

Door: Maryse van 't Klooster (m.a.vantklooster-2@umcutrecht.nl) en Sandra van der Salm (s.m.a.vandersalm@umcutrecht.nl), Functionele Neurochirurgie & Epilepsie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Weg van epilepsie

Maeike Zijlmans is per 1 april 2022 benoemd als hoogleraar 'Geavanceerde Neurofysiologie bij Epilepsiechirurgie' aan de Universiteit Utrecht. Ze werkt als neuroloog en onderzoeker bij Stichting Epilepsie Instellingen Nederland en het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Op 15 maart 2023 sprak zij haar oratie uit, getiteld 'Weg van epilepsie'.

Waarheen leidt de weg

Onder de klanken van dit lied loopt het cortège de aula van het academiegebouw te Utrecht binnen. In de eerste passage schetst de kersverse hoogleraar waarom ze koos voor neurologie en epilepsiechirurgie in het bijzonder. 'Waarheen leidt de weg' werd gedraaid tijdens de begrafenis van een patiënt. Er was een handvol mensen aanwezig en deze krappe opkomst raakte haar omdat het liet zien hoe epilepsie levens verstoort. Voorts schetst ze haar liefde voor de hersenen en hoe epilepsie en de diagnostiek rondom epilepsiechirurgie, zoals de elektrische stimulaties bij invasief EEG, haar de mogelijkheid geeft de hersenen en dus onszelf als mens beter te begrijpen.

Filosofie van epilepsie

Bij intra-operatieve elektro-cortico-grafie speelt een basale vraag: is het nodig om te kijken naar aanvallen om te weten hoe en waar aanvallen beginnen? Het klinkt logisch om te kijken naar het zichtbare aanvalsbegin, maar wellicht is het nog logischer om in het EEG tussen aanvallen door te zoeken naar aanwijzingen waar dit signaal neigt naar instabiliteit.

Wat is epilepsie nu echt? De hoogleraar maakt een filosofisch uitstapje met als voorbeeld een ei. Parmenides zei: niets verandert echt en alles is een illusie, een ei is niet meer dan een illusie. Heraclitus zei: alles beweegt, en alles wat we zien, bestaat. Plato zei: een ei bestaat, omdat wij een idee hebben van een ei. Dat idee zit voorgebakken in ons hoofd en als we dan vervolgens een ei zien, dan zeggen we 'ah, een ei'. En Aristoteles zei: een ei is een echte entiteit en een ei bestaat omdat een ei nu eenmaal bestaat. Socrates zou alle andere mensen vragen hoe het zit.

Als Socrates de mensen zou bevragen, dan vindt de ene persoon de MRI het meest belangrijk, de ander het EEG. Er zit een beetje extra hoop in het EEG, te weten hoogfrequente oscillaties (HFOs), waarvan Parmenides zou zeggen dat het slechts illusies zijn. De gedachte is dat HFOs het gevolg zijn van uit fase vurende groepjes van

hypersynchroon vurende neuronnen. Toen deze werden ontdekt, hoopten we dat ze de letterlijke representatie van epileptisch weefsel waren. De HFO-trial leerde ons dat we HFOs tijdens een operatie kunnen zien en wellicht ook gebruiken om een afwijking af te grenzen, maar dat er ook gezonde HFOs voorkomen, bijvoorbeeld mesiotemporale. HFOs lijken dus een teken van ziek weefsel, maar of we ze zien, hangt ook af van hoe en waar we meten. Het is zoals Heraclitus redeneerde: HFOs bestaan, omdat we ze zien.

Maeike Zijlmans gelooft dat we verder moeten kijken en dat epileptisch weefsel continu een net wat ander signaal afgeeft. Hiertoe wordt terug gegrepen naar drie kenmerken van HFOs en aanvallen: 1) ze treden plots op, 2) er is spreiding door de hersenen en 3) ze zijn gevoelig voor veranderingen in de omgeving en kunnen uitgelokt worden. Deze karakteristieken zijn een leidraad voor een optimale meting en analyse van het signaal vanuit de gedachte dat zo een soort epileptische handtekening te vinden moet zijn. Deze handtekening is een concept a la Plato: het bestaat, omdat er een idee is dat het bestaat. Belangrijke stappen hierin zijn met weinig ruis en hoge densiteit meten en met stimulaties signalen uitlokken.

Artificiële intelligentie, ofwel AI, kan ook toegepast worden op het EEG signaal, door een computermodel onderscheid te laten maken tussen signaal van ziek en gezond weefsel. Het bijzondere aan AI is dat het aan de ene kant leert als een mens, maar dat het ook ziet wat wij als mensen niet zien. Na trainen van een model, kan explainable AI uitleggen waarom het model het zieke weefsel van gezond weefsel onderscheidt. Zo laat recent onderzoek zien dat een werkend AI-model met hoge frequenties voorspelt dat weefsel epileptisch is en met lage frequenties voorspelt dat ander weefsel normaal is. Het menselijke oog kijkt naar dat wat afwijkt, AI ziet ook hoe het afwijkende zich in het gezonde netwerk manifesteert. Een andere stap is het hersenzenuwnetwerk zelf nabouwen met wiskundige modellen om vervolgens

de verstoring die epilepsie geeft precies te begrijpen. Hier komen we aan bij Aristoteles: er is een harde entiteit “epilepsie”. Maeike Zijlmans hoopt door met voldoende input en rekenkracht deze te kunnen herkennen als ware entiteit.

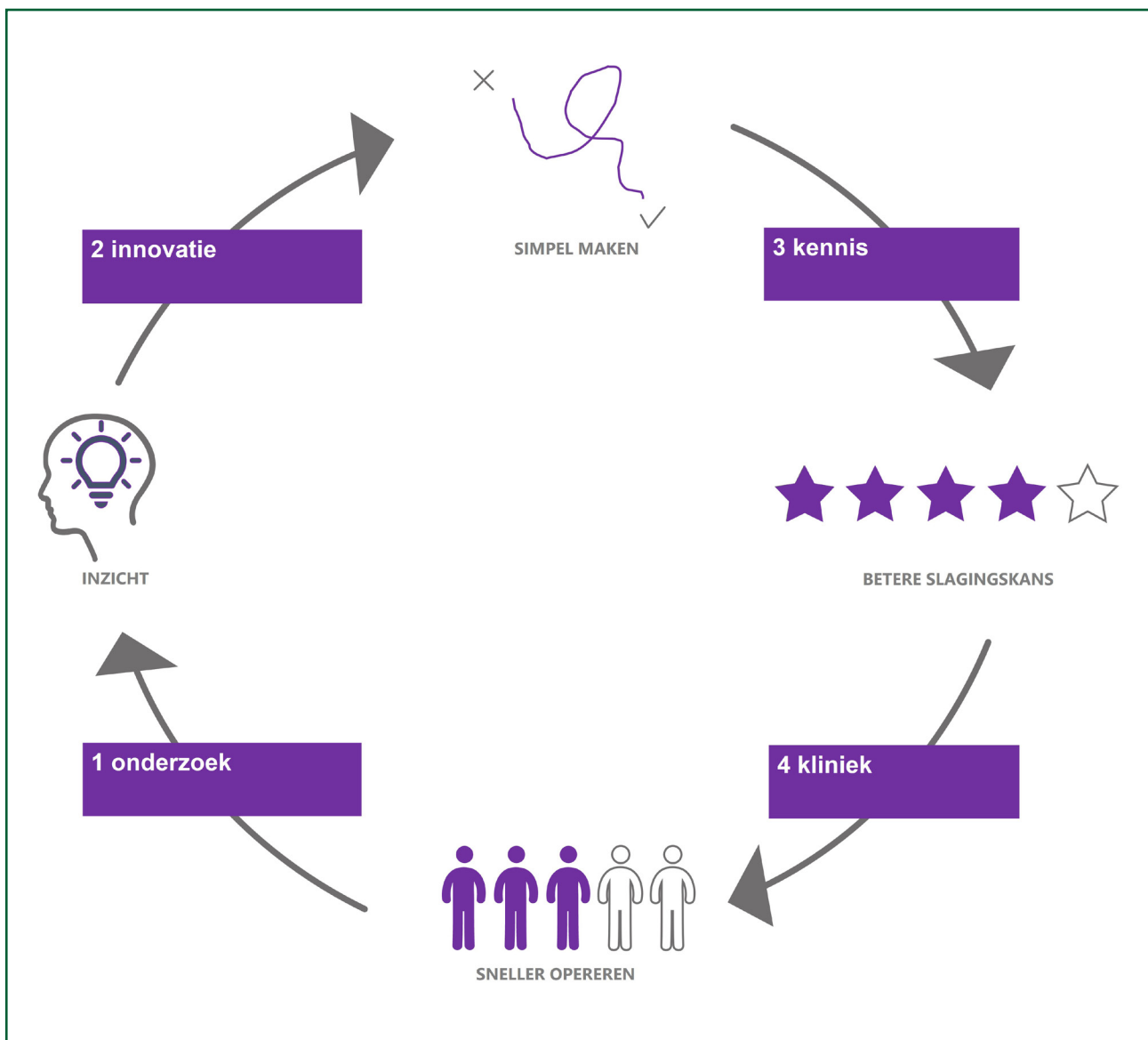
Nadat de bron van epilepsie van dichtbij kan worden waarnemen, is het van belang om ook uit te zoomen en de diagnostiek van buitenaf te verbeteren. Ook op dat terrein vinden technische ontwikkelingen plaats. Bijvoorbeeld draagbare magnetische sensoren, met minder ruis en meer meetpunten dan standaard EEG. Wellicht dan weer te combineren met prikkeling van de hersenen van buitenaf, met magnetische stimulaties.

Doorbreek de cirkel

Vooruitgang op het gebied van epilepsiechirurgie zit klem in een vicieuze cirkel (figuur 1). We hebben weinig en zeer diverse data. De ziekte en behandeling is complex

en diagnostiek varieert. We hebben niet de hulpmiddelen om data simpel weer te geven. De huidige succeskans is 60-80%. Een operatie wordt vaak als laatste redmiddel ingezet, als de ziekte juist al complex is. Daardoor blijft de hoeveelheid goed bruikbare data beperkt.

Maeike Zijlmans leerstoel ‘geavanceerde neurofysiologie bij epilepsie chirurgie’ gaat deze cirkel op vier punten aanpakken: 1) onderzoek om veel data uniform te meten en algoritmes te optimaliseren; 2) het ontwikkelen van een neurochirurgisch product om data weergave te versimpelen en klinisch te gebruiken; 3) verspreiding van kennis om toepassing te vergroten; en 4) meer operaties en dus meer data. Hiermee beoogt de leerstoel samen een positieve impuls te geven en de diagnostiek rondom epilepsiechirurgie te verbeteren om te zorgen dat focale epilepsie stopt met verstoren van levens.



Figuur 1. De vier positieve impulsen van de leerstoel ‘Geavanceerde Neurofysiologie bij Epilepsiechirurgie’.