

Ictale SPECT: neurovasculaire netwerken voor klinici

Hoewel ictale *single-photon emission computed tomography* van de hersenen reeds vele jaren gebruikt wordt als vooronderzoek voor epilepsiechirurgie, komen in deze bijdrage enkele nieuwe inzichten ter sprake die cruciaal zijn voor de klinische interpretatie van dit onderzoek.

Epilepsie, een netwerkziekte?

Focale epilepsie wordt steeds vaker beschouwd als een aandoening van hersennetwerken die zich niet beperkt tot één gebied maar waarbij meerdere, soms wijdverspreide, hersengebieden betrokken zijn, zelfs bij patiënten met een welomschreven hersenlaesie. Het epileptische netwerk vormt dan een groep van structureel en functioneel verbonden hersenregio's die de complexe dynamiek van aanvallen verklaren en essentieel zijn voor het ontstaan en in stand houden van epileptische aanvallen. In het netwerkconcept heeft een interventie op één van de knooppunten invloed op alle andere netwerkknooppunten. Meer inzicht in de eigenschappen van het epileptische netwerk kan dus bijdragen aan een nauwkeurigere lokalisatie van deze 'kritische' knooppunten en de neurochirurgische behandeling van patiënten met medicatie-resistente focale epilepsie (MRFE) bevorderen.

Vooronderzoeken voor epilepsiechirurgie

Epilepsiechirurgie, waarbij de epileptogene zone (EZ) wordt verwijderd, kan bij geselecteerde MRFE-patiënten de aanvallen doen verdwijnen of verminderen. Om de plaats van de EZ vast te stellen, kunnen verschillende niet-invasieve onderzoeken nodig zijn. Deze beeldvormende technieken, zoals positron emissie tomografie (PET), *single-photon emission computed tomography* (SPECT), magneto-encefalografie (MEG) en simultaan-gemeten elektroencefalografie en functionele magnetische resonantie beeldvorming (EEG-fMRI), bieden unieke mogelijkheden om normale en abnormale activiteit van neuronale ensembles en hun interacties tussen en tijdens aanvallen beter te begrijpen. Als deze niet-invasieve onderzoeken de EZ onvoldoende zeker aantonen, kan bij 30-40% van de patiënten in het preoperatieve traject een invasief hersenonderzoek, zoals stereo-elektroencefalografie (SEEG), geïndiceerd zijn (Kovac et al, 2017). Bij zo'n SEEG-onderzoek worden meerdere diepte-elektroden stereotactisch in de

hersenen geïmplant, waarna een aanvalsregistratie volgt om de EZ te bepalen.

Ictale SPECT perfusiepatronen

SPECT is een beeldvormingstechniek die gebruik maakt van een isotopen-injectie tijdens een aanval en tijdens een rusttoestand om veranderingen in hersenperfusie vast te stellen (Van Paesschen, 2004). Subtractie van ictale en interictale SPECT beelden, gecoregistreerd met MRI (SISCOM), laat gebieden van toegenomen (hyperperfusie) en afgenomen (hypoperfusie) hersendoorbloeding zien. Er wordt aangenomen dat hyperperfusie gerelateerd is aan epileptische neuronale aanvalsactiviteit en kan helpen bij het lokaliseren van de EZ.

Patronen van SISCOM hyperperfusie kunnen eenvoudig maar ook meervoudig en complex zijn. Bijvoorbeeld er zijn bij patiënten met een corticale aanlegstoornis verschillende hyperperfusiepatronen beschreven, zoals een eenlobbige hyperperfusie-cluster, een tweelobbige cluster met 'zandloper' aspect of meerdere verspreide clusters, waarbij de cluster met maximale hyperperfusie helaas niet steeds met de aanlegstoornis overlapt (Dupont et al., 2006). Dergelijke multifocale patronen bemoeilijken de klinische interpretatie met name bij patiënten zonder of met meerdere epileptogene lesies. De perfusiepatronen worden daarnaast beïnvloed door het tijdstip van isotopen-injectie na aanvalsbegin (El Tahry et al., 2018) en de aanvalsemio-logie tijdens de injectie (Varghese et al., 2009). Ook SISCOM hypoperfusie is vaak multifocaal en wijdverspreid en de betekenis ervan is onvoldoende begrepen.

Vergelijking met andere modaliteiten

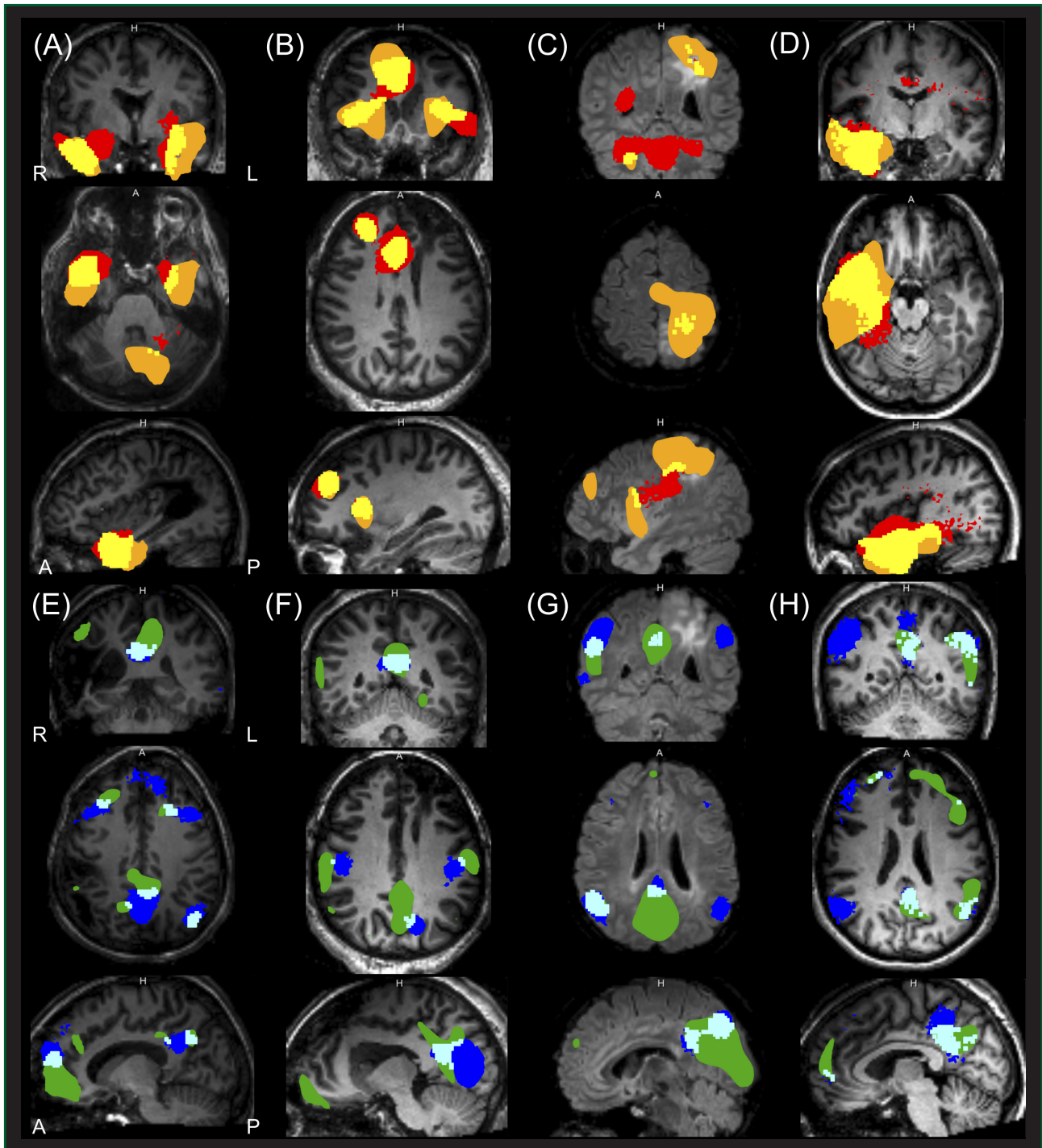
Hoewel vele studies gebeurd zijn naar de a posteriori diagnostische accuraatheid van SISCOM, is weinig bekend over hoe a priori SISCOM patronen te interpreteren. Enerzijds zou multifocale hyperperfusie, gezien de lage temporele

resolutie van SPECT, kunnen wijzen op zones van aanvalsbegins (ZAB) en/of aanvalsspreiding (propagatie); ofwel op de kritische knooppunten van het epileptische netwerk. Anderzijds stelt zich de vraag of wijdverspreide veranderingen van hersendoorbloeding niet willekeurig en dus klinisch irrelevant zijn. In drie hierna samengevatte studies is gepoogd een antwoord te bieden op deze vraag door SISCOM perfusiepatronen te vergelijken met andere niet-

invasieve en invasieve onderzoeksmodaliteiten (Toussey et al., 2015 en 2017; Krishnan et al., 2021). Voor een uitgebreide beschrijving van methodologie en resultaten, wordt verwezen naar de genoemde publicaties.

1. SISCOM en EEG-fMRI

In een studie van Toussey et al. (2015) werden hemodynamische veranderingen gerelateerd aan epileptische aan-



Figuur 1. Illustraties van het gemiddelde van vier patiënten van (A-D) SISCOM-hyperperfusie (oranje) en EEG-fMRI-activatie (rood) (95e percentiel) met overlap in geel en van (E-H) SISCOM-hypoperfusie (groen) en EEG-fMRI-deactivatie (blauw) (5e percentiel) met overlap in turkoois, weergegeven in een coronale, axiale en sagittale doorsnede van de MRI. Let op de congruente hyperperfusie en activatie in bijvoorbeeld basale ganglia, cerebellum en insula en congruente hypoperfusie en deactivatie in bilateraal pariëtale en mesiofrontale associatiegebieden. R, rechts; L, links; A, anterior; P, posterior. [Aangepast uit Toussey et al., 2015]

vallen en interictale pieken vergeleken. Achtentwintig MRFE-patiënten ondergingen zowel SISCOM als een piek-gerelateerde EEG-fMRI studie. Dit type EEG-fMRI onderzoek brengt veranderingen in zuurstofvoorziening tijdens spontaan-optredende epileptische activiteit in kaart. Wijdverspreide toename (activatie) en afname (deactivatie) in zuurstofvoorziening zijn eerder beschreven tijdens focale epileptische pieken (van Houdt et al., 2013).

Significante en positieve correlaties tussen hemodynamische veranderingen gerelateerd aan aanvallen en pieken werden in 96% van de patiënten vastgesteld. In 71% van de gevallen was de spatiële overlap tussen SISCOM hyperperfusie en EEG-fMRI activatie statistisch significant. In figuur 1(A-D) is voor vier patiënten de overlap weergegeven (geel) tussen SISCOM-hyperperfusie (oranje) en EEG-fMRI-activatie (rood) (95^e percentiel). Deze illustraties geven aan hoe verschillende de overlap kan zijn tussen de verschillende anatomische gebieden. Bijvoorbeeld in figuur 1A is de overlap bitemporaal en cerebellair, in figuur 1B bilateraal insulair en mesiofrontaal, in figuur 1C gekruist parietofrontaal en cerebellair en in figuur 1D unilateraal temporaal. Congruente veranderingen waren aanwezig in de EZ maar ook op afstand. De overlap tussen ictale hypoperfusie en interictale deactivatie, weergegeven in figuur 1(E-H) was significant bij 79% van de patiënten.

Deze studie toont dus aan dat verandering in hersendoorbloeding gerelateerd aan aanvallen en zuurstofvoorziening tijdens epileptische pieken zich voordoet binnen een gemeenschappelijk ruimtelijk netwerk. Overlap was aanwezig in regio's dichtbij en op afstand van de EZ. Deze observatie suggereert dat beide activiteiten bij voorkeur vergelijkbare anatomische paden gebruiken en dat epileptische pieken zich misschien wel als 'mini-aanvallen' gedragen.

2. SISCOM en elektrische responsen

Het doel van de studie van Tousseyn et al. (2017) was om na te gaan of gebieden met SISCOM hyper- en hypoperfusie overeenkomen met elektrisch verbonden hersennetwerken. Een totaal van 36 SISCOM-onderzoeken werden geanalyseerd bij 31 MRFE-patiënten die ook een SEEG ondergingen. Repetitieve elektrische stimulatie is een onderdeel tijdens het SEEG-onderzoek, als provocatiemiddel voor aanvallen en om functies (eloquent gebied) op te sporen. Deze stimulaties wekken ook reacties op afstand van de stimulatieplaats op (cortico-corticale geëvokeerde potentialen; CCEP) wanneer de meetplek effectief verbonden is met de stimulatieplaats. CCEP-studies werden uitgevoerd na stimulatie van de ZAB en de opgewekte reacties op de SEEG-meetplek werden vergeleken met SISCOM perfusiewaarden op deze locaties. In 67% van de onderzoeken waren de CCEP-reacties sig-

nificant groter in hersengebieden met hyperperfusie vergeleken met gebieden zonder perfusieverandering. De meerderheid van de SEEG-contactpunten in hersengebieden met hyperperfusie op afstand van de ZAB had significant verhoogde CCEP-reacties (figuur 2, boven). Daarentegen vertoonden contactpunten in hypoperfusie voornamelijk niet-significante reacties (figuur 2, onder). In 61% van de onderzoeken werden positief significante correlaties gevonden tussen perfusiescores en CCEP-reacties. Wanneer de gestimuleerde ZAB zelf hyperperfusie liet zien, toonde 82% van de onderzoeken positief significante correlaties. Na stimulatie van hyperperfusie-gebieden buiten de ZAB, werden eveneens positief significante correlaties tussen perfusieveranderingen en CCEP-reacties gezien, wat wijst op bi-directionele connectiviteit. Er zijn dus sterke wederkerige verbindingen tussen de ZAB en andere regio's met hyperperfusie, terwijl verbindingen van de ZAB naar hypoperfusie-gebieden zwakker waren. Negatief significante correlaties tussen perfusiescores en CCEP-reacties werden gevonden na stimulatie in hypoperfusie-gebieden. Dit suggereert dat hypoperfusie een onderling-verbonden netwerk voorstelt, losgekoppeld van hyperperfusie.

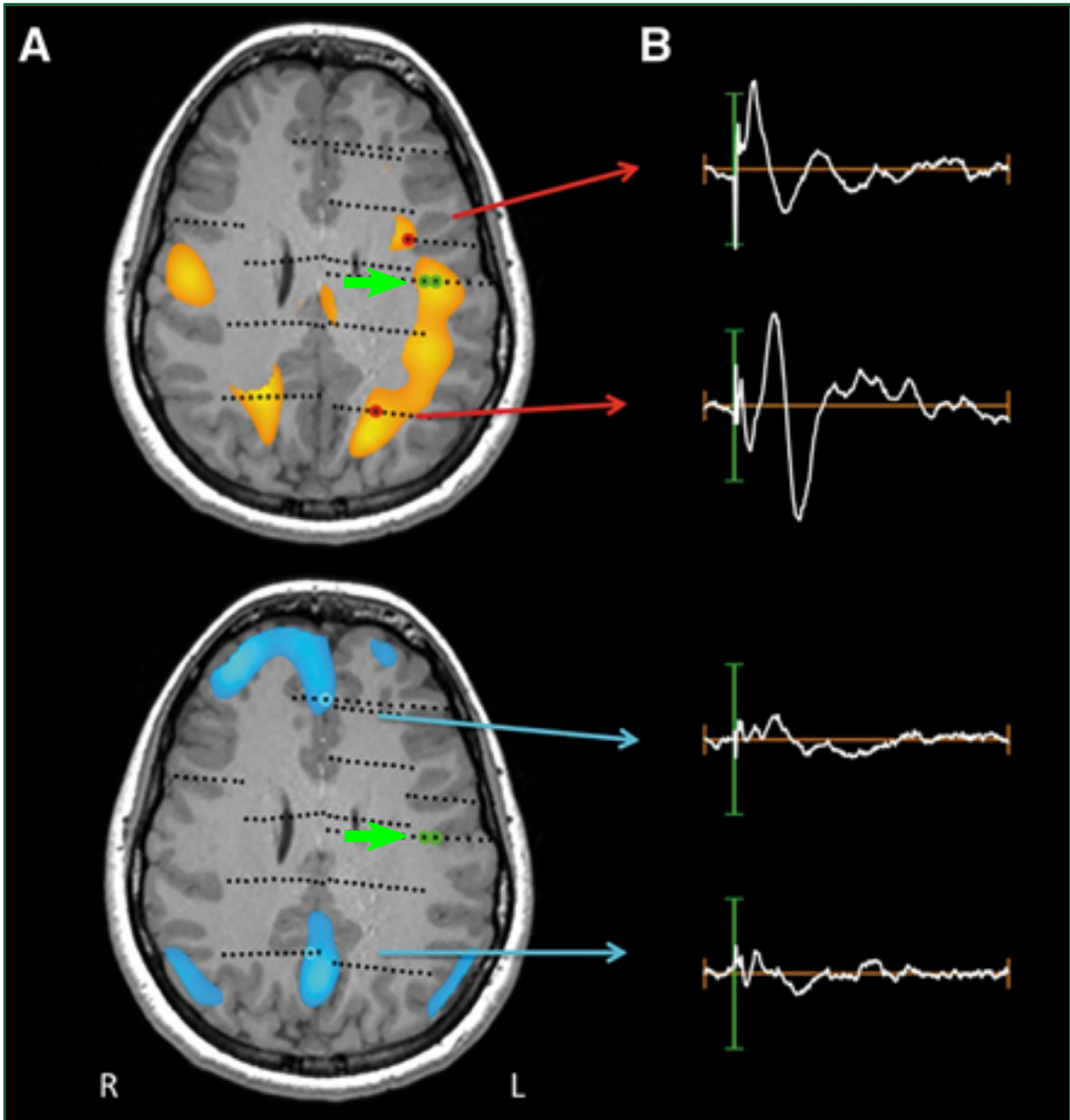
Deze studie kon dus aantonen dat SISCOM perfusieveranderingen niet willekeurig zijn, maar ondersteund worden door (wederkerige) neuronale verbindingen.

3. SISCOM en SEEG frequentie-analyse

De relatie tussen SISCOM perfusiepatronen en onderliggende elektrofysiologie tijdens aanvallen is niet uitgebreid bestudeerd. In een studie van Krishnan et al. (2021) werd deze relatie onderzocht in een cohort van 70 MRFE-patiënten die eerst SISCOM ondergingen en daaropvolgend SEEG voor lokalisatie van de EZ. Aanvallen geregistreerd tijdens SEEG (SEEG-aanvallen) werden gematcht met semiologisch vergelijkbare aanvallen tijdens de preoperatieve ictale SPECT-evaluatie (SPECT-aanvallen) door de semiologische veranderingen in het verloop van elke aanval te vergelijken. Veranderingen in SEEG-frequenties tijdens aanvallen werden geanalyseerd over zeven traditionele frequentiebanden op elke SEEG-locatie. Neurovasculaire relaties (SEEG/SPECT) werden beoordeeld door de ictale SEEG frequentie-veranderingen op elke SEEG-locatie te vergelijken met SISCOM perfusieveranderingen. Bij alle patiënten werd een significante correlatie waargenomen tussen ictale SEEG veranderingen en SISCOM perfusiescores. Hersengebieden met hogere SISCOM perfusie vertoonden een hogere toename in de 'snellere' theta tot ripple-frequenties in vergelijking met regio's met lagere perfusiescores. Hersenregio's met lagere SISCOM-perfusie hadden een (niet-significante) hogere toename in de 'trager' delta-frequenties in vergelijking met gebieden met hogere perfusie.

De studie van Krishnan et al. (2021) levert opnieuw concrete aanwijzingen dat zowel SISCOM hyperperfusie als hypoperfusie elk een sterke en specifieke elektrofyysiologische onderbouwing hebben (“elektrofysiologische vingerafdruk”). De aanwezigheid van snelle SEEG-activiteit tijdens aanvallen in hyperperfusie-gebieden wordt traditioneel beschouwd als een marker van de EZ. Integratie van

SISCOM en SEEG werpt dus licht op de lokalisatie en dynamiek van neurovasculaire epileptische hersennetwerken. De betekenis van de ictale SEEG-vertraging in hypoperfusie blijft onduidelijk. Er bestaan hypothesen over een associatie tussen trage activiteit in frontopariëtale associatiegebieden met hypoperfusie en bewustzijnsindaling tijdens aanvallen (Englot et al., 2010).



Figuur 2 Geïllustreerd zijn verhoogde CCEP-reacties in gebieden met SISCOM hyperperfusie (boven) vergeleken met SISCOM hypoperfusie (onder) na stimulatie van de zone met aanvalsbegint (ZAB). Locatie van SEEG-elektroden (zwarte stippen) gesuperponeerd op SISCOM. (A) Axiale snede van de MRI met de gestimuleerde contactpunten in de ZAB (groene pijl wijst naar groengekleurde contactpunten), SISCOM-hyperperfusie (bovenaan, oranjegeel) en hypoperfusie (onderaan, blauw). De twee contactpunten met ictale hyperperfusie die rood zijn gekleurd corresponderen met de responses rechts (rode pijl). De twee contactpunten met hypoperfusie blauw corresponderen met responses rechts (blauwe pijl). (B) Gemiddelde CCEP-reacties in de respectievelijke elektrodecontacten na stimulatie van de ZAB. De verticale as vertegenwoordigt 100 μV op het moment van de stimulatietrigger. De horizontale as staat voor één seconde bij 0 μV . [Aangepast uit: Tousseyn et al., (2017)]

Klinische relevantie

Bovenstaande bevindingen zetten ons ertoe aan om SISCOM-perfusiepatronen te interpreteren met een hersennetwerk-perspectief en in combinatie met andere beschikbare onderzoeken in het epilepsiechirurgie traject. Het is immers nooit uit te sluiten dat ruis de beelden beïnvloedt. Bij het maken van een implantatie-strategie voor SEEG lijkt het dus niet voldoende om alleen het gebied met maximale SISCOM hyperperfusie in overweging te nemen. SEEG gericht op het hele netwerk van gebieden met SISCOM hyperperfusie zou een meer complete bemonstering van relevante gebieden mogelijk kunnen maken, omdat het correleert met aanvalsgerelateerde elektrofysiologische signalen (“vingerafdrukken”).

Toekomstperspectief

Behandelaars kunnen op dit moment soms lastig bepalen waar in de hersenen zij het beste een behandeling toedienen en of deze behandeling enkel een lokaal effect heeft of in het hele epilepsienetwerk. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of alle gebieden met toegenomen hersendoorbloeding (hyperperfusie) tijdens aanvallen ook effectief de voor behandeling kritische knooppunten van een epilepsienetwerk aanduiden, of toch gebieden met aanvalsbegin dan wel aanvalspropagatie. In het eerste geval

(de netwerkhypothese) zouden de epileptische aanvallen behandeld kunnen worden door het beïnvloeden, via chirurgische interventie of neuromodulatie, van eender welk gebied met SISCOM hyperperfusie. In het tweede geval zou een succesvolle behandeling met name op de ZAB gericht moeten zijn.

Een studie naar effecten van radiofrequente thermocoagulatie, een lokale minimaal invasieve behandeling, op hersennetwerk activiteit bij epilepsiepatiënten (CONTACT-studie) zal vanaf 2023 starten in het Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe en MUMC+, Universiteit Maastricht en Technische Universiteiten Eindhoven en Delft (EpilepsieNL subsidie 23-08). In dit onderzoek zal bestudeerd worden of er een verband is tussen veranderingen in hersenactiviteit in het epilepsienetwerk en de klinische uitkomst van radiofrequente thermocoagulatie.

Conclusie

De aangehaalde studies tonen aan dat complexe SPECT perfusiepatronen tijdens aanvallen niet willekeurig zijn maar overeenkomen met interictale epileptische netwerken, een onderliggende bi-directionele elektrische verbondenheid hebben en ictale patiënt-specifieke elektrofysiologische dynamieken onthullen.

Epilepsie

Bezoek de website www.epilepsiejournal.nl voor directe toegang tot de digitale uitgave van ‘Epilepsie’.

Vergeet vooral niet om de volgende opties aan te vinken:

- Ja, ik stem ermee in dat mijn gegevens worden verzameld en verwerkt volgens de [privacy verklaring](#).
- Ja, ik wil op de hoogte worden gehouden van publicaties en nieuwsberichten.
- Ja, ik zou graag worden gecontacteerd om inzendingen voor dit tijdschrift te reviewen.

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Registreren Inloggen

HUIDIG NUMMER ARCHIEVEN NIEUWSBERICHTEN OVER ▾

Q ZOEK

Over dit tijdschrift

‘Epilepsie, periodiek voor professionals’ is het kwartaalblad van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Nederlandse afdeling van de ‘International League Against Epilepsy’.

ARTIKEL INDIENEN

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-velddsterkte 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 Eijsden, neurochirurg UMC Utrecht.