recente studie meldt beste resultaten met proefpersoon op de rug en nek naar contralateraal gedraaid (Ogawa 2013). Sommige auteurs melden een normale grens van 16 % decrement voor deze spier. Frequent afwijkend bij gegeneraliseerde MG 57 % en 26 % bij oculaire MG.
N. facialis , m. nasalis	Technisch moeilijk, het kan moeilijk zijn de stimulator goed stabiel te houden. Soms is het optimale stimulatie punt voor de n. facialis moeilijk te vinden. Stimulatie punt onder zygoma, pre-auriculair. Zorg voor lage huidweerstand wang door poetsen met elektrode crème. Afleidelektrode op de m. nasalis ipsilateraal, referentie op contralaterale neusrug. Configuratie CMAP variabel, zoek door verschuiven van afleid elektrode naar bifasische vorm. Stimulatie ter plaatse van de wang vlak onder het zygoma: 8-20 mA, 0.1-0.2 ms. 74 % afwijkend bij gegeneraliseerde MG, 24 % bij oculaire MG

Voer eerst een test serie met 1 Hz, 10 stimuli uit om te zien of er een stabiele reeks CMAPs zonder onregelmatige fluctuatie kan worden verkregen. Schokkerige onregelmatige patronen berusten op artefacten.

Bij verdenking artefact: check bevestiging elektroden en stimulator. Soms moet de stimulus worden verhoogd omdat deze toch niet supramaximaal is. Door de opeenvolgende reeks is er meer gevaar van artefacten door verschuiven van afleid- of stimulus elektroden.

Nadere punten van aandacht voor de uitvoering van RZS

Indien het decrement normaal is of een grenswaarde betreft kan worden getracht door willekeurige aanspanning en gedurende de daarop volgende uitputtingsfase een significant decrement te provoceren. Hiertoe laat men de spier maximaal willekeurig aangespannen gedurende 30 of 60 sec. Vervolgens wordt met 60 sec intervallen het decrement bepaald, de eerste 2 minuten na aanspanning is er kans op facilitatie van de CMAPs, 2-5 minuten na de aanspanning is er een uitputtingsfase met een verhoogde kans om een significant decrement te vinden (post stimulatie uitputting). De meeropbrengst van deze methode is echter waarschijnlijk gering: 2-7 %

8.2.2 Incrementie onderzoek

Increment is toename van de CMAP amplitude na repetitieve hoogfrequente stimulatie of na willekeurige aanspanning. Pathologische incrementie kan alleen gevonden worden in spieren waar reeds in rust een blokkade is van meerdere spiervezels aanwezig is. Deze blokkade kan worden opgeheven door facilitatie via hoogfrequente stimulatie of willekeurige aanspanning. In feite is incrementie een normalisering van de CMAP amplitude.

Een eenvoudige en gevalideerde methode voor incrementiebepaling is via meting van een enkelvoudige CMAP in de pinkmuis voor en na willekeurige aanspanning (pre- en postexcercise CMAP). Na het bepalen van de supramaximale CMAP met enkelvoudige stimuli, wordt de patiënt geïnstrueerd om 10 of 30 sec de doelspier zo sterk mogelijk tegen weerstand aan te spannen. Bij het einde van de aanspanningperiode moet een duidelijk signaal gegeven om direct te ontspannen bv door af te tellen. De post excercise CMAP moet binnen 0,5 tot 1 seconde na de relaxatie gemeten worden. Het is nuttig om vervolgens met vaste intervallen de enkelvoudige CMAP te blijven controleren. Als er een echt pathologisch increment is opgetreden zal de CMAP amplitude meestal weer geleidelijk weer gaan verminderen. Bij een vals-positief increment, b.v. door een verschoven elektrode zal de CMAP amplitude onveranderd blijven of fluctueren.

Bij niet coöperatieve patiënten of bij twijfel kan met 20 a 50 Hz tetanisch gestimuleerd worden. Hierbij ervaart de patiënt een pijnlijke kramp, door de kramp kunnen elektroden ook makkelijker verschuiven. Een redelijk haalbare techniek is een korte, 2-3 sec durende 20 Hz stimulatie. Incrementie onderzoek voor en na inspanning is met elke spier zenuw combinatie uitvoerbaar, tetanische stimulatie is vooral technisch haalbaar in distale handspieren. Het increment wordt berekend via de volgende formule:

$$\text{Increment} = \frac{\text{CMAP}_{\text{voor}} - \text{CMAP}_{\text{na}}}{\text{CMAP}_{\text{voor}}} \cdot 100\% \tag{8.2}$$

In een normale spier is enig increment mogelijk tot 50%, dit betreft een pseudoincrementie op grond van een toename van spiervezelgeleidingsnelheid, en beweging en verkorting van

de spier. Een incrementie > 100% is afwijkend. Bij LEMS kunnen incrementies van 400% of meer worden gevonden. Een increment van 400% betekent dus eigenlijk dat de rust-CMAP 25% van de normale waarde was.

Een increment is typisch voor een presynaptische stoornis. De gebruikte facilitatie techniek van aanspannen of tetanische stimulatie heeft invloed op het presynatpische deel van de eindplaat. Bij een post synaptische stoornis (MG) treedt derhalve meestal geen incrementie op. Bij sommige patiënten met een ernstige MG zijn er in rust wel blokkades met een kleine CMAP, maar hier wordt meestal geen incrementie gevonden.

8.3 Single fiber EMG

Het single fiber EMG (SFEMG) meet de functie van één eindplaat of synaps. Hiertoe wordt een speciale naald gebruikt met een zeer kleine actief elektrode oppervlak van 25 *mu*m, dat een gebied 300 µm3 kan registreren. Zo kan één spiervezelactiepotentiaal, single fiber action potential (SFAP) die dicht bij de naald ligt selectief worden geregistreerd.

Er zijn twee technieken: 1.) Willekeurig SFEMG waarbij de patiënt zachtjes continu moet aanspannen en gezocht wordt naar twee constant vurende SFAPs van één motor unit. 2.) Gestimuleerd SFEMG waarbij met selectieve axonale stimulatie de SFAP van 1 spiervezel wordt geanalyseerd.

De willekeurige methode vergt goede coöperatie van de patiënt en er moet vrij langdurig naar potentiaal paren gezocht worden. Bij gestimuleerd SFEMG hoeft er per meting maar 1 SFAP te worden gezocht en beoordeeld, de stimulusfrequentie kan worden gecontroleerd en de meting is sneller uit te voeren. Er is minder coöperatie van de patiënt nodig, deze hoeft alleen ontspannen stil te liggen. Gestimuleerd SFEMG wordt in de praktijk in het meeste gebruikt en wordt verder in het bestek van deze bijdrage als enige techniek besproken.

8.3.1 Methode SFEMG

Stimulatie vindt selectief plaats met een monopolaire EMG naald als kathode en een oppervlakte elektrode als anode, waarbij gestimuleerd wordt bij intramusculaire axonale takjes of extramusculair bij distale motore axonen die de spier verzorgen. Stimulusduur 0,04-0,1 ms, 3-7 mA. Bij onderzoek van de m. frontalis of orbicularis oculi wordt de naald vlak buiten de spier subcutaan geschoven (net lateraal van de orbitarand (frontalis), of 2-3 cm anterieur van de tragus (orbicularis oculi) tot stimulatie van een facialistakje tot zichtbare contractie van de spier leidt. Bij onderzoek van de m. orbicularis oculi of frontalis kan ook met een oppervlakte elektrode of zenuwstimulator percutaan worden gestimuleerd. (Stimulus duur 0,1 ms intensiteit 5-7 mA) De stimulator wordt met tape gefixeerd. Resultaten bij stimulatie met een naaldelektrode of percutane stimulator zijn in facialisspieren vergelijkbaar.

Na instelling van de stimulator wordt met de EMG naald gezocht naar SFAPs in het twitchende deel van de spier. Er wordt gestreefd naar het registreren van steile scherpe SFAPs: deze liggen dicht bij de naald en zijn het meest geschikt voor latentiemetingen. Filterstanden zijn 500 Hz - 10 a 12 kHz. Het laagfilter wordt hoog ingesteld om activiteit van verder weg gelegen vezels weg te filteren. SFAPs moeten een rise time < 300 µs en een amplitude van > 200 µV hebben om te worden geïncludeerd. De latentietijd tussen de stimulus en de verkregen SFAP is afhankelijk van de geleidingssnelheid over het motorische axon, de synaps en vervolgens de spiervezel tot de naaldpunt. Normaliter varieert de latentietijd van

1 SFAP in geringe mate tussen opeenvolgende stimuli, dit is de jitter. Jitter is dus ook in een normale synaps aanwezig. De jitter of "bibber" is een gevoelige maat voor de safety factor van de eindplaat. De jitter wordt gedefinieerd als de mean consecutive difference (MCD): het gemiddelde verschil van opeenvolgende latenties van de SFAP. De latenties worden in SFEMG terminologie ook wel inter potentiaal intervallen (IPI) genoemd. Per SFAP wordt een reeks van 50 a 100 keer gestimuleerde responsies geregistreerd met een stimulusfrequentie 5 of 10 Hz. De jitter moet voor tenminste 20 verschillende SFAPs per spier worden bepaald. Om nieuwe SFAPs te zoeken moet de EMG naald en soms ook de stimulatie naald worden verschoven. Naast de MCD van 1 vezel wordt ook de gemiddelde MCD van alle onderzochte vezels (20-30 per spier) bepaald en uitgedrukt als de mean MCD. Deze berekeningen zijn standaard in EMG software beschikbaar.

Bij aandoeningen van de synaps zal de jitter toegenomen zijn. Ook kan de SFAP uitvallen door blokkade van de synaps. Blokkades zijn altijd abnormaal en correleren met klinische spierzwakte. Een toegenomen jitter kan ook in asymptomatische spieren voorkomen, hierdoor is SFEMG veel sensitiever dan RZS. Klinische aangedane spieren zullen gemiddeld wel hogere jitters bevatten.

Een SFEMG is afwijkend bij ten minste 1 van de volgende bevindingen:

- Mean MCD van 20 bestudeerde vezels boven de grens van normaal
- 2 of meer van de SFAPs met individuele verhoogde jitter.
- blokkade in 2 of meer vezels (blokkades gaan meestal samen met verhoogde jitter).

De jitter neemt toe met leeftijd, er zijn leeftijdsgebonden normaalwaarden; als deze niet worden gebruikt dan wordt aanbevolen bij patiënten > 60 jaar de jitter pas als afwijkend beschouwd indien 20% of meer van de vezels een verhoogde jitter heeft (Bromberg 1994).

Voor het SFEMG is enige oefening en een redelijk vaste hand van belang. Een gestimuleerd SFEMG registreren duurt 20-30 minuten, wel is hierna nog enige uitwerktijd nodig. De interpretatie van de gevonden jitters vergt kennis en ervaring. Patiënten vinden het SFEMG vaak minder onprettig dan RZS.

Tabel 8.2 Normale waarden: gestimuleerd SFEMG , single fiber naald. Uit:Valls-Canal 2003.

Spier	Gemiddelde MCD	Grens voor mean 20 vezels	Grens per vezel
m. frontalis	14,6 ± 6,8 µs	23 µs	35 µs
m. orbicularis oculi	12,7 ± 6,1µs	20 µs	31 µs

8.3.2 SFEMG met concentrische EMGnaald

SFEMG naalden zijn duur en worden na gebruik gesteriliseerd opnieuw gebruikt. Dit is uit hygiënisch oogpunt niet ideaal, ook hebben de naalden veel onderhoud nodig. Ze moeten regelmatig geslepen worden en ge-elektrolyseerd.

Een nieuwe ontwikkeling is het gebruik van een disposable concentrische EMGnaald (CN) voor SFEMG: CN-SFEMG. Hierbij worden de dunste zogenaamde facialis EMG naalden gebruikt, diameter 0,30 mm, recording area 0,019 mm^2. Voordelen zijn het disposable aspect,

de prijs en het feit dat de naald altijd goed scherp is. Om te compenseren voor het grotere opname oppervlakte moet het hoogdoorlaatfilter verhoogd worden tot 1 kHz, ook kan er meer hoogfrequente ruis optreden, zodat het laagdoorlaatfilter omlaag gebracht moet worden tot 5 kHz. Probleem bij gebruik van CN elektrode is dat de actiepotentialen die met een dergelijke naald worden opgepikt zowel kunnen berusten op SFAPs van 1 vezel als op summatie activiteit van meerdere vezels of meerdere MUAPs. Alleen scherpe componenten van het signaal, met een steile stabiele en individueel goed te onderscheiden piek mogen worden gebruikt voor jitter bepaling. Bij 1 stimulatie kunnen meerdere pieken worden opgewekt, deze kunnen als separate SFAPs met hun eigen jitter worden beoordeeld, mits het interval tussen 2 pieken minstens 150 µs bedraagt. Het signaal kan ook gesuperponeerde MFAPs of MUAPs bevatten deze zijn herkenbaar door: verschil in potentiaal vorm tussen stimuli, variabele helling van de ascenderende fase, lange duur, meerdere pieken op een ascenderende of descenderende flank (Stalberg 2009). Gesummeerde complexen hebben een lagere jitter dan hun individuele componenten. Door abusievelijke inclusie van gesummeerde actiepotentialen kan de jitter worden ondergewaardeerd en kunnen fout negatieve studies ontstaan. Toch lukt het in de praktijk vaak om met gestimuleerd SFEMG met CN elektrode betrouwbaar meting van SFAPs te verkrijgen. Doordat de CN naald dunner en scherper is dan de SF naald is het onderzoek minder belastend voor de patiënt. Wel kan het moeilijker zijn om de scherpe CN naald stil te houden tijdens elektrische stimulatie, ook het zoeken is moeilijker omdat na het inbrengen van de naald niet aan de buitenkant kan zien aan welke kan de actieve zijde zich bevindt. Het is goed zich te realiseren dat bij gebruik van CN naald het nooit helemaal zeker is of de geregistreerde piek een SFAP betreft, door het grotere oppervlakte van de elektrode is summatie van actiepotentialen van meerdere spiervezels nooit geheel uit te sluiten. Sommige auteurs noemen verkregen pieken bij CN-SFEMG dan ook apparent single fiber action potentials (ASFAPs) (Sanders 2013). Het is ook hierom dat normaalwaarden van CN-SFEMG altijd een lagere jitter opleveren dan die verkregen met een SF naald. Inmiddels zijn er een beperkt aantal studies met normaalwaarden voor gestimuleerd SFEMG met CN naald. De gevonden normaalwaarden komen redelijk overeen met de waarden gevonden met een SFEMG elektrode.

Tabel 8.3 Normaalwaarden: gestimuleerd SFEMG, CN naald. Gemidd.=gemiddeld. Uit: 1. Kouyoumdjian 2011a, 2. Kouyoumdjian 2011b, 3. Kouyoumdjian 2008.

Spier	Gemidd. MCD	Grens voor gemidd. van 20 vezels	Grens per vezel
m. frontalis (1)	16,05 ± 2,73 µs	21,5 µs	28 µs
m. orb. oculi (2)	21,5 ± 1,99µs	25,5 µs	33,4 µs
m. ext. dig. (3)	18,2 ± 2,2 µs	22,6 µs	30,0 µs

Valkuilen bij SFEMG

- Toegenomen jitter of pseudoblokkades door stimulatie van het axon rond en onder de drempel waarbij de SFAP wisselend wel en niet wordt opgewekt.(rond de drempel (liminaal) in plaats van supraliminaal), dit kan worden opgelost door de stimulus intensiteit in geringe mate (bv 1 mA) te verhogen waarbij de "blokkades" in het geval van liminale stimulatie weer verdwijnen en de jitter afneemt. Indien de stimulatie reeds supraliminaal is zal bij het opvoeren van de stimulusintensiteit de jitter niet veranderen.
- Extreem lage jitters < 5 µs worden in meestal veroorzaakt door directe spiervezelstimulatie, of splitting van spiervezels, of superpositie SFAPS bij gebruik van CN elektrode. Dergelijke jitters mogen niet worden gebruikt voor de analyse.
- Er kan verandering van IPI door optreden van F-golf in de gemeten vezel. Deze meting is niet bruikbaar.
- Verschuiving van de stimulerende of registrerende naald kan de amplitudo van de SFAP veranderen, de jitter verandert dan echter niet significant.

8.3.3 Criteria CN-SFEMG

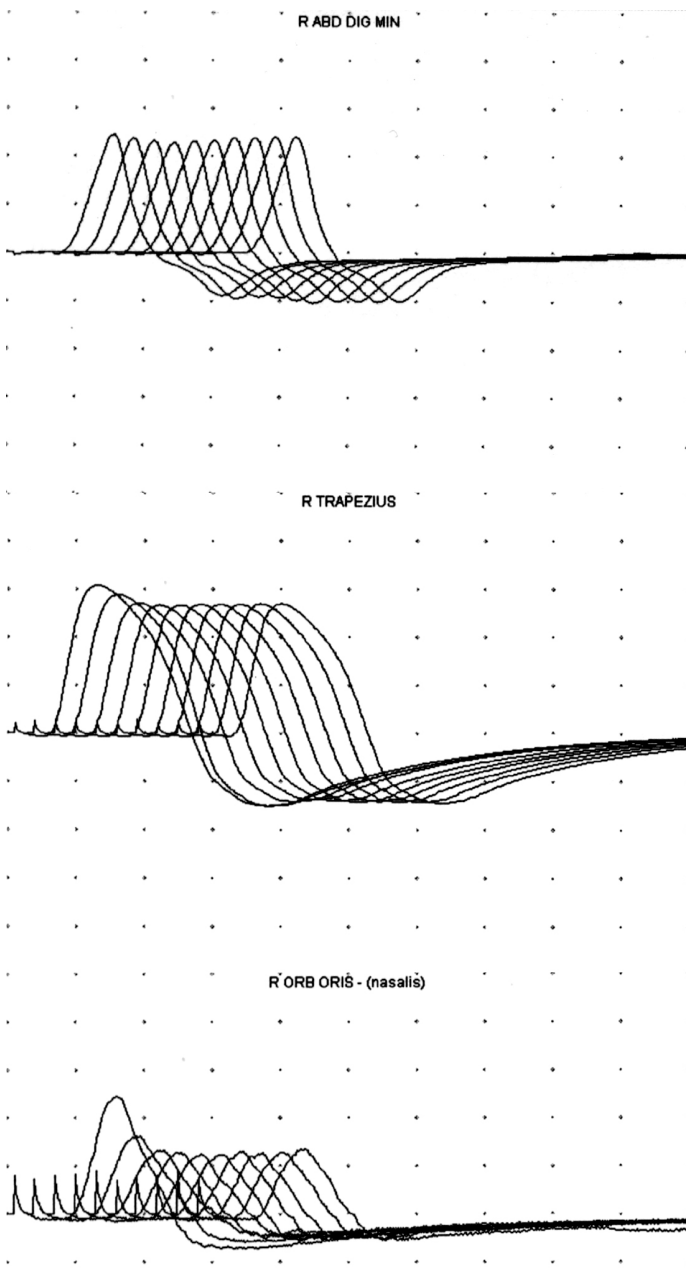
Criteria voor SFAP met concentrische naaldelektrode zijn ((Stalberg 2009, Sanders 2013):

- Steile piekvormige potentialen, met een constant reproduceerbare scherpe piek, met parallelle ascenderende flank bij opeenvolgende metingen
- Snelle rise time
- Piek zonder shoulder of notch
- Geen variabiliteit in vorm, vorm constant bij opeenvolgende stimuli, 5-10 potentialen op vorm vergelijken.

8.4 Onderzoekstrategie

8.4.1 Myasthenia Gravis

Bij MG is de CMAP amplitude na enkelvoudige stimulatie meestal normaal. Bij decrementie onderzoek kan een pathologisch decrement gevonden worden, de afname tussen twee stimuli is het grootste tussen de 1e en 2e stimulus en decrementie is meestal maximaal is bij de 4e of 5e stimulus om vervolgens weer naar de 10e stimulus geleidelijk iets in amplitude toe te nemen. Dit geeft de voor MG typische U vorm. In ernstige gevallen kan ook het decrement tot de 10e stimulus geleidelijk blijven toenemen en ontstaat een progressief dalende lijn (figuur 8.1).



Figuur 8.1 Decrementie onderzoek bij patiënt met MG met bulbaire verschijnselen. Bovenste curve: normale RZS pinkmuis. Middelste curve: RZS trapezius licht decrement; 12% bij 4e stimulus (U-curve). Onderste curve: RZS de m. nasalis met sterk decrement; 47% bij 4e stimulus, sterkste amplitude daling tussen 1e en 2e stimulus. De eerste CMAP is hier al verlaagd: 0,7 mV.

Het RZS kan bij de diagnostiek gericht op MG het beste in klinisch symptomatische spieren worden uitgevoerd. Het onderzoek van meerdere spieren verhoogt de sensitiviteit.

Bij patiënten met gegeneraliseerde MG is de sensitiviteit van RZS, mits gecombineerd in 3 spieren hoog: 79-80 % , bij oculaire MG lager 29-62 % (Benatar 2006, Witoonapich 2011). Bij de axiale vorm van MG levert RZS in de trapezius de meeste afwijkingen op, bij de bulbaire of oculaire vorm de m. nasalis. In geval van verdenking op oculaire MG sluit een normaal RZS onderzoek de diagnose MG niet uit. Bij een patiënt die over vermoeibare ledemaatzwakte klaagt en bij wie het RZS geen afwijkingen laat zien in aangedane spieren is MG vrijwel uitgesloten.

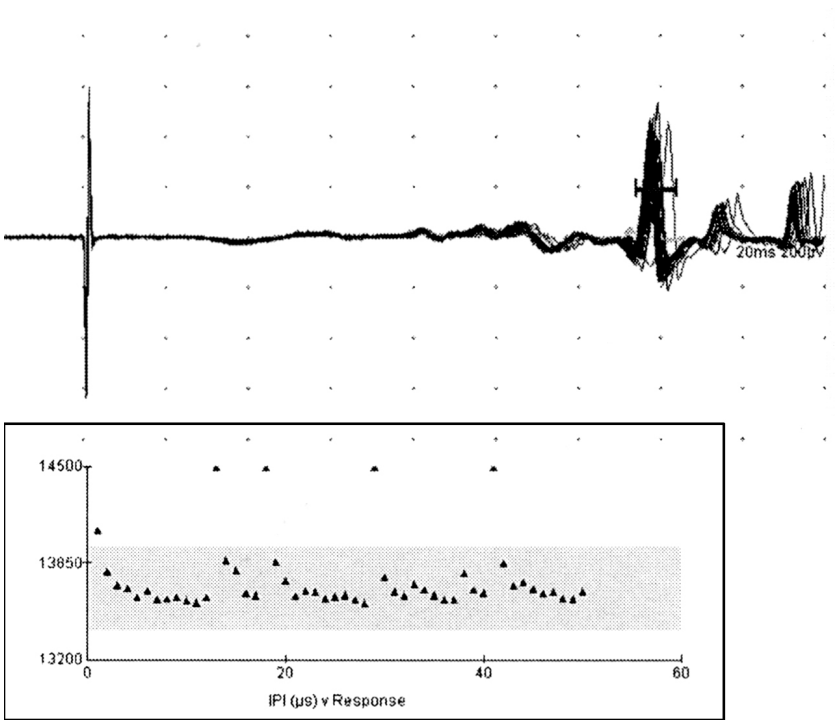
Nadeel van RZS is de relatief lage gevoeligheid voor MG, veroorzaakt door het feit dat de CMAP een summatie van meerdere spiervezels betreft, blokkade van slechts een paar spiervezels zal niet tot een significante amplitudedaling leiden. Voordeel van RZS is de snelle en relatief eenvoudige uitvoerbaarheid gekoppeld aan een hoge specificiteit. Bij een duidelijke afwijkend decrement kan dit klinisch snelle en nuttige informatie opleveren, bijvoorbeeld bij een de novo patient met verdenking op myasthene crisis.

SFEMG heeft een hoge sensitiviteit voor MG, 99% bij de gegeneraliseerde vorm en 80-93% bij oculaire MG (Benatar 2006, Mercelis 2011, Witoonapich 2011). SFEMG in facialisspieren is gevoeliger dan in de extensor digitorum. Hierbij is het SFEMG van orbicularis oculi nog iets gevoeliger dan in de frontalis (Valls-Canals). Een recente studie met gestimuleerd CN-SFEMG in de m. frontalis vond een sensitiviteit van 90% en 75% bij respectievelijk gegeneraliseerde MG en oculaire MG (Kouyoumdjian 2011b). Indien het SFEMG normaal is in een klinisch paretische spier dan is de diagnose MG vrijwel uitgesloten. Een afwijkend SFEMG is op zich niet specifiek voor MG en moet altijd in het kader van de kliniek worden geïnterpreteerd. Afwijkend SFEMG in de orbicularis oculi wordt ook beschreven bij andere oculaire spieraandoeningen zoals focale myositis of m.Graves. Sommige patiënten met een geïsoleerde myasthene ptosis hebben echter zowel normale antilichamen, een normaal RZS als een normaal SFEMG. Hier kan een tensilontest of ijsblokproef soms uitkomst bieden.

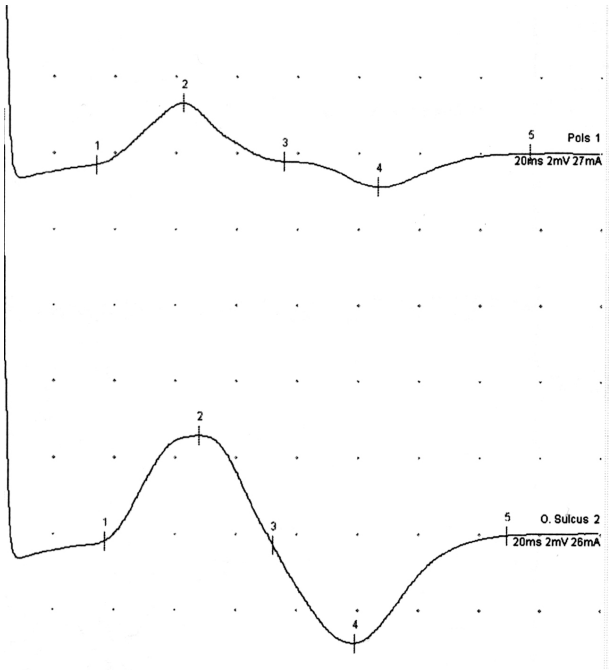
8.4.2 LEMS

De meeste patiënten met LEMS hebben een verlaagde distale CMAP in meerdere spieren (na enkelvoudige stimulatie). De bevinding van een distaal verlaagde CMAP bij motorisch geleidingsonderzoek bij een patiënt met gegeneraliseerde motorische zwakte moet doen denken aan LEMS. Het EMG geeft in sommige gevallen de diagnose LEMS aan voordat dit klinisch wordt overwogen.

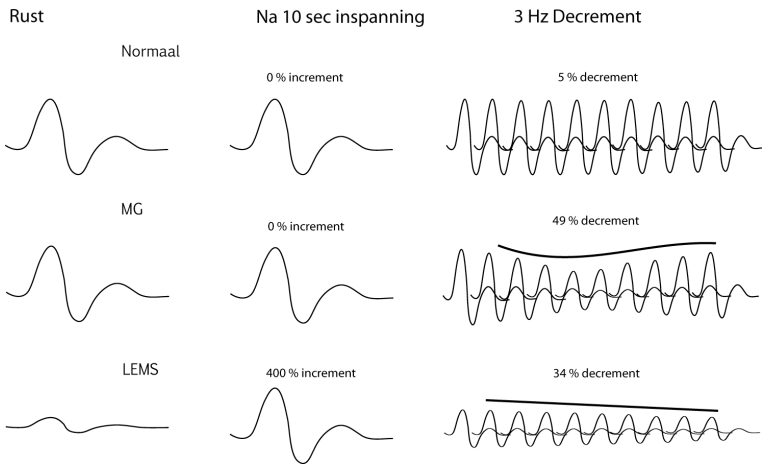
HF geeft bij LEMS typisch een increment van 60 % of meer, veelal van honderden procenten. Bij RZS is er meestal een decrement dat over 10 stimuli dat geleidelijk toeneemt, in tegenstelling tot de typische U vorm bij MG. In de pinkmuis is RZS vrijwel altijd afwijkend, ook wordt hier vaak een verlaagde CMAP gevonden, ook als deze spiergroep asymptomatisch is. Voor de vraagstelling LEMS volstaat het om de RZS onderzoek tot 1 handspier te beperken (Tim 2000). Bij normale RZS is de diagnose LEMS zeer onwaarschijnlijk. De combinatie van een distaal lage CMAP en sterk toegenomen increment is zeer specifiek voor een pre-synaptische aandoening. (Figuur 8.3). SFEMG is zelden nodig voor de diagnose LEMS.



Figuur 8.2 SFEMG bij patiënt met oculaire MG, SF naald, onderzoek m. frontalis met 50 stimuli. Toegenomen jitter (gemiddelde MCD 35 µS). 4 blokkades van de onderzochte MFAP. In de grafiek van de IPI's is het typische patroon voor blokkades zichtbaar, met afname van responslatentie na elk blok door tijdelijk verlaagde spiervezelgeleidingssnelheid.



Figuur 8.3 Incrementie bij LEMS. Boven CMAP pinkmuis voor aanspanning. Onder: CMAP na 10 sec maximale aanspanning. Er is een significant increment van 150%.



Figuur 8.4 Patronen van het decrementie en incrementieonderzoek typisch voor MG en LEMS.

Referenties

1. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. Neuromuscul Disord 2006; 16: 459-467.
2. Bromberg MB, Scott DM, et al Single fiber EMG reference values: reformatted in tabular form. Muscle & Nerve 1994; 17: 820-821.
3. Kouyomdidjian JA, Stalberg EV. Concetric needle single fiber electromyography: comparative jitter on voluntary-activated and stimulated extensor digitorum communis. Concentric needle single fiber electromyography. Clin Neurophysiol 2008; 119: 1614-8.
4. Kouyomdidjian JA et al. Concentric needle jitter on stimulated frontalis and extensor digitorum muscle in 20 myasthenia patients. Muscle Nerve 2011a; 44: 912-918.
5. Kouyomdidjian JA, Stalberg EV. Concentric needle jitter on stimulated orbicularis oculi in 50 healthy subjects. Clin Neurophysiol 2011b; 122: 617-622.
6. Mercelis R, Merckaert V. Diagnostic utility of stimulated single fiber electromyography of the orbicularis oculi muscle in patients with suspected ocular myasthenia. Muscle & Nerve 2011; 43: 168-170.
7. Ogawa GO, Sonoo M, HatanakaY et al. A new maneuver for repetitive nerve stimulation testing in the trapezius muscle. Muscle Nerve 2013; epub march 2013.
8. Sanders DB. Measuring jitter with concentric needle electrodes. Muscle Nerve 2013;47: 317-318.
9. Stalberg EV, Sanders DB. Jitter recordings with concentric needle electrodes. Muscle & Nerve 2009; 40: 331-339.
10. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert – Eaton Syndrome: electrodiagnostic findings and response to treatment. Neurology 2000; 54: 2176-2178
11. Valls-Canals J, Povedano M, Montero J et al. Stimulated single-fiber EMG of the frontalis and orbicularis oculi muscles in ocular myasthenia gravis. Muscle & Nerve 2003; 28: 501-503.
12. Verschuuren JJGM, Tavy DLJ. Diagnostiek van de neuromusculaire overgang; klinische blik en bibbers. Syllabus KNF Dagen 2010.
13. Witoonpanich R, Dejthevaporn C, Sriphrapradang A, et al. Electrophysiological and immunological study in myasthenia gravis. Diagnostic sensitivity and correlation. Clin Neurophysiol 2011; 122: 1873-1877.

Hoofdstuk 9
TCD en carotis: de nieuwste ontwikkelingen

Ruud Keunen en Arjen Schaafsma

Hoewel transcraniëel Doppler (TCD) onderzoek van de intracraniële arteriën in principe in veel klinieken mogelijk is wordt dit onderzoek in de praktijk slechts mondjesmaat toegepast. In dit hoofdstuk wordt betoogd dat de inzet van TCD onderzoek rond diagnostiek en behandeling van de carotis stenose belangrijk is en dient te worden vergroot.

9.1 Inleiding

Van alle patiënten die zich jaarlijks bij de neuroloog melden met een amaurosis fugax, TIA of CVA zal bij slechts een klein gedeelte een significante stenose of occlusie worden gevonden van één of beide aa. carotides internae. In ons ziekenhuis werden over de afgelopen 7,5 jaar via de TIA-poli 1074 patiënten gezien waarvan 6% een significante stenose bleek te hebben. Op grond van de NASCET en de ECST studies komen vrouwen met een stenose van 70-99% en mannen met een stenose van 50-99% in aanmerking voor carotischirurgie (1,2). Recente analyses hebben laten zien dat patiënten meer profijt hebben van carotischirurgie naarmate de wachttijd tussen het 1e symptoom en de operatie kleiner is (3). Verder is aannemelijk geworden dat patiënten met een 'near-occlusion' minder baat hebben bij carotischirurgie dan patiënten met een significante stenose (4) mogelijk omdat de flow snelheid bij een 'near-occlusion' minder hoog is en daardoor minder aanleiding geeft tot de vorming van thrombo-embolieën (5).

De mate van stenosering wordt nog altijd bepaald aan de hand van oude angiografische criteria. Dat wil zeggen op basis van een projectie van de stenose vanuit verschillende richtingen op een plat vlak waarbij de maximale stenosering wordt gekozen. Dit was toendertijd de enig mogelijke wijze om een carotisstenose te graderen. Tegenwoordig kan op basis van duplex of CT-angio met reconstructie tot een sterk verbeterde gradering worden gekomen, namelijk op basis van lumen in plaats van diameter reductie (6).

TCD onderzoek bij patiënten met een carotis stenose voegt een tweetal dimensies toe aan de bij duplex en CT gevonden locale vaatwand afwijkingen. Ten eerst kan met TCD het hemodynamisch effect van de carotis stenose op de cerebrale circulatie worden geëvalueerd en ten tweede kan met TCD de stabiliteit van de carotisstenose worden bepaald. Een instabiele carotisstenose veroorzaakt clusters van embolieën die met TCD kunnen worden gemeten.

Dr R.W.M. Keunen en Dr A. Schaafsma
Hagaziekenhuis, den Haag en Martini Ziekenhuis, Groningen

Meta analyses hebben overtuigend aangetoond dat de aanwezigheid van embolieën bij TIA patiënten een sterk onafhankelijke voorspeller is van een dreigend herseninfarct (7).

Door deze ontwikkelingen in de non-invasieve diagnostiek van carotisstenosen is er geen patiënt meer met dezelfde stenose en zal de behandeling steeds meer toegesneden worden op de actuele pathofysiologie van de individuele plaque. Het gevolg is dat we ons gaan realiseren dat een symptomatische carotis stenose van 50% met een ulcus en actieve embolisatie misschien een terechte indicatie gaat worden voor een spoed carotis desobstructie terwijl een 70% stenose, met een glad gesloten oppervlak zonder embolisatie misschien beter behandeld zou kunnen worden met een gerichte puur medicamenteuze behandeling. Er mag verwacht worden dat de nu gangbare medicamenteuze therapie met een combinatie van plaatjes aggregatie remmers, antihypertensiva en statines een veel betere outcome zal hebben dan ten tijde van de NASCET en ECST mogelijk was (8,9). Wetenschappelijk bezien zouden de studies moeten worden herhaald, maar het opzetten van een nieuwe grootschalige studie wordt geblokkeerd door de uitkomst van de NASCET en de ECST zelf, aangezien men in het belang van de patiënt met goed fatsoen denkt niet meer te kunnen randomiseren voor chirurgische of medicamenteuse behandeling.

9.2 Thrombo-embolisch of hemodynamisch?

Hoewel een carotisstenose in eerste instantie lijkt te impliceren dat er te weinig bloed naar de hersenen stroomt blijkt dit in de praktijk niet het meest cruciale probleem, waarschijnlijk mede door de mogelijkheden voor collaterale circulatie op het nivo van de cirkel van Willis. Het meerendeel van alle TIA's berust op thrombo-embolieën die ontstaan ter hoogte van de stenose en worden versleept tot in het cerebrale vaatbed. Zowel bij symptomatische als asymptomatische stenoses is er een goede relatie tussen het aantal embolie signalen dat geregistreerd wordt middels transcraniële Doppler en de kans op recidief cerebrale ischemie (11,12).

9.2.1 De thrombo-embolische aspecten

De embolieën die gevonden worden bij TIA patiënten, veroorzaken in het TCD signaal een versterkte reflectie die in de Angelsaksische litteratuur een micro-embolic signal of MES wordt genoemd. De MES bij TIA patienten met een carotisstenose worden gekenmerkt door een korte duur (tussen de 10 en 25 ms), een relatieve lage intensiteit (2 tot 4 dB) en het feit dat de meeste in de diastolische fase van de hartslagcyclus gezien worden. De embolie springt in de systolische fase van de carotisstenose af en wordt meestal in de diastolische fase van de hartslag in de arteria cerebri media gevonden (43). Bovendien is de frequentie van de embolisatie van een TIA het hoogst gedurende de eerste dagen na een TIA of CVA en neemt in de loop van enkele weken weer af. MES worden bij 30% tot 40% van de patiënten met een symptomatsiche carotis stenose gevonden.

Voor de asymptomatische carotis stenose zijn recent de resultaten gepubliceerd van de ACES. Het blijkt dat de aanwezigheid van embolieën ipsilateraal aan een carotisstenose een belangrijke risicofactor is voor het ontwikkelen van een TIA of CVA. Met embolieën is het jaarlijkse risico op een ipsilaterale beroerte een factor 5 hoger dan zonder (respectievelijk 3,6% en 0,7%) (13).

Wanneer embolieën worden aangetoond bij een carotisstenose met bij duplex onderzoek een hypo-echogeen aspect neemt het jaarlijkse risico zelfs toe tot 8%, dat wil zeggen een relatief risico van 10,6 (14). Op basis van de gegevens van de ACES kan worden berekend dat het number-needed-to-treat (NNT) in dat geval 6,7 bedraagt. Op grond van deze gegevens is er ons inziens een indicatie voor carotis desobstructie bij een patiënt met een asymptomatische significante hypo-echogene carotisstenose met aangetoonde embolieën.

Bovendien zal in de toekomst de timing van de carotisdesobstructie bepaald kunnen worden door de stabiliteit van de vaatwand. In de Europese CVA richtlijnen wordt geadviseerd een carotis desobstructie zo spoedig mogelijk maar bij voorkeur binnen 2 weken te verrichten. Iedere neuroloog en vaatchirurg kent patienten die in afwachting van een carotisdesobstructie alnog een beroerte kregen. Op grond van actieve embolisatie zou in de toekomst gesteld kunnen worden dat deze patiënten binnen 24 tot 48 uur geopereerd dienen te worden. Gerandomiseerd onderzoek is op korte termijn wenselijk om dit aspect van relatie tussen embolie detectie en timing van de behandeling op te helderen.

9.2.2 Hemodynamische aspecten

Zoals uitgelegd zijn hemodynamische of zogenaamde "low flow" TIA's zeldzaam. Bijna altijd zullen er tevens andere vaatafwijkingen zijn, bijvoorbeeld varianten van de cirkel van Willis, contralaterale occlusie, etc. waardoor een interna stenose op hemodynamische gronden symptomatisch wordt. In dat geval suggereert de anamnese een verband tussen passagère neurologische uitval en momenten van relatieve hypotensie, bijv. na verticaliseren of vlak na de maaltijd. Thrombo-embolische TIA's, komen vrijwel altijd 'at random', behoudens de enkele patiënt die bijv. TIA's ontwikkelt tijdens het scheren waarbij door locale druk op een instabiele plaque embolieën kunnen worden geluxeerd.

Wat is exact een hemodynamisch significante interna stenose? Een heldere definitie ontbreekt. Vanuit fysiologische optiek is een hemodynamische significante stenose een stenose die aanleiding geeft tot een verlaagde cerebrale perfusiedruk aan de origo van de art. cerebri media. De oorzaak van deze lage perfusie druk is altijd een combinatie van een hooggradige stenose in een aanvoerend vat (vaak anatomisch meer dan 90%) en tekortschieten van de collaterale circulatie. Vaak worden afgeleide criteria gebruikt op basis van aanvullend onderzoek om de lage cerebrale perfusiedruk aan te tonen. Voorbeelden van afgeleide criteria zijn o.a. de druk in de art. centralis retina (te meten met oculoplethysmografie), het omkeren van de bloedstroom in de peri-orbitale arteriën, het afnemen van de pulsatiliteit van de bloedstroom in de arteria cerebri media of de bepaling van de cerebrovasculaire reserve capaciteit (15). Er zijn ook andere definities mogelijk. Vanuit klinisch perspectief kan een interna stenose hemodynamisch significant worden genoemd wanneer deze onder fysiologische omstandigheden "low flow"-TIA's kan veroorzaken. Niet-fysiologische omstandigheden zoals bijvoorbeeld sepsis, ernstige dehydratie, carotis compressie e.d. worden bewust uitgesloten, omdat het primaire proces in deze gevallen niet de carotis betreft maar veeleer een pathologisch verlaagde systemische circulatie. TCD gegevens kunnen bijdragen aan een inschatting van de hemodynamische consequenties van een stenose via 1. cerebrale autoreguleringstesten en 2. een (gewogen) bepaling van de pulsatiliteit.

Het klinisch belang om de hemodynamische gevolgen van een hooggradige carotisstenose te bepalen is het voorkomen van een z.g. hemodynamisch bepaald hersen infarct. Er zijn twee belangrijke catagorieën patiënten die een hoog risico lopen op een dergelijk infarct. Het zijn ten eerste de patiënten met een 'low-flow' TIA en ten tweede patiënten die een cardiovasculaire ingreep ondergaan waarbij de cerebrale perfusiedruk langdurig verlaagd zal

zijn. M.n. patiënten die ge-opereerd worden aan een hart-long machine zijn 'at risk' voor een hemodynamisch infarct. M.n. patiënten met een dubbelzijdig geoccludeerde carotis en patiënten met een eenzijdige hooggradige carotisstenose met onvoldoende collaterale circulatie hebben een verhoogd risico op het krijgen van een peri-operatief cerebraal infarct rond hartchirurgie (42)

Bij hemodynamische TIA's en een significante interna stenose is iedere ingreep die kan leiden tot een verhoogde perfusie druk op de cirkel van Willis nuttig. Soms is dit een carotis desobstructie, soms het stenten van een subclavia. Bij een stenose ipsilateraal aan de klachten kan een desobstructie toch geïndiceerd zijn wanneer er contralateraal een occlusie aanwezig is en er goede links-rechts en vv. shunting is aangetoond. Grote series over deze specifieke indicaties voor vaatingrepen zijn er niet: noch de ECST noch de NASCET hebben onderscheid gemaakt tussen hemodynamische dan wel thrombo-embolische TIA's.

Voorts is van belang om terughoudend te zijn met het voorschrijven van antihypertensiva wanneer een interna stenose hemodynamisch significant is (16). De hypertensie is in dat geval functioneel en beschermt de patiënt tegen het optreden van cerebrale ischemie.

De vasomotore reactiviteit

Bij het testen van de cerebrale autoregulering wordt de (procentuele) verandering in mediaflowsnelheid gemeten tijdens de toediening van een vasodilatoire stimulus, zoals een gift van Diamox (acetazolamide), inademen van carbogeen (mengsel van 5% CO_2 en 95%O_2) of het inademen van eigen uitademingslucht (17). Een verhoogd CO_2 in het bloed veroorzaakt een vasodilatatie van alle corticale arterioles. Daardoor neemt de mediaflowsnelheid toe. Bij een ernstig hemodynamisch significante stenose kunnen de corticale arterioles niet verder in diameter toenemen en zal er geen of te weinig toename van de mediaflowsnelheid worden gemetenx (18). Een enkele keer ontstaat er een steal fenomeen, waarbij de mediaflowsnelheid zelfs afneemt ten gunste van de dilaterende contralaterale hemisfeer. De referentie waarde van de vasomotore reactiviteit (VMR) wordt uitgedrukt in de gemiddelde percentuele toename van de stroomsnelheid per vol% stijging in PCO_2 . Ackerstaff (1990) et al. toonde aan dat de gemiddelde VMR bij gezonde proefpersonen 25%/vol% bedraagt met een SD van 9.2%/vol% (19). Patiënten met een VMR lager dan 2 maal de standaard deviatie lopen een verhoogd risico op het krijgen van een hemodynamisch bepaald infarct. M.n. degene met een negatieve VMR of een VMR lager dan 2%/vol% lopen een sterk verhoogd risico. Dat komt omdat bij deze patiënten de cerebrale autoregulatie niet meer de fysiologische dalingen in de bloeddruk kan compenseren (20).

Hoewel de VMR test voor wetenschappelijk onderzoek zeer interessant is heeft de bepaling geen plaats veroverd in de dagelijkse klinische praktijk. De redenen hiervoor zijn a. de test is bewerkelijk en arbeidsintensief en b. de pulsatiliteit is een eenvoudigere wijze om het effect op de hemodynamiek te meten.

De pulsatiliteit

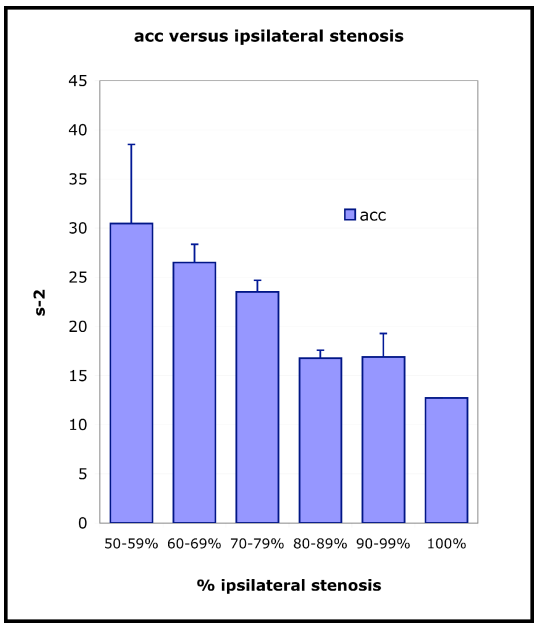
De pulsatiliteitsindex (PI) van de a. cer. media ligt normaal gesproken tussen de 0,7 en 1,4. De PI wordt berekend uit:

$$\mathrm{PI} = \frac{\mathrm{FV_{sys}} - \mathrm{FV_{dias}}}{\mathrm{FV_{mean}}} \tag{9.1}$$

Het blijkt dat de PI als maat erg veel spreiding vertoont. Dit komt ondermeer door variatie in hartfrequentie. Een lagere hartfrequentie veroorzaakt een daling in de eind-diastolische

flowsnelheid door langer uitblijven van de volgende hartslag. Daardoor ontstaat een hoge PI. Een hoge hartfrequentie geeft op dezelfde wijze een lage PI. Desalnietemin suggereert een lage PI bij een interna stenose dat de systolische puls over extra weerstand ofwel langs collaterale vaten de media circulatie bereikt. Ook bij een contralaterale stenose of occlusie wordt vaak een verlaagde PI gezien Het is van belang om op te merken dat bij de meerderheid van de patiënten (85%) die een geoccludeerde carotis interna hebben de PI in de normale range is. Een PI lager dan 0.6 is verlaagd maar net als bij de VMR is de kans op een hemodynamisch CVA pas echt hoog als de PI zeer laag is (0.25 of lager). Vaak is bij deze patiënten ook de stroomsnelheid sterk verlaagd.

Recent is er een voorstel gedaan om nieuwe parameters te gaan gebruiken die zich meer richten op de inhoud van het signaal, met name de vorm van het TCD signaal tijdens de systole. Geadviseerd is om een maat te introduceren voor de maximale verandering van de flowsnelheid aan het begin van de hartslag (de acceleratie of acc) en twee metingen tijdens de systole: de maximale flowsnelheid tijdens de eerste 100 ms (sys1) en tijdens het resterende deel van de systole (sys2). Deze drie metingen worden vervolgens genormeerd naar de flowsnelheid op een vast punt na het begin van de systole (dias@560). De relatie tussen acc en stenosegraad suggereert dat hoe lager de acc hoe groter het hemodynamisch belang van een stenose (21).



9.3 Indicatie voor TCD peroperatief of tijdens stenting

Om een carotis stenose te kunnen opheffen zal de bloedstroom over de interna tijdelijk moeten worden opgeheven. Meestal is dit geen probleem, opnieuw vanwege de collaterale circulatie via de cirkel van Willis. In 9 tot 28% (22,16) is het echter nodig om te "shunten". Dit betekent dat er een catheter wordt gelegd proximaal in de communis en distaal in de internastomp om het bloed langs de gebruikelijke weg te laten stromen terwijl de chirurg in

de gelegenheid is om de stenose te verwijderen. De indicatie voor een shunt is preoperatief slechts zeer beperkt in te schatten (23). Opvallend genoeg hoeven de patiënten met de ernstigste stenoses het minst vaak geshunt (eigen data; tabel 9.3 Dit komt mogelijk door selectie bias omdat patiënten met een meer dan 90% stenose die goed genoeg zijn om een carotis desobstructie te ondergaan eigenlijk 'per definitie' een goede collaterale bloedvoorziening hebben. M.a.w. patiënten die een hooggradige carotisstenose hebben van 90% of meer – in combinatie met een onvoldoende collaterale circulatie – hebben waarschijnlijk een dusdanig ernstig CVA doorgemaakt dat de carotisdesobstructie niet meer gaat bijdragen aan de kwaliteit van leven.

Tabel 9.1 Percentage en absoluut aantal geshunt als functie van stenosegraad.

stenosegraad	% geshunt	aantal geshunt/alle
60-70%	29%	5/22
70-80%	20%	10/59
80-90%	26%	12/59
90-99%	3%	1/32
totaal	16%	28/173

In de praktijk zal de beslissing om te shunten dus tijdens de ingreep dienen te geschieden. Bij algehele anaesthesie gebeurt dit in de meeste klinieken op basis van het EEG al dan niet in combinatie met TCD. Een goed overzicht van de EEG veranderingen die aanleiding kunnen geven tot shunten kan worden gevonden in het proefschrift van Laman (24).

Wat de TCD veranderingen betreft geldt dat een afname tijdens afklemmen van 40-70% wordt beschouwd als een relatieve en een afname van meer dan 70% als een absolute indicatie voor shunten (25). Belangrijk is dat men de a.cerebri media relatief ondiep (bij voorkeur 50-54 mm) insoneert. Abusievelijk insoneren van het intracraniële deel van de a. carotis interna (dieptes $>$ 58 mm) kan leiden tot ogenschijnlijk volledig wegvallen van de 'mediaflow' bij een onveranderd EEG. Daarnaast wordt bij ondiepe insonatie voorkomen dat abusievelijk de a.cerebri posterior geïnsoneerd wordt.

De veranderingen in TCD lopen ca. 1-2 min. voor op de veranderingen van het EEG. Dit betekent dat met TCD sneller kan worden geanticipeerd op het al of niet optreden van een shuntindicatie. Ook kan de correcte werking van een eventuele shunt beter worden gemonitord. Los van dit alles is de emboliemonitoring vóf afklemming van belang om erg instabiele plaques te identificeren en de operateur hiervoor te waarschuwen (26). Na de afklemmingsfase gaat het veelvuldig optreden van embolieën gepaard met een verhoogde kans op cerebrale complicaties (27).

Het afklemmen van de a.carotis interna tijdens een stentprocedure is in de regel zo kort dat daarvoor geen hemodynamische monitoring hoeft plaats te vinden. Emboliedetectie heeft laten zien dat deze tijdens stenten frequent optreden en gepaard kunnen gaan met –meest stille- nieuwe infarcten op een postoperatieve MRI (28). In het algemeen gesteld gaat een stentprocedure, ook met protection device, met meer nieuwe laesies op de MRI gepaard dan een carotis desobstructie (29). Het registreren van embolieën kan theoretisch bijdragen tot het versnellen van de leercurve voor een zo veilig mogelijke stent procedure.

Op grond van een recente meta-analyse lijkt het perioperatieve risico van stenten significant hoger dan van carotis chirurgie, terwijl het preventieve effect op de lange termijn vergelijkbaar is (30). TCD monitoring tijdens stenten zal daarom naar verwachting in de toekomst niet op grote schaal worden toegepast (en wordt derhalve hier niet verder besproken).

9.4 Indicatie voor TCD postoperatief of na stenting

Het chirurgisch of middels stenten verwijderen van een stenose uit de a. carotis interna kan een verhoogde bloedaanvoer naar de hersenen ten gevolge hebben. Dit effect duurt 1-2 dagen (31). Meestal normaliseert deze rond dag 3 en ontstaat er een nieuw evenwicht. Daarnaast kan het verwijderen van atherosclerotische plaque uit de bulbus caroticus met zijn baro- en chemoceptoren zorgen voor een meer of minder forse hemodynamische ontregeling. Gemiddeld genomen ontstaat er in de postoperatieve fase een tijdelijke toename van de ipsilaterale mediaflowsnelheid, een afname van de arteriële bloeddruk en een geringe respiratoire acidose. Er zijn echter individuele uitschieters waarbij extreem hoge mediaflowsnelheden t.g.v. het zogenaamde hyperperfusie worden gemeten. Dit zou een voorbode kunnen zijn van het postoperatieve hyperperfusie syndroom. Men veronderstelt dat dit syndroom wordt veroorzaakt door de plots toegenomen perfusiedruk op een cerebraal vaatbed dat juist aan zeer lage drukken gewend is geraakt (32). Theoretisch en klinisch is dan ook aangetoond dat een hemodynamisch significante stenose meer risico heeft op een postoperatief hyperperfusie syndroom dan een stenose zonder hemodynamische consequenties (33).

Tabel 9.2 Gemiddelde waarden met standaard deviatie (SD) voor de mean flow velocity (mFV) en pulsatiliteits index (PI) over de ipsilaterale a. cerebri media (ACM) en voor de diastolische bloeddruk in een groep van 98 opeenvolgende patiënten die een carotis desobstructie ondergingen; metingen op dag 0 preoperatief alsmede de dagen 0-4 postoperatief.

ACM-mFV			ACM-PI		diastolische bloeddruk	
	gemidd.	SD	gemidd.	SD	gemidd.	SD
pre OK	49,14	12,96	0,90	0,20	77,62	8,09
0 post OK	55,99	17,01	1,06	0,20	66,01	14,05
1 post OK	63,21	18,86	1,19	0,25	65,52	11,57
2 post OK	56,10	15,03	1,22	0,27	71,34	9,45
3 post OK	52,50	13,75	1,15	0,23	74,52	9,28
4 post OK	57,10	16,23	1,16	0,24	74,23	9,76

Het hyperperfusie syndroom is een levensgevaarlijke complicatie van carotis chirurgie en kan zich manifesteren met ipsilaterale hoofdpijn, contralaterale hemiverschijnselen, focale trekkingen, cerebraal oedeem, bloeding, inklemming en overlijden (34). Wij hebben voorgesteld om te spreken van een dreigend hyperperfusie syndroom wanneer een abnormaal sterke toename van de mediaflowsnelheid gepaard gaat met stijging in plaats van de gebruikelijke daling van de arteriële bloeddruk (35). De bedoeling is namelijk om de patient te identificeren voordat zich neurologische verschijnselen ontwikkelen. Om een dreigend hyperperfusie syndroom te kunnen vaststellen zullen in de postoperatieve fase enkele TCD metingen moeten worden gedaan: in ieder geval direct postoperatief en op de 1e drie dagen postoperatief. Voor een goede bewaking van de bloeddruk is opname op de intensive of medium care geïndiceerd. De bloeddruk dient systolisch lager dan 150 en diastolisch lager dan 95 mmHg te worden gehouden. Voor keuzes tav. medicamenteuse therapie zie ook (25). Ten behoeve van de postoperatieve follow up met TCD hebben wij eigen normaalwaardes verzameld over 98 opeenvolgende carotis desobstructies (Tabel 2). Wanneer tijdens enig postoperatieve meting de flowsnelheden hoger zijn dan het gemiddelde +2SD uit deze tabel is een verlengde bewaking op de intensive care geï}ndiceerd.

Recentelijk hebben wij daaraan toegevoegd een regelmatige bepaling van de arteriële bloedgassen omdat blijkt dat sommige patiënten postoperatief neigen tot hypoventilatie met als gevolg CO2 retentie en cerebrale vasodilatatie. Wanneer dan ook de bloeddruk

nog omhoog gaat is de kans op een hyperperfusie syndroom met neurologische symptomen reëel. De mogelijkheid om in te grijpen bij art. pCO_2 waardes > 6,5 kPa is bij deze (niet-beademde) patiënten beperkt, maar met verlagen van de O2 toediening (lichte hypoxie als 2e lijns ademprikkel) en gerichte fysiotherapie kan toch gepoogd worden het bloed CO_2 te verlagen teneinde de cerebrale vasodilatatie tegen te gaan.

Wat geldt voor de carotis stenose, geldt ook voor stenting. Ook na stenting is het hyperperfusie syndroom beschreven (34) en is van toepassing dat TCD bewaking over de dagen na de ingreep een eventueel dreigend hyperperfusiesyndroom vroegtijdig kan signaleren.

9.5 Indicatie voor TCD in de toekomst

De rol van TCD onderzoek en monitoring wordt wat beperkt doordat ervaring nodig is om de techniek breed te kunnen toepassen. Ook blijkt bij ca. 8% van alle patiënten geen signaal te kunnen worden verkregen vanwege de maximale geluidsintensiteit van 750mW/cm^2 die de FDA voor dit onderzoek heeft toegestaan (37).

Door verbeterde computer apparatuur, probes en robotische probe-houders zullen naar verwachting in de toekomst meer handzamer en zelfzoekende TCD systemen op de markt komen (38). Dit zal de mogelijkheid voor TCD monitoring aanzienlijk verbeteren. Tegelijkertijd zal het belang van de TCD monitoring zowel voor emboliedetectie als voor hemodynamische monitoring duidelijker worden. Wanneer technische en medische ontwikkelingen hand in hand gaan mag een snelle vooruitgang en toepassing van deze techniek worden verwacht.

Wat de indicaties betreft in relatie tot de carotis stenose geldt dat de aanwezigheid van embolieën bij symptomatische patiënten wijst op een actief thrombo-embolisch proces. Het aanwezig blijven van thrombo-embolieën ondanks optimale medicamenteuse therapie kan een spoed-indicatie worden voor chirurgie/stenting (39). Daarnaast moet soms een andere bron dan de carotis worden verondersteld op grond van de verdeling van de embolieën over de verschillende hersenarterieën: deze discussie speelt zich bijvoorbeeld af bij patiënten met boezemfibrilleren en een éénmalig symptomatische carotisstenose.

Bij asymptomatische patiënten suggereren de studies tot dusverre een voordeel van carotis chirurgie bij patiënten met embolieën tov. de patiënten zonder (9). Naar verwachting worden in de loop van 2010 de resultaten bekend van de Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES), tot dusverre de grootste studie naar de betekenis van emboliesignalen bij asymptomatische carotis stenose (40). Mogelijk kan op basis van emboliedetectie een subgroep worden geïdentificeerd die wel baat heeft bij een carotis OK. Het belang van TCD monitoring tijdens chirurgie of stenting staat niet ter discussie. Er is voldoende literatuur aanwezig om de relatie tussen emboliesignalen en/of belangrijke veranderingen in flowsnelheid enerzijds en de uitkomst van een carotis ingreep anderszijds te onderbouwen (41).

TCD monitoring van patiënten na een carotis ingreep lijkt op basis van de thans beschikbare gegevens geïndiceerd. Omdat dit vrij bewerkelijk is zou het een groot voordeel zijn wanneer op basis van preoperatieve metingen alleen de patiënten met een hoog risico op hemodynamische ontregeling kunnen worden geïdentificeerd. Op dit moment is dit nog niet goed mogelijk. Veel van het onderzoek zal dan ook gericht moeten zijn op het beter identificeren van deze hoog risico patiënten.

9.6 Conclusie

TCD onderzoek dient zowel tijdens als na carotis chirurgie en stenting te worden ingezet, enerzijds vanwege de emboliedetectie met mogelijkheid tot rechtstreekse feedback ter verbetering van de procedure, anderzijds voor een gericht shuntbeleid en bewaking van de patiënt op eventueel postprocedureel optredende hyperperfusie. Gegeven de minimale complicatierisico's die rond deze ingrepen zijn toegestaan (kans op CVA of overlijden $< 6\%$ bij symptomatische en $< 3\%$ bij asymptomatische stenose) is iedere bijdrage aan de complicatie preventie van groot belang.

Referenties

1. NASCET investigators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med. 1991 Aug 15;325(7):445-53.
2. ECST investigators. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). Lancet. 1998 May 9;351(9113):1379-87.
3. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ. Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. Stroke. 2004 Dec;35(12):2855-61.
4. Fox AJ, Eliasziw M, Rothwell PM, Schmidt MH, Warlow CP, Barnett HJ. Identification, prognosis, and management of patients with carotid artery near occlusion. AJNR Am J Neuroradiol. 2005 Sep;26(8):2086-94.
5. Goertler M, Blaser T, Guhr S, Lotze H, Heisinger J, Kropf S, Wallesch CW. Reduced frequency of embolic signals in severe carotid stenosis with poststenotic flow velocity reduction. Cerebrovasc Dis. 2005;19(4):229-33.
6. Zhang Z, Berg M, Ikonen A, Könönen M, Kälviäinen R, Manninen H, Vanninen R. Carotid stenosis degree in CT angiography: assessment based on luminal area versus luminal diameter measurements. Eur Radiol. 2005 Nov;15(11):2359-65.
7. van Sonderen A, Keunen RWM, Tavy DL, Boezeman EHJF, Roos YB, Mess WH. De waarde van emboliedetectie bij het voorspellen en voorkomen van cerebrale ischemie. Tijdschr Neurol Neurochir 2011 (112): 255-62
8. Perler BA. The effect of statin medications on perioperative and long-term outcomes following carotid endarterectomy or stenting. Semin Vasc Surg. 2007 Dec;20(4):252-8.
9. Abbott AL. Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. 2009. Stroke 40:e573-83.
10. Markus HS, MacKinnon A. Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. Stroke. 2005 May;36(5):971-5.
11. Spence JD, Tamayo A, Lownie SP, Ng WP, Ferguson GG. Absence of microemboli on transcranial Doppler identifies low-risk patients with asymptomatic carotid stenosis. Stroke. 2005 Nov;36(11):2373-8..
12. Markus S, King A, Shipley M, Topakian R, Cullinane M, Reihill S, Bornstein NM, Schaafsma A. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. The Lancet Neurology 2010, 9(7):663-71.
13. Topakian R, King A, Kwon S, Schaafsma A, Shipley M, Markus HS. Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. Neurology 2011, 77(8): 751-758.
14. Imaizumi M, Kitagawa K, Oku N, Hashikawa K, Takasawa M, Yoshikawa T, Osaki Y, Matsushita K, Matsumoto M, Hori M, Hatazawa J. Clinical significance of cerebrovascular reserve in acetazolamide challenge-comparison with acetazolamide challenge H2O-PET and Gas-PET. Ann Nucl Med. 2004 Jul;18(5):369-74.
15. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. Stroke. 2003 Nov;34(11):2583-90.
16. Hetzel A, Braune S, Guschlbauer B, Dohms K. CO2 reactivity testing without blood pressure monitoring? Stroke. 1999 Feb;30(2):398-401.
17. Vastagh I, Pozsár M, Folyovich A, Debreczeni R, Pálvölgyi L, Bereczki D, Szirmai I. Intracerebral steal after acetazolamide administration. Ideggyogy Sz. 2008 May 30;61(5-6):168-73.

18. Ackerstaff RGA, Keunen RWM, Van Pelt W, Montauban Van Swijndregt AD, Stijnen T. The influence of biological factors on changes in mean cerebral blood flow velocity in normal aging, a transcranial Doppler study. Neurol Research 1990 (12): 187-91).
19. Keunen RWM, Eikelboom BC, Stegeman DG, Ackterstaff RGA. Chronic cerebral hypotension induces a downward shift of the cerebral autoregulation. Neurological Research 1994 (16): 413-16.
20. Schaafsma A. Improved parameterization of the transcranial Doppler signal. Ultrasound in Medicine and Biology 2012 38(8): 1451-59.
21. Welten R.J.Th.J. Desobstructie van de arteria carotis. Thesis. 1989. University of Utrecht.
22. Visser GH, Wieneke GH, van Huffelen AC, Eikelboom BC. The use of preoperative transcranial Doppler variables to predict which patients do not need a shunt during carotid endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2000 Mar;19(3):226-32.
23. Laman DM. Perioperative monitoring of brain function and cerebral circulation in carotid endarterectomy. Thesis. 2004. University of Utrecht.
24. Stejskal L, Kramár F, Ostrý S, Benes V, Mohapl M, Limberk B. Experience of 500 cases of neurophysiological monitoring in carotid endarterectomy. Acta Neurochir (Wien). 2007;149(7):681-8; discussion 689.
25. Gaunt ME. Transcranial Doppler: preventing stroke during carotid endarterectomy. Ann R Coll Surg Engl. 1998 Nov;80(6):377-87.
26. Horn J, Naylor AR, Laman DM, Chambers BR, Stork JL, Schroeder TV, Nielsen MY, Dunne VG, Ackerstaff RG. Identification of patients at risk for ischaemic cerebral complications after carotid endarterectomy with TCD monitoring. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005 Sep;30(3):270-4.
27. van Heesewijk HP, Vos JA, Louwerse ES, Van Den Berg JC, Overtoom TT, Ernst SM, Mauser HW, Moll FL, Ackerstaff RG; Carotid PTA and Stenting Collaborative Research Group. New brain lesions at MR imaging after carotid angioplasty and stent placement. Radiology. 2002 Aug;224(2):361-5.
28. Schnaudigel S, Gröschel K, Pilgram SM, Kastrup A. New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. Stroke. 2008 Jun;39(6):1911-9. Epub 2008 Apr 3. Links
29. Brahmanandam S, Ding EL, Conte MS, Belkin M, Nguyen LL. Clinical results of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy. J Vasc Surg. 2008 Feb;47(2):343-9.
30. Nielsen MY, Sillesen HH, Jørgensen LG, Schroeder TV. The haemodynamic effect of carotid endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2002 Jul;24(1):53-8.
31. Russell DA, Gough MJ. Intracerebral haemorrhage following carotid endarterectomy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004 Aug;28(2):115-23.
32. Keunen RWM, Nijmeijer HW, Tavy DLJ, Stam CJ, Edelenbosch R, Muskens E, Bruijninckx C, Sier H. An observational study of pre-operative transcranial Doppler examinations to predict cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomies. Neurological Research 2001 (23): 593-598.
33. Mook WNKA van, Rennenberg RJMW, Schuring GW, Oostenbrugge RJ van, Mess WH, Hofman PAM, Leeuw PW de. Cerebral hyperperfusion syndrome. 2005. Lancet Neurol 4: 877-88.
34. Schaafsma A., Veen L. v.d. en Vos, J.P.M. Three cases of hyperperfusion syndrome identified by daily transcranial Doppler investigation after carotid surgery. 2002. Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg. 23: 17-22.
35. Medel R, Crowley RW, Dumont AS. Hyperperfusion syndrome following endovascular cerebral revascularization. Neurosurg Focus. 2009;26(3):E4.
36. White PJ, Clement GT, Hynynen K. Local frequency dependence in transcranial ultrasound transmission. Phys Med Biol. 2006 May 7;51(9):2293-305.
37. Mackinnon AD, Aaslid R, Markus HS. Long-term ambulatory monitoring for cerebral emboli using transcranial Doppler ultrasound. Stroke. 2004 Jan;35(1):73-8.
38. Demchuk AM. The Use of Neurovascular Imaging for Triaging TIA and Minor Stroke: Implications for Therapy. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2006 May;8(3):235-41.
39. The ACES Investigators. The Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES). Study design and baseline results. Int J Stroke. 2009 Oct;4(5):398-405.
40. Martinelli O, Benedetti-Valentini F. Trancranial Doppler: value in clinical practice. Int Angiol. 2009 Aug;28(4):249-53.
41. Naylor AR, Brown MJ. Stroke after cardiac surgery and its associations with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011:41-18:607-624.
42. Martin MJ, Chung EM, Ramnarine KV, Goodall AH, Naylor AR, Evans DH. Thrombus size and Doppler embolic signal intensity. Cerebrovasc Dis 2009;28:397-405.

Hoofdstuk 10
Elektromyografisch onderzoek met behulp van de concentrische naaldelektrode

Jan Meulstee

10.1 Inleiding

Intracellulaire elektrische verschijnselen van zenuwen en spieren en de gevolgen van pathologische processen hierop, zijn fysisch in maat en getal zeer goed te beschrijven. In de dagelijkse KNF-praktijk is het uiteraard niet mogelijk om intracellulaire potentiaalveranderingen te meten en is men gedwongen de observaties extracellulair te doen. Een groot voordeel hiervan is, dat men dan geï}nformeerd raakt over verzamelingen van zenuw- of spiervezels, hetgeen veel bruikbaarder is voor de klinische praktijk. Dat men (de afgeleide) van intracellulaire elektrische potentiaalveranderingen toch extracellulair kan meten is te danken aan een passieve voortgeleiding van de elektrische stromen door het extracellulaire medium, die men volumegeleiding noemt[1].

De vorm van de potentiaal, die men extracellulair meet, is niet zomaar een verzwakte afbeelding van intracellulaire potentiaal. In de eerste plaats doordat, door fysische oorzaken, de vorm van de extracellulaire potentiaal sterk verschilt van de intracellulaire, maar ook omdat de volumegeleiding loopt door weefsel dat niet homogeen en isotroop is, bijvoorbeeld door de aanwezigheid van allerlei structuren tussen actieve vezel en naaldelektrode. Andere belangrijke factoren zijn uiteraard de vorm van de afleidelektrode en de afstand hiervan tot de actieve vezel.

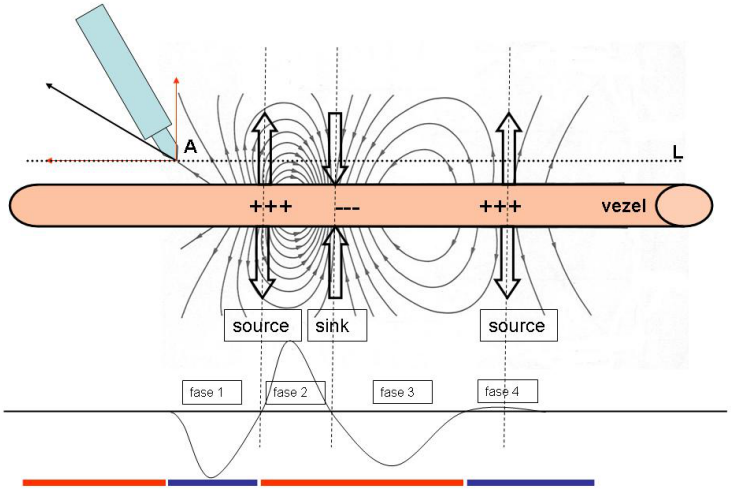
Alle potentialen, die men registreert bij het elektromyografisch onderzoek met de concentrische naaldelektrode (CNE) zijn uiteindelijk afkomstig van actieve individuele spiervezels (single muscle fibre action potentials of SMFAP), hetzij enkelvoudig zoals in de vorm van een fibrillatiepotentiaal of samengesteld uit meerdere zoals bijvoorbeeld bij een motor unit actiepotentiaal (MUAP) het geval is. Om dit beter te kunnen begrijpen en interpreteren volgt eerst een korte uiteenzetting van de totstandkoming en registratie van de single muscle fibre action potential (SMFAP) en van de microfysiologie van de motorunit (MU) met de bijbehorende motor unit action potentiaal (MUAP).

Dr J. Meulstee
Afdeling Neurologie en Klinische Neurofysiologie, CWZ Nijmegen.

[1] Het ECG en EEG komen bijvoorbeeld ook door volumegeleiding tot stand.

10.1.1 De single muscle fibre action potential

Een actiepotentiaal komt tot stand, wanneer er lokaal voldoende depolarisatie van de membraan is; dat kan veroorzaakt worden door de stimulatie elektrode, maar ook ten gevolge van neurotransmissie, waarbij membraanspannings afhankelijke ionkanalen zich openen, waardoor Na-ionen naar intracellulair stromen. Deze ladingsverplaatsing naar binnen veroorzaakt een elektrisch veld ter plaatse van waar de actiepotentiaal wordt gegenereerd naar binnen (sink) en terweerszijden van die plaats naar buiten (tweemaal een source). Er ontstaat zo een kringstroom die men het local circuit noemt (figuur 10.1).



Figuur 10.1 De SMFAP. De actiepotentiaal schuift van rechts naar links.

In geval van een gemyeliniseerde zenuwvezel kunnen actiepotentialen alleen ter hoogte van de knoop van Ranvier plaatsvinden omdat alleen daar Na-ion kanalen in het axonmembraan tot expressie komen. Het door de actiepotentiaal gegenereerde stroomveld zal in de nabij gelegen eerstvolgende knoop van Ranvier weer voldoende depolariseren om weer een actiepotentiaal te veroorzaken, waardoor het beschreven proces zich herhaalt en zo doende aanleiding geeft tot sprongsgewijze of saltatoire prikkelvoortgeleiding. Figuur 10.1 betreft een momentopname, waar de sink, sources en de local circuits te zien zijn. In geval van ongemyeliniseerde zenuwvezels, maar ook bij spiervezels waar de membraanspannings afhankelijke ionkanalen diffuus over de membraan verspreid liggen is de geleiding niet saltatoir, maar continu. Hier schuift het stroomveld als het ware over het membraan[2] In spiervezels bedraagt de spiervezelgeleidingssnelheid ongeveer 5 meter per seconde en deze gaat gepaard met contractie van de spiervezel.

Veronderstel dat in figuur 10.1 het veld van de actiepotentiaal van rechts naar links schuift, dus in de richting van de afleidelektrode. Het afleid oppervlak van de differente afleid ("actieve") elektrode wordt voorgesteld door A en de reis van het veld door het gezichtsveld

[2] In werkelijkheid is het wat ingewikkelder, want de "kop" van de actiepotentiaal komt tot stand door depolarisatie door activatie van Na-ionkanalen en de "staart" door repolarisatie door inactivatie van Na-ionkanalen en toegenomen activatie (toename van de doorlaatbaarheid) van o.a. Kaliumkanalen.

van de elektrode door de lijn L. De referentie elektrode ("indifferente" of "inactieve" elektrode) staat oneindig ver weg en levert geen bijdrage aan de vorm van de afgeleide potentiaal. Zodra de elektrode "ziet" dat een veldlijn naar zich toe is gericht, ontstaat er een positieve deflectie d.w.z. dat het initiële deel van de actiepotentiaal een positieve fase heeft (fase 1). Volgens afspraak is dat in de curve op het beeldscherm een deflectie naar beneden (vgl. de positieve scherpe golf). Vervolgens is er een fase waarbij de stroom van de elektrode afgericht is, waarbij er een grote negatieve deflectie ontstaat (fase 2). Dan volgt weer een fase met toe richting met positieve deflectie (fase 3) en tot slot een kleine negatieve deflectie terug naar de basislijn (fase4). Wanneer de veldlijn loodrecht op de bewegingsrichting staat is de stroom nul en kruist de curve de nullijn. Dit is de "verklaring" van de trifasische vorm van de extracellulair afgeleide spier of zenuwactiepotentiaal. Vergeleken met de vorm van de zenuw actiepotentiaal ontbreekt bij de spiervezel actiepotentiaal de laatste positieve fase vaak of is deze veel lager van amplitude, omdat de repolarisatie trager verloopt. Bovendien is de spiervezelmembraan door het systeem van tubuli complexer. De SMFAPs hebben daardoor een wat andere vorm dan de zenuwvezel actiepotentiaal, maar in principe is deze trifasisch.

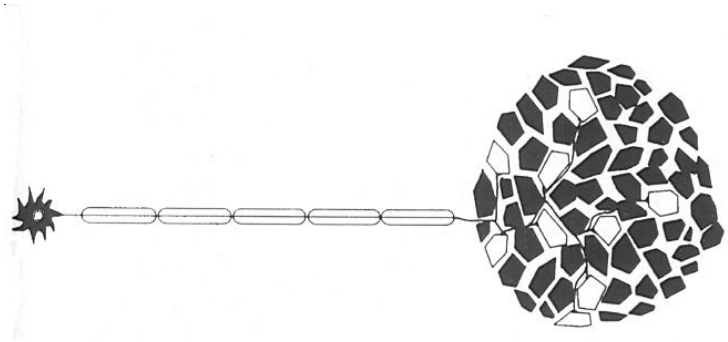
Om e.e.a. te vereenvoudigen, kan met de registratie van de over het membraan schuivende actiepotentiaal ook voorstellen als een $+-+$ configuratie, die fase1, 2 resp. fase 3 voorstelt van de actiepotentiaal die men op enige afstand waarneemt (figuur 10.1). Deze voorstelling van zaken treft men vaak in leerboeken aan.

Zoals vervolgens zal blijken kunnen we nu met deze informatie ons beter een voorstelling maken van hoe we elektrische verschijnselen van de spier waar kunnen nemen met de CNE zoals (normale of abnormale) spiervezel activiteit en MUAPs, maar ook het principe van single fibre EMG wordt duidelijk. Eigenlijk is alle met de CNE geregistreerde activiteit het resultaat van individuele spiervezels of van hun som.

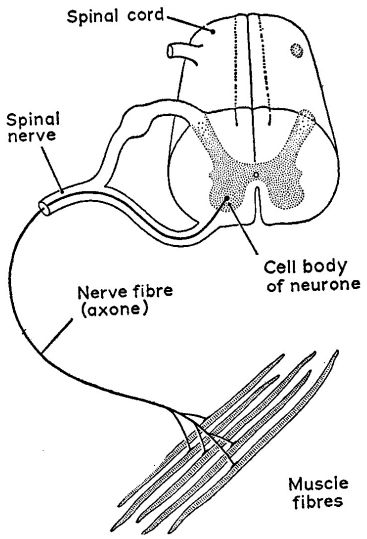
10.1.2 De motor unit

In 1926 introduceerde Sherrington het begrip motor unit naar aanleiding van de bevinding dat de kracht bij toenemend aanspannen niet "glad" toeneemt maar in kleine stapjes. In hetzelfde jaar introduceerden Adrian en Bronk de concentrische naald elektrode en namen voor het eerst de elektrische activiteit waar, die gepaard gaat met vuren van de motor unit. Zij noemden die activiteit de motor unit actiepotentiaal. Met behulp van chemische kleuring ontdekte men uiteindelijk ook de mikro-anatomische structuur van de motor unit: de voorhoorncel met axon, de vertakkingen en de bijbehorende spiervezels (figuur 10.2 en 10.3).

Wanneer een actiepotentiaal zich over het gemyeliniseerde axon voortplant (saltatoire prikkelvoortgeleiding) zal zich distaal in de MU bij elke vertakking weer een actiepotentiaal vormen. De oorspronkelijke enkelvoudige actiepotentiaal in de MU geeft dus uiteindelijk aanleiding tot even zovele actiepotentialen als er vertakkingen zijn in de motor unit. Voor kleine oogspieren, die nauwkeurig aangestuurd moeten worden zijn dat er ongeveer 10 en bij grote spieren, die veel kracht moeten leveren veel meer, in de orde van enkele honderden. In de voorbeelden in figuur 10.2 en 10.3 zouden dat er 9 respectievelijk 5 zijn. Ter plaatse van de eindplaat leidt de aankomst van de actiepotentiaal tot influx van Ca-ionen, die weer aanleiding geeft tot uitstorting van AcetylCholine (ACh) uit de zogenoemde immediate available pool van ACh bevattende blaasjes in de presynaptische membraan. De ACh, die terecht komt op de receptoren van de postsynaptisch gelegen spiervezel veroorzaken een depolarisatie van die membraan. Indien het een geringe hoeveelheid ACh is, zijn het miniatuur eindplaat potentialen (MEP), zijn het er meer dan komt er een eindplaat potentiaal (EPP) tot stand.



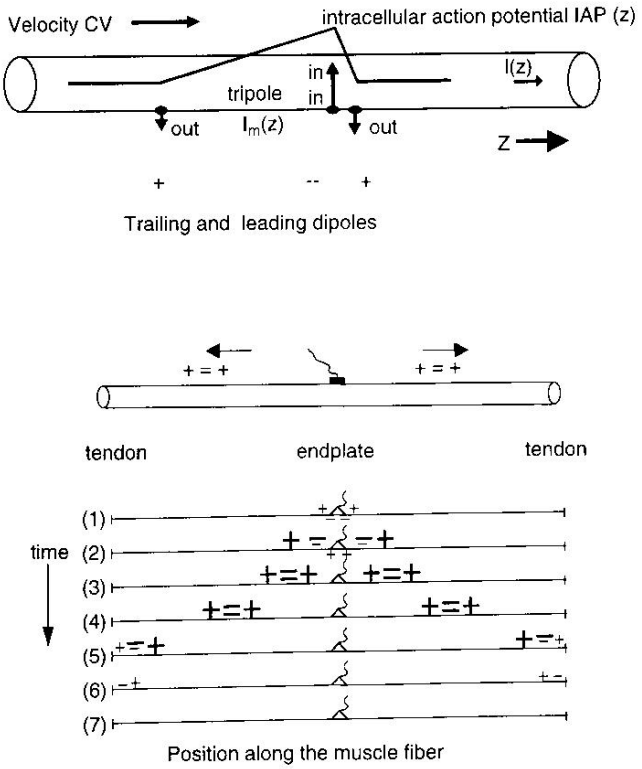
Figuur 10.2 De motor unit. De witte blokjes stellen de spiervezels voor, 9 in aantal, die tot de motor unit behoren.



Figuur 10.3 Een Motor Unit met 5 bijbehorende spiervezels.

Hoe meer ACh er op een receptor terecht komt hoe hoger de amplitude van de EPP en wanneer die uiteindelijk groot genoeg is zal dit leiden tot een voldoend grote depolarisatie om een spier vezel actiepotentiaal te doen ontstaan volgens het "alles of niets" principe. Wel kunnen er verschillen in amplitude en duur van actiepotentialen van verschillende spiervezels zijn: dunnere spiervezels maken actiepotentialen met lagere amplitude en omgekeerd, maar actiepotentialen van een zelfde vezel hebben in principe dezelfde amplitude: halve actiepotentialen bestaan niet. Deze SMFAP schuift met een continue geleidingssnelheid van enkele meters per seconde over de spiervezelmembraan. De SMFAP ontstaat in de eindplaat zone en er vertrekken derhalve 2 SMFAPs tegelijkertijd naar de uiteinden van de spiervezel (figuur 10.4).

Dit gaat gepaard met contractie en resulteert in kracht (de excitatie-contractie koppeling). Aangezien er in de motor unit vele vertakkingen zijn zal de initieel enkelvoudige actiepotentiaal in de MU vele SMFAPs tot stand brengen. De CNE zal derhalve naar aanleiding van 1 actiepotentiaal in het axon vele SMFAPs zien die min of meer tegelijkertijd geactiveerd worden en summeren in een MUAP. Zouden de SMFAPs alle tegelijkertijd geactiveerd

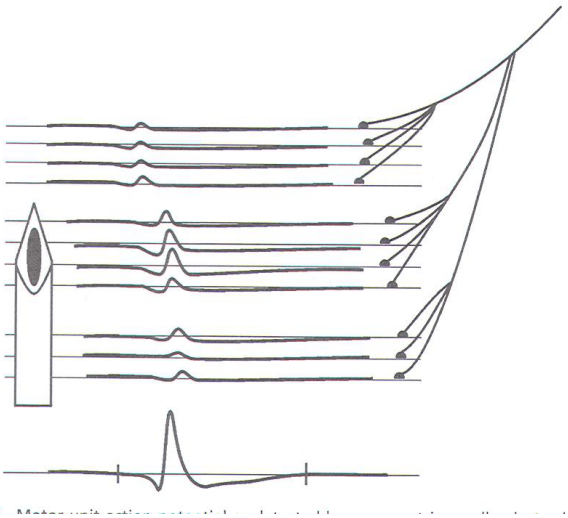


Figuur 10.4 Continue conductie van single muscle fiber action potentials over de spiervezelmembraan.

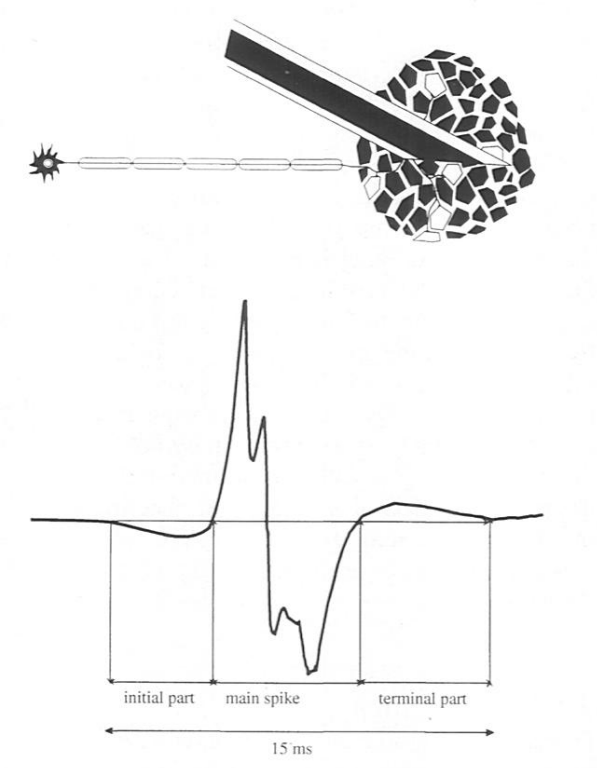
worden, dan zouden de MUAPs er alle hetzelfde uitzien als een soort vergrote uitgave van de SMFAP. Zoals uit de afbeelding van de MUAP is te zien kan dit niet het geval zijn. Figuur 10.5 laat duidelijk zien dat de SMFAPs niet tegelijkertijd ontstaan. Ook is te zien hoe afstand van de eindplaat tot de naaldelektrode de SFMAP beïnvloedt en deze op zijn beurt weer de MUAP configuratie. Wanneer de afstand van de afleidelektrode tot de actieve spiervezel toeneemt, dan neemt de amplitude van de SMFAP zeer sterk af. Bovendien neemt de "filterwerking" van het weefsel toe, waardoor signalen met een hoge frequentie inhoud ("snelle componenten") sterk in amplitude gereduceerd worden. Alleen actieve vezels in de directe omgeving van de afleidelektrode worden dus geregistreerd en dit heeft direkt invloed op de vorm van de MUAP zoals hierna besproken wordt.

Hierbij is ook nog het type naaldelektrode van belang, omdat er verschillen in "gezichtsveld" van de elektrode bestaan (figuur 10.7). In dit hoofdstuk beperken we ons echter tot de concentrische naaldelektrode (CNE).

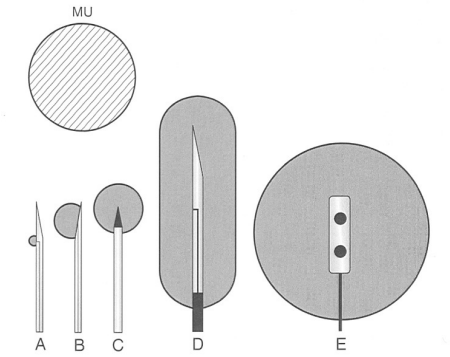
Elke motor-unit actie potentiaal wordt gekenmerkt door zijn vorm; het is als het ware de handtekening van de MU. De MUAP heeft, ondanks de grote variatie, vaak een aantal kenmerken gemeen: de basisvorm van de MUAP. Die wordt bepaald door de duur, amplitude en het aantal fasen (figuur 10.8).



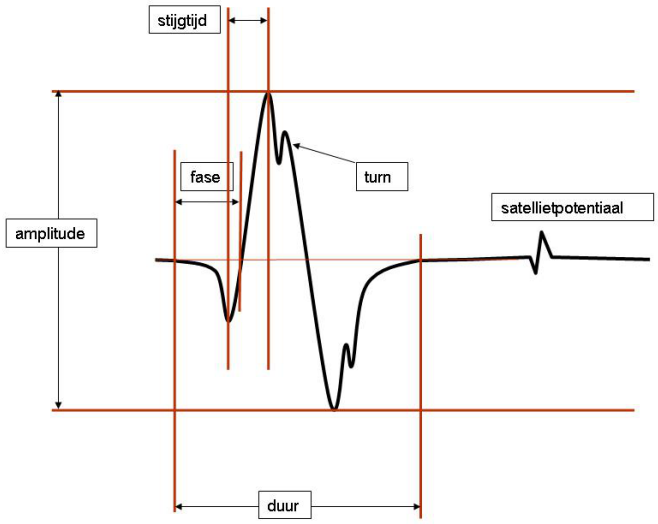
Figuur 10.5 SMFAPs summeren niet synchroon tot MUAP.



Figuur 10.6 De concentrische naaldelektrode in het territorium van de motor unit met bijbehorende motor unit actie potentiaal.



Figuur 10.7 De omvang van het gezichtsveld van de naaldelektrode, vergeleken met die van het motor unit territorium: MU motor unit; A single fiber naaldelektrode; B concentrische naald elektrode; C monopolaire elektrode; D macroelektrode; E oppervlakte elektrode.



Figuur 10.8 De karakteristieken van de motor unit actiepotentiaal.

10.2 Het onderzoek met de concentrische naald elektrode: de dagelijkse praktijk

10.2.1 Voorbereiding en methode

Het spreekt vanzelf dat de patiënt kort voorgelicht wordt over de gang van zaken van het onderzoek. Een goede gerichte vraagstelling is erg belangrijk. Geschikte vraagstellingen, waarmee men wat kan, kunnen onder andere een van de volgende onderwerpen betreffen: lokaliseren van axonale afwijkingen, bevestigen van een klinische diagnose, bepalen van ernst of progressie of bijv. vaststellen van eerste reïnnervatie tekenen. Vraagstellingen als: "oriënterend onderzoek" of "EMG van het linkerbeen" leiden meestal tot onduidelijkheid.

Veel contra-indicaties zijn er niet. Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met huidinfecties. Bij patiënten bij wie er een verhoogde bloedingsneiging is kan men zorgvuldig een keuze maken van een minimaal aantal te onderzoeken spieren, het maximaal aanspannen achterwege te laten en na voorzichtig verwijderen van de naald de insteekopening goed afdrukken. Ook wanneer en lymfoedeem is dient men erg voorzichtig te zijn. Bij lokaties, waar men dicht bij de pleurae komt dient men voorzichtig te zijn en de naald langzaam onder controle van "scherp MUAP geluid" (ten teken, dat de CNE zich nog steeds in spierweefsel bevindt) op te voeren. Het betreft: m supraspinatus, m. serratus anterior, rhomboïdeï, cervicale paraspinale spieren en in het bijzonder m diafragma. Vooral bij obesitas, waar men CNE met grotere lengten toepast dient men voorzichtig te zijn.

Uiteraard is het, wanneer men onderzoek doet naar lokalisatie van axonale afwijkingen, dat men goed op de hoogte is van de functionele anatomie, zodat men tussendoor geen schema's of boeken hoeft te raadplegen. Deze kennis helpt bij de selectie van het optimale aantal spieren, die nodig zijn voor de diagnose. Het toepassen van een omvangrijke standaard reeks spieren en later achter het bureau puzzelen waar de laesie zich bevindt is voor de patiënt onnodig belastend of zeer ongewenst bij stollingsstoornissen. Ook de kennis van de topografische anatomie is onontbeerlijk. Er zijn veel boeken waar deze kennis te vinden is.

De keuze van versterking en tijdbasis is min of meer persoonlijk alhoewel er wel voor de verschillende onderdelen van het CNE-onderzoek algemeen geaccepteerde instellingen zijn: onderzoek naar spontane activiteit 50 µ/divisie, MUAPs 100-200 µ/divisie en beide met tijdbasis van 10 msec per divisie. Filterstanden, die men toepast kunnen zijn: plm. 30 Hz tot 10 kHz, ook hier is variatie aanwezig. Bij het onderzoek maakt men thans uitsluitend nog gebruik van wegwerpnaaldelektroden.

Bij het onderzoek met de CNE zijn 4 stappen te onderscheiden, die vaak successievelijk worden doorlopen: insertie activiteit, activiteit in rust, activiteit bij licht aanspannen (c.q. het beoordelen van de vorm van de MUAPs en hun recruitment) en tot slot het patroon bij maximaal aanspannen. De volgorde kan in de praktijk wel eens wisselen. Hierna worden de verschijnselen, die men kan aantreffen afzonderlijk besproken.

10.3 Het beoordelen van de insertie activiteit

In dit onderdeel brengt men de CNE in de spier aan; dit noemt men insertie. Dit is een pijnlijk onderdeel van het onderzoek, omdat in de huid pijnreceptoren worden geactiveerd. Men kan eventueel Emla-zalf toepassen. Zodra de CNE door de huid is neemt de pijn meestal af. Het bewegen van de CNE door de spier heen activeert de spiervezelmembraan door vervorming of mogelijk door lichte beschadiging, waardoor er elektrische potentiaal veranderingen of zelfs SMFAPs ontstaan, die men insertie activiteit noemt. Dit is een normaal verschijnsel, wanneer deze activiteit binnen 50-150 ms verdwijnt na stoppen met bewegen van de CNE. Wanneer de CNE in de eindplaatzone terecht komt (zie onder) dan kan ook bij normalen de activiteit langer aanhouden. Men verplaatst de CNE met kleine stapjes in de grootte orde van een millimeter voorzichtig door de spier. Steeds dient na verplaatsen het verdwijnen van de insertie activiteit afgewacht te worden (plm. 1 tot 2 seconden) voordat men de CNE verder te verplaatst. Dit is een belangrijk moment in het onderzoek, want veelsoorten van zogenoemde abnormale spontane spiervezel activiteit kan worden geluxeerd door naald bewegingen (zie onder). Verder dient men meerdere plaatsen van de spier te onderzoeken. Men kan hierbij met wat handigheid afzien van een nieuwe prik door de huid, namelijk door de naald voorzichtig terug te trekken tot subcutaan, waarna de naald een beetje kan worden gekanteld, waarna een nieuwe lineair traject kan worden aangeboord. Vanzelfsprekend kan de

naald niet worden gekanteld wanneer deze al ver in de spier is gepositioneerd. Op deze wijze kan men veel verschillende plaatsen in de spier onderzoeken, want een belangrijk principe is, dat het vinden van abnormale spontane spiervezel activiteit op verschillende plaatsen reproduceerbaar moet zijn.

In een normale spier is insertie activiteit er dus altijd. Wanneer er geen insertie activiteit is, dan is er (afgezien natuurlijk van technische mankementen) een afwijkende spier. Dit kan voorkomen bij necrose van de spier zoals in de m tibialis anterior het geval kan zijn bij een voetheffers parese in een anticus loge syndroom en bij onprikkelbare spiervezels zoals bij aanwezige paralyse de hypokaliaemische periodieke paralyse. Abnormaal levendige insertie activiteit of activiteit die langer dan normaal duurt kan bij normalen voorkomen (gespierde jonge mensen). Deze activiteit heeft dan de vorm van korte runs van regelmatige positieve golven; soms vindt men dit ook bij mutaties (CLCN1 geassocieerd met myotonia congenita). Ook in de vorm van kortdurende reeksen onregelmatige potentialen kunnen zij voorkomen. In tegenstelling hiermee komen fibrillatie potentialen juist langduriger voor. Men dient echter wel bedacht te zijn op denervatie van de betreffende spier, want toegenomen insertie activiteit (d.w.z. met langere duur dan normaal) kan een eerste teken zijn van denervatie en een voorbode van abnormale spontane spiervezelactiviteit (fibrillatiepotentialen en positieve scherpe golven), die klassiek eerst na enkele weken na een axonale laesie ontstaat. Wanneer men dus toegenomen insertie activiteit vindt is het wel zinnig goed te zoeken naar fibrillatiepotentialen en positieve scherpe golven.

10.4 Onderzoek van de spier in rust

In deze fase beoordeelt men de fase nadat de insertieactiviteit verdwenen is.

10.4.1 Normale spontane spiervezel activiteit

In normale spieren zal men in rust geen elektrisch waarneembare verschijnselen aantreffen. In de eindplaatzone kan men wel activiteit aantreffen (dus normale spontane spiervezel activiteit) in de vorm van eindplaat activiteit. Ze kan in twee vormen voorkomen: Miniatuur eindplaatpotentialen (MEPP) in de vorm van zeer veel monofasische negatieve golven (<10 uV en 1-3 msec duur), die niet individueel waarneembaar zijn. In de luidspreker van de myograaf klinkt een geruis als in de bekende aan het oor gehouden zeeschelp (seashell noise). Eindplaat potentialen ("spikes"), die ontstaan door irritatie van een eindtakje met als resultaat een individuele SFMAP met een snel onregelmatig vuurpatroon. Meestal hebben ze in tegenstelling tot de fibrillatie potentiaal geen initieel negatief begin, maar wel een trifasische vorm of (bij beschadiging van de spiervezel) een positieve golfvorm. De CNE "ziet" dan alleen de positieve staart van de actiepotentiaal van zich af bewegen, waardoor een positieve deflectie op het beeldscherm ontstaat. In de luidspreker van de myograaf klinkt dit onregelmatige snelle vuurpatroon als het spetterend geluid van een "eitje bakken". Zeer karakteristiek is, dat gering (enkele mm) terugtrekken van de naald dit soort activiteit abrupt doet verdwijnen en weer terugschuiven het weer doet ontstaan in tegenstelling tot wat bij fibrillatiepotentialen het geval is. Ook is de positie van de naaldelektrode in de eindplaatzone is vrij pijnlijk. Het onderscheid met fibrillatiepotentialen lukt dus meestal wel.

10.4.2 Abnormale spontane spiervezel activiteit

Fibrillatie potentialen en positieve scherpe golven

Fibrillatiepotentialen zijn in feite spontaan optredende SMFAPs van gedenerveerde spiervezels. Meestal vuren ze regelmatig (0,5-15 Hz), soms echter ook onregelmatig en dan vooral vroeg in het denervatieproces. Hier is dan het interspike interval langer dan ongeveer 70 ms; daardoor kunnen ze doorgaans onderscheiden worden van eindplaat activiteit (zie boven). Ze kunnen voorkomen als een kortdurende trifasische of bifasische potentiaal ("spike") (1-5 msec en 20-200 uV). Indien de CNE in de buurt van het punt van ontstaan van de SMFAP ligt, hebben ze een initieel negatief begin. Ze kunnen ook voorkomen als positieve scherpe golven en hebben dan wat grotere duur tot 30 msec en een bifasische vorm met een positief begin en een wat langere negatieve staart. Bij denervatie komen ze vaak in beide vormen voor en worden dan als zodanig benoemd. De positieve scherpe golf configuratie doet zich voor wanneer de betreffende spiervezel beschadigd is. De voortgeleiding van de SFMAP over de spiervezelmembraan stopt dan, waardoor de CNE het positieve deel van de SFMAP niet "ziet".

Fibrillatie potentialen komen klassiek voor na denervatie van de spiervezels. Ze werden daarom vroeger ook wel "denervatie activiteit" of "denervatie potentialen" genoemd. Beter is het echter te spreken van abnormale spontane spiervezel activiteit. Echter niet alle abnormale spontane spiervezel activiteiten zijn fibrillatiepotentialen (zie onder). Fibrillatiepotentialen ontstaan pas enige tijd na de daadwerkelijke denervatie, afhankelijk van de lengte van de distale stomp bv na doorsnijding. Na wortelavulsie treden ze eerst na 1-2 weken op in de proximale spieren en na 3-4 weken in de distale spieren. Voordien treft men echter wel vaker verhoogde of verlengde insertie activiteit aan. Fibrillatiepotentialen kunnen (onvoorspelbaar) lang na een letsel blijven bestaan. Wanneer door denervatie spiervezels atrofisch zijn geworden zal de amplitude van de fibrillatiepotentiaal lager zijn omdat de diameter van geleidende (zenuw- of spier)vezels de amplitude van de bijbehorende potentiaal bepaalt. De amplitude is waarschijnlijk toch geen goede maat voor de duur van het letsel (dus lagere amplitude niet geassocieerd met oudere datum). Fibrillatiepotentialen kunnen ook voorkomen in myopathie, waarbij men denkt dat de oorzaak hiervan gelegen is in segmentale spiervezel degeneratie (Duchenne, myositis), verandering in de membraan eigenschappen van de spiervezel met als gevolg spontane spiervezelactiepotentialen, beschadiging van axon terminalia in myositis waardoor denervatie ontstaan is. Het is wel van belang kortdurende "myopathische" MUAPs te onderscheiden van fibrillatie potentialen. Meestal zal de vorm van de potentialen en het onregelmatige aspect en variatie bij aanspannen (in geval van de MUAP) het onderscheid tussen beide kunnen maken. Ook in spiervezels die doorgesneden zijn (postoperatief bijv.) kunnen fibrillatiepotentialen zich voordoen. Dit betekent dat na een laminectomie men door de ingreep fibrillatiepotentialen kan aantreffen in paravertebrale musculatuur.

Functionele denervatie komt voor in botulisme, na botuline toxine behandeling en in ernstige gevallen van myastenia gravis. In tabel is een opsomming van aandoeningen waar men ze aan kan treffen. Eigenlijk blijkt uit de opsomming in tabel 1, dat het toch steeds een vorm van denervatie is; de term "denervatiepotentialen" is dus niet ver van de werkelijkheid; abnormale spontane spiervezel activiteit blijft echter de officiële term.

Positieve scherpe golven

In denervatie is het voorkomen van positieve scherpe golven sterk geassocieerd met fibrillatiepotentialen en men is het er wel over eens, dat ze dezelfde diagnostische betekenis hebben. Positieve scherpe golven zijn bifasische potentialen met amplituden vergelijkbaar met die van fibrillatiepotentialen een duur tot 30 ms met een typisch langzame terugkeer naar de basislijn. Ze vuren regelmatig of onregelmatig. Er zijn hypothesen, dat de positieve scherpe golfconfiguratie afspiegelingen zijn van fibrillatiepotentialen (onder andere door blokcing van de geleiding van de SMFAP over de spiervezelmembraan waardoor de CNE niet de negatieve staart ziet van de SMFAP).

Een belangrijk punt is, dat bij lage temperatuur van de spier fibrillatiepotentialen en positieve scherpe golven in abundantie afnemen of zelfs afwezig zijn. Ook bij zoeken naar denervatie met de CNE is dus een warme spier van belang. Fibrillatie potentialen en positieve scherpe golven lenen zich goed voor het lokaliseren van axonale afwijkingen (radiculopathie, plexopathie of zenuwletsel anderszins).

Tabel 10.1 Aandoeningen geassocieerd met fibrillatie potentialen.

Wallerse degeneratie	Van voorhoorn tot zenuw
Functionele denervatie	Ernstig myasthenia gravis of LEMS
	Botuline intoxicatie / injectie
Beschadiging spiervezels, denervatie van terminalia in de spier	Ontstekingsachtige myopathie
	Spier dystrofie (Duchenne, Becker, Limb-Girdle)
	Infiltratief (sarcoidose, amyloid)
	Dystrofia myotonica
	Toxische myopathieën
	Zure maltase deficiëntie
	Congenitale vormen
	Infectieus
Spier beschadiging	Trauma
	Postoperatief
	Rhabdomyolyse

Myotone ontladingen

Wanneer, net zoals bij denervatie, spiervezels spontaan SFMAPs genereren, maar dan langdurig, snel en vooral na excitatie door kloppen of bewegen van de CNE spreekt men van myotone ontladingen. De ontladingen zijn ritmisch en regelmatig, maar veel hoger in frequentie dan dat bij de fibrillatiepotentialen het geval is. De frequentie bedraagt 40-100 Hz., waarbij zeer karakteristiek is, dat die eerst toeneemt en daarna afneemt en dan stopt over een periode, die soms seconden lang duurt. Klassiek noemt men dan duikbommenwerpers, maar de vergelijkingen met een luidruchtige bromfiets is meer van deze tijd. In DM1 is er toename met daarna afname terwijl er inDM2 meer afname is in frequentie. De afzonderlijke potentiaalvorm kan wisselen, ook weer een beetje afhankelijk van de plaats van de CN elektrode t.o.v. de spiervezel. De vorm is vaak die van een positieve scherpe golf of fibrillatiepotentiaal (tot een paar honderd μV in amplitude). Het vinden van myotone ontladingen draagt duidelijk bij aan de diagnostiek, zoals blijkt uit tabel 10.2. Niet alle aandoeningen,

waarbij met EMG myotonie wordt gevonden treft men klinisch waarneembare myotonie aan.

Tabel 10.2 Aandoeningen geassocieerd met myotone ontladingen.

Myopathie met klinische myotonie	Dystrofia myotonica type 1 en 2
	Myotonia congenita
	Paramyotonia congenital
Myopathie zonder klinische myotonie	Hyperkaliemische periodieke paralyse
	Polymyositis
	Zure maltase deficiëntie
	Cholesterol verlagers
	Toxische myopathie (colchicine)

Complex repetitieve ontladingen

Complex repetitieve discharges (CRDs) werden voorheen ook wel pseudomyotone ontladingen of hoog/laag frequente bizarre ontladingen genoemd. Het betreft hier spontane potentialen (SFMAPs) die ontstaan in groepen van individuele spiervezels, die doorgaans niet tot de zelfde MU behoren, maar waarvan de spiermembranen wel aan elkaar grenzen. Door ephaptische transmissie "steekt" een SMFAP de aangrenzende spiervezel aan en deze weer een volgende. Op deze wijze ontstaan repetitief opeenvolgende identieke salvo's van meerdere SFMAPs, waardoor een mechanisch, machinegeweer-achtig geluid door de luidspreker van de myograaf ontstaat. Zolang per salvo hetzelfde aantal spiervezels een SFMAP genereren zal het geluid constant blijven. Zodra echter het aantal verandert doordat de ephaptische transmissie tussen de spiervezels verandert, verandert de frequentie. Karakteristiek en onderscheidend van myotone ontladingen is dat de frequentie verandering abrupt plaats vinden. Ook is typisch dat de CRD abrupt beginnen en stoppen. Dit is ook te zien aan de vorm van de CRD op het scherm van de myograaf. De frequentie kan oplopen tot enkele tientallen Hertz. Een CRD is geen voor een bepaalde aandoening specifiek verschijnsel; wel hebben ze gemeen dat deze in langer bestaande myopathische of "neurogene" processen plaats vinden. Tabel 10.3 geeft een overzicht hiervan.

Tabel 10.3 Aandoeningen geassocieerd met complex repetitieve ontladingen.

Axonale aandoeningen	Voorhoornlijden
	Axonale neuropathieën / radiculopathieën
Myopathie	Ontstekingsachtige myopathie:
	Polymyositis
	Inclusion body myositis
	Spier dystrofie
	Hypothyreoïdie
	Schwartz-Jampel syndroom
Normale spieren (soms)	M. biceps brachii, m. iliopsoas

Fasciculatie potentialen

Het betreft hier enkele per seconde tot minuut onregelmatig en spontaan vurende MU-APs. Ze kunnen gegenereerd worden langs het gehele membraan van het MU axon, maar waarschijnlijk vaker in de terminalia. Karakteristiek is dat vorm (normaal of abnormaal) en amplitude erg variabel zijn. Ze kunnen bij gezonde mensen voorkomen (vooral in de kuitspieren). De vorm of vuurfrequentie onderscheidt niet of het zogenoemde benigne fasciculaties zijn of in het kader van een "neurogene" aandoening zoals voorhoornlijden. Bij normalen zou de vuurfrequentie "hoger" zijn en een meer stabiel aspect tonen. Wanneer fasciculatiepotentialen gegeneraliseerd voorkomen zonder fibrillatiepotentialen, dan zijn ze niet zonder meer karakteristiek voor voorhoornlijden. Fasciculatiepotentialen "vluchten" voor de naald. Ze zijn daarom beter te detecteren met oppervlakte elektroden of met spierechografie, waar ze een karakteristiek aspect in beweging hebben (Tabel 10.4).

Tabel 10.4 Aandoeningen geassocieerd met fasciculaties.

Normaal	Benigne fasciculaties
Perifere zenuw	Kramp fasciculatie syndroom
Neurogene aandoeningen	Voorhoornziekten
	Axonale aandoeningen
Metabole ziekten	Hyperthyreoïdie
Farmacologisch	Anticholine-esterase

Myokyme ontladingen

Myokyme ontladingen bestaan uit 0,1 tot 10 seconden langdurende bursts van 2-10 MUAPs die vuren met een frequentie 50-150 Hz. Binnen de bursts hebben de MUAPs vaak een normale vorm. Door de luidspreker van de myograaf hoort men dan het geluid dat lijkt op dat van over een brug marcherende soldaten of door knisperende sneeuw lopen. Ze worden gegenereerd in de zenuw. Ze zijn al of niet geassocieerd met klinisch waarneembare myokymie (wormachtige spiertrekkinkjes). In tabel 10.5 staan de klinische correlaten. In de dagelijkse praktijk ziet men ze bij stralingsgeïnduceerde plexopathie ("moving fingers")en bij painfull legs and "moving toes".

Tabel 10.5 Aandoeningen geassocieerd met myokymie.

Facialis spieren	Multipele Sclerose
	Neoplasma hersenstam
	Demyeliniserende neuropathie (GBS)
	Bell's palsy
	Bestralingsneuropathie
Extremiteiten	Bestralingsplexopathie
	Chronische compressie (CTS)
	Spontane ritmische MUAPs
	Isaac's syndrome

Spontane ritmische MUAPs

Zelden ziet men deze nog bij lang bestaand carpaal tunnel syndroom (CTS) in de m. abd. poll. brevis, want meestal wachten patiënten niet lang met doktersbezoek bij tintelende vingers en bij de vraagstelling CTS wordt routinematig geen naaldmyografisch onderzoek verricht. Ze zijn daar een uiting van één van de elektrofysiologische consequenties van demyelinisatie, nl. ectopische pulsvorming, in dit geval in de n medianus in de carpale tunnel door compressie. (zelden) en dan vaak als enkelvoudige. Ze komen dan voor als spontane ritmische MUAPs.

Neuromyotonie

Dit zeldzaam voorkomende verschijnsel wordt veroorzaakt door snel vurende MUAPs met hoge frequentie van 150-300 Hz, zie tabel 10.6). De generator ligt derhalve in de zenuw. Omdat de spiervezels de frequentie niet goed aan kunnen, kan de amplitude van de MUAPs afnemen. Het axon membraan is door stoornissen in de K-ion kinetiek overprikkelbaar, zoals in Isaac's syndrome. Men kan antilichamen tegen K-ionkanalen aantreffen. In sommige gevallen ziet men juist alleen bursts van tripletten of multipletten (groepjes van dezelfde MUAP) met repetitie frequentie van 40-350 Hz., dus een frequentie zoals men aantreft in myokymie.

Tabel 10.6 Aandoeningen geassocieerd met neuromyotonie.

Hyperexcitabele zenuwen	Isaac's syndrome
	Tetanie
Neurogeen	Chronische vorm SMA
Anders	Anticholinergica intoxicatie
	Intraoperatieve zenuwkwetsuur

Potentialen bij krampen

Een kramp is een pijnlijk onwillekeurige spiercontractie, die gepaard gaat met een vuurpatroon dat ze onderscheidt van andere spontane activiteit of willekeurig aanspannen. Typisch is dat de "kramppotentialen" abrupt beginnen, snel in frequentie toenemen (tot 60 Hz), er potentialen bijkomen, waarna het verschijnsel abrupt of stotterend stopt. Bij normalen kan kramp ontstaan wanneer een spier, die zich in een verkorte toestand bevindt, sterk wordt aangespannen. Zie tabel 10.7 voor de associatie met aandoeningen. Een belangrijk diagnostische bevinding is de stille kramp, die voorkomt bij de ziekte van Mac Ardle en bij de ziekte van Brodie. Wanneer hierbij in kramptoestand een naaldelektrode wordt ingebracht vindt men geen elektrische activiteit. Omdat prikken in een spier in kramp pijnlijk en moeilijk is kan men ook voor het opwekken van de kramp draadelektroden inbrengen (hooked wire elektroden) of nog eenvoudiger: werken met oppervlakte elektroden.

Tabel 10.7 Aandoeningen geassocieerd met kramppotentialen.

Neurogeen	Axonale aandoeningen
	Voorhoornlijden
Metabole / elektrolyt stoornissen	Zout depletie
	Zwangerschap
	Hypothyreoïdie
	Dialyse
Perifere zenuw hyperexcitabiliteit	Kramp-fasciculatie syndroom
Anders	Benigne nachtelijke krampen

10.4.3 Synkinesieën

Wanneer na een axonale zenuwlaesie door aberrante reïnnervatie 2 of meerdere spieren door hetzelfde axon worden geïnnerveerd ontstaat synkinesie. Dit ziet men vooral bij reïnnervatie van facialis parese; bij aanspannen van bijv m orbicularis oris ontstaan dan MUAPs in de m orbicularis oculi. De synkinetische MUAPs tonen duidelijk tekenen van reïnnervatie (lang, sterk toegenomen polyfasie, satellietpotentialen). Synkinesieën in facialis musculatuur zijn ook duidelijk visueel vast te stellen.

10.5 Activiteit bij gering aanspannen: het beoordelen van de MUAPs

10.5.1 Techniek van de visuele beoordeling

In stap 3 beoordeelt men individuele MUAPs. Vanzelfsprekend lukt dit alleen wanneer men de patiënt gering aan laat spannen zodat in het "gezichtsveld" van de CNE slechts enkele MU's actief zijn. Bij te sterk aanspannen zullen teveel MU's actief zijn, waardoor de bijbehorende MUAP's superponeren en dan niet meer afzonderlijk te beoordelen zijn. Men kan MUAPs schattender wijs beoordelen, maar een betere methode is om de MUAPs door triggering te fixeren in het beeld scherm. Hierbij laat men de instelbare triggerlijn snijden met de top van de MUAP. Afhankelijk van de myograaf komt dan, zodra de MU vuurt, ergens in het scherm de bijbehorende MUAP op een vaste plaats, zodat deze goed te beoordelen en zelfs op te meten valt. De correcte beoordeling van de individuele MU vereist, dat het afleidoppervlak van de CNEMG elektrode zo dicht mogelijk bij de te onderzoeken actief vurende MU is geplaatst, omdat de eigenschappen van de MUAP sterk afhangen van deze afstand. Dit kan men bereiken door de CNE zo te manoeuvreren, dat de stijgtijd van de steile positief-negatieve flank van de MUAP kleiner is dan 0,5 msec. Op het beeldscherm van de myograaf ziet de MUAP er dan "scherp" uit en heeft dan ook een zo hoog mogelijke amplitude. Ook kan men de beoordeling van het geluid hier in mee betrekken. Andere technische factoren, die invloed hebben op de vorm van de MUAP worden bepaald door de instellingen van de myograaf en met name door de standen van de filters. Een onjuiste stand van het hoogdoorlaat filter kan veroorzaken dat componenten met hoge frequentie (kortdurende onderdelen) met lagere amplitude afgebeeld worden. Ook de temperatuur van de spier is van invloed, want deze bepaalt de snelheid van openen en sluiten van de ion-kanalen, die weer van invloed zijn op bijv. de stijgtijd, amplitude en duur van afzonderlijke SMFAPs (zie onder).

De belangrijke eigenschappen, die de vorm van de MUAP bepalen en die men beoordeelt zijn de duur, de maximale amplitude en het aantal fasen. Ook dient men te kijken naar andere verschijnselen zoals satellietpotentialen en instabiliteit ("jiggle"), vuurfrequentie en de hiermee samenhangende vuurfrequentie. Hoe de in pathologische omstandigheden de veranderingen in de MUAP ontstaan en hoe dit vast is te stellen met EMG onderzoek, wordt hieronder besproken.

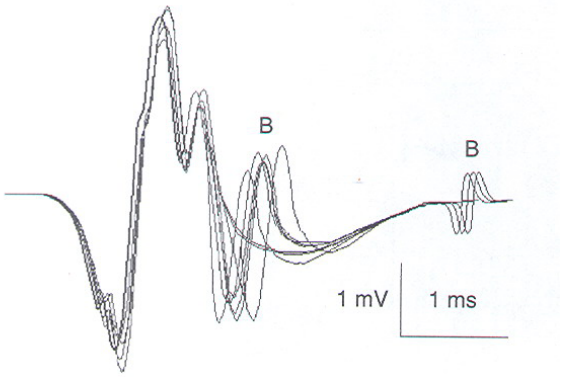
10.5.2 De vormveranderingen van de MUAP in pathologie

De plaats van het afleidoppervlak van de naald bepaalt welke spiervezels de meeste bijdrage leveren aan de MUAP; dat bepaalt ook de vorm van de MUAP. Ook binnen eenzelfde spier verschillen de MUAPs sterk van vorm. Wanneer de CNE echter in het motor unit territorium (het gebied dat in genomen wordt door de tot de MU behorende spiervezels) bevindt is er wel min of meer een basis vorm te onderscheiden (figuur 10.6). Er is namelijk een vrij groot elektrisch positiefgedeelte, dat gevormd wordt door een aantal actieve spiervezels direct bij het afleidoppervlak. Het gedeelte van de MUAP voorafgaand en volgend aan dit gedeelte komt tot stand door de bijdrage van verder weg gelegen spiervezels. Omdat motor units van spieren verschillen in omvang, verschilt ook de vorm. Dit is bijvoorbeeld te zien in de duur van de MUAP bij gezonden (tabel 10.8).

Wanneer door een ziekte proces de architectuur van de motor unit verandert, dan ziet men dit zeer vaak in vormveranderingen van de MUAP. Er worden in hoofdzaak 2 soorten veranderingen in de architectuur onderscheiden nl. de "neurogene" die voorkomen bij axonale pathologie en de "myopathische", die voorkomen bij myopathie. Deze termen worden vaak gebruikt en zijn niet helemaal correct. Beter kan men zich uitdrukken in termen van duur, amplitude, aantal fasen en vorm.

Veranderingen in de MUAP bij reïnnervatie

Wanneer (bijvoorbeeld bij voorhoornlijden) een voorhoorncel te gronde gaat dan resulteert dit in axonale degeneratie en raken de bijbehorende spiervezels gedenerveerd. De eindtakjes van een intacte motor unit die in de buurt van het territorium van de gedegenereerde motor unit ligt gaat door sprouting de gedenerveerde spiervezels reïnnerveren. Uiteindelijk innerveert dan de reïnnerverende motor unit meer spiervezels als oorspronkelijk het geval was. Meer SMFAPs dragen bij tot de nieuwe MUAP. Bijgevolg is de amplitude van de nieuwe MUAP groter. Bovendien liggen de gereïnnerveerde spiervezels verder weg is de geleidingssnelheid in de nieuwgevormde takjes lager. Dit heeft tot gevolg dat ook de duur van de MUAP groter wordt. Een dergelijke grote hoge MUAPs noemt men reuzen- of giant MUAPs en zijn karakteristiek in voorhoornlijden zoals ALS of poliomyelitis. Wanneer een nieuw gevormd axon takje een erg lage geleidingssnelheid heeft dan zal de bijbehorende SMFAP in de tijd achteraan in de MUAP verschijnen als satellietpotentiaal (figuur 10.8). Ook hebben de nieuw gereïnnerveerde spiervezels instabiele eindplaatjes, welke weer aanleiding geeft tot verhoogde jitter en blokkade; dit is vaak goed terug te zien in het wiebelen van een eventuele satelliet potentiaal. Ook bij myografie met de CNE ziet men, wanneer de MUAP met de triggerlijn in beeld gefixeerd is, de vorm ervan veranderen als wiebelende toppen; dit noemt men "jiggle" (figuur 10.9). Heel vroeg in de eerste reïnnervatie na een zenuwlaesie treft men als eerste teken "birth-units" aan, ook wel nascent potentials genoemd. Dat zijn slechts enkele door 1 motor neuron pas gereïnnerveerde spiervezels. Deze MUAPS zijn daarom erg



Figuur 10.9 Jiggle noemt men het dansen van de afzonderlijke MUAP onderdelen op het beeldscherm en wordt veroorzaakt door instabiliteit van de eindplaatfunctie.

laag, kort van duur en sterk polyfasisch. Ze zijn een belangrijke bevinding omdat birth units het eerst waarneembare teken van reïnnervatie vormen, nog voordat men reïnnervatie waar kan nemen met lichamelijk onderzoek.

Veranderingen in de MUAP bij myopathie

Bij myopathie veranderen primair de spiervezels zelf door ziekteprocessen of gaan zelfs te gronde. Dit gaat gepaard met krachtsverlies, maar ook met veranderingen die vaak terug te zien zijn in de vorm van de MUAP. De MUAP, die zoals eerder beschreven een optelsom is van vele SMFAPs wordt als het ware uitgedund. De amplitude neemt bijgevolg af. Omdat door afname van het aantal SMFAPs ook het territorium afneemt wordt ook de duur van de MUAP kleiner. Door het proces van "uitdunnen" vallen er a.h.w. gaten in de MUAP waardoor er ook een toegenomen polyfasie ontstaat. Kleine, smalle polyfasische MUAPs zijn daardoor karakteristiek voor myopathie. Er komen echter ook karakteritieke mengbeelden voor! Vooral, maar zeker niet uitsluitend, bij ontstekingsachtige myopathieën kunnen naast de "klassieke" voor myopathie verdachte MUAPs brede MUAPs met satelliet potentialen, CRDs en fibrillatiepotentialen voorkomen. Men kan bij myopathie 5 typen EMG bevindingen aantreffen:

- "myopathische" MUAPs met abnormale spontane spiervezel activiteit
- "myopathische" MUAPs zonder abnormale spontane spiervezel activiteit
- al of niet "myopathische MUAPs" met myotone verschijnselen
- "myopathische" MUAPs met CRDs
- geen EMG afwijkingen

Dit is samengevat in tabel 10.11. Voor een gedetailleerde bespreking wordt verwezen naar het hoofdstuk van Lacomis in The Neurologic Clinics, vermeld in de literatuurlijst. De veranderingen in de vorm van de MUAP laten zich zoals uit bovenstaande blijkt goed beschrijven in veranderingen in duur, amplitude en aantal fasen.

10.5.3 Duur

De duur van de MUAP wordt gemeten van begin en eindpunt waar de MUAP van de basislijn afgaat respectievelijk weer terug komt (figuur 10.8). Deze ligt bij volwassenen in spieren van de ledematen rond de 8-10 msec. Voor het meten van de duur is de versterking van belang (meestal 100 uV/divisie). De duur is afhankelijk van leeftijd en individuele spier. Ook de temperatuur van de spier bepaalt de duur; bij lagere temperatuur is er een grotere duur. Er zijn normaalwaarden voor de bovengrens van normaal per spier en per leeftijdscategorie (tabel 10.8).

Tabel 10.8 MUAP duur als functie van de leeftijd.

	Arm Muscles				Leg Muscles					
Age of Subjects	Deltoid	Biceps	Triceps	Thenar	Quad, BF	Gastroc	Tib Ant	Per Long	EDB	Facial
0–4	7.9–10.1	6.4–8.2	7.2–9.3	7.1–9.1	7.2–9.2	6.4–8.2	8.0–10.2	6.8–7.4	6.3–8.1	3.7–4.7
5–9	8.0–10.8	6.5–8.8	7.3–9.9	7.2–9.8	7.3–9.9	6.5–8.8	8.1–11.0	5.9–7.9	6.4–8.7	3.8–5.1
10–14	8.1–11.2	6.6–9.1	7.5–10.3	7.3–10.1	7.4–10.2	6.6–9.1	8.2–11.3	5.9–8.2	6.5–9.0	3.9–5.3
15–19	8.6–12.2	7.0–9.9	7.9–11.2	7.8–11.0	7.8–11.1	7.0–9.9	8.7–12.3	6.3–8.9	6.9–9.8	4.1–5.7
20–29	9.5–13.2	7.7–10.7	8.7–12.1	8.5–11.9	8.6–12.0	7.7–10.7	9.6–13.3	6.9–9.6	7.6–10.6	4.4–6.2
30–39	11.1–14.9	9.0–12.1	10.2–13.7	10.0–13.4	10.1–13.5	9.0–12.1	11.2–15.1	8.1–10.9	8.9–12.0	5.2–7.1
40–49	11.8–15.7	9.6–12.8	10.9–14.5	10.7–14.2	10.7–14.3	9.6–12.8	11.9–15.9	8.6–11.5	9.5–12.7	5.6–7.4
50–59	12.8–16.7	10.4–13.6	11.8–15.4	11.5–15.1	11.6–15.2	10.4–13.6	12.9–16.9	9.4–12.2	10.3–13.5	6.0–7.9
60–69	13.3–17.3	10.8–14.1	12.2–15.9	12.0–15.7	12.1–15.8	10.8–14.1	13.4–17.5	9.7–12.7	10.7–14.0	6.3–8.2
70–79	13.7–17.7	11.1–14.4	12.5–16.3	12.3–16.0	12.4–16.1	11.1–14.4	13.8–17.9	10.0–13.0	11.0–14.3	6.5–8.3

Bij myopathieën is de duur vaak te kort en bij reïnnervatie ("neurogeen") vaak te lang (tabel 10.11en 10.5). Bij sommige myopathieën komen echter ook mengbeelden voor, dus een combinatie van kleine MUAPs en brede MUAPs (ontstekingsachtige myopathieën in het bijzonder bij inclusion body myositis). Een bijzondere vorm van een abnormaal grote duur van MUAPs zijn de satelliet potentialen. Deze dienen in het EMG rapport apart benoemd te worden; ze wijzen op een motorisch takje met lagere geleidingssnelheid van de overige eindtakjes van de MU (figuur 10.8).

Tabel 10.9 Aandoeningen geassocieerd met brede MUAPs.

Neurogeen	I.h.a.: reïnnervatie in Motor neuron disease
	Chronische Axonale neuro/radiculo/plexopathieën
Myopathie	Chronische vorm i.h.b. ontstekingsachtige myopathieën:
	Inclusion body myositis

Tabel 10.10 Aandoeningen geassocieerd met kortdurende MUAPs.

Myopathie	
Neuromusculaire overgang	MG, LEMS, Botulisme
Neurogeen	Geboorte units
Membraan	Periodieke paralyse

10.5.4 Amplitude

De amplitude van de MUAP wordt gemeten van de extreme negatieve tot positieve top (figuur 10.8). Om dit correct te meten moet vaak de versterking worden aangepast. De gemeten amplitude is sterk afhankelijk van de positie van het afleidoppervlak van de CNE naaldelektrode tot de actieve MU. Ook hier is manoeuvreren met de naald tijdens vuren de betreffende MU van belang om een zo hoog mogelijke amplitude te krijgen. Normaalwaarden zijn moeilijk te vinden in de literatuur. Ook hier is de bovengrens afhankelijk van de onderzochte spier en de temperatuur: bij lagere temperatuur een hogere MUAP. Bij reïnnervatie is de amplitude vaak abnormaal hoog en bij myopathie is het omgekeerde het geval. Bij sommige myopathieën komen echter ook hoge MUAPs voor zoals boven besproken (ontstekingsachtige myopathieën).

10.5.5 Polyfasie

Zoals uit de configuratie van de MUAP blijkt kan men ook nog kijken hoe vaak deze de basislijn kruist (figuur 10.8). Dit getal, vermeerderd met 1, noemt men het aantal fasen. Bij niet polyfasische MUAPs dient dit getal kleiner dan 4 te zijn. Een fout die nogal eens wordt gemaakt is dat wanneer er MUAPs voorkomen met meer dan 4 fasen te spreken van polyfasie en dit dan te interpreteren als reïnnervatie verschijnsel. Het is echter zo, dat een spier meestal 15% van de MUAPs een polyfasische vorm heeft. Is dit bedrag groter dan spreekt men van toegenomen polyfasie en dat is wel pathologisch. Een belangrijk hulpmiddel bij de beoordeling van polyfasie, is het geluid dat de myograaf produceert bij CNEMG. Zeker abnormaal is de individuele MUAP die sterk polyfasisch is door zeer veel fasen; dit kan wijzen op sterke reïnnervatie of vezel verval in de MU zoals bij myopathieën voorkomt. Het is verstandig kritisch om te gaan met dit begrip. Wanneer men lichtvaardig is met besluiten tot toegenomen polyfasie, terwijl het om een normale variant gaat, kan men gemakkelijk op een dwaalspoor komen. Toegenomen polyfasie kan zowel optreden bij reïnnervatie als bij myopathie door verschillende mechanismen zoals eerder besproken.

Een bijzondere vorm van gering in aantal zijnde individuele MUAPs met sterk polyfasische vorm, korte duur en lage amplitude zijn de zogenoemde birth-units, die men ziet als eerste teken van reïnnervatie na een zenuwtrauma. Dit is een belangrijke bevindingen want birth-units komen eerder voor dan zichtbare contracties bij reïnnervatie.

10.6 Aanspanningspatroon

Uit bovenstaande blijkt dat men de MUAP dient te beoordelen bij gering aanspannen, omdat dan de MUAPs afzonderlijk te beoordelen zijn. Dit betekent meteen, dat men met dit onderzoek uitsluitend de MU kan onderzoeken, die als eerste geactiveerd worden. Volgens het size principle van Henneman zijn dit de low threshold MU's. De grotere units ontsnappen aan de analyse. Dit heeft men getracht te ondervangen door automatic decomposition EMG (ADEMG) waarbij de MUAPs geanalyseerd worden bij matig aanspannen. Soms ook hoort men bij matig sterk aanspannen, waarbij de afzonderlijke MUAPs niet meer te onderscheiden zijn op het beeldscherm, dat er sterk polyfasische MUAPs gerecruiteerd worden, zodat men op deze wijze nog een indruk van deze MU's krijgt.

Bij toenemen van aanspannen zal de door de spier geleverde kracht in sterkte toenemen. Dit geschiedt door steeds recruteren van grotere MU's, maar op een geordende manier. Dat betekent dat in normale toestand een MU met een bepaalde maximale frequentie vuurt (rond 5 Hz.), waarna er een volgende MU geactiveerd wordt. Wanneer een tweede MUAP wordt gerecruiteerd gaat de eerst gerecruteerde pas sneller vuren. Het zelfde principe geldt voor de tweede gerecruteerde MUAP en de volgende. Recruitment kan uitgedrukt worden met het quotiënt van de hoogste vuurfrequentie van een individuele MUAP en het aantal dat vuurt. Dit getal bedraagt normaliter 5 of minder; men spreekt wel van de "rule of five". Dus er zullen 4 of meer MUs vuren als er één van deze een vuurfrequentie van 20 Hz toont. Voor de dagelijkse praktijk is het volgende van belang. Wanneer men bij naaldonderzoek van een paretische spier bij maximaal aanspannen slechts één MUAP aantreft met een vuurfrequentie van bijvoorbeeld 12 Hz dan is dat pathologisch en kan niet gesimuleerd worden door simpel minder kracht te zetten. Men kan dat gemakkelijk waarnemen bij een patiënt, bij wie motorische vezels zijn uitgevallen. Dit kan zowel door axonaal verlies of door geleidingsblokkade (dus bijvoorbeeld ook in een fors carpaal tunnel syndroom) het geval zijn. Het is handig om dan de MUAP in beeld te brengen met de triggerlijn. De meeste myografen geven dan automatisch de vuurfrequentie weer. Ook kan men een tijdbasis kiezen van 1 seconde, waarbij dan gemakkelijk is te zien dat de MU met een te hoge frequentie vuurt. Een gezonde proefpersoon, die weinig kracht levert, zal niet in staat zijn een enkele MU met een hoge frequentie te laten vuren.

Bij myopathie treft men nogal eens aan, dat de recruitment pathologisch is toegenomen in die zin, dat bij zeer geringe krachtsinspanning er veel meer MUs worden gerekruteerd en een interferentiebeeld geven, dan men normaal zou zien. De MUs vuren wel met een normale frequentie. Dit wordt veroorzaakt doordat in myopathie weliswaar het aantal MUs normaal is, maar dat door het myopathisch ziekteproces, het aantal spiervezels per MU verminderd is. Om evenveel kracht te leveren moeten dan meer MU gerecruteerd worden. Bij de myopathie vraagstelling is dit een belangrijke bevinding.

10.7 Instabiliteit

Bij veel neuromusculaire aandoeningen is (onder andere door reïnnervatie) de eindplaatfunctie gestoord. Bij single fibre onderzoek kan men dan ook een verhoogde jitterwaarde vinden bij andere neuromusculaire aandoeningen dan bijv. myasthenia gravis. Men kan dit bij CNEMG soms ook duidelijk zien in de jiggle zoals eerder besproken (figuur 10.9).

10.8 Activiteit bij willekeurig maximaal aanspannen

Hierbij beoordeelt men of het beeldscherm volledig wordt gevuld met MUAPs. Dit behoort bij een normale persoon het geval te zijn. Dit lukt echter lang niet altijd. Krachtig aanspannen met een starre naald in de spier is pijnlijk en dit bevordert de motivatie tot aanspannen niet. Bovendien zijn er spieren die tijdens het onderzoek kennelijk wel krachtig aanspannen, maar waarin met de CNE geen maximaal patroon tevoorschijn komt. Dit is vrij veelvuldig het geval in de m gastrocnemicus. Mogelijk worden fascikels aangespannen, waar de CNE zich niet bevindt. De interpretatie van te laag aanspanningspatroon met CNE moet dus voorzichtig geschieden en het onderzoek naar de maximale kracht dient herhaald te worden na verwijderen van de CNE.

Hiermee zijn de belangrijkste aspecten van elektromyografisch onderzoek met de concentrische naald elektrode behandeld. Welke bevindingen nu karakteristiek zijn voor een bepaalde aandoening valt buiten het bestek van dit hoofdstuk van de syllabus.

Van de besproken EMG verschijnselen komen in dit hoofdstuk van de syllabus geen afbeeldingen voor. Ze zijn te vinden in elk EMG boek. Wel worden de signalen tijdens de cursus uitgebreid gedemonstreerd.

Tabel 10.11 EMG patronen bij myopathie.1: "myopathische" MUAPs met abnormale spontane spiervezel activiteit, 2: "myopathische" MUAPs zonder abnormale spontane spiervezel activiteit, 3: al of niet "myopathische MUAPs" met myotone verschijnselen, 4: "myopathische" MUAPs met CRDs en 5: geen EMG afwijkingen.

Type myopathie	Voorbeeld	EMG patroon
Onstekingsachtige Myopathie	PM (behandeld)	1,(2)
	DM (behandeld)	1,(2)
	IBM	1
	Sarcoid	1
	Chronische Myositis	4
Infiltratief	Amyloid	1,2
Toxisch	Cholesterolverlagers	1,3
	Critical illness Myopathy	1,2
	Penicillamine	1
	Corticosteroïden	2,5
	Hydrochloroquine	3
	Cochicine	3
Endocrien	Hypothyreoïdie	1,2,4
	Hyperthyreoïdie	2
	Cushing	2
Dystrofieën	Dystrofinopathie	1,4
	enkele vormen van LGMD	1,2,4
	distale vormen	1,2
	myofibrillaire	1
	Emery-Dreisfuss	1
	FSHD	1,2
	Bethlem myopathie	2
	Oculopharyngeal vorm	2
	myotone dystrofie 1b	3 (waxing & waning)
	myotone dystrofie 2a	3
Congenitale	Centronucleaire	1,2,(4 zelden)
	Myotubulaire	1,2
	Myofibrillaire	2,4,5
	Myotonia congenita	3, zonder myopathische MUAPs,5
	Hyperkaliaemische paralyse	3, zonder myopathische MUAPs,5
	Paramyotonica congenita	3, zonder myopathische MUAPs,5
Metabole	Carnitine deficiënties	1,2
	Zure Maltase deficiënties	1,3,4
	Debrancher deficiënties	1
	enkele mitochondrieële vormen	1,2,5
	Glycogeen stapeling	2
	Vetstapeling	2
	Carnitine palmityl transferase def.	2,5
	Stapeling i.h.a.	5

Referenties

1. Aids to the examination of the peripheral nervous system. Fifth edition. Saunders London 2010. Geiringer SR. Anatomic localisation for needle electromyography. Second edition. Hanley and Belfus. Philadelphia 1999
2. Delagia EF. Anatomic Guide for the Electromyographer. Thomas. 1980, Springfield, Illinois Valerius KP. Das Muskelbuch. KVM, 2009.
3. Brown, Bolton and Aminoff. Neuromuscular function and disease. WB Saunders. Philadelphia 2002.
4. Rubin DI ed. Neurologic Clinics. May 2012 vol 30;2. Saunders Elsevier. Philadelphia, 2012
5. Binnie C ed. Clinical Neurophysiology, volume 1. EMG, Nerve Conduction and Evoked Potentials. Elsevier. 2004.
6. Dimitru, Amato, Zwarts. Electrodiagnostic medicine. Hanley & Belfuss, Philadelphia 2002.
7. Preston C, Shapiro BE. Electromyography and neuromuscular disorders. Second Edition. Elsevier. Philadelphia 2005.
8. Daube J. Rubin DI. Needle electromyography. AANEM Minimonograph 11. 2009.
9. Kortman HG, Veldink JH, Drost G. Positive muscle phenomena–diagnosis, pathogenesis and associated disorders. Nat Rev Neurol. 2012 Jan 24;8(2):97-107.
10. Merletti RM. Electromyography. IEEE press. Wiley Hoboken, NJ 2004.

Hoofdstuk 11
Nieuwe ontwikkelingen TMS: epilepsie en verder

Machiel Zwarts en Bert Kleine

11.1 Introductie

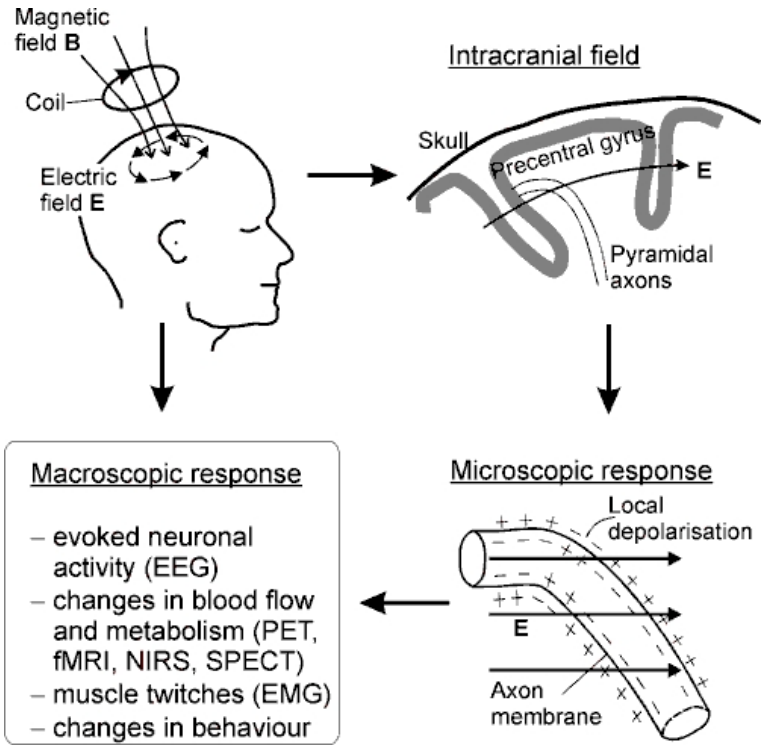
Hoewel magnetische stimulatie van het perifere en centrale zenuwstelsel een lange geschiedenis kent (Martens et al., 2013) begint transcraniële magneetstimulatie met het werk van Barker et al. (1985): dit gaf de mogelijkheid om met een snel wisselend magneetveld de motore cortex niet-invasief te kunnen stimuleren. Sindsdien is er veel klinisch onderzoek verricht naar de diagnostische toepassingen hiervan. Een overzichtsartikel van Chen et al. (2008) geeft een fraai overzicht van de mogelijkheden. Meer recente ontwikkelingen maken met name gebruik van de mogelijkheid om de mate van prikkelbaarheid van de motore schors te meten en dit klinisch toe te passen. Daarnaast is in feite transcraniele magneetstimulatie (TMS) de enige mogelijkheid om niet invasief de centraal motore geleiding op een functionele manier te beoordelen en kwantitatief vast te leggen. Tevens biedt het de mogelijkheid om dieper gelegen perifere structuren, zoals de conus/cauda, wortels, n. facialis en plexus eenvoudig te stimuleren. Door recente ontwikkeling in apparatuur is het tevens mogelijk geworden om TMS en EEG te combineren. Daardoor verschuift de focus van basaal onderzoek van het motorische systeem naar corticale fysiologie en epilepsie.

11.2 Techniek

De verschillende apparatuur die op de markt is biedt in essentie alle dezelfde functionaliteit. Het basisprincipe is dat met behulp van opgeladen condensatoren in het apparaat er na een "trigger", een sterke stroom door de spoel loopt die een snel wisselend magnetisch veld rondom de spoel opwekt. In nabijgelegen elektrisch geleidend weefsel wordt weer een stroom opwekt die axonen kan activeren (figuur 11.1).

De output van het apparaat wordt weergegeven in percentages van maximaal (=100%), hierdoor is de output in het algemeen slecht vergelijkbaar. Daarbij komt dat de sterkte van het magnetisch veld die wordt opgewekt bij een bepaald percentage output ook weer afhangt van de grootte van de spoel. Meestal wordt dan ook voor het centraal zenuwstelsel (CZS) de stimulus sterkte uitgedrukt in relatie tot bijvoorbeeld de motore prikkeldrempel. Het opgewekte magnetisch veld heeft een sterkte van 2 tot 7 Tesla en de stroom die hiervoor

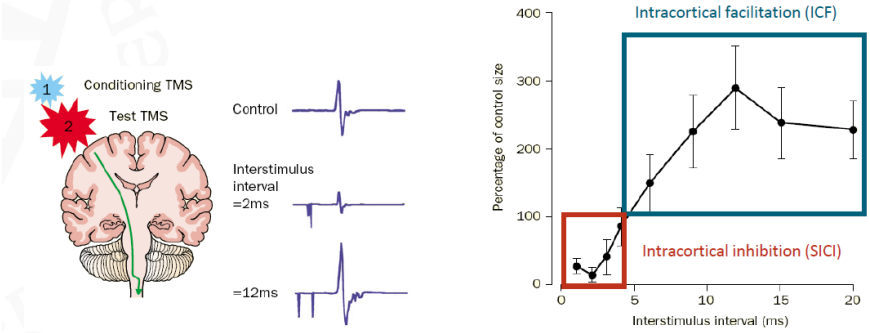
Dr. MJ Zwarts en Dr BU Kleine
Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze.



Figuur 11.1 Relatie tussen de richting van de stroom in de spoel, het magnetisch veld en de opgewekte stroom in de hersenen.

nodig is bedraagt tot 6000 A en heeft een spanning tot 3000 V. Dit betekent ook dat er hoge eisen aan de apparatuur en spoelen wordt gesteld en dat er zeker niet zelf of door de technische dienst van het ziekenhuis aan gerepareerd kan worden. Het is belangrijk zich te realiseren dat de maximale veldsterkte van de spoel zich bevindt direct onder de rand van de spoel en niet in het centrum. Er zijn verschillende soorten coils die er deels op gericht zijn het magnetisch veld te focusseren (bv. de butterfly coil) dan wel in grootte verschillen. De kleine coils (diameter 4 cm) wekken een sterker veld op maar met een zeer beperkte diepte, hierdoor is in de praktijk een grote ronde coil meestal te prefereren. De richting van het opgewekte veld maakt in elk geval voor de hersenen ook uit: de rechter hemisfeer is met een stroom die van achter naar voren loopt makkelijker en met een kortere latentie te stimuleren.

De apparatuur is in het algemeen veilig te gebruiken, met name bij de lage stimulatiefrequenties die met de standaard apparatuur worden bereikt. Met speciale, hoogfrequente magneetstimulatoren moet rekening gehouden worden met speciale veiligheidseisen (Anand et al., 2002). Verder dienen patiënten met metalen clips in het hoofd, pacemakers niet in de buurt van het implantaat te worden gestimuleerd. Bij patiënten met epilepsie is er een licht verhoogd risico op een epileptische aanval bij single-pulse, paired pulse of laagfrequente repetitieve stimulatie (Chen et al., 2008, Rossi et al., 2009, Groppa et al., 2012), dit dient dus afgewogen te worden tegen de verwachte opbrengst van TMS.



Figuur 11.2 Schematische uitleg van excitabiliteitsmeting met dubbele stimulatie (bistim).

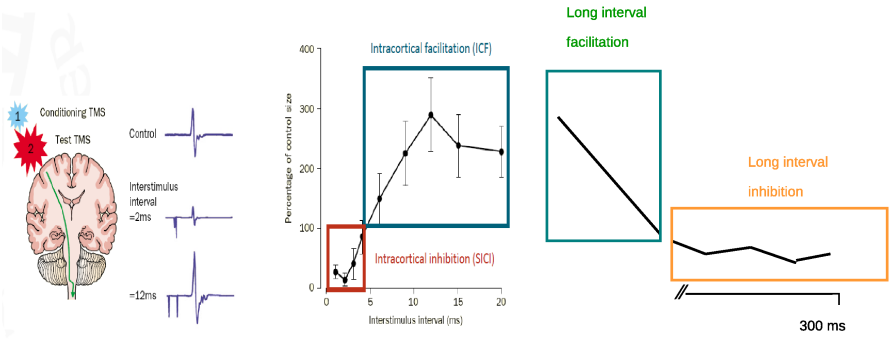
11.3 Intracorticale inhibitie en facilitatie

Om de excitabiliteit van de hersenschors te meten zijn er verschillende technieken. Met een standaard TMS apparaat kan de drempel voor motorische prikkeling worden bepaald of bijvoorbeeld de duur van de 'silent period' bij aanspanning. Tevens gebruikt men vaak een bistim: een stimulator die 2 pulsen vlak na elkaar geeft. Hiermee kan een test en controle puls vlak na elkaar worden gegeven. Bij interstimulus intervallen van < 5 ms verkrijgt men inhibitie (SICI: short interval intracortical cortical inhibition). Bij intervallen van 5-30 ms ontstaat facilitatie (ICF: intracortical facilitation). Bij lange intervallen van 150-300 ms wordt wederom inhibitie (LICI: long interval intracortical inhibition) gezien. Alle fenomenen berusten op stimulatie van corticale axonen, waarbij verschillende populaties actief worden, ieder met een eigen kaskade van inter-neuronen en transmittersystemen.

Bij de meeste metingen van excitabiliteit wordt de (tweede) test stimulus constant gehouden en het effect beoordeeld als een relatieve amplitudeverandering (Kujirai et al., 1993). Een nog weinig toegepaste variatie is threshold tracking: de test stimulus word gevarieerd tot de amplitude weer gelijk is (Vucic et al., 2006, Awizus et al., 1999). Waarschijnlijk zijn de resultaten van beide technieken uitwisselbaar. Threshold tracking is aantrekkelijk door de automatisering van de meting, de theoretische onderbouwing en de vergelijkbaarheid met perifere axonen en fysiologische modellen (Burke et al., 2001).

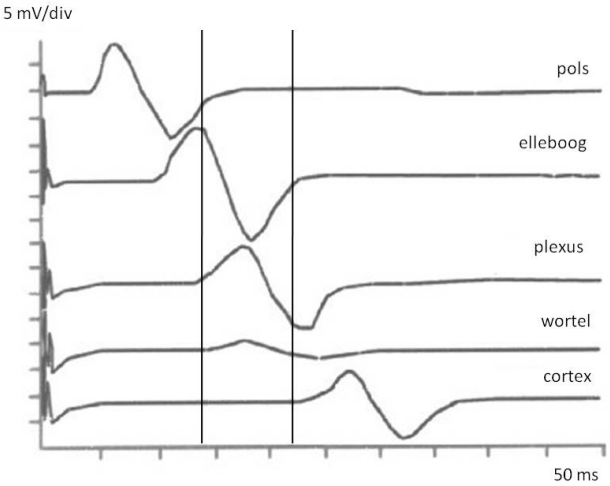
11.4 Centrale motorische geleiding

Een magneetstimulator in combinatie met een standaard EMG machine voldoet, het EMG apparaat kan de stimulator triggeren, maar andersom kan ook. Bij de vraagstelling; "centrale geleidingsstoornis" wordt meestal naar de intrinsieke handspieren gemeten, bv. de m. abductor pollicis brevis, m. interosseus dorsalis I of m. abductor digiti minimi. Met elektrische perifere stimulatie wordt de hoogte van de "compound muscle action potential" bepaald, vervolgens kan meer proximaal gestimuleerd worden (bv. plexus). In elk geval dient de perifere geleiding te worden bepaald, dit kan het eenvoudigst met magnetische wortelstimulatie cervicaal. Men krijgt een submaximale maar wel qua latentie betrouwbare respons. Alternatief is de bepaling van de perifere geleiding door middel van F responsies. Vervolgens wordt de motore cortex gestimuleerd, men begint met een lage stimulus output om de patiënt aan het



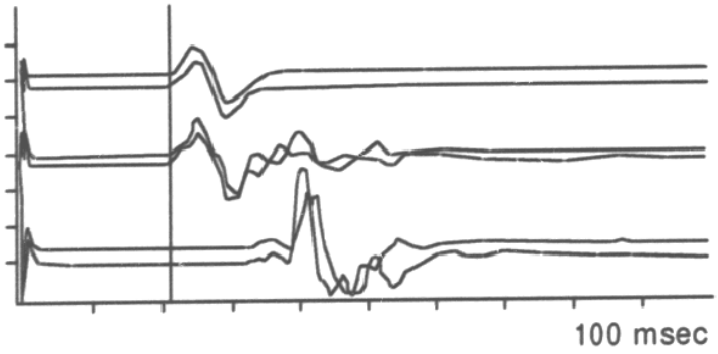
Figuur 11.3 Relatie tussen interstimulusinterval en verkregen mate van inhibitie en facilitatie (met dank aan drs. M. Munneke).

gevoel te laten wennen, eventueel kan de 'motor threshold' worden bepaald. De metingen kunnen in rust en bij preactivatie van de doelspier worden gemeten, dit laatste heeft in het algemeen de voorkeur. Preactivatie leidt met name aan de handspieren tot een snellere en hogere respons, ook al bij een lichte aanspanning. Met deze gegevens kan de centrale conductietijd (CCT) worden bepaald (waarbij de perifere latentie bij cervicale stimulatie van de centrale latentie wordt afgetrokken), deze komt grotendeels overeen met de geleiding in de pyramidebaan (Claus, 1990). De responsies zijn bij corticale stimulatie altijd wat wisselend qua latentie en amplitudo en vorm zodat er meestal driemaal gemeten wordt, waarbij de kortste latentie wordt gebruikt.



Figuur 11.4 De responsies bij perifeer elektrisch (pols en elleboog) en magnetisch (plexus, wortel, cortex) stimulatie en de CCT tussen de 2 verticale lijnen, die de latenties van respectievelijk cervicale wortelstimulatie en corticale stimulatie aangeven. Afleiding van de m. abductor pollicis brevis.

Op dezelfde manier kan de geleiding naar de benen worden gemeten, waarbij voor de perifere latentie de lumbale wortelstimulatie wordt gebruikt. Bij de CCT naar de beenspieren is het van belang de normaalwaarden te corrigeren voor de lichaamslengte. Voor een overzicht van normaalwaarden zie tabel 8.2 en 8.3 uit Mills, 1999. Bij een circulaire grote coil met vooraanspanning naar de intrinsieke handspieren (met de perifere wortelstimulatie techniek) is de CMCT ongeveer 6,2 ± 1 ms (gemiddelde ± SD). De bovengrens van normaal is dus (bij 2,5 SD) ongeveer 8,7 ms. Uiteraard is het te verkiezen eigen normaalwaarden te verzamelen.



Figuur 11.5 Boven 2 normale responsies, dan 2 qua latentie normale, maar sterk polyfasische responsies (beginnende cervicale myelopathie) en dan 2 sterk vertraagde metingen bij multipele sclerose. Afleiding: m. abductor pollicis brevis, stimulatie: motore cortex.

De meest onderzochte en mogelijk ook nuttigste bijdrage heeft TMS bij de cervicale myelopathie. Hierbij heeft de TMS een 100% sensitiviteit en specificiteit van 84% op het vinden van MRI afwijkingen (Lo et al., 2004). In eigen land hebben Tavy et al. (1999) gevonden dat een klinisch asymptomatische myelopathie ook bijna altijd een normale CCT heeft. Dit kan dus zeer nuttig zijn indien de vraag naar de klinische relevantie van MRI afwijkingen zich voordoet. Daarnaast kan met afleiden naar verschillende spieren wat betreft segmentale innervatie, het nivo en de ernst van de compressie worden vastgesteld (Chan et al, 1998). Bij de vraagstelling met dd. cervicale myelopathie versus ALS kan het vaststellen van afwijkingen boven het radiologisch afwijkende cervicale nivo behulpzaam zijn (in het geval van ALS). Tevens is bij een myelopathie de vertraging in de demyeliniserende range terwijl bij ALS de vertraging in het algemeen slechts gering is en met name de amplitudo's verlaagd zijn.

Bij ALS worden vaak TMS afwijkingen beschreven zoals lage MEP's en licht vertraagde centrale tijden; de diagnostische waarde van de klassieke techniek met CMCT bepaling is echter niet hoog (Eisen et al, 2001). De triple stimulation technique (TST) is een combinatie van TMS met supra-maximale elektrische stimulatie van de n. ulnaris en de plexus brachialis. De methode maakt de amplitude van de MEP tot een betrouwbare maat, waardoor "axonale schade" in de piramidebaan gemeten kan worden (Magistris et al., 1998). Bij de diagnostiek van ALS is de toegevoegde diagnostische waarde van TST prospectief aangetoond (Kleine et al., 2010). Men dient zich te realiseren dat een "sensitiviteit van TST voor de diagnose ALS" niet bestaat, omdat centrale geleiding en TST bij iedere (neurodegeneratieve) aandoening met betrokkenheid van de piramidebaan afwijkingen kan aantonen. Binnen de differentiële diagnose van ALS valt vooral te denken aan hereditaire spatische paraparese en multiple systeem atrofie (Attarian et al. 2007, Eusebio et al. 2007, Kleine et al. 2010). Tevens moet met

rekening houden met het feit dat TMS technisch gezien een verlenging van het motorische geleidingsonderzoek naar proximaal is: Bij een lage perifere respons bewijst een normale centrale bevinding de intacte piramidebaanfunctie, een afwijkende CCT of TST moet in dit geval terughoudend geïnterpreteerd worden.

Bij tal van andere aandoeningen zijn veranderingen van de TMS gevonden, zoals bij extrapyramidale bewegingsstoornissen, multipele sclerose etc. De diagnostische betekenis van deze bevindingen is nihil. Bij de dd psychogene versus organische verlamming kan een normale TMS positieve aanknopingspunten verschaffen voor een niet-organische parese; de mogelijkheid van een precentrale origine dient dan nog in de overwegingen meegenomen te worden.

11.5 Corticale excitabiliteit bij epilepsie

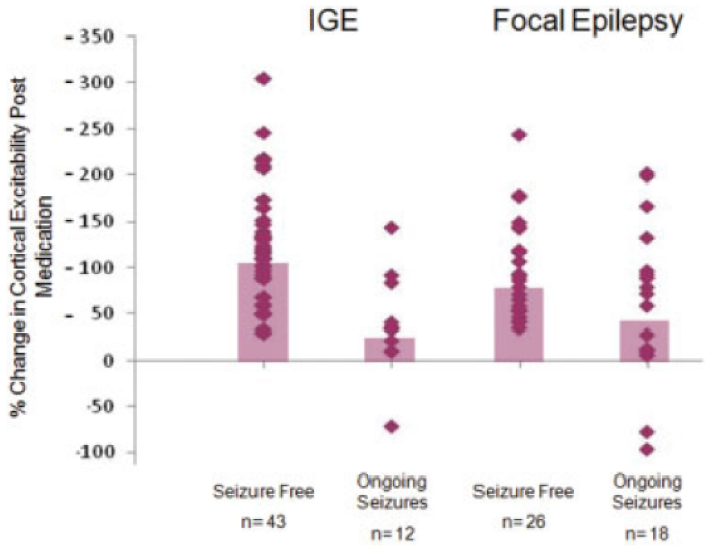
Bij patiënten met een symptomatische epilepsie, structurele afwijkingen in het motorische systeem en/of afwijkingen bij het neurologisch onderzoek verwacht met een afwijkende centrale geleiding. Bij de meeste patiënten met epilepsie zijn er geen structurele afwijkingen en het gebruikelijke TMS onderzoek is dan ook volledig normaal. Onderzoek naar excitabiliteit toont echter wel veranderingen, zelfs als de aanvallen niet met motorische verschijnselen gepaard gaan. Belangrijk is het om zich te realiseren dat zelfs met een "focale" magneetspoel de stimulatie een relatief groot gebied omvat en het onmogelijk is om de grens van het gestimuleerde gebied aan te geven. De oorsprong van de piramidebaan is echter wel focaal, en alleen de TMS effecten die direct of indirect de Betz-cel bereiken worden zichtbaar als een modulatie van de MEP amplitude. Het is dan ook aangetoond dat metingen van excitabiliteit zowel met een focale als met een niet-focale (ronde en over de vertex geplaatste spoel uitgevoerd kunnen worden (Badawy et al., 2011). Vervolgens worden de bevindingen bij focale en gegeneraliseerde epilepsie, de relatie met slaap en het effect van antiepileptica besproken. Bij patiënten met gegeneraliseerde epilepsie wordt, in vergelijking met proefpersonen, een lagere motorische drempel gevonden. Bij behandeling met valproaat neemt de prikkelbaarheid toe (Reutens et al., 1993). Zoals te verwachten wordt dit in beide hemisferen gezien. Bij focale epilepsie wordt er juist een hogere prikkeldrempel aan de zijde van de focus gezien (Badawy et al., 2007). Onafhankelijk van het epilepsiesyndroom wordt een verminderde intracorticale inhibitie zowel bij korte als lange interstimulus intervallen gezien. De veranderingen van corticale prikkelbaarheid zijn dus niet rechtstreeks aan een neurotransmittersysteem te koppelen.

De abnormale TMS-metingen zijn functioneel relevant, reeds in de 24 uur voor een aanval wordt een vermindering van de drempel gevonden, postictaal is er juist een hogere drempel (Badawy et al., 2009). Wederom zijn de veranderingen bilateraal bij een gegeneraliseerde vorm van epilepsie, bij partiële epilepsie zijn de bevindingen afhankelijk van de mate van secundaire generalisatie. In de vroege ochtend is bij idiopathische gegeneraliseerde epilepsie de intracorticale inhibitie verminderd. Zoals te verwachten zijn bij juvenile myoclonus epilepsie dergelijke effecten het meest uitgesproken, met een verdere verandering bij slaapdeprivatie (Badawy et al., 2006, Civardi et al., 2001, Manganotti et al., 2006). Deze studies leveren overigens het bewijs dat het effect van slaapdeprivatie op het EEG maar ten dele aan slaapinductie toegeschreven kan worden.

Er zijn diverse farmacologische studies met TMS verricht, overwegend naar acute effecten bij gezonde proefpersonen. Natriumkanaalblokkers zoals carbamazepine en lamotrigine verhogen de drempel. Mits hiervoor gecorrigeerd wordt blijven intracorticale inhibitie en facilitatie onveranderd. Op GABA receptoren werkzame middelen zoals benzodiazepines en

valproaat veranderen de drempel niet, maar versterken de intracorticale inhibitie (Ziemann et al. 2004). Bij chronisch gebruik en abnormale uitgangswaarden kunnen bij patiënten echter ook andere patronen gezien worden.

Een klinisch relevante toepassing van TMS betreft monitoring en prognose van het effect van anti-epileptica. In een longutidinale studie hebben Badawy et al. (2010) een cohort de-novo klinisch vervolgd en voor en na het starten van medicatie TMS verricht. Zij vonden dat een substantiële verandering van de intracorticale inhibitie binnen enkele weken gerelateerd was aan aanvalsvrijheid over een periode van 1 jaar. Dit werd bij vervolgonderzoek over inmiddels 3 jaar bevestigd . Ook bij het toevoegen van een tweede middel is een verbeterde intracorticale inhibitie de prognose gunstig. Een progressieve afname van inhibitie wordt gezien bij refractaire epilepsie. Tevens wordt bij een partiële epilepsie met een ongunstig beloop gezien dat ook in de initieel normale hemisfeer een secundaire vermindering van inhibitie ontstaat (Badawy et al. 2013). Indien bevestigd in een onafhankelijke prospectieve studie, zou TMS vooral bij een aanvalsfrequentie van eens in de paar maanden (of minder) het proces van medicatie-instelling aanzienlijk kunnen verkorten.



Figuur 11.6 Relatie tussen aanvalsvrijheid en de verandering van de TMS drempel. (uit Badawy et al. Ann Neurol. 2010;67:64-73). Long interval (250 ms) intracortical inhinition werd gemeten voor het starten van valproaat, carbamazepine of lamotrigine en gemeten na het bereiken van de streefdosis. Een verandering van de prikkelbaarheid was voorspellend voor aanvalsvrijheid in het volgende jaar. Bij een afkappunt van -100%. Bij idiopathische gegeneraliseerde epilepsie was de positieve voorspellende waarde 0,97, bij focale epilepsie 0,69. De negatieve voorspellende waarde was bij een drempel van -100% gering (0,42 en 0,45).

11.6 Perifere toepassingen

Magneetstimulatie biedt de mogelijkheid om vrijwel pijnloos dieper gelegen perifere zenuwstructuren te stimuleren. Vaak zijn de responsies echter submaximaal waardoor er geen informatie wordt verkregen over een eventueel geleidingsblok, wel kan aan de hand van de

latentie bepaald worden of er (duidelijke) proximale geleidingsvertragingen zijn. Een fraai voorbeeld is de perifere n. facialis stimulatie. Met de spoel over de parieto-occipitale cortex kan met zeer lage stimulussterktes (vaak rond 40% van de output) een supramaximale respons worden verkregen. Indien deze vergeleken wordt met de perifere elektrische stimulatie kan de transosseale conductietijd worden berekend. De magneetstimulatie stimuleert de facialis zenuw zeer waarschijnlijk vlak voor de entree in de canalis facialis waar de zenuw nog door liquor wordt omgeven. Bij een acute facialis verlamming waarbij aan een Bell's palsy wordt gedacht kan deze meting lokalisatorische waarde hebben; bij een Bell's palsy is de respons bij magneetstimulatie afwezig of zeer laag terwijl de perifere elektrische respons nog aanwezig is. Bij bijvoorbeeld een aandoening van de nucleus facialis zijn beide metingen initieel nog normaal (Schriefer et al, 1988, Westerink et al, 1991).

Andere mogelijkheden zijn de stimulatie van conus/cauda, n. phrenicus, cervicale wortels en plexus brachialis (Chen et al, 2008).

Concluderend kan gesteld worden dat magneetstimulatie het armentarium van de neuroloog/klinisch neurofysioloog verrijkt en, mits verstandig toegepast, de diagnostische mogelijkheden vergroot. Nieuwe toepassingen als excitabiliteitsmetingen lijken een plaats te gaan krijgen in bijvoorbeeld de behandeling van patiënten met epilepsie.

Referenties

1. Anand S, Hotson J. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety. Brain Cogn. 2002;50:366-86.
2. Attarian S, Verschueren A, Pouget J. Magnetic stimulation including the triple-stimulation technique in amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2007;36:55-61.
3. Awiszus F, Feistner H, Urbach D, Bostock H. Characterisation of paired-pulse transcranial magnetic stimulation conditions yielding intracortical inhibition or I-wave facilitation using a threshold-hunting paradigm. Exp Brain Res. 1999;129:317-24.
4. Badawy RA, Curatolo JM, Newton M, Berkovic SF, Macdonell RA. Sleep deprivation increases cortical excitability in epilepsy: syndrome-specific effects. Neurology. 2006;67:1018-22.
5. Badawy RA, Macdonell RA, Berkovic SF, Newton MR, Jackson GD. Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication. Ann Neurol. 2010;67:64-73. Badawy RA, Tarletti R, Mula M, Varrasi C, Cantello R. The routine circular coil is reliable in paired-TMS studies. Clin Neurophysiol. 2011;122:784-8.
6. Badawy RA, Jackson GD, Berkovic SF, Macdonell RA. Cortical excitability and refractory epilepsy: a three-year longitudinal transcranial magnetic stimulation study. Int J Neural Syst. 2013 23:1250030.
7. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1985; 1: 1106–7.
8. Burke D, Kiernan MC, Bostock H. Excitability of human axons. Clin Neurophysiol. 2001;112: 1575-85.
9. Civardi C, Boccagni C, Vicentini R, Bolamperti L, Tarletti R, Varrasi C, Monaco F,
10. Cantello R. Cortical excitability and sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;71:809-12.
11. Chan KM, Nasathurai S, Chavin JM, Brown WF. The usefulness of central motor conduction studies in the localization of cord involvement in cervical spondylytic myelopathy. Muscle Nerve. 1998;21:1220-3.
12. Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, Mills K, Rösler KM, Triggs WJ, Ugawa Y, Ziemann U. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol. 2008;119:504-532
13. Claus D. Central motor conduction: method and normal results. Muscle Nerve. 1990;13(12):1125-32.
14. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Solé J, Siebner HR. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol. 2012;123:858–882
15. Eisen A, Swash M. Clinical neurophysiology of ALS. Clin Neurophysiol. 2001;112:2190-201.
16. Eusebio A, Azulay JP, Witjas T, Rico A, Attarian S. Assessment of cortico-spinal tract impairment in multiple system atrophy using transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol. 2007;118:815-23.
17. Kleine BU, Schelhaas HJ, van Elswijk G, de Rijk MC, Stegeman DF, Zwarts MJ. Prospective, blind study of the triple stimulation technique in the diagnosis of ALS. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11:67-75.

18. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. J Physiol. 1993; 471:501-19.
19. Lo YL, Chan LL, Lim W, Tan SB, Tan CT, Chen JL, Fook-Chong S, Ratnagopal P. Systematic correlation of transcranial magnetic stimulation and magnetic resonance imaging in cervical spondylotic myelopathy. Spine. 2004; 15;29:1137-45.
20. Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Myers JP. Tanscranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. Brain. 1998;121:437-50.
21. Manganotti P, Bongiovanni LG, Fuggetta G, Zanette G, Fiaschi A. Effects of sleep deprivation on cortical excitability in patients affected by juvenile myoclonic epilepsy: a combined transcranial magnetic stimulation and EEG study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77):56-60.
22. Martens JW, Koehler PJ, Vijselaar J. Magnetic flimmers: 'light in the electromagnetic darkness'. Brain. 2013;136:971-7.
23. Mills KR. Magnetic stimulation of the human nervous system. Oxford University press. 1999.
24. Reutens DC, Berkovic SF, Macdonell RA, Bladin PF. Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants. Ann Neurol. 1993;34:351-5.
25. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol. 2009;120:2008-39
26. Schriefer TN, Mills KR, Murray NM, Hess CW. Evaluation of proximal facial nerve conduction by transcranial magnetic stimulation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1988;51:60-6.
27. Tavy DL, Franssen H, Keunen RW, Wattendorff AR, Hekster RE, Van Huffelen AC. Motor and somatosensory evoked potentials in asymptomatic spondylotic cord compression. Muscle Nerve. 1999;22:628-34.
28. Vucic S, Howells J, Trevillion L, Kiernan MC. Assessment of cortical excitability using threshold tracking techniques. Muscle Nerve. 2006;33:477-86.
29. Westerink M, van Woerkom TC, Tavy DL. Transcranial magnetic stimulation in peripheral facial nerve palsy of central origin. Clin Neurol Neurosurg. 1991;93:45-9.

Hoofdstuk 12

Contribution of Electroencephalography to the Diagnosis of Epilepsy in Neonates and Children

Perumpillichira Cherian and Gerhard Visser

12.1 Introduction

In a patient with epilepsy, the correct diagnosis of the epilepsy syndrome is important in the subsequent choice of investigations to be done, the selection of appropriate treatment and in prognostication. It is often assumed that the EEG makes a major contribution towards the diagnosis of epilepsy, especially in infants and children. EEG findings, though very useful in classifying the epilepsy syndrome are often not specific. Misdiagnosis (both under and over diagnosis) of epilepsy is an often encountered problem. An incorrect diagnosis of epilepsy in a patient with paroxysmal symptoms due to syncope/presyncope, movement disorders, psychogenic seizures etc. can have major medical, social and life-style implications for the patient and family.

Recognizing an epilepsy syndrome is often only the first step in making a complete diagnosis. The treating doctor needs to search for the underlying disease that causes epilepsy. West syndrome can be taken as a prototype of an epilepsy syndrome (incidence 2 to 5/10,000 children). The onset in infancy is with epileptic spasms that are refractory to antiepileptic drug therapy. The EEG expresses hypsarrhythmia and subsequently the patient develops intellectual disability and behavioural disturbances. This syndromic diagnosis helps the treating physician to make treatment choices (e.g ACTH or Vigabatrin) as well as to prognosticate. However, an aetiologic diagnosis in this patient, by identifying a neurocutaneous syndrome of tuberous sclerosis, may result in improved medication choice (Vigabatrin) as well as help to plan further diagnostic testing (MRI scan of the brain to look for tubers, subependymal giant cell astrocytomas, echo of the heart and kidneys for hamartomas, genetic testing for TSC genes etc.) and even consideration for enrolment in a research trial with an mTOR inhibitor like Rapamycin. Recent advances in neuroimaging as well as metabolic and genetic testing have paved the way for more accurate diagnosis of diseases causing epilepsy. This is also reflected in the newer ILAE classification of epilepsies (Engel, 2001), where emphasis is given to the underlying aetiology/disease, which constitutes the fourth of the five defined axes. Against this background of exploding medical knowledge resulting in accurate aetiologic diagnosis of many epilepsies, the role of the visual art of EEG interpretation may look rather out-dated. However, the new discoveries in medical science give us an incentive to re-learn EEG patterns in the light of this information. Similar to genotype–phenotype correlations, we need to do genotype-EEG phenotype studies. An example is the recent

Dr P.J. Cherian and Dr G.H. Visser
Section of Clinical Neurophysiology, department of Neurology, Erasmus MC Rotterdam and * Clinical Neurophysiology and Epilepsy Monitoring Unit, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

publication of EEG findings in a large series of patients with mitochondrial disease and epilepsy with occipital preponderance as a result of polymerase gamma (POLG-1) mutations (Engelsen et al., 2008). In this age of increasing time and cost-consciousness in medical care, similar studies will increase the relevance of EEG investigations. Recognition of certain EEG patterns may help to avoid excessive and sometimes unnecessary investigations like neuroimaging or alternatively may suggest the need for more specific genetic testing. In this chapter, we will highlight some of the EEG patterns that help in recognizing epilepsy syndromes in neonates and children, and using illustrative cases discuss whether EEG offers a clue to an aetiologic diagnosis in some of these patients.

The clinical and EEG findings are determined by the age of the patient and regions of brain and the neuronal networks that are predominantly affected by the epileptic condition. A syndromic diagnosis of epilepsy is made in the context of the clinical history, age of the patient, growth and development, family history etc. EEG background abnormalities, location of epileptiform abnormalities (focal or generalized) as well as their reactivity (e.g. attenuation of epileptiform discharges to eye opening in late onset childhood occipital epilepsy-Gastaut type) and their provocation by sleep (benign seizure susceptibility syndromes of childhood) or other stimuli like light flashes all contribute to the correct interpretation of the EEG. It is important to realize that the presence of a single EEG feature is not specific for one or another epilepsy syndrome.

12.2 Neonatal seizures

Seizures are a common sign of neurological dysfunction in neonates and occur in 1 to 3.5/1000 live births (Volpe, 2008). The neonatal brain is particularly vulnerable to express seizures due to the enhanced excitability of the developing brain. Majority of neonatal seizures are caused by metabolic disturbances affecting the central nervous system (CNS), hypoxic ischemic encephalopathy (HIE), intracranial haemorrhages and infarcts, intracranial infections and developmental (structural) anomalies. They are acute provoked seizures and subside when the CNS disturbance resolves. The clinical outcome is determined in most cases by the underlying aetiology and its severity. It is controversial whether acute provoked neonatal seizures cause additional (secondary) brain injury and whether their treatment with antiepileptic drugs (AED) improves clinical outcome. Both animal and human studies suggest that neonatal seizures can lead to lasting abnormal changes in the CNS (Ben-Ari and Holmes, 2006; Holmes et al., 1998; Koh et al., 1999) and are related to poor outcome (Liu et al., 1999; McBride et al., 2000; Miller et al., 2002; Schmid et al., 1999). Clinical manifestations of seizures include motor phenomena like clonic focal jerks, focal tonic spasms and sustained head and eye deviation and nystagmus (Cherian et al., 2006b) or autonomic phenomena like pallor or cyanosis, heart rate changes (Cherian et al., 2006a) or apnoea. Clinical observation is inadequate in recognizing neonatal seizures (Murray et al., 2008) as clinical manifestations are often subtle or absent. With increasing encephalopathy and AED treatment, electro-clinical dissociation (continuing electrographic seizures without accompanying clinical phenomena) frequently occurs (Scher et al., 2003). It is also sometimes difficult to differentiate non-epileptic movements/behaviour like jitteriness, tremor, generalized myoclonias, stiffening, oral-buccal-lingual movements, pedalling, stepping and rotary movements from true neonatal seizures without the help of EEG (Mizrahi and Kellaway, 1987). Thus video-EEG polygraphy documentation remains the gold standard in the diagnosis of neonatal seizures. EEG patterns of neonatal seizures are variable (Deburchgraeve et al., 2008).

- Neonatal seizures are recognized on EEG as repetitive rhythmic runs of sharp waves, slow oscillations or a combination of these
- They last for 10 seconds or more
- They often evolve in amplitude and frequency
- Firing frequency ranges from 0.5 to 15 Hz, usually expressed at rates < 3Hz

Seizures need to be differentiated from other repetitive artifacts on EEG (De Vos et al., 2011). Biological artifacts include ECG, pulsations, respiratory movements or tremor. Non-biological artifacts may result from the ventilator, infusion pumps or other electrical and mechanical sources.

Concomitant registration and close scrutiny of polygraphic channels like electro-oculogram (EOG), ECG and movement registration from chin, chest, abdomen and limbs as well as good quality video can greatly help in the recognition of artifacts. Figure 12.2 shows an evolving focal seizure characterized by rhythmic runs of sharp and slow waves in a neonate with HIE undergoing EEG monitoring after perinatal asphyxia. Majority of provoked seizures occur in the context of encephalopathy and are associated with moderate to severe abnormality of EEG background activity.

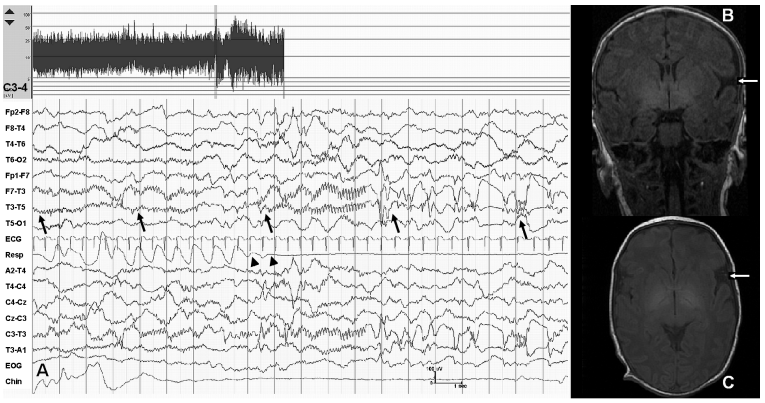
Figuur 12.1 Neonate with moderately severe HIE on day 2 post partum expressing a seizure with rhythmic sharp and slow waves at 1 to 2 Hz, arising from the right central region, well seen on the raw EEG as well as on the aEEG trend (arrow heads). This is correlated with focal clonic movements of the left lower limb recorded by a movement detector (arrows). The electrographic seizure continues even after the cessation of the movements. The EEG background shows moderate to severe discontinuity. Time base: 26 sec, Sensitivity: 70 µV/cm.

The seizure activity shown in Figure 12.2 can be contrasted with pathologic faciomandibular tremor occurring in a neonate with very severe HIE (Figure 12.2). The tremor artifact is picked up by the EEG channels and shows a faster (8 Hz) and fixed rhythm and shows no evolution.

An apnoeic seizure recorded in an apparently healthy 3-day-old neonate with no associated abnormalities in the EEG background is illustrated in Figure 12.2. As the seizures consistently arose from the left temporal region, an underlying structural cerebral abnormality was suspected in this baby. MRI of the brain was initially reported as normal. Based

Figuur 12.2 Faciomandibular tremor in a neonate with severe postasphyxial HIE. The tremor artifact is expressed as a rhythmic 8 Hz activity on the EEG channels as well as the movement detector on the chin and EOG channel, from the 3rd second onwards. There is no evolution in the frequency of the activity, making it unlikely to be a seizure. The EEG background activity shows severe generalized suppression.

on the EEG findings and feed-back from the neurologist, the radiologist reviewed the neuroimaging and detected a fronto-temporal cortical malformation.



Figuur 12.3 A. Apnoeic seizures arising from the left temporal region in a healthy neonate, recorded on day 3 post partum. Rhythmic activity at 5 to 9 Hz, evolving to sharp and slow wave discharges at 2 to 3 Hz (arrows). The movement detector placed on the abdomen (Resp) shows cessation of respiratory movements from the 9th second onwards (arrowhead). This was associated with desaturation up to 85%. EEG background activity was normal. MRI shows a congenital developmental malformation of the left temporal and frontal lobes (white arrows).

12.3 Neonatal epilepsies and epileptic encephalopathies

These are rare disorders. The ILAE recognizes three neonatal epilepsy syndromes.

- Benign familial neonatal (and sometimes infantile) seizures associated with mutations in sodium and potassium ion channel genes (SCN2A, KCNQ2 and KCNQ3)
- early myoclonus encephalopathy (associated with inborn errors of metabolism like non-ketotic hyperglycinemia)
- early infantile epileptic encephalopathy or Ohtahara syndrome (associated with structural abnormalities like malformations of cortical development) representing 0.2% of childhood epilepsies.

An epileptic encephalopathy should be suspected in encephalopathic neonates without history of perinatal asphyxia and expressing tonic seizures or myoclonias. The EEG is characterized by a burst-suppression pattern (see Table 12.1). Figure 12.3 shows the EEG and MRI abnormalities in a 5-day-old neonate with Ohtahara syndrome. The clinical outcome is poor in most patients and many die in the first year of life (Yamatogi and Ohtahara, 2002).

12.3.1 Genetic abnormalities in neonatal and infantile epileptic encephalopathies

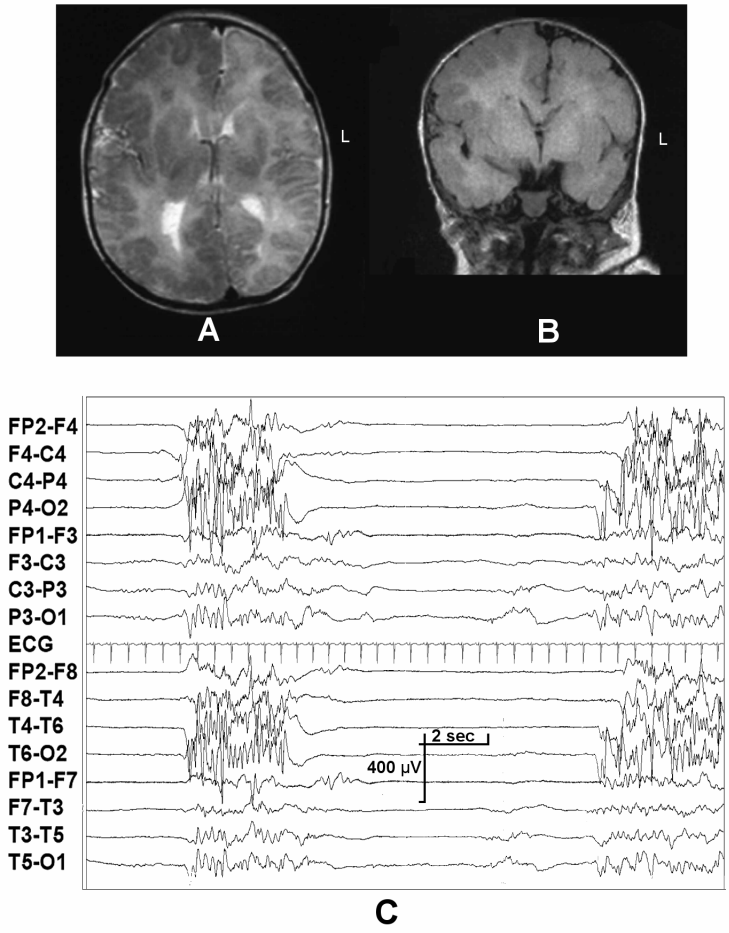
Recent developments in this area have resulted in recognition of new syndromes like epilepsy associated with abnormalities of cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL 5) gene (Melani et al., 2011), Aristaless–related homeobox gene (ARX), syntaxin binding protein-1 (STXBP 1) gene, voltage gated potassium channel (KCNQ2) mutations and PNKP gene mutations. Clinical presentation may be with tonic or myoclonic seizures or epileptic spasms. EEG may show multifocal epileptiform discharges, hypsarrhythmia or a suppression-burst pattern. No specific treatments are available in most of these conditions (Deprez et al., 2009; Tavyev Asher and Scaglia, 2012).

12.4 Childhood epilepsies

Three pediatric benign focal epilepsy syndromes are recognized by the ILAE and described in Table 2. The most common among them is the benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BECT). The late onset childhood occipital epilepsy (Gastaut) is less prevalent than BECT. The syndrome described by Panayiotopoulos, early onset benign childhood occipital epilepsy (PS), has gained recognition in the last decade and is further discussed below.

All three syndromes have the following common features (Sanchez Fernandez and Loddenkemper, 2012)

- age-related onset and resolution of clinical symptoms
- genetic predisposition
- mild clinical course with infrequent and easy to control seizures
- normal neurological development (though some patients may develop mild neuropsychological dysfunction)



Figuur 12.4 EEG (C) and MRI (A, B) in a neonate with encephalopathy and tonic seizures suggestive of Ohtahara syndrome. EEG shows a burst-suppression pattern, more pronounced over the right hemisphere, corresponding to the hemimegalencephaly seen on the MRI. (Visser et al., 2008).

- normal EEG background activity and often abundant interictal epileptiform abnormalities (disproportionate to the infrequent seizures)
- marked increase of interictal epileptiform discharges during non-REM sleep
- resolution of EEG abnormalities much later than the remission of clinical seizures

12.4.1 Panayiotopoulos syndrome (PS)

It is important to recognize this syndrome because the ictal clinical features with prominent autonomic manifestations can mimic non-epileptic conditions such as migraine, syncope, sleep disorder, gastroenteritis or acute viral encephalitis. This helps to avoid misdiagnosis and mismanagement. Two thirds of seizures start in sleep and the child complains of feeling sick, looks pale and vomits. Headache, mydriasis, cardiorespiratory alterations and sphincter incontinence may occur. Fifty percent of the attacks last for more than 30 minutes (autono-

Tabel 12.1 Overview of epileptic encephalopathies in neonates and children. EME: early myoclonus encephalopathy, EIEE: early infantile epileptic encephalopathy (Ohtahara syndrome), mo: months, Gen: generalized, PPR: photoparoxysmal response, LGS: Lennox Gastaut Syndrome, LKS: Landau Kleffner Syndrome, S&W: spike and wave discharges, CSWS: continuous spike and wave discharges during slow wave sleep. (adapted from (Wirrell et al., 2005) and (Nordli, 2012)).

Syndrome	Age at onset	Seizures and other clinical features	EEG characteristics
EME	Neonatal	Myclonias, partial seizures, seldom tonic seizures	Suppression-burst (especially in sleep)
EIEE	Neonatal/early infancy	Tonic spasms,partial seizures	Suppression-burst (sometimes asymmetric)
Migrating, partial seizures	1-7 mo	Multifocal partial seizures	multifocal rhythmic theta
West Syndrome	Peak 4-6 mo (6-8 mo)	Infantile spasms	Hypsarrhythmia, electrodecrements
Dravet's syndrome	First year	Prolonged febrile, clonic, myoclonias	Normal at onset, Gen. poly S&W, PPR
LGS	2 - 8 years	Atonic, atypical absence	Frontally dominant <2Hz S&W
		tonic seizures	generalized 10-12 Hz rhythms
Doose syndrome	2 - 8 years	Myoclonias, atonic, atypical absence	Generalized 2-3 Hz S&W, PPR, parietal 4-7 Hz rhythms
LKS/CSWS	3 -8 years	Auditory verbal agnosia, regression, partial and generalized seizures	Awake: temporal and frontocentral S&W, Sleep: marked activation of S&W (>85%)

mic status epilepticus) and may progress to uni/bilateral clonic jerks. Corresponding ictal EEG characteristically shows a seizure onset in the posterior head regions. The seizures are remarkably benign and 25% of patients have only a single seizure. Even though PS is classified as an occipital epilepsy syndrome, the interictal epileptiform abnormalities may be multifocal and generalized (Covanis, 2006; Panayiotopoulos et al., 2008; Sanchez Fernandez and Loddenkemper, 2012). The awake EEG may sometimes be normal and when clinical suspicion is high, it is important to obtain a sleep EEG registration (Figure 12.4.1).

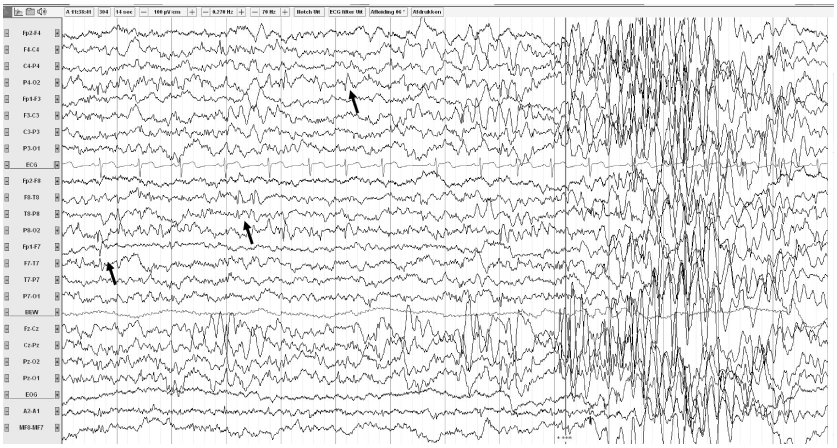
12.5 Idiopathic generalized epilepsies in children

According to the ILAE classification, these include typical childhood absence epilepsy, epilepsy with myoclonic absences, juvenile absence and juvenile mycolonic epilepsy and will not be further discussed here.

12.5.1 Dravet syndrome

Dravet syndrome was first described by Charlotte Dravet in 1978. It is an epileptic encephalopathy that usually has an onset in the first year of life (prevalence in this age group is 3 to 8%). 75% of the patients have mutations in the alpha-1 subunit of the sodium ion channel gene (SCN1A) (Bureau and Dalla Bernardina, 2011). Characteristic clinical features are

- Prolonged febrile seizures and febrile status epilepticus
- Subsequently develops hemiclonic seizures, myoclonic jerks and atypical absences



Figuur 12.5 EEG during sleep in a 4-year-old child with Panayiotopoulos syndrome who had a single seizure one month ago, characterized by vomiting followed by clonic limb movements. Awake EEG showed sporadic occipital and parietal sharp waves, with marked activation of multifocal (arrows) and generalized epileptiform abnormalities during sleep. Time base 14 sec, Sens: 100 µV/cm. The child was not treated with AED and remained seizure free at one-year follow-up.

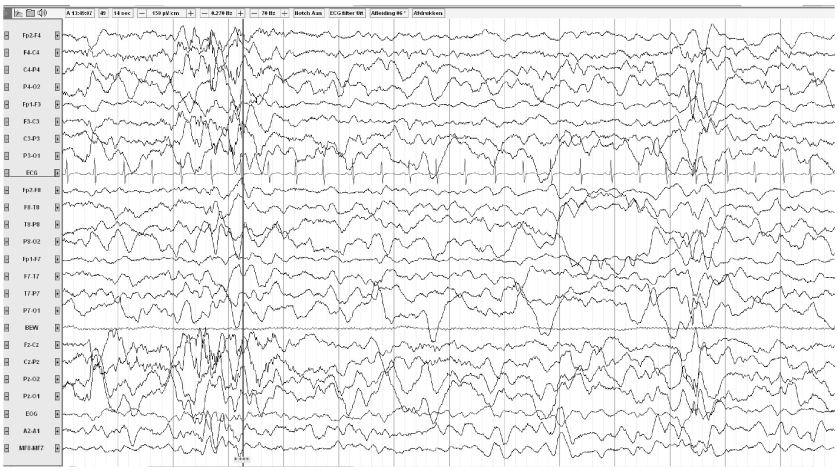
Tabel 12.2 Characteristics of benign focal epilepsies of childhood. BECTS: benign epilepsy of childhood with centro-temporal spikes, PS: Panayiotopoulos syndrome, LOCOE-G: late onset childhood occipital epilepsy-Gastaut. EO: eye opening PPR: photoparoxysmal response on intermittent photic stimulation, AED: antiepileptic drugs. Adapted from (Sanchez Fernandez and Loddenkemper, 2012) and (Covanis, 2006).

	BECTS	PS	LOCOE-G
Prevalence (%)	10-24	6-13	0.15-7
Onset (years)	7-10	3-6	8-11
Male: female	3:2	1:1	1:1
Seizure symptoms	Facial sensorymotor, drooling, speech arrest	Emesis,Elementary, autonomic disturbances	visual hallucinations, blindness
Duration of seizures	1-3 min	$>$ 9 min	$<$ 1 min
Total number of seizures (% single)	1-10 (20)	1-5 (30)	Hundreds (0)
Status epilepticus	Rare (5-10%)	50%	Rare
Circadian distribution %	Nocturnal (70)	Nocturnal (60)	Diurnal (100)
Febrile seizures(%)	10-20	17	Unknown
Interictal discharges	Centro-temporal, bilateral/unilateral	Multifocal, generalized	Occipital bilateral, attenuate on EO,PPR
Prognosis (remission)	In 2-4 years	In 1-2 years	In 2-7 years in 50-80%
AED treatment	In selected cases	In selected cases	In all cases

- Normal development till the onset of seizures, subsequent psychomotor regression
- EEG may be normal initially and later shows generalized and multifocal spike and wave discharges
- 40% of patients may express photosensitivity

In girls with a Dravet syndrome-like clinical presentation and negative SCN1A mutations, testing for the Procadherin gene mutation (PCDH-19, associated with epilepsy and mental retardation limited to females) is recommended. Diagnosis helps in avoiding further unnecessary investigations. It also helps to optimize treatment. Avoidance of sodium channel blocking drugs like phenytoin, carbamazepine and lamotrigine, and use of AEDs like val-

proate, stiripentol, topiramate or benzodazepines like clobazam is advised (Guerrini, 2012; Scheffer, 2012). Prognosis is poor and intellectual disability, behavioural and gait disturbances cause additional handicap. Risk of sudden expected death is also increased in these patients. The phenotypic expression of SCN1A mutations however is varied, ranging from febrile seizures to generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+).



Figuur 12.6 Interictal EEG in sleep at 6 months of age in an infant with febrile seizures, sporadic myoclonias and apparently normal neurological development. EEG background activity was normal and activation of sporadic bilateral fronto-central spikes and polyspikes was seen in sleep. Time base 14 sec, Sens: 150 µV/cm.

Figuur 12.7 Same infant as in Fig 12.5.1, at 8 months of age. EEG shows photoparoxysmal as well as photoconvulsive responses (spike and wave discharges associated with myoclonic jerks) precipitated by low frequency intermittent photic stimulation. Time base 14 sec, Sens: 150µV/cm. Subsequently, at 14 months of age, she was found to have a positive SCN1A mutation, confirming the diagnosis of Dravet syndrome.

12.5.2 Angelman syndrome (AS)

This was described in 1965 by Harry Angelman, a British paediatrician, in children with impaired neurological development, poor language development, sleep disturbances, behavioural abnormalities (happy demeanour, unprovoked laughter, hand-flapping, hyperactivity and attention-deficit disorder), a wide-based gait with jerky movements and epilepsy. AS prevalence is about 1/20,000 and > 90% of patients have epilepsy. It is caused by lack of UBE3A gene expression from the maternally inherited chromosome 15q11-q13. The defects include maternal deletion (75-80%), paternal uniparental disomy (2-3%), and imprinting centre abnormalities (2-5%) and UBE3A mutations (8%). AS is a classical example of genomic imprinting, i.e, it is usually caused by deletion or inactivation of genes on the maternally inherited chromosome 15 while the paternal copy, which may have a normal sequence is imprinted and hence silenced. About 12-1% of patients do not have detectable genetic abnormalities. The most common seizures are atypical absences. Non-convulsive status epilepticus is also common. EEG abnormalities are characteristic and seen in 90-96%. The four characteristic patterns consist of

- hypsarrhythmia like irregular high amplitude delta activity with multifocal epileptiform abnormalities
- regular high-amplitude generalized delta activity with rare epileptiform discharges
- high amplitude generalized notched delta activity
- moderate amplitude delta activity over anterior regions with superimposed epileptiform discharges

Few patients show a posterior theta pattern or runs of posterior epileptiform discharges (Rubin et al., 1997; Valente et al., 2003).

Figuur 12.8 EEG in a 2-year-old patient with Angelman syndrome, presenting with psychomotor retardation and atypical absences. EEG shows high amplitude generalized slow spike and wave discharges, high amplitude runs of rhythmic delta activity with varying frontal and occipital maxima with scanty buried spikes. Time base 14 sec, Sens: 200 µV/cm.

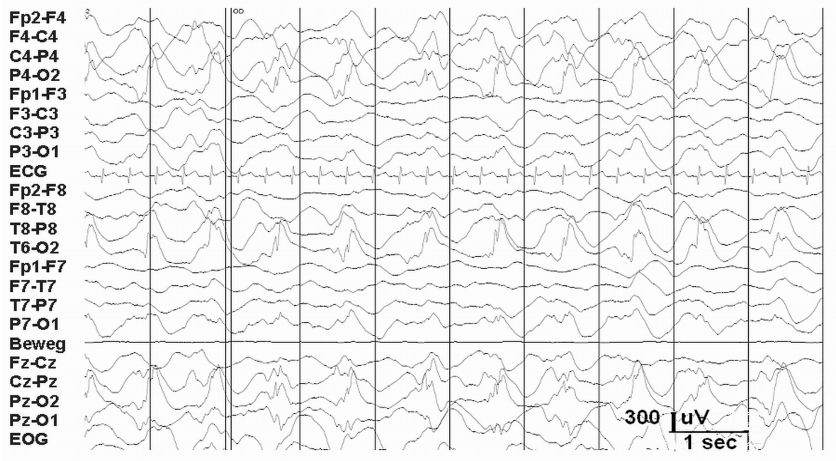
Children with AS are at risk for over treatment with AED as the various movement abnormalities may mimic seizures. Also, the dramatic EEG abnormalities may persist despite good seizure control. Drugs known to exacerbate seizures in this condition (carbamazepine, vigabatrin and tiagabin) should be avoided if possible (Pelc et al., 2008).

12.5.3 Epilepsy in patients with POLG-1 mutations

This is a sometimes fatal mitochondrial disease caused by mutations in mitochondrial DNA polymerase gamma gene. Polymerase gamma is an enzyme (the only DNA polymerase) involved in the replication and repair of mitochondrial DNA (Milone et al., 2011). Different phenotypes have been described, including Alper's syndrome, progressive external ophthalmoplegia, myopathie, cerebellar ataxia, polyneuropathie, epilepsy (partial motor seizures) and migraine. Prevalence of these mutations in the population is not known. In hospital based studies, POLG-1 mutations were detected in 5% (7/136) of children with suspected mitochondrial disease (Isohanni et al., 2011) and 2.3% (5/213) of children with non-syndromic intractable epilepsy (Uusimaa et al., 2013). In a series of 19 patients with epilepsy due to POLG-1 mutations, simple partial motor seizures, visual symptoms and episodes of status epilepticus (including epilepsia partialis continua) were noted (Engelsen et al., 2008). EEG can give a clue to diagnosis:

- presence of occipital epileptiform abnormalities
- pattern of rhythmic high amplitude delta activity (RHADs) has been described, especially associated with status epilepticus (Wolf et al., 2009)

Ten out of 13 patients with POLG-1 mutations seen at Erasmus MC-Sophia Childrens' Hospital, Rotterdam had epilepsy (complex partial seizures and focal status epilepticus). Seven of them also had myoclonic jerks, often without EEG correlate. Epileptiform abnormalities were seen in the EEGs of nine patients and were localized over the posterior head region in eight. Five patients presented with focal status epilepticus. RHADs were seen in the EEGs of seven patients. Five of them had a fatal outcome. Nine of them had underlying mutations involving A467T (4 were homozygous and 5 were compound heterozygous) while four had other mutations (Donker Kaat et al., 2012, unpublished data, presented at KNF dagen 2012).



Figuur 12.9 EEG shows Rhythmic High Amplitude Delta activity over the parieto-temporo-occipital regions on the right side in a one-year-old girl with POLG-1 mutation who presented with focal status epilepticus.

The seizures in patients with POLG-1 mutations are often refractory to treatment with AEDs. Prescribing sodium valproate should be avoided as it may result in fatal liver failure. In addition to the EEG findings, MRI may sometimes gives a clue to the underlying

mitochondrial disease by showing abnormal hyperintensities on T-2 weighted images involving the thalami, parieto-occipital regions, brainstem, cerebellum or the white matter. The lactate levels in the cerebrospinal fluid need not be elevated in these patients.

12.5.4 Metabolic causes of epilepsies and epileptic encephalopathies

A detailed review of various metabolic aetiologies is beyond the scope of this chapter. Work-up for these disorders is indicated in patients in whom clinical findings and neuroimaging have not identified a specific aetiology. If the tests confirm a metabolic cause, epilepsy may respond to specific dietary treatment or supplementation of vitamins or co-factors. However, for most of these conditions, specific treatments are not yet available. Among the neonatal and infantile onset disorders, pyridoxine and pyridoxal phosphate dependent epilepsy, Glucose transporter-1 (GLUT-1) deficiency, folinic acid responsive seizures, serine biosynthesis defects, and biotinidase deficiency should be kept in mind as they respond to specific treatments (e.g. ketogenic diet in GLUT-1 deficiency). In other conditions like mitochondrial, peroxisomal and lysosomal disorders treatment options are limited (Papetti et al., 2012). EEG patterns are not specific and may resemble the neonatal or infantile epileptic encephalopathies. A recent report has highlighted the occurrence of GLUT-1 transporter deficiency due to SLC2A1 mutations in 1% (7/504) of a patient population diagnosed as idiopathic generalized epilepsy (Arsov et al., 2012).

12.6 Conclusions

Even though EEG contributes to the diagnosis of an epilepsy syndrome, EEG abnormalities seen in patients with epilepsy are often not specific enough to make an aetiologic diagnosis. In this chapter, we have tried to highlight some EEG findings which will give a direction to the clinician in the search for an underlying disease. When indicated, this goal may be achieved by genetic or metabolic testing or neuroimaging. Early recognition of certain syndromes will help to choose appropriate therapy and also help to avoid unnecessary investigations and treatment. Important take home messages are:

- Clinical and EEG pictures of benign focal epilepsy syndromes of childhood, especially the one described by Panayiotopoulos.
- Severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome) due to SCN1A mutations where treatment with sodium channel blocking AEDs needs to be avoided.
- A syndrome of occipital dominant epilepsy and subsequent development of epilepsia partialis continua and myoclonus in children with mitochondrial dysfunction due to POLG-1 mutations, where treatment with sodium valproate is contraindicated.

Referenties

1. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. Ann Neurol 2012; 72: 807-15.

2. Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. Lancet Neurol 2006; 5: 1055-63.
3. Bureau M, Dalla Bernardina B. Electroencephalographic characteristics of Dravet syndrome. Epilepsia 2011; 52 Suppl 2: 13-23.
4. Cherian PJ, Blok JH, Swarte RM, Govaert P, Visser GH. Heart rate changes are insensitive for detecting postasphyxial seizures in neonates. Neurology 2006a; 67: 2221-3.
5. Cherian PJ, Swarte RM, Blok JH, Broker-Schenk PM, Visser GH. Ictal nystagmus in a newborn baby after birth asphyxia. Clin EEG Neurosci 2006b; 37: 41-5.
6. Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. Pediatrics 2006; 118: e1237-43.
7. De Vos M, Deburchgraeve W, Cherian PJ, Matic V, Swarte RM, Govaert P, et al. Automated artifact removal as preprocessing refines neonatal seizure detection. Clin Neurophysiol 2011; 122: 2345-54.
8. Deburchgraeve W, Cherian PJ, De Vos M, Swarte RM, Blok JH, Visser GH, et al. Automated neonatal seizure detection mimicking a human observer reading EEG. Clin Neurophysiol 2008; 119: 2447-54.
9. Deprez L, Jansen A, De Jonghe P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. Neurology 2009; 72: 273-81.
10. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001; 42: 796-803.
11. Engelsen BA, Tzoulis C, Karlsen B, Lillebo A, Laegreid LM, Aasly J, et al. POLG1 mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection. Brain 2008; 131: 818-28.
12. Guerrini R. Dravet syndrome: the main issues. Eur J Paediatr Neurol 2012; 16 Suppl 1: S1-4.
13. Holmes GL, Gairsa JL, Chevassus-Au-Louis N, Ben-Ari Y. Consequences of neonatal seizures in the rat: morphological and behavioral effects. Ann Neurol 1998; 44: 845-57.
14. Isohanni P, Hakonen AH, Euro L, Paetau I, Linnankivi T, Liukkonen E, et al. POLG1 manifestations in childhood. Neurology 2011; 76: 811-5.
15. Koh S, Storey TW, Santos TC, Mian AY, Cole AJ. Early-life seizures in rats increase susceptibility to seizure-induced brain injury in adulthood. Neurology 1999; 53: 915-21.
16. Liu Z, Yang Y, Silveira DC, Sarkisian MR, Tandon P, Huang LT, et al. Consequences of recurrent seizures during early brain development. Neuroscience 1999; 92: 1443-54.
17. McBride MC, Laroia N, Guillet R. Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome. Neurology 2000; 55: 506-13.
18. Melani F, Mei D, Pisano T, Savasta S, Franzoni E, Ferrari AR, et al. CDKL5 gene-related epileptic encephalopathy: electroclinical findings in the first year of life. Dev Med Child Neurol 2011; 53: 354-60.
19. Miller SP, Weiss J, Barnwell A, Ferriero DM, Latal-Hajnal B, Ferrer-Rogers A, et al. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia. Neurology 2002; 58: 542-8.
20. Milone M, Benarroch EE, Wong LJ. POLG-related disorders: defects of the nuclear and mitochondrial genome interaction. Neurology 2011; 77: 1847-52.
21. Mizrahi EM, Kellaway P. Characterization and classification of neonatal seizures. Neurology 1987; 37: 1837-44.
22. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008; 93: F187-91.
23. Nordli DR, Jr. Epileptic encephalopathies in infants and children. J Clin Neurophysiol 2012; 29: 420-4.
24. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. Brain 2008; 131: 2264-86.
25. Papetti L, Parisi P, Leuzzi V, Nardecchia F, Nicita F, Ursitti F, et al. Metabolic epilepsy: An update. Brain Dev 2012 Epub ahead of print. doi: 10.1016/j.braindev.2012.11.010.
26. Pelc K, Boyd SG, Cheron G, Dan B. Epilepsy in Angelman syndrome. Seizure 2008; 17: 211-7.
27. Rubin DI, Patterson MC, Westmoreland BF, Klass DW. Angelman's syndrome: clinical and electroencephalographic findings. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1997; 102: 299-302.
28. Sanchez Fernandez I, Loddenkemper T. Pediatric focal epilepsy syndromes. J Clin Neurophysiol 2012; 29: 425-40.
29. Scheffer IE. Diagnosis and long-term course of Dravet syndrome. Eur J Paediatr Neurol 2012; 16 Suppl 1: S5-8.
30. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. Pediatr Neurol 2003; 28: 277-80.
31. Schmid R, Tandon P, Stafstrom CE, Holmes GL. Effects of neonatal seizures on subsequent seizure-induced brain injury. Neurology 1999; 53: 1754-61.
32. Tavyev Asher YJ, Scaglia F. Molecular bases and clinical spectrum of early infantile epileptic encephalopathies. Eur J Med Genet 2012; 55: 299-306.

33. Uusimaa J, Gowda V, McShane A, Smith C, Evans J, Shrier A, et al. Prospective study of POLG mutations presenting in children with intractable epilepsy-prevalence and clinical features. Epilepsia 2013 Epub ahead of print. doi: 10.1111/epi.12115.
34. Valente KD, Andrade JQ, Grossmann RM, Kok F, Fridman C, Koiffmann CP, et al. Angelman syndrome: difficulties in EEG pattern recognition and possible misinterpretations. Epilepsia 2003; 44: 1051-63.
35. Visser AM, Cherian PJ, Visser GH. Images in neuroscience: suppression-burst EEG pattern in a neonate with seizures. J Clin Neurosci 2008; 15: 198, 222.
36. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: Volpe JJ, editor. Neurology of the newborn. Philadelphia: Saunders, 2008: 203-244.
37. Wirrell E, Farrell K, Whiting S. The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. Can J Neurol Sci 2005; 32: 409-18.
38. Wolf NI, Rahman S, Schmitt B, Taanman JW, Duncan AJ, Harting I, et al. Status epilepticus in children with Alpers' disease caused by POLG1 mutations: EEG and MRI features. Epilepsia 2009; 50: 1596-607.
39. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. Brain Dev 2002; 24: 13-23.

Index

aanspanningspatroon, 107
ALS
  TMS, 115
amaurosis fugax, 79
Angelman syndrome, 130
asterixis, 40
ATP, 17

backaveraging, 41
Bereitschafspotentiaal, 42
burst suppressie, 65

carpale-tunnelsyndroom, 25
CIDP, 55
coma
  alfa, 64
  theta, 64
compressieneuropathie, 25
conductietijd
  centraal, 114
connectiviteit, 5
continuïteit, 28
coregistratie, 30
CRD, 100
CTS, 102
CTS:echografie, 50

decrementie, 68
dementie, 9
Diamox, 82
Dravet, 127

EEG, 3, 11
  burst-suppressie, 20
  iso-elektrisch, 20, 65
  low voltage, 65
EMG
  single fiber, 71
ephaptische transmissie, 13
epilepsie
  neonatal, 125
  POLG-1 mutation, 131
  TMS, 116
epileptogene zone, 11

facilitatie
  intracorticaal, 113
fasciculaties, 27
fast ripples, 11
fibrillatiepotentialen, 28
fibrillaties, 98

gap junctions, 13
GBS, 55
GPD's, 20

HFO, 11
hub, 6

increment, 70
incrementie, 68
inhibitie
  intracorticaal, 113

jiggle, 104

kruisinnervatie, 26

lepra, 55

m. biceps brachii, 29
m. flexor carpi radialis, 28
m. flexor digitorium superficialis, 28
m. infraspinatus, 29
m. latissimus dorsi, 29
m. supraspinatus, 29
m. trapezius, 29
magnetostimulatie, 111
MCD, 72
MEG, 3
MMN, 55
motor unit, 89
MUAP, 89
MUAPS
  ritmische, 102
myoclonieën, 64
myoclonus, 40
myoclonus , 35
myokymie, 101
myopathie
  MUAP, 105

n. suprascapularis, 29
N20, 18
neurapraxie, 25
neuromyotonie, 102
neuroom, 32
neurotmesis, 26
NNT, 81

ontladingen
  complex repetitief, 100
  myokyme, 101
  myotone, 99

Parkinson, 3
  cognitie, 4
  EEG, 6
  MEG, 6
periodieke ontladingen, 62
peroneusneuropathie, 25
pieken, 13
POLG, 131
polymyografie, 36
positieve scherpe golven, 98
pseudofasciculaties, 27
pulsatiliteit, 82

Ranvier
  knoop van, 90
reïnnervatie, 28
repetitieve zenuwstimulatie, 67
resting state, 5
ripples, 11
  fast, 11

sensory trick, 38
SFAP, 90
shunt, 84
small-world, 6
spiervezelactiviteit , 28
SSEP, 18, 20
status epilepticus, 64
substantia nigra, 4
synaps, 17, 68
synkinesieën, 103

TIA, 79
  low-flow, 81
TMS, 111
  anti-epileptica, 117
tremor, 35
  actie-, 35
  dystone, 38
  essentiële, 37
  functioneel, 39
  orthostatisch, 38
  rust-, 35
  versterkt fysiologisch, 38
  ziekte van Parkinson, 37
tremorregistratie, 36
TST, 115

ulnaropathie, 25

verklikkerkanaal, 31

Wallerse degeneratie, 26
wortelavulsie, 26

zenuwechografie, 47
zenuwletsel
  perifeer, 25