

Door: Pauly Ossenblok (p.p.w.ossenblok@tue.nl), Andrea Fuster en Remco Duits, Centre for Analysis, Scientific Computing and Applications, Faculteit Wiskunde en Informatica, Technische Universiteit Eindhoven.

# Medische data-analyse voor minimaal invasieve behandeling van epilepsie

Stephan Meesters promoveerde op 29 maart 2018 aan de Technische Universiteit Eindhoven op het proefschrift *Functional and structural methods for minimally invasive treatment of epilepsy*<sup>1</sup>. Zijn proefschrift beschrijft de ontwikkeling van analysemethoden voor functionele en structurele beeldvorming ter ondersteuning van een minimaal invasieve behandeling van patiënten met epilepsie die niet goed reageren op anti-epileptica.

Voor een minimaal invasieve behandeling van epilepsie is het van belang het hersengebied dat verantwoordelijk is voor de epilepsie preoperatief nauwkeurig in beeld te brengen. Dat kan door het lokaliseren van de bron van de epileptische ontladingen die zichtbaar zijn in het EEG. Deze benadering is echter niet altijd succesvol, bijvoorbeeld omdat epileptische activiteit zich razendsnel verspreidt door de hersenen, waardoor er een multifocaal EEG-beeld ontstaat. Dit beeld is een uiting van de activiteit van complexe netwerkinteracties waarbij meerdere hersengebieden betrokken zijn. Stephan Meesters beschrijft in zijn proefschrift methoden voor het analyseren van dergelijke complexe netwerken.

De functionele netwerkanalyse werd uitgevoerd op het EEG dat werd gemeten met diepte-elektroden, het zogenaamde stereo-encefalografie of stereo-EEG (SEEG). De structurele verbindingen, de witte-stofbanen, van een functioneel netwerk kunnen in beeld gebracht worden met behulp van diffusie-gewogen beeldvorming. In dit proefschrift worden twee verschillende benaderingen beschreven: 1) diffusie-gewogen tractografie toegepast voor de reconstructie van de visuele witte-stofbanen, die beschadigd kunnen worden bij een temporaalkwabresectie en 2) de berekening van structurele connectiviteit van een complex netwerk dat betrokken is bij temporaalkwabepilepsie.

## Functionele connectiviteit

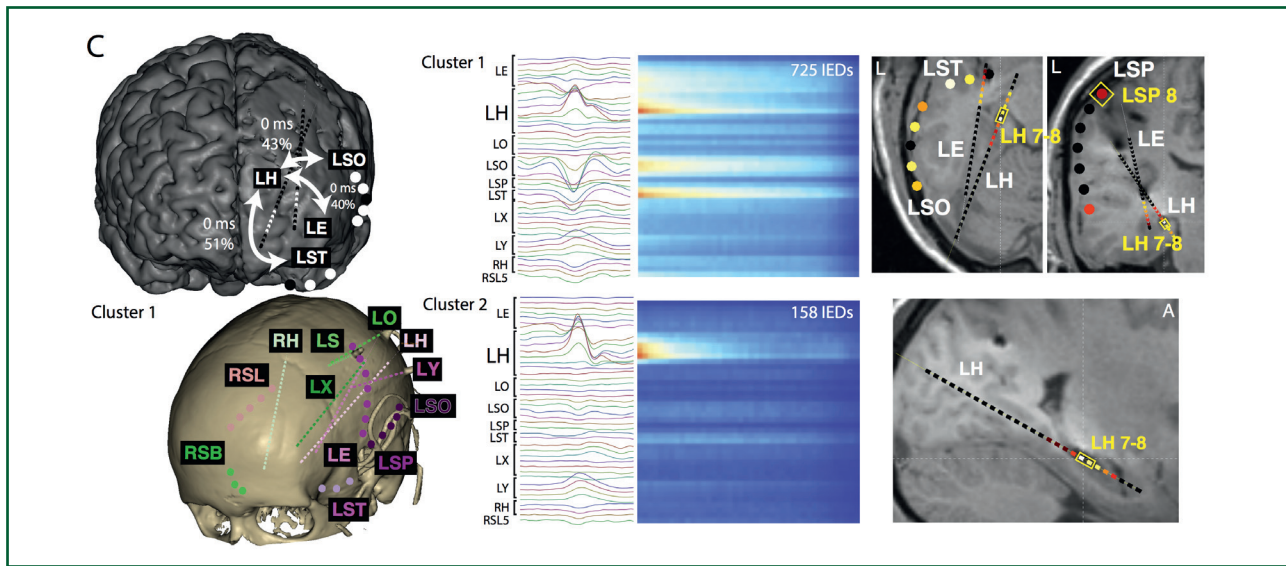
In de huidige praktijk is het stereo-EEG-onderzoek voornamelijk gericht op het meten en visueel beoordelen van aanvalsactiviteit. Het stereo-EEG bevat echter naast aanvalsactiviteit een groot aantal interictale epileptiforme ontladingen (IEDs). Door hun overvloed en complexiteit

zijn deze nauwelijks visueel te beoordelen. De methoden en technieken die in het promotieonderzoek van Stephan Meesters werden ontwikkeld maken beoordeling wel mogelijk, zoals:

- 1 een algoritme om de diepte-elektroden automatisch te detecteren op basis van een CT-scan van de patiënt (Meesters et al., 2015);
- 2 een analyse-raamwerk om de potentiaalverdeling van de IEDs over de contactpunten van de diepte elektroden te berekenen (Meesters et al., 2018);
- 3 software om dit alles te visualiseren in tweedimensionale en driedimensionale anatomische beelden van de hersenen.

Als voorbeeld zijn in figuur 1 de hersengebieden gevisualiseerd die betrokken zijn bij de IEDs en hun interacties. Om een onderscheid te maken tussen een eventuele betrokkenheid van temporaal- en pariëtaalkwab werden voor deze patiënt zeven diepte-elektroden en vijf subdurale stripelektroden geplaatst (figuur 1, linksonder). Op basis van de analyse werden er twee verschillende typen IEDs gevonden, cluster 1 en cluster 2 (figuur 1, midden), die een maximale amplitude hebben op elektrode LH, en cluster 1 ook op de stripelektrode LSO. Het rechterpaneel van figuur 1 toont de potentiaalverdeling van cluster 1 in een axiale, coronale en sagittale scan (warme kleuren geven het maximum van de potentiaalverdeling weer). Verder wordt een model van de onderliggende verbindingen van de betrokken hersengebieden gevisualiseerd (figuur 1, linksboven), met daarbij aangegeven een geschatte associatiesterkte (in %) en de vertraging in milliseconden van de epileptische activiteit van de betrokken hersengebieden. Hieruit blijkt dat de bron van de epilepsie van de patiënt is gelo-

<sup>1</sup>Promotores: Prof. dr. Luc Florack (TU Eindhoven), Prof. dr. Paul Boon (Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/ Maastricht UMC+, Heeze/Maastricht en Universitair Ziekenhuis Gent), copromotor: dr. Pauly Ossenblok (TU Eindhoven).

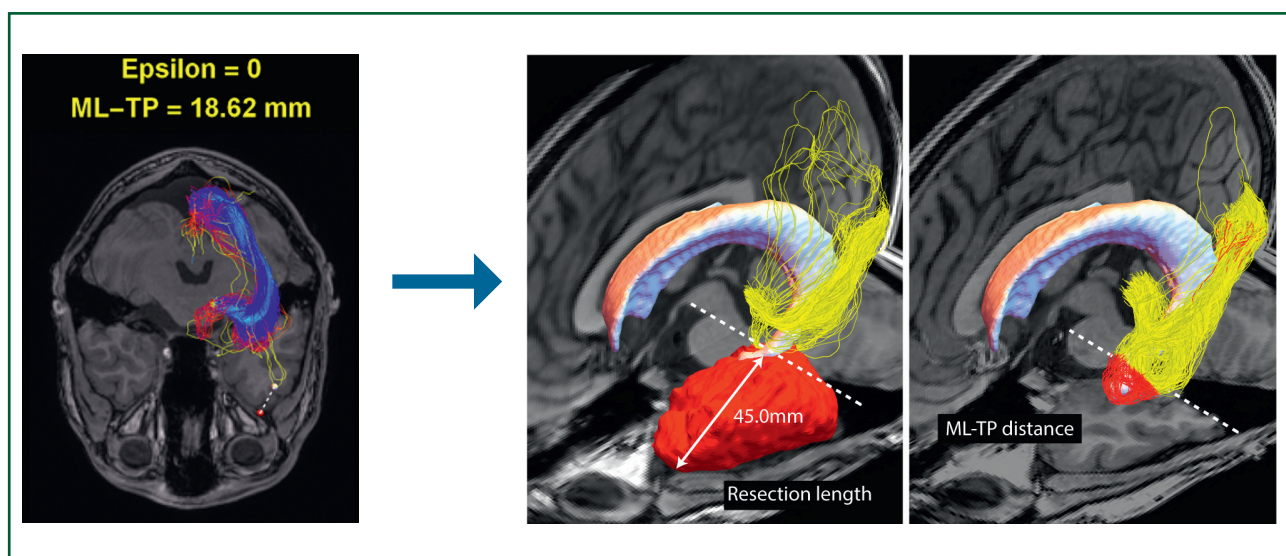


Figuur 1 Resultaat van de analyse met in de linkerkolom geïmplanteerde elektroden en subdurale gridelektroden (onder) en de netwerkinteracties ten opzichte van een 3D-beeld van de hersenen (boven). De middelste kolom toont het gemiddelde van het spatiotemporele (distributie in de tijd en locatie) patroon van de interictale epileptische ontledingen van cluster 1 en cluster 2. In de rechterkolom wordt de potentiaalverdeling getoond in de axiale, coronale en sagittale MRI-scan.

kaliseerd in de temporaalkwab links, met als bron de hippocampus. Voor deze patiënt en ook voor vier andere patiënten die werden opgenomen in dit onderzoek, kwam de locatie van de geanalyseerde bron overeen met de bron van de aanvalsactiviteit. Om de meerwaarde van het analyse-raamwerk aan te tonen werd ook het resultaat getoond voor twee patiënten die niet aanvalsvrij werden nadat zij op instigatie van een diepte-elektroden-onderzoek een operatie ondergingen. Dit laatste is in meer detail beschreven in een bijdrage aan de rubriek Wetenschappelijk Onderzoek van 'Epilepsie, periodiek voor professionals' (Meesters et al., 2017).

### Structurele connectiviteit

Bij het plannen van een operatie wordt een afweging gemaakt tussen het te verwijderen hersengebied, zodat de patiënt aanvalsvrij wordt, en het voorkomen van beschadiging van functie. In geval van een temporaalkwabresectie kan het gezichtsveld worden aangetast. In de temporaalkwab lopen de zenuwbanen (witte-stofbanen) die betrokken zijn bij de geleiding van de prikkels van oog naar hersenen, de zogenoemde Meyer's loop, die veelal worden beschadigd bij een temporaalkwabresectie. Stephan Meesters ontwikkelde een methode om de positie van de Meyer's loop nauwkeurig in te schatten ten opzichte van anatomische markers, in



Figuur 2 Een kwantitatieve maat (Epsilon) om de Meyer's loop nauwkeurig te reconstrueren door het verwijderen van spurious fibers (links). Dit resulteert in een stabiele afstandsmaat van de Meyer's loop tot de Temporal Pole (ML-TP distance). Het verschil in deze afstandsmaat en de resectielengte geeft aan wat de mogelijke schade is aan de optische radiatie (rechts).

dit geval ten opzichte van de *temporal pole* (ML-TP afstand). De neurochirurg kan hiervan gebruik maken om schade aan het gezichtsveld te voorkomen (figuur 2).

Stephan Meesters ontwikkelde samen met anderen in het *Centre for Analysis, Scientific Computing and Applications* van de faculteit Wiskunde & Informatica ook een structurele connectiviteitsmaat. Hij beschreef in zijn proefschrift het belang hiervan voor behandeling met diepe-hersenstimulatie bij patiënten voor wie operatie geen optie is. Deze behandeling, waarbij de anterieure nucleus van de thalamus (ANT) wordt gestimuleerd, is recent geïntroduceerd en het is nog niet duidelijk welke typen epilepsie wel goed op die behandeling reageren en welke niet. De berekening van de structurele connectiviteit of geleidbaarheid van de witte-stofbanen die de ANT verbinden met andere gebieden in een bepaald netwerk, bijvoorbeeld van het circuit van Papez, zal inzicht geven in over wie wel en wie niet behoort tot de groep van mogelijke responders.

### Belang voor de kliniek

De analyse van IEDs is een waardevolle toevoeging aan de routinebeoordeling van stereo-EEG en leidt potentieel tot een meer succesvolle operatiestrategie. Bovendien kan door de hier geïntroduceerde analyse vanaf het begin, als er nog geen aanvalsactiviteit is geregistreerd, het epileptisch netwerk in beeld gebracht worden. Potentieel kan dit de registratieduur verkorten, hetgeen in het voordeel is van de patiënt en de kosten van het onderzoek doet dalen.

Nu het mogelijk is de positie van de optische radiatie nauwkeurig in te schatten kan potentieel met een *tailored* resectie aanvalsvrijheid worden bereikt zonder dat het gezichtsveld van de patiënt wordt beschadigd. Het belang van de structurele connectiviteitsmaat voor de behandeling met diepe hersenstimulatie moet nog blijken uit vervolgonderzoek.

### Referenties

- Meesters S, Ossenblok P (2017) Netwerkkinteracties van interictale epileptiforme ontladingen gemeten met diepte-elektroden. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, jaargang 15, nr.2, p. 11-12.
- Meesters S, Ossenblok P, Colon A, Schijns O, Florack L, Boon P, Wagner L, Fuster A (2015) Automated identification of intracranial depth electrodes in computed tomography data. *IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*; pages 976–979.
- Meesters S, Ossenblok P, Colon A, Wagner L, Schijns O, Boon P, Florack L, Fuster A (2018) Modeling of intracerebral interictal epileptic discharges: evidence for network interactions. *Clinical Neurophysiology. Clinical Neurophysiology Jun*;129(6):1276-1290.
- Meesters S, Ossenblok P, Wagner L, Schijns O, Boon P, Florack L, Vilanova A, Duits R (2017) Stability metrics for optic radiation tractography: towards damage prediction after resective surgery. *Journal of Neuroscience Methods*; Vol. 288, pages 34-44.

# Epilepsie Magazine

## Hebt u al kennisgemaakt met het voorlichtingsmagazine van het Epilepsiefonds: Epilepsie Magazine?

Epilepsie Magazine bevat artikelen over wetenschappelijk onderzoek, ervaringsverhalen over mensen met epilepsie en hun omgeving, medische achtergrondinformatie en epilepsienieuws.

### Neem nu een abonnement!

Abonnees ontvangen het kwartaalblad voor € 20,- per jaar.

Als u vragen of opmerkingen hebt, kunt u uiteraard bellen of mailen met Annelies Bakker, hoofdredacteur van Epilepsie Magazine: 030 634 40 63 of [bakker@epilepsiefonds.nl](mailto:bakker@epilepsiefonds.nl).

