

Referenties

- Dupont P, Van Paesschen W, Palmini A, et al. (2006) Ictal perfusion patterns associated with single MRI-visible focal dysplastic lesions: implications for the noninvasive delineation of the epileptogenic zone. *Epilepsia*. 47:1550-1557.
- El Tahry R, Wang ZI, Thandar A, et al. (2018) Magnetoencephalography and ictal SPECT in patients with failed epilepsy surgery. *Clin Neurophysiol* 129:1651-1657.
- Englot DJ, Yang L, Hamid H, et al. (2010). Impaired consciousness in temporal lobe epilepsy: role of cortical slow activity. *Brain*. 133:3764-3777.
- Kovac S, Vakharia VN, Scott C, et al. (2017). Invasive epilepsy surgery evaluation. *Seizure*. 44:125-136.
- Krishnan B, Tousseyn S, Sateesh Nayak C, et al. (2021) Neurovascular networks in epilepsy: Correlating ictal blood perfusion with intracranial electrophysiology. *Neuroimage*; doi: 10.1016/j.neuroimage.2021.117838.
- Tousseyn S, Dupont P, Goffin K, et al. (2015) Correspondence between large-scale ictal and interictal epileptic networks revealed by single photon emission computed tomography (SPECT) and electroencephalography (EEG)-functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Epilepsia*. 56:382-392.
- Tousseyn S, Krishnan B, Wang ZI, et al. (2017) Connectivity in ictal single photon emission computed tomography perfusion: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain*. 140:1872-1884.
- van Houdt PJ, de Munck JC, Leijten FSS, et al. (2013) EEG-fMRI correlation patterns in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a comparison with electrocorticographic data and surgical outcome measures. *Neuroimage*. 75:238-248.
- Van Paesschen W (2004) Ictal SPECT. *Epilepsia*. 45:35-40.
- Varghese GI, Purcaro MJ, Motelow JE, et al. (2009) Clinical use of ictal SPECT in secondarily generalized tonic-clonic seizures. *Brain*. 132:2102-2113.

Door: Brian Mouthaan (b.e.mouthaan-3@umcutrecht.nl), neurologie & neurochirurgie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Prechirurgische focuslokalisatie bij epilepsie

Doel van mijn promotieonderzoek was om kennis te vergaren over het gebruik en de nauwkeurigheid van prechirurgische diagnostische technieken bij epilepsiechirurgie¹. De uitkomst toont het ontbreken van uniformiteit en een teleurstellende evidentie van de onderzochte diagnostische technieken, en onderstreept de complexiteit van epileptische focuslokalisatie en diagnostische besluitvorming.

Het prechirurgische evaluatietraject

Epilepsiechirurgie is gebaseerd op de veronderstelling dat er zich in de hersenen een epileptische haard bevindt van waaruit epileptische aanvallen ontstaan, de epileptogene zone. Het succes van epilepsiechirurgie is grotendeels afhankelijk van het nauwkeurig lokaliseren van deze epileptogene zone. Om dit te bewerkstelligen wordt een prechirurgisch traject gestart dat bestaat uit verscheidene diagnostische onderzoeken. Een eerste analyse betreft meestal een MRI voor het aantonen van structurele hersenafwijkingen. Daarnaast vindt er een langdurige electroencefalografie (EEG) registratie met video (LTM-VEEG)

plaats voor het registreren van interictale en ictale EEG activiteit in relatie tot de semiologie van de aanvallen. De resultaten worden vervolgens in een multidisciplinair team geanalyseerd om een eerste hypothese te vormen over de locatie van de epileptogene zone. Deze eerste hypothese is vaak onvoldoende nauwkeurig om een definitief besluit over resectie of stoppen van het traject te rechtvaardigen waardoor er naar behoefte extra non-invasieve onderzoeken ingezet kunnen worden zoals geprotocolleerde MRI-scans, hogere-veldsterkte MRI, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET), high-resolution electric source imaging (HR-ESI), magnetic source imaging

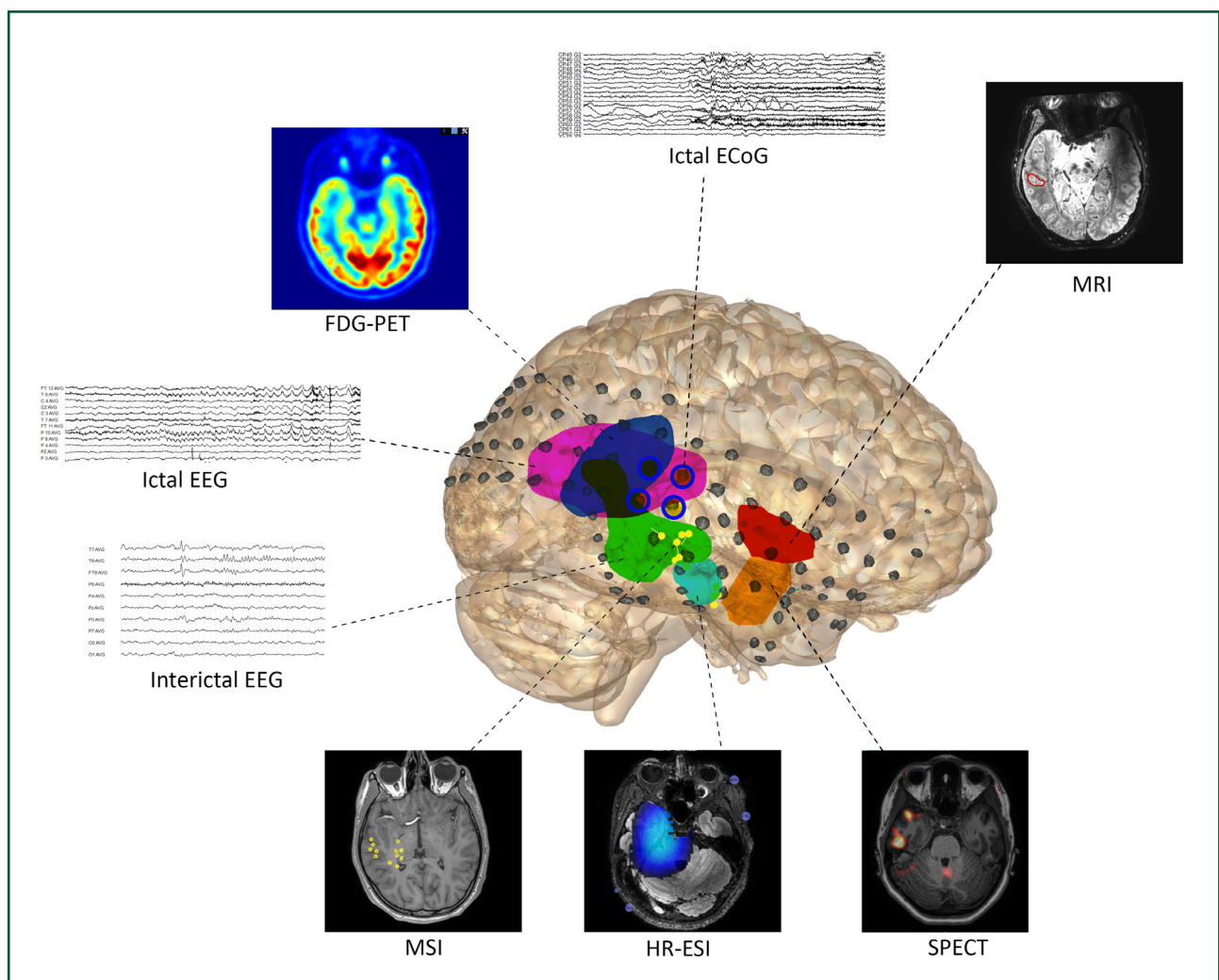
¹ Op donderdag 8 september promoveerde Brian Mouthaan aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift: Presurgical focus localization in epilepsy. Promotor: Professor K.P.J. Braun, kinderneuroloog UMC Utrecht, Co-promotoren: Dr. F.S.S. Leijten, klinisch neurofysioloog UMC Utrecht, Dr. P. van Eijdsen, neurochirurg UMC Utrecht.

(MSI), single photon-emission computed tomography (SPECT) en EEG-functionele MRI. Nieuwe onderzoeksresultaten worden vervolgens opnieuw multidisciplinair besproken om de hypothese over de epileptogene zone te verbeteren. Dit proces van hypothesevorming en nieuwe diagnostiek kan zich per patiënt meerdere malen voltrekken. Ook kan voor bepaalde patiënten een invasief EEG onderzoek gepland worden (grid- of stereo-EEG). Intra-operatieve electro-corticografie (ECoG) kan ten tijde van de operatie de grenzen van de epileptogene zone verduidelijken. In figuur 1 is een illustratief voorbeeld weergegeven van de resultaten verkregen tijdens een epilepsiechirurgie traject. Deze zijn als projectie op een 3D-hersenbeeld weergegeven en tonen de betrokkenheid van een uitgebreid gebied. Dit ‘veronderstelde’ epileptogene gebied wordt aan de buitenzijde van het brein volledig door het intracranële elektrodengrid (weergegeven door middel van grijze stippen) bedekt. Er is geen consensus over de plaats en volgorde

van elk van deze diagnostische technieken in het prechirurgische traject. Het gebruik en de nauwkeurigheid van deze diagnostische technieken werd in dit onderzoek daarom nader onderzocht.

Verschillen tussen Europese epilepsiechirurgiecentra

Een eerste stap betrof het vaststellen van de klinische praktijk van prechirurgische diagnostiek bij de verschillende Europese epilepsiechirurgiecentra. Er werd een peiling gedaan onder 24 centra van het Europese E-PILEPSY consortium, een voorloper van het ERN EpiCARE dat destijds als doel had om de toegankelijkheid tot epilepsiechirurgie in Europa te vergroten en het traject te harmoniseren (<https://epi-care.eu/>). Er bleek een grote variatie te zijn tussen centra in het gebruik van diagnostische technieken. In slechts 15 van de 24 centra (63%) werd standaard gebruik gemaakt van 3 T(esla) veldsterkte MRI, in drie centra slechts op indicatie en in de overige zes centra werd alleen



Figuur 1. Het resultaat van diverse diagnostische onderzoeken is weergegeven als projectie op het 3D-hersenmodel. Elk gekleurd gebied representeert een veronderstelde epileptogene regio (geïndiceerd door het betreffende diagnostisch onderzoek), zoals door het interictale EEG (groen), ictale EEG (paars), MSI (geel), HR-ESI (cyaan), MRI (rood), SPECT (oranje), FDG-PET (blauw) en ictale ECoG (blauwe cirkels om grijze stippen). De grijze stippen representeren de locaties van de intracranële elektroden verspreid over een groot hersengebied (met dank aan Nicole van Klink, Universitair Medisch Centrum, Utrecht).

1.5 T MRI gebruikt. Er was een grote verscheidenheid aan typen gebruikte MRI-sequenties: 26 verschillende sequenties werden gerapporteerd. Minder verschil was er op het gebied van PET en SPECT. Bijna alle centra (92%) gebruikten interictale PET, altijd met de 18F-fluorodeoxyglucose (FDG)-marker. Toegang tot ictale SPECT werd door 19 van de 24 centra (79%) gemeld. De helft van de centra pasten ESI of MSI toe: vijf centra gebruikten ESI, drie MSI en vier gebruikten beide technieken. Centra verschilden sterk in hun gebruikte fysische methode om bronlokalisatie te doen (Mouthaan et al., 2016a).

Opvallend was dat weinig centra hun prechirurgische diagnostische evaluatietraject volledig conform de beschikbare internationale richtlijnen en aanbevelingen uitvoerden (voor referenties, zie Mouthaan et al., 2016a). Slechts 25% procent van de centra gebruikten de destijds aanbevolen MRI-sequenties met de benodigde snijvlakoriëntatie, snijvlakdikte en voxelgrootte. Daarnaast volgden 18% van de centra die epilepsiechirurgie bij kinderen verrichten niet de aanbevelingen voor het gebruik van PET of SPECT. Ictale SPECT-scans werden niet vergeleken met interictale SPECT-scans door 37% van de centra, ondanks dat dit wel geadviseerd wordt in de richtlijnen (Mouthaan et al., 2016a).

Hoe is deze grote variatie binnen Europa te verklaren? Europese centra verschillen in de beschikbaarheid van technologie, expertise en financiële middelen. Daarnaast blijken de aanbevelingen voor prechirurgische diagnostiek gebaseerd te zijn op een beperkte systematische analyse van de wetenschappelijke literatuur, onvoldoende bewijs en een gebrek aan consensus. Dit biedt ruimte voor een eigen inrichting van de diagnostiek. Een reden om de wetenschappelijke evidentie van enkele diagnostische technieken nader te onderzoeken, hier in het bijzonder die van MRI en die van HR-ESI en MSI.

MRI in het diagnostisch traject

Door middel van een literatuurstudie en meta-analyse werd de invloed van magnetische veldsterkte en sequentieselectie op het vermogen tot laesiedetectie met MRI onderzocht (Rados et al., 2022). Hierbij werden 18 studies op het gebied van veldsterkte meegenomen en 25 op het gebied van sequenties. Alle studies werden met de *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (QUADAS-2) methodologie kritisch beoordeeld. De studies bleken belangrijke methodologische beperkingen te hebben die de uitkomsten fundamenteel beïnvloedden. Dit betroffen met name patiëntselectiebias (selectie van alleen geopereerde of MRI-negatieve patiënten), inconsistenties en gebrek aan transparantie wat betreft technische instellingen (veldsterkten en radiofrequente coils), en het beoordelen van de testdata met kennis van de referentiestandaard.

Desondanks werd een meta-analyse verricht. Bij MRI-negatieve patiënten werd er een toegevoegde waarde van hogere veldsterkte vastgesteld. 3T leverde 18% meer detectie van laesies op dan 1 of 1.5 Tesla, en 7T gaf een aanvullende detectiekans van 22% ten opzichte van lagere veldsterktes. Dit geldt echter niet voor patiënten met hippocampale sclerose. Voor deze aandoening is 1.5 T MRI voldoende voor detectie, met een detectiegraad van 90% bij gebruik van standaard MRI-sequenties (3DT1, T2, FLAIR). Epilepsie-specifieke MRI protocollen en visuele beoordeling door neuroradiologen die ervaring hebben met epilepsie bleken minstens zo belangrijk te zijn voor een hogere detectiegraad. Er waren te weinig studies naar aanvullende MRI-sequenties om een meta-analyse te kunnen verrichten. De toegevoegde waarde van dergelijke technieken lijkt daarom nog onduidelijk (Rados et al., 2022).

Interictale bronlokalisatie en diagnostiek

Er werd een systematische literatuurstudie met meta-analyse verricht naar de diagnostische accuratesse van interictale HR-ESI en MSI voor epileptische bronlokalisatie. Aanvalsvrijheid na resectie werd als referentiestandaard gebruikt. Er werden acht studies over MSI en drie studies over HR-ESI opgenomen (Mouthaan et al., 2019). Ook hier vertoonden alle studies, op basis van de QUADAS-2 methodologie, problemen zoals selectiebias en verificatiebias. Dit laatste betekent dat de resultaten van het onderzoek waarvan de waarde getest werd (in dit geval bronlokalisatietechnieken) ook gebruikt werd bij het besluit tot opereren, waarmee de referentiestandaard werd beïnvloedt. Een dergelijke bias is uiteraard heel moeilijk te ondervangen met retrospectief klinisch diagnostisch onderzoek. HR-ESI/MSI bevindingen die geen eenduidige bron toonden, werden regelmatig door studies buiten beschouwing gelaten. Het wél meenemen van deze *indeterminate test results* leidt tot een significante verlaging van de sensitiviteit van HR-ESI/MSI. Resultaten met gedeeltelijke concordantie tussen bronlokalisatie en geresceerd hersengebied werden inconsistent gerapporteerd, waarbij de keuze om deze als een concordant dan wel discordant resultaat te classificeren een significant effect had op de specificiteit. Als alle methodologische problemen buiten beschouwing werden gelaten, werd een hoge sensitiviteit van 82% en redelijke specificiteit van 53% gevonden voor het correct aanmerken van epileptogene en non-epileptogene regio's door HR-ESI en MSI (Mouthaan et al., 2019).

De problemen bij diagnostisch onderzoek

De literatuurstudies en meta-analyses laten zien dat de resultaten van individuele studies – die wellicht vanuit een specifieke vraagstelling van hoge kwaliteit waren – door inherente methodologische beperkingen vaak minder ge-

schikt zijn om diagnostische nauwkeurigheid van de onderzochte technieken aan te tonen. Een fundamenteel probleem is dat diagnostische accuratesse gebaseerd is op de veronderstelling dat een testresultaat in het ultieme geval een directe weerspiegeling is van de ziekte, in dit geval de epileptogene zone. Dit is echter niet de klinische praktijk. Elke diagnostische techniek heeft zijn sterktes en beperkingen. Bij hippocampale pathologie zullen elektrische en magnetische bronnen buiten de hippocampus worden geprojecteerd vanwege beperkte corticale geleiding en lage signaal-ruis verhouding. Dit rechtvaardigt een meer vrijelijke interpretatie van testresultaten die in de context van andere ondersteunende diagnostische informatie toch waardevol zijn. In wetenschappelijk onderzoek wordt de absolute diagnostische nauwkeurigheid van een test idealiter onderzocht in een experimentele situatie die blind is voor overige klinische of diagnostische informatie. Dit representeert echter niet de praktijk. Bij de prechirurgische evaluatie staat een testresultaat nooit op zichzelf; de testuitslag wordt tijdens multidisciplinaire bijeenkomsten collectief (her)beoordeeld in de context van reeds beschikbare klinische en diagnostische informatie. Diagnostische tests die laat in het traject ingezet worden, genieten daarvoor het voordeel van meer ondersteunende informatie, zodat de toegevoegde diagnostische waarde overschat kan worden.

Specifiek geval: Tubereuze sclerose

Als alternatieve maat voor de diagnostische waarde van een test werd gekeken naar de invloed van een test op de klinische besluitvorming (Mouthaan et al., 2022). In een retrospectief cohort van 24 epilepsiechirurgiekandidaten met tubereuze sclerose (TSC), die zowel HR-ESI als LTM-VEEG ondergingen, werd geconstateerd dat HR-ESI een sterke invloed had op het epilepsiechirurgie traject door het aanpassen of bevestigen van de hypothese over de epileptogene zone in respectievelijk 52% en 38% van de patiënten. HR-ESI bleek de klinische besluitvorming te beïnvloeden bij 7/14 geopereerde patiënten (50%). Bij vier van deze patiënten was HR-ESI positief ondersteunend door de epileptogene zone te bevestigen waarna resectie resulteerde in aanvalsvrijheid. Bij drie patiënten werd de invloed van HR-ESI van kritische waarde geacht; HR-ESI zorgde voor een aanpassing van de veronderstelde epileptogene zone waarna operatie van dit gebied resulteerde in aanvalsvrijheid. Een bevinding was dat semiologie bij TSC patiënten bijna altijd niet- of foutief-lokaliserend was, en dat HR-ESI van interictale pieken vaker lokaal concordant was met de bewezen epileptogene zone in aanvalsvrije patiënten dan een ictaal EEG (67% versus 33%). Deze bevindingen suggereren een potentieel voor toepassing van HR-ESI in het initiële traject als aanvulling op, of zelfs vervanging van, LTM-VEEG (Mouthaan et al., 2022).

Wellicht biedt dit ook perspectief voor het diagnostisch traject bij andere epileptogene aandoeningen.

Invasieve interictale bronlokalisatie

Bij patiënten die een pre-operatief invasief onderzoek met subdurale gridelektroden ondergaan wordt het gebied van aanvalsoorsprong, de Seizure Onset Zone (SOZ), afgegrensd. Als alternatief werd het ‘op afroep identificeren van epileptogene hersengebieden’ door middel van *single pulse electrical stimulation* (SPES) onderzocht bij twaalf patiënten die een subdurale gridregistratie ondergingen (Mouthaan et al., 2016). Hierbij worden er tijdens interictale periodes via de grid-elektroden korte (1 ms-durende) elektrische stimulaties gegeven, waarbij vervolgens gekeken wordt naar responsies in het invasieve EEG binnen verschillende signaalfrequentiebanden. Er werd vastgesteld dat vroege responsies (<100 ms na stimulatie) de verbindingsstructuur van de SOZ en de geleiding van een aanval in beeld kunnen brengen. Elektroden met veel vroege responsies waren sterker geassocieerd met de SOZ-elektroden dan met niet-SOZ-elektroden. Responsies in de frequentieband 80-250 Hz vertoonden een hogere specificiteit voor SOZ-elektroden dan die in de lagere frequentieband (<80 Hz). Stimulatie van SOZ-elektroden resulteerde in veel vroege responsies in elektroden waar geleiding van de aanval te zien is. Kortom, vroege responsies kunnen pathologische aspecten blootleggen en hebben daardoor klinische waarde voor het in kaart brengen van epileptogene hersenweefsel bij patiënten die een gridregistratie ondergaan. Hoe de diagnostische waarde van deze interictale SPES-bevindingen zich verhoudt tot de waarde van ictale gridregistraties – waarbij per definitie op aanvallen moet worden gewacht – moet nader worden onderzocht in grotere en prospectieve studies.

Tot slot

Het prechirurgische diagnostische arsenaal is zeer breed en het gebruik van diagnostische technieken varieert sterk tussen Europese centra, met een wisselende naleving van beschikbare richtlijnen. De wetenschappelijk evidentie voor de diagnostische waarde van de onderzochte modaliteiten is teleurstellend, door inherente methodologische beperkingen van studies. In de huidige praktijk leidt het gebruik van deze technieken echter wel degelijk tot een hoge mate van aanvalsvrijheid; epilepsiechirurgie is zonder meer de meest effectieve behandeloptie bij patiënten met focale epilepsie. De toenemende complexiteit van de prechirurgische evaluatie – waarbij steeds meer MRI-negatieve patiënten worden onderzocht en steeds vaker invasieve monitoring wordt verricht – vraagt echter om een betere fundering van de technieken en de volgorde van toepassing daarvan.

Toekomstig onderzoek dient van hoge kwaliteit te zijn met op zijn minst een transparante analyse en zo min mogelijk bias van resultaten. Beïnvloeding van de referentiestandaard en klinische besluitvorming door het testresultaat, is echter moeilijk te voorkomen. Daarnaast zouden de nauwkeurigheid, risico's, kosten, en patiëntenbelasting van interictale technieken vergeleken moeten worden met die van ictale methoden. Zo zou HR-ESI, MSI en wellicht ook EEG-fMRI wel eens meerwaarde kunnen hebben in de vroege fase van het traject, en daarmee een inherent langdurige ictale video-EEG registratie soms overbodig maken. Hetzelfde geldt voor SPES waar het de invasieve EEG-registratie betreft. Kortom, er is behoefte aan een betere wetenschappelijke onderbouwing van de huidige gebruikte diagnostische methoden, de ontwikkeling van nieuwe lokaliserende technieken, biomarkers voor de epileptogene zone en aan nieuwe diagnostische richtlijnen gebaseerd op beschikbaar bewijs. Meer expert consensus zou dan ook makkelijker te bereiken zijn.

Referenties

Mouthaan BE, Rados M, Barsi P, et al. (2016a). Current use of imaging and electromagnetic source localization

procedures in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*, 57(5), 770–776.

Mouthaan BE, van 't Klooster MA, Keizer D, et al. (2016b). Single Pulse Electrical Stimulation to identify epileptogenic cortex: Clinical information obtained from early evoked responses. *Clinical neurophysiology*, 127(2), 1088–1098.

Mouthaan BE, Rados M, Boon P, et al. (2019). Diagnostic accuracy of interictal source imaging in presurgical epilepsy evaluation: A systematic review from the E-PILEPSY consortium. *Clinical neurophysiology*, 130(5), 845–855.

Mouthaan BE, Jansen FE, Colon AJ, et al. (2022). High-resolution electric source imaging for presurgical evaluation of tuberous sclerosis complex patients. *Clinical neurophysiology*, 133, 126–134.

Rados M, Mouthaan BE, Barsi P, et al. (2022). Diagnostic value of MRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: influence of field strength and sequence selection: a systematic review and meta-analysis from the E-PILEPSY Consortium. *Epileptic disorders*, 24(2), 323–342.

Door: Eric van Diessen (E.vanDiessen-3@umcutrecht.nl), kinderneurologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Betere lokalisatie epileptogene weefsel door hoog-frequente netwerkanalyse

Op 6 oktober 2022 promoveerde Willemiek Zweiphenning met het proefschrift getiteld *“High Frequency Oscillations and Functional Networks to Localize the Epileptogenic Tissue for Surgery”* aan de Universiteit Utrecht¹. Haar proefschrift brengt twee innovatieve deelgebieden binnen de klinische neurofysiologie voor het lokaliseren van het epileptogene weefsel samen: hoog-frequente oscillaties en EEG-netwerk analyse van intracraniële registraties. Het uiteindelijke doel is om middels een combinatie van deze technieken epilepsiechirurgie in de toekomst verder te verbeteren.

Rationale onderzoek

Epilepsiechirurgie is de enige curatieve behandeling bij focale epilepsie. De afgelopen jaren wordt dit in toenemende mate erkend en wordt epilepsiechirurgie steeds vroeger in het medisch traject overwogen. Door middel van een uitgebreide en nauwkeurige pre-chirurgische evaluatie zijn

de resultaten van epilepsiechirurgie goed: afhankelijk van de etiologie wordt in 50 tot 80% van de patiënten aanvalsvrijheid bereikt twee jaar na interventie. Het succes van epilepsiechirurgie hangt af van een nauwkeurige afgrenzing van de epileptogene zone (EZ). Aangezien de EZ een conceptueel begrip is – dat niet door één specifieke meting

¹ Promotores: prof. dr. G.J.M. Zijlmans en prof. dr. K.P.J. Braun. Co-promotor: dr. E.G.A.L. van Diessen