

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 Utrecht<sup>1</sup>. 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 intracranieële 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

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

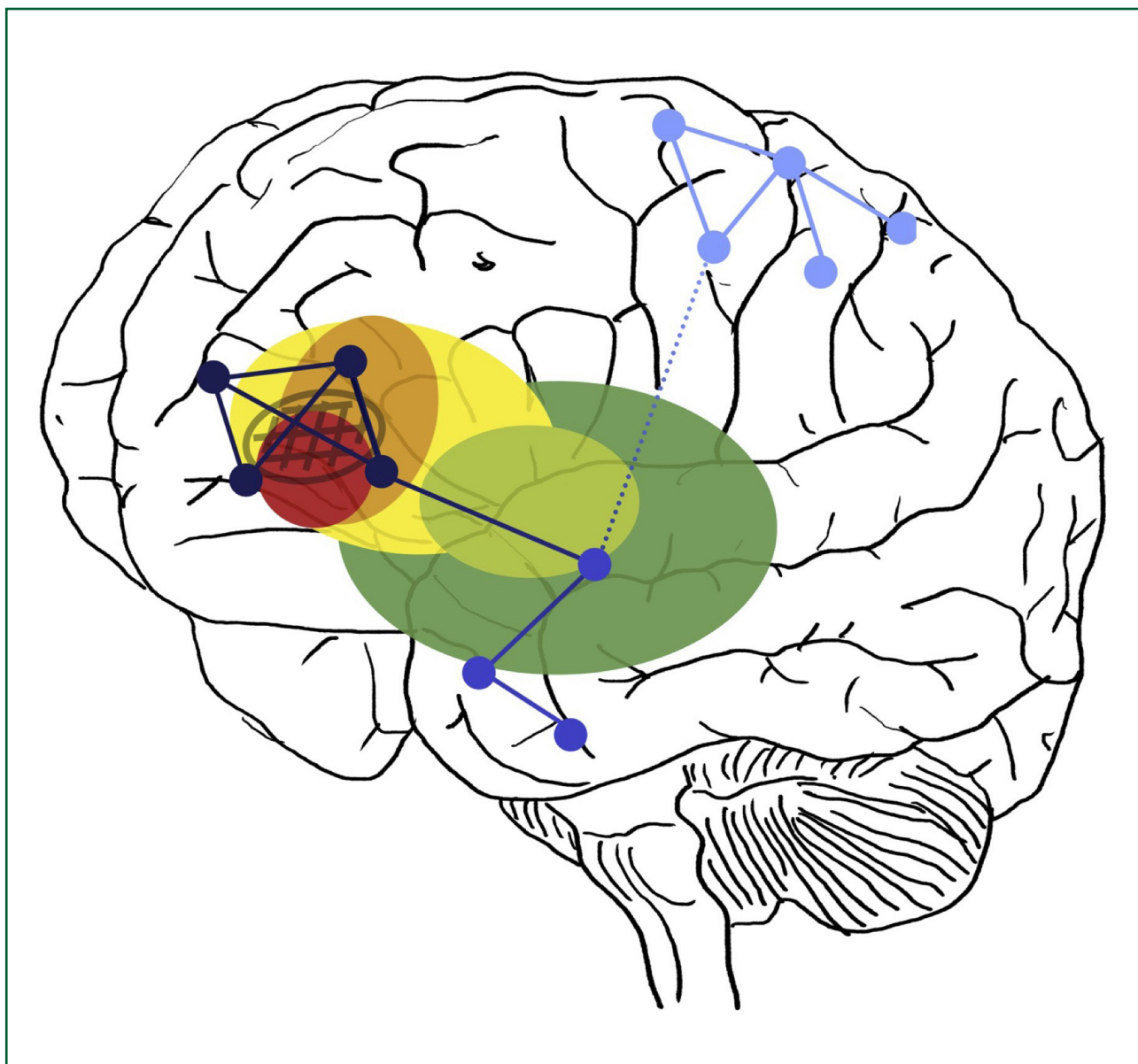
of klinische variabele kan worden geïdentificeerd – is concordantie van (non-)invasieve EEG-registraties, beeldvorming en semiologie van groot belang. Recent onderzoek toont dat twee nieuwe EEG-signaalanalyse technieken van toegevoegde waarde kunnen zijn bij het vaststellen van de EZ: hoogfrequente oscillaties (HFOs) en functionele netwerkanalyse. Figuur 1 laat zien hoe de verschillende overlappende zones, die standaard worden bepaald, worden aangevuld door het resultaat van de netwerkanalyse en de HFO-analyse.

Het promotieonderzoek van Willemieke Zweiphenning richtte zich op deze twee nieuwe, veelbelovende EEG-sig-

naalanalyse technieken: HFOs en functionele netwerkanalyse. Het doel hierbij was tweeledig. Ten eerste, om de implementatie van HFOs in de klinische praktijk te faciliteren. Ten tweede, om te onderzoeken of interictale functionele netwerkanalyse (in het hoge frequentiegebied) de predictie van de EZ, en daarmee het chirurgisch resultaat, zou kunnen verbeteren.

### Implementeren HFO in de klinische praktijk

Onderdeel van dit proefschrift is de eerste gerandomiseerde gecontroleerde HFO-trial, recent gepubliceerd in *Lancet Neurology* (Zweiphenning et al., 2022a) en uitgebreid



Figuur 1. De EZ zoals die met behulp van (invasieve) elektro-cortico-grafie werd gedefinieerd. De vijf overlappende zones die bij de preoperatieve evaluatie werden vastgesteld zijn als volgt weergegeven. Rood: seizure onset zone, het gebied van de cortex dat de klinische aanvallen initieert. Geel: irritatieve zone, het gebied van de cortex dat interictale pieken genereert. Lichtgroen: symptomatogenic zone, het gebied van de cortex dat, indien geactiveerd, de eerste ictale symptomen veroorzaakt. Donkergroen: functional deficit zone, het gebied van de cortex dat in de interictale periode niet normaal functioneert. Weergegeven zijn het primaire netwerk (donkerblauw), het propagatienetwerk (blauw) en het “niet-betrokken netwerk” (lichtblauw). Recent werd hier de HFO-zone aan toegevoegd (oranje): het gebied van de cortex dat interictale HFOs genereert.

beschreven in een eerdere editie van dit blad (Van 't Klooster et al., 2022). De primaire onderzoeksvraag van de trial was of het sturen van epilepsiechirurgie op basis van HFOs in plaats van interictale pieken in het intraoperatieve electrocorticogram niet leidt tot een inferieure uitkomst (geen aanvalsvrijheid na epilepsiechirurgie). Hoewel de studie geen non-inferioriteit kon aantonen voor de HFO-onderzoeksarm, werd na statistische correctie duidelijk dat patiënten met een focus buiten de temporaalkwab mogelijk een verbeterde uitkomst kunnen hebben na epilepsiechirurgie gebaseerd op HFO-data (Zweiphenning et al, 2022a). Deze resultaten stellen de klinische waarde van HFOs als biomarker voor epilepsie ter discussie, maar bieden ook perspectief voor een complexere casuïstiek. Een blijvende uitdaging hierbij is om HFOs op een juiste manier te integreren in medische beslismomenten. Een goed voorbeeld hiervan is de conclusie van een andere studie uit dit proefschrift: met het onderscheiden en corrigeren voor de aanwezigheid van fysiologische HFOs verbetert de predictieve waarde van pathologische HFOs voor het voorspellen van het epileptogene weefsel (Zweiphenning et al, 2022b).

### Hoogfrequente netwerken

De gedachte dat de EZ deel uitmaakt van een epileptisch netwerk is niet nieuw. Cognitieve problemen bij patiënten met focale epilepsie suggereren dat (functionele) hersennetwerken aangedaan zijn, zelfs in afwezigheid van aanvallen. Om meer duidelijkheid te krijgen over de mate en soort netwerkverstoring werd een uitgebreide meta-analyse verricht. De resultaten hiervan lieten een verstoring zien van de normale hersennetwerkorganisatie waarbij er sprake was van een verminderde integratie en toegenomen segregatie. Dit lijkt erop te wijzen dat lange verbindingen die hersengebieden op afstand verbinden verdwijnen of afnemen in sterkte, terwijl ze op korte afstand toenemen. Naast een verklarend model voor de cognitieve en gedragsproblemen bij patiënten met focale epilepsie kan een nadere analyse van deze hersennetwerken mogelijk ook bijdragen aan het lokaliseren en beter afgrenzen van de epileptogene zone. Aangezien de EEG-registraties voor HFOs met een hoge *sample frequency* werden opgenomen, ontstond een unieke mogelijkheid om functionele netwerken te onderzoeken in een hoger frequentiedomein. Hierbij is de aanname dat iedere frequentieband unieke hersennetwerkeigenschappen bevat. In twee exploratieve studies werd aangetoond dat de vermeende EZ in de interictale fase minder functionele netwerkverbindingen heeft met omliggende hersenweefsel. Mogelijk is de EZ 'functioneel geïsoleerd' op het moment dat er geen epileptische aanvallen zijn. Interessant gegeven is dat deze veranderingen met name werden aangetoond in het frequentiedomein waarin ook pathologische HFOs kunnen voorkomen.

In hoeverre deze hoogfrequente netwerkinformatie meerwaarde kan hebben bij een beter begrip van HFOs en het lokaliseren van de epileptogene zone wordt momenteel nog onderzocht.

### HFOs en netwerken: een gezamenlijke toekomst?

In de discussie van dit proefschrift wordt uiteengezet hoe een netwerkperspectief kan leiden tot een beter begrip van focale epileptogene EEG-afwijkingen en uiteindelijk de klinische context van een patiënt. Hierbij worden fundamentele aannames die in dit proefschrift centraal staan kritisch tegen het licht gehouden, voor geïnteresseerden het nalezen waard (Zweiphenning, 2022c). Essentieel bij toekomstig onderzoek binnen dit vakgebied is schone, accurate data en studies met voldoende te includeren patiënten. Om hier een positieve bijdrage aan te leveren wordt in dit proefschrift tot slot een methode aangedragen om EEG-data op een gestructureerde wijze op te slaan volgens de *FAIR Data Principles*: vindbare, toegankelijke, interoperabele en herbruikbare gegevens voor onderzoek. Met als uiteindelijke doel: het faciliteren van delen van data en het aangaan van (nieuwe) samenwerkingsverbanden.

### Conclusie

De beschreven HFO- en netwerkstudies in het proefschrift van Willemieke Zweiphenning tonen zowel de uitdagingen als de toekomstige mogelijkheden voor implementatie bij het verbeteren van de uitkomst na epilepsiechirurgie. De praktische aanbevelingen uit dit proefschrift zullen daarnaast behulpzaam zijn bij de technische en statistische uitdagingen van deze veelbelovende EEG-signaalanalyse technieken in de klinische praktijk.

### Referenties

- Van 't Klooster M, Zweiphenning W, Zijlmans M (2022). De HFO-trial: resultaten van een Randomised Controlled Trial in epilepsiechirurgie. *Epilepsie, periodiek voor professionals*, 21(3), 11-12
- Zweiphenning W, Van 't Klooster M, van Klink N, Leijten FSS, et al. (2022a) Intraoperative electrocorticography using high-frequency oscillations or spikes to tailor epilepsy surgery in the Netherlands (the HFO trial): a randomised, single-blind, adaptive non-inferiority trial. *Lancet Neurology*; 21(11):982-93.
- Zweiphenning W, von Ellenrieder N, Dubeau F, Martineau L, et al. (2022b) Correcting for physiological ripples improves epileptic focus identification and outcome prediction. *Epilepsia*; 63(2):483-96.
- Zweiphenning W (2022c). High Frequency Oscillations and Functional Networks to Localize the Epileptogenic Tissue for Surgery. UMC Utrecht Brain Center, volume 395, pp. 1 - 313. <https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/422703>