

MEG en EEG voor focusbepaling in epilepsiechirurgie

Zowel EEG als MEG kan behulpzaam zijn om de bron van focale epilepsie te lokaliseren. Deze technieken zijn met name interessant als er geen MRI-afwijking is, of de MRI-afwijking niet past bij de aanvallen. Beide technieken hebben voor- en nadelen en hebben een eigen plaats in het prechirurgische traject naar epilepsiechirurgie verworven. In deze bijdrage worden de principes en toepassing van MEG- en EEG-bronlokalisatie en de meest recente ontwikkelingen hiervan besproken.

Principes

EEG en MEG meten verschillende aspecten van dezelfde hersenactiviteit; de stroompjes waarmee neuronen communiceren. EEG meet de elektrische activiteit van deze stroompjes en MEG meet het magnetisch veld wat door deze elektrische activiteit ontstaat. Dit magnetische veld staat loodrecht op het elektrische veld: denk aan de rechterhandregel uit de natuurkunde les op de middelbare school. Het elektrische signaal wordt op de weg tussen de bron en de EEG-elektrode beïnvloed door de weefsels die het passeert: de grijze stof, de liquor, de schedel en de huid. Het magnetische veld is echter ongevoelig voor deze verschillende media, maar bronnen op de top van een gyrus worden door MEG minder goed gemeten door de richting van het magnetische veld aldaar. Dit maakt dat neurale activiteit niet precies hetzelfde wordt gemeten door MEG en EEG. De twee technieken zijn dus complementair aan elkaar.

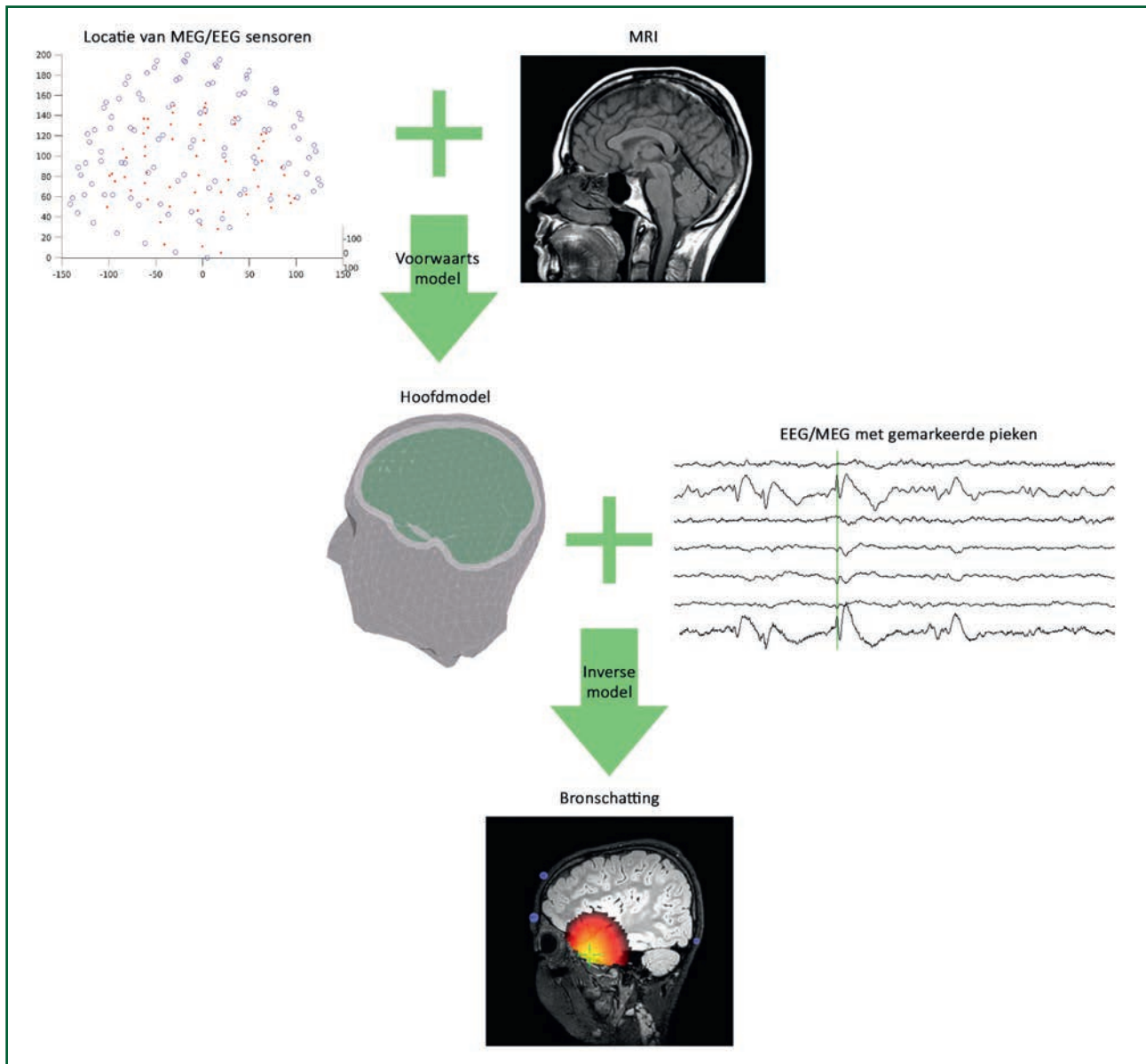
Het meten van EEG is relatief eenvoudig. De signalen zijn sterk genoeg om zonder veel inspanning te kunnen registreren. Al bijna een eeuw worden hersengolven bij mensen gemeten door ten minste twee elektroden op het hoofd te plakken en het potentiaalverschil te meten. Voor bronlokalisatie voor epilepsiechirurgie wordt high-density EEG gemeten, met meer dan 80 elektroden. Het meten van het magnetische veld is een stuk lastiger, omdat de magnetische ruis uit de omgeving tot 100 miljoen keer sterker kan zijn dan het magnetisch veld van de hersenen. Met behulp van SQUID (*superconducting quantum interference device*) sensoren in een magnetisch afgeschermd ruimte kan het magnetische veld van de hersenen toch gemeten worden. SQUIDS werken bij een temperatuur van ongeveer -269°C , waardoor ze constant gekoeld moeten worden met vloeibaar helium. De aanschaf en het onderhoud van een MEG systeem zijn hierdoor niet zo eenvoudig. Er zijn momenteel twee MEG systemen in Nederland, waarvan er één klinisch gebruikt wordt (in het Amsterdam UMC VUmc).

Bronlokalisatie

MEG en EEG hebben een goede temporele resolutie; we weten heel precies op welk tijdstip het signaal verandert. De spatiële resolutie van een MEG- of EEG-meting is echter vrij slecht; we weten niet zo precies waar in de hersenen iets gebeurt. Met bronlokalisatie kan het gemeten MEG- of EEG-signaal gebruikt worden om een schatting te maken van de plek in de hersenen waar het signaal gegenereerd wordt. Hiervoor moet aan een aantal voorwaarden worden voldaan. Op de eerste plaats moet de hersenactiviteit worden gemeten met veel elektroden of sensoren, bij voorkeur meer dan 80. Ten tweede moeten de gegevens over de locatie van de elektroden of sensoren op het hoofd van de patiënt beschikbaar zijn. Bij MEG wordt dit verkregen door het plaatsen van hoofdpositiesensoren, bij EEG door elke elektrode te lokaliseren met een navigatiesysteem. Verder moet er een anatomische scan (MRI) van het hoofd van de patiënt beschikbaar zijn. De locaties van de sensoren en de MRI worden gebruikt om een geleidingsmodel van het hoofd te maken; een zogenaamd hoofdmodel. Dit model is nodig om te weten hoe het elektromagnetisch veld door de weefsels in het hoofd beïnvloed wordt. Er zijn verschillende technieken (voorwaartse methoden) die hiervoor gebruikt kunnen worden. Met het hoofdmodel wordt geschat welke verdeling van hersenactiviteit (bronnen) de gemeten EEG- of MEG-signalen het beste kan verklaren door middel van inverse methoden. Dit inverse modelleren kan wederom met verschillende technieken. Het resultaat kan - bij gebruik van specifieke inverse methoden - gevisualiseerd worden als een in kleur weergegeven kansverdeling op de anatomische scan, dat aangeeft op welke locatie in de hersenen het gemeten signaal is ontstaan (figuur 1).

Toepassing en Resultaten

EEG- of MEG-bronlokalisatie kan een goed hulpmiddel zijn in het evaluatietraject naar epilepsiechirurgie. Met name wanneer focale epilepsie niet makkelijk gelokaliseerd



Figuur 1 Principe van bronlokalisatie. Nodig zijn: de locaties van MEG sensoren (open cirkel) en EEG -elektroden (in rood), de MRI van de patiënt en het signaal met gemarkeerde events of interest (meestal interictale pieken). Het resultaat is een bronchatting in de vorm van een in kleur weergegeven statistische waarde voor elk voxel, die de kans aangeeft dat het EEG/MEG signaal daar gegenereerd wordt.

kan worden met een afwijking op de MRI, of in geval van een MRI-afwijking die niet past bij de aanvallen, wordt EEG- of MEG-bronlokalisatie toegepast in een poging de bron toch te lokaliseren. Door de verschillen in technieken is MEG beter geschikt voor patiënten met een vermoedelijk oppervlakkig focus (Ossenblok et al., 2007), terwijl EEG vaak meer afwijkingen laat zien bij mesiotemporale epilepsie (Leijten et al., 2003). Doordat het magnetische veld niet verstoord wordt door de hersenen, CSF en de schedel, is MEG een betere keuze als een patiënt een eerdere hersenoperatie heeft ondergaan. EEG-bronlokalisatie zal dan verstoord zijn door inhomogene geleidingen in de buurt van het schedeldefect.

De verschillende keuzes die gemaakt kunnen worden in het berekenen van de locatie van de bron en de verschillen

in gouden standaard, zoals gerapporteerd in de literatuur, maken het lastig om studies over de accuratesse van bronlokalisatie van verschillende centra met elkaar te vergelijken. Er wordt momenteel gewerkt aan een Europese multicenter studie die de nauwkeurigheid en klinische bruikbaarheid van geautomatiseerde (en daarmee gestandaardiseerde) EEG-bronlokalisatie onderzoekt. Een recente retrospectieve meta-analyse (Sharma et al., 2019) onderzocht de nauwkeurigheid van bronlokalisatie ten opzichte van de resectieholte. Deze analyse laat zien dat de sensitiviteit van EEG-bronlokalisatie iets hoger is dan die van MEG-bronlokalisatie (81% versus 77%). De specificiteit van MEG is juist iets hoger dan die van EEG (54% versus 45%). Opvallend is dat de spreiding van de gerapporteerde specificiteitswaarden vrij groot is. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de manier waarop wordt bepaald of de

gehele bron in de resectieholte valt. Verschillende inverse modellen geven verschillende soorten resultaten. Bijvoorbeeld, een zogenaamde equivalente dipoolanalyse lokaliseert een puntbron (het zwaartepunt van het geactiveerde hersengebied), terwijl scanning en imaging methoden de kans bepalen dat een bepaald voxel het signaal genereert. De spatiële resolutie van deze methoden is niet tot op de centimeter nauwkeurig. Simulatiestudies laten zien dat de daadwerkelijke bron tot op drie cm afstand kan liggen van de gelokaliseerde bron (Jaiswal et al., 2020). Keuzes in methode en afkapwaarden van het bronmodel kunnen dus grote invloed hebben op de specificiteit van het resultaat.

Bij patiënten die geopereerd worden na MEG-bronlokalisatie is de sensitiviteit van het meenemen van de bronlokatie in relatie met aanvalsvrijheid 66% (Engel 1) (Rampp et al., 2019), waarbij de sensitiviteit van extra-temporale bronnen groter is dan die van temporale bronnen (84% versus 59%). Een vergelijkbare analyse door een ander centrum, maar nu van de EEG-bronlokalisatie, laat een sensitiviteit van 84% zien in relatie met aanvalsvrijheid (Brodbeck et al., 2011). De locatie van een goed geslaagde bronlokalisatie is dus een redelijke voorspeller voor aanvalsvrijheid.

Gezien de korte duur van een MEG- of EEG-meting voor bronlokalisatie (één tot twee uur) wordt de bron vrijwel altijd op basis van interictale epileptische activiteit bepaald. Soms lukt het echter om een aanval te meten. Dezelfde recente meta-analyse (Sharma et al., 2019) laat zien dat de sensitiviteit van ictale EEG-bronlokalisatie hoger is dan die van het interictale EEG (90% versus 81%). De specificiteit is vergelijkbaar (46% versus 45%). Over ictale MEG-bronlokalisatie wordt maar weinig gerapporteerd (38 patiënten) en heeft in deze kleine groep een vrij lage sensitiviteit (79%) en specificiteit (34%) (Sharma et al., 2019).

In de klinische praktijk wordt MEG- of EEG-bronlokalisatie dus vaak ingezet bij de wat ingewikkeldere casussen, om de hypothese van de vermoedelijke epileptogene zone te verwerpen of bevestigen. Wanneer de patiënt doorgaat in het chirurgische traject is vaak nog intracranieel onder-

zoek nodig om de exacte resectiegrenzen vast te stellen. Zoals we hebben gezien is de specificiteit en spatiële resolutie van MEG- en EEG-bronlokalisatie niet goed genoeg om een exacte resectiestrategie te bepalen.

Ontwikkeling

Naast het lokaliseren van interictale pieken, kunnen MEG en EEG ook gebruikt worden om hoogfrequente oscillaties (HFOs) te lokaliseren. HFOs zijn nieuwe biomarkers voor epilepsie, die in invasief EEG een goede relatie lijken te hebben met aanvalsfrequentie en aanvalsvrijheid na operatie. Hoewel HFOs in EEG en MEG, net als pieken, niet voor alle patiënten worden gemeten, komen deze wel voor, ook als er geen interictale pieken zijn. Een *beamformer* bronlokalisatie kan het vinden van HFOs vergemakkelijken. Deze non-invasieve HFOs hebben een goede sensitiviteit en specificiteit (>80%) voor de vermoedelijke epileptogene zone (van Klink et al., 2019). Deze resultaten zijn afkomstig van retrospectieve studies. Non-invasieve HFO-analyse in de klinische praktijk wordt nog weinig gebruikt, mede doordat de analyse specialistisch en tijdrovend is. Er wordt gewerkt aan automatische detectie algoritmes en prospectieve studies om de procedure voor non-invasieve HFO-analyse te vergemakkelijken en om meer bewijs te verzamelen.

Het gebruik van MEG op grotere schaal wordt beperkt door het ingewikkelde systeem dat nodig is om de MEG-sensoren te koelen en de kostbare magnetisch afgeschermd ruimte om achtergrond activiteit te verminderen. De recent ontwikkelde OPM (*optically pumped magnetometer*) sensoren kunnen hiervoor een oplossing zijn (Boto et al., 2019). Deze MEG-sensoren hoeven niet gekoeld te worden en kunnen daarom in een soort cap op het hoofd geplaatst worden. Doordat de afstand van de sensor tot het hoofd kleiner is dan bij een regulier MEG-apparaat, is het signaal hoger van amplitude en minder gevoelig voor beweging. Zo'n OPM-cap kan, indien gewenst, over een EEG-cap geplaatst worden. In het Amsterdam UMC VUmc worden nu de eerste testmetingen met OPM-sensoren gedaan.

EEG	MEG
Makkelijk te meten.	Lastig te meten, ingewikkeld systeem.
Meer elektroden = meer voorbereidingstijd.	306 sensoren in helm, korte voorbereiding.
Gecompliceerd na eerdere hersenoperaties.	Ongevoelig voor schedeldefecten.
Ingewikkeld hoofdmodel.	Simpel hoofdmodel.
Gevoeliger voor diepere bronnen.	Gevoeliger voor oppervlakkige bronnen.
Hogere sensitiviteit dan MEG.	Hogere specificiteit dan EEG.

Tabel 1 Vergelijking van EEG en MEG voor focusbepaling in epilepsiechirurgie

Het complementaire karakter van MEG- en EEG-bronlokalisatie kan ook gebruikt worden door simultane MEG-EEG metingen te doen; met een EEG-cap op in de MEG. De simultaan gemeten data kan gebruikt worden voor een gecombineerde bronlokalisatie. Hoewel deze exercitie nog niet wordt ondersteund door standaard softwarepakketten, kan het wel informatie opleveren die niet uit één van de technieken alleen kan worden verkregen (Aydin et al., 2014).

Conclusie

Het is duidelijk dat EEG en MEG ieder voor- en nadelen hebben in het prechirurgische traject. In tabel 1 is een overzicht gegeven van de voor- en nadelen van beide. MEG is doorgaans iets specifiek en te gebruiken bij patiënten die al een hersenoperatie hebben gehad. EEG is makkelijker en goedkoper uit te voeren en heeft een goede sensitiviteit. De resultaten van bronlokalisatie komen op lobair niveau vaak goed overeen met de verwachte epileptogene zone. De spatiële resolutie van de bronlokalisatie is echter niet dusdanig goed dat deze gebruikt kan worden voor het bepalen van de resectiegrenzen. Daarvoor is in complexe casussen vaak nog intracranieel onderzoek nodig.

Referenties

Aydin, U., Vorwerk, J., Kupper, P., et al. (2014). Combining EEG and MEG for the reconstruction of epileptic activity using a calibrated realistic volume conductor model. *PLoS One* 9, e93154. doi:10.1371/journal.pone.0093154.

Boto, E., Seedat, Z. A., Holmes, N., et al. (2019). Wearable neuroimaging: Combining and contrasting magneto-

cephalography and electroencephalography. *Neuroimage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116099.

Brodbeck, V., Spinelli, L., Lascano, A. M., et al. (2011). Electroencephalographic source imaging: A prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain* 134, 2887–2897. doi:10.1093/brain/awr243.

Jaiswal, A., Nenonen, J., Stenroos, M., et al. (2020). Comparison of beamformer implementations for MEG source localization. *Neuroimage* 216, 116797. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.116797.

Leijten, F. S. S., Huiskamp, G.-J. M., Hilgersom, I., et al. (2003). High-resolution source imaging in mesiotemporal lobe epilepsy: a comparison between MEG and simultaneous EEG. *J. Clin. Neurophysiol.* 20, 227–238. doi:10.1097/00004691-200307000-00001.

Ossenblok, P., De Munck, J. C., Colon, A., et al. (2007). Magnetoencephalography is more successful for screening and localizing frontal lobe epilepsy than electroencephalography. *Epilepsia* 48, 2139–2149. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01223.x.

Rampp, S., Stefan, H., Wu, X., et al. (2019). Magnetoencephalography for epileptic focus localization in a series of 1000 cases. *Brain*, 1–13. doi:10.1093/brain/awz260.

Sharma, P., Seeck, M. and Beniczky, S. (2019). Accuracy of Interictal and Ictal Electric and Magnetic Source Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 10, 1–12. doi:10.3389/fneur.2019.01250.

van Klink, N., Mooij, A., Huiskamp, G., et al. (2019). Simultaneous MEG and EEG to detect ripples in people with focal epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 130. doi:10.1016/j.clinph.2019.01.027.

Door: Sarah Jacobs (s.m.jacobs@umcutrecht.nl), neuroradiologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht.

7T Metabole MRI bij Gloomgeassocieerde & focale Epilepsie - GliMEpi

De relatief lage sensitiviteit en specificiteit van conventionele MRI zorgt voor suboptimale beeldvorming van het epileptogene gebied. 7T metabole MRI kan hier verandering in brengen door middel van een hogere magnetische veldsterkte en de mogelijkheid tot het afbeelden van specifieke moleculen/metabolieten die behoren tot het metabole fenotype van de oorzaak van de epilepsie.

Bij 20 tot 30% van de patiënten met focale epilepsie kan er geen zichtbaar focus worden gevonden met conventionele MRI, waardoor deze patiënten een lagere slagings-

kans hebben na een eventuele operatie (Nguyen et al., 2013). Ook in het geval van gloomgeassocieerde epilepsie, wat voorkomt bij 80% van de laaggradige gliomen