

¹ Department of Electromagnetism and Matter Physics, University of Granada, Granada, Spanje.

² Department of Clinical Neurophysiology and MEG Center, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam.

³ Department of Neurosurgery, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam.

De Virtuele Neurochirurg: computermodellen om epilepsiechirurgie te optimaliseren

Computermodellen van dynamische hersenactiviteit kunnen nieuwe inzichten bieden bij neurologische aandoeningen, waaronder de verspreiding van aanvalsactiviteit bij epilepsie. Hier presenteren we ons onderzoek naar de klinische toepasbaarheid van computermodellen van aanvalsverspreiding in relatie met virtuele resecties¹. Met deze modellen willen we de uitkomst van epilepsiechirurgie voorspellen, en uiteindelijk verbeteren.

Als epilepsie onbehandelbaar is met medicatie, en er een focale oorsprong van de aanvallen te vinden is, kan epilepsiechirurgie soms ingezet worden als behandeling. De operatie bestaat uit het verwijderen van, of verbreken van verbindingen met, de hersengebieden die aanvallen genereren en/of verspreiden, de zogenaamde epileptogene zone (EZ). Voordat de operatie kan plaatsvinden zijn verschillende onderzoeken nodig om de mogelijke locatie van de EZ te identificeren en te bepalen of er een resectiestrategie kan worden bepaald waarbij de kans op neurologische of cognitieve problemen minimaal is. Dit omvat doorgaans elektro-encefalografie (EEG), al dan niet invasief, magnetische resonantie beeldvorming (MRI), magneto-encefalografie (MEG), positron emissie tomografie (PET) en single photon emissie computer tomografie (SPECT). Ondanks deze zorgvuldige en intensieve evaluatie hebben tien tot zelfs vijftig procent (afhankelijk van de aanwezigheid van een laesie en het type laesie en epilepsie) van de patiënten die een operatie hebben ondergaan nog steeds aanvallen. Om deze uitkomstpercentages te verbeteren, bestuderen we aan de hand van computermodellering de rol van hersennetwerken bij epilepsie en de chirurgische ingreep¹.

Hersennetwerken

De globale organisatie van de hersenen kan worden beschreven als een complex netwerk, waarbij de knooppunten hersengebieden vertegenwoordigen en verbindingen de connecties tussen die gebieden voorstellen. Deze verbindingen kunnen structureel zijn als ze staan voor

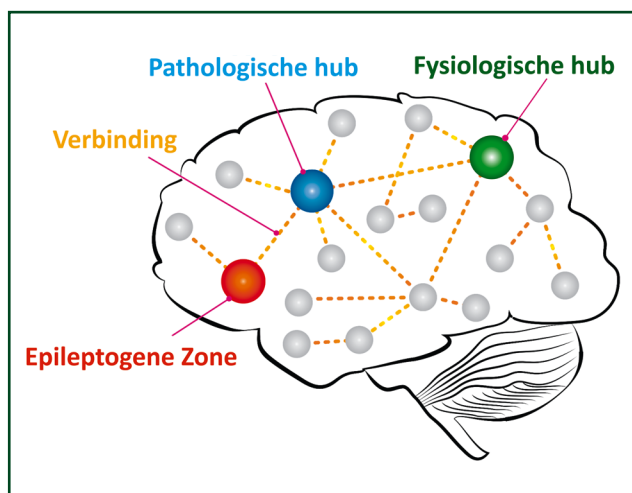
anatomische verbindingen, of functioneel als ze staan voor statistische afhankelijkheden tussen de tijdreeksen van hersenactiviteit (aangeduid als 'functionele connectiviteit').

Een manier om de functionele connectiviteit te bepalen, is door de analyse van MEG-signalen. MEG is een neurofysiologische techniek waarmee de door hersenactiviteit opgewekte magnetische velden gemeten worden. MEG is niet-invasief en kan de hersenactiviteit van de hersenen traceren met milliseconde-temporele resolutie en goede spatiale resolutie. De integratie van MEG in het pre-chirurgische protocol voor epilepsiechirurgie heeft geleid tot een verbeterde uitkomst: meer patiënten zijn aanvalsvrij, vooral die patiënten met een gecompliceerde etiologie (Ramp et al., 2019). In het bijzonder kan MEG helpen bij de identificatie van cortex met een onmisbare functie en helpen bij het lokaliseren van de irritatieve zone (een gebied dat epileptiforme activiteit genereert en doorgaans groter is dan de epileptogene zone), zodat een hypothese over de locatie van de EZ gegenereerd kan worden. Hoewel MEG een grotere gevoeligheid voor corticale bronnen heeft (Hillebrand & Barnes, 2002), is de gevoeligheid c.q. specificiteit voor diepe bronnen nog steeds 0,80 en 0,93, vergeleken met 0,84 en 0,91 voor oppervlakkige bronnen (Velmurugan et al., 2022).

MEG kan ook gebruikt worden om de hersennetwerken in kaart te brengen. Hiervoor wordt eerst de activiteit van de hersengebieden gereconstrueerd, de zogenaamde

¹ Dit onderzoek werd ondersteund door ZonMw en EpilepsieNL, project #95105006.

‘virtuele elektroden’, met behulp van bronreconstructie-technieken (Hillebrand et al., 2016). Vervolgens kunnen verschillende methoden worden gebruikt om de statistische afhankelijkheid tussen de tijdreeksen van de verschillende virtuele elektroden te kwantificeren, wat een schatting geeft van hun functionele interacties. De communicerende hersengebieden vormen functionele netwerken. De rol van de verschillende gebieden in deze netwerken kan worden bepaald. Zo blijken er bijvoorbeeld gebieden te zijn die een centrale of belangrijke rol in het netwerk hebben: deze zogenaamde hubs zijn sterk verbonden en/of routeren de interactie tussen andere gebieden. Als een hub op een ongewenste plek zit, of een te sterke rol speelt in het netwerk, spreken we van een pathologische hub (figuur 1).



Figuur 1. Schematische weergave van het concept van epileptogene netwerken. Een pathologische hub bevindt zich in de nabijheid van de epileptogene zone (EZ), en is er sterk mee verbonden. Epileptiforme activiteit kan zich vanuit de EZ verspreiden naar de pathologische hub, en van daaruit naar de rest van het hersennetwerk.

Pathologische hubs

Hersennetwerken van patiënten met epilepsie wijken af van die van gezonde mensen en laten abnormale of pathologische patronen van connectiviteit zien. Een veelvoorkomende bevinding bij epilepsie en andere neurologische aandoeningen is de associatie van de ziekte met pathologische hubs.

Bij epilepsie kunnen hubs de verspreiding van epileptische activiteit door de hersenen vergemakkelijken. In een recente studie met 22 patiënten die bij VUmc epilepsiechirurgie ondergingen, ontdekten we dat het verwijderen van een pathologische hub altijd leidde tot aanvalsvrijheid (Nissen et al., 2017). Voor de acht patiënten die niet aanvalsvrij waren, en voor zes van de veertien aanvalsvrije patiënten, werden er tijdens de resectie geen hubs verwijderd (gevoeligheid van 57%, specificiteit van 100%, nauwkeurigheid van 73%). Voor vijf van deze laatste patiënten bevond zich

echter een hub in de hersenkwab van de resectie of contralateraal daarvan, dat wil zeggen in gebieden die waarschijnlijk sterk verbonden waren met de geresecteerde gebieden. Dit ondersteunt het concept van een pathologische hub in, of in de buurt van, de EZ, die een actieve verbinding heeft met de EZ tijdens aanvallen. Een bevinding die ook door andere groepen is bevestigd (da Silva et al., 2003, Sinha et al. 2017). Verwijdering van de pathologische hub in plaats van het epileptogene weefsel, of zelfs het verbreken van de verbindingen met de hub, zou voldoende kunnen zijn om aanvalsvrijheid te bewerkstelligen (zie figuur 1).

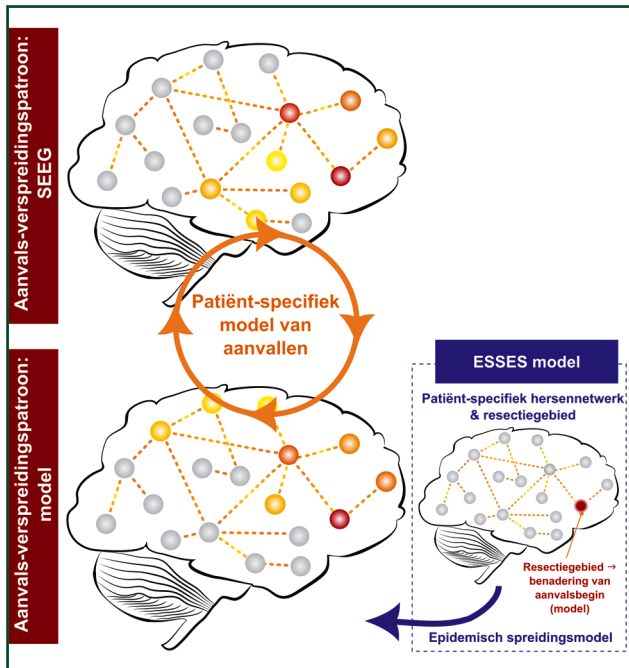
Epilepsie wordt dus steeds vaker gezien als een netwerkstoornis, wat impliceert dat het gedrag van het gehele (epileptogene) netwerk in overweging moet worden genomen om een adequate behandeling te bieden. Interessant is dat voor patiënten bij wie de EZ niet kan worden weggenomen vanwege bijvoorbeeld overlap met gebieden met onmisbare functie, het netwerkperspectief kan helpen bij het identificeren van alternatieve resectiestrategieën die ook leiden tot aanvalsvrijheid, zoals het verwijderen van een pathologische hub.

Computermodel voor epilepsiechirurgie

In de ideale situatie zou een neurochirurg het effect van verschillende resectiestrategieën willen testen voordat de daadwerkelijke operatie wordt uitgevoerd. Om te helpen bij de pre-operatieve planning en de voorspelling van het postoperatieve resultaat voor de individuele patiënt, hebben we daarom een computermodel ontwikkeld dat alle beschikbare gegevens die zijn verkregen tijdens de prechirurgische evaluatie van de patiënt, zoals MRI, EEG, MEG en PET, integreert. Dit is gecombineerd met een dynamisch computermodel om de verspreiding van aanvallen en het effect van resecties te simuleren (figuur 2). We hebben dit het ESSES-model genoemd: Epidemic Spreading Seizure and Epilepsy Surgery-model.

Computermodel van aanvalsverspreiding

ESSES maakt gebruik van een abstracte beschrijving van de aanvallen: aanvalsactiviteit wordt beschouwd als een abnormale toestand van een hersengebied, dat zich door het hele hersennetwerk kan verspreiden, vergelijkbaar met de verspreiding van een infectieziekte of een computervirus. Dit maakt een vereenvoudigde beschrijving mogelijk: het epidemisch spreidingsmodel bevat slechts één parameter die de verspreiding van aanvalsactiviteit regelt, en één parameter die de gemiddelde duur van de aanvalstoestand in elk gebied bepaalt. Het model heeft weinig onderliggende aannames en de parameters kunnen gemakkelijk worden aangepast aan elke patiënt. Het patiënt-specifieke hersennetwerk is afgeleid van het prechirurgische MEG-onderzoek en wordt gebruikt als de



Figuur 2. Schets van het ESSES-model. Een patroon van verspreiding van aanvalsactiviteit (bovenaan) wordt afgeleid uit stereotactische EEG (SEEG)-signalen, waarbij de volgorde waarin verschillende gebieden betrokken raken bij de aanval wordt aangegeven door de kleurcode (van rood naar geel). Dit wordt vergeleken met het gemodelleerde patroon van aanvalsverspreiding (onderaan). In het model is het nodig om aan te geven waar de aanvallen beginnen. In een retrospectieve studie, waarbij patiënten al geopereerd zijn, kan hiervoor het resectiegebied gebruikt worden.

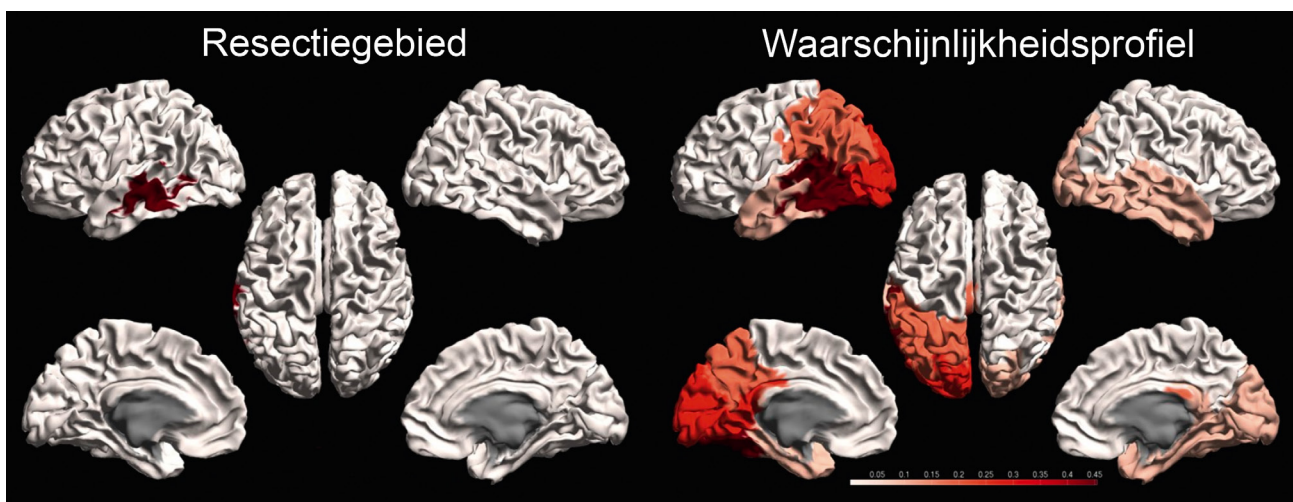
netwerkstructuur waarover aanvallen zich verspreiden. Op basis van de klinische hypothese wordt de oorsprong van de aanvallen in het model aangegeven, waarna met het epidemisch spreidingsmodel gesimuleerd wordt hoe aanvalsactiviteit zich vanuit dit gebied door de rest van het hersennetwerk verspreidt. Het patroon van aanvals-

verspreiding dat door het model wordt gegenereerd, werd vergeleken met de klinisch geregistreeerde SEEG-patronen van aanvalsverspreiding, zoals weergegeven in figuur 2. De parameters van het model konden vervolgens worden aangepast om de beste overeenkomst te verkrijgen tussen de gemodelleerde en de daadwerkelijk door SEEG-elektroden gedetecteerde klinische aanvallen.

Om de geldigheid van deze aanpak te testen, werden retrospectieve gegevens gebruikt van vijftien patiënten en de spreidingspatronen van aanvalsactiviteit gemodelleerd. Hierbij lieten we de aanvallen beginnen in de gebieden die tijdens de operatie waren geresecteerd, het zogenaamde resectiegebied. We hebben kunnen aantonen dat met dit eenvoudige model, zoals weergegeven in figuur 2, de belangrijkste aspecten van aanvalsverspreiding zijn te reproduceren, zoals die geregistreeerd waren in het invasieve EEG van deze patiënten (Millán et al., 2022; Millán et al., 2023a). Opmerkelijk genoeg vertoonden patiënten met een goede chirurgische uitkomst ook een betere overeenkomst tussen de gemodelleerde aanvallen en de klinisch geregistreeerde aanvallen (oppervlakte onder de curve (AUC) = 0,79). Vervolgens werden, om onze benadering beter af te stemmen op de klinische praktijk, waarbij de resectiegebieden natuurlijk niet van tevoren bekend zijn, waarschijnlijkheidsprofielen geconstrueerd die de waarschijnlijkheid weergeven dat aanvallen in een bepaald gebied beginnen (figuur 3). Deze profielen combineren de resultaten van alle pre-chirurgische metingen, waarbij meer lokaliserende modaliteiten zoals het invasieve EEG meer bijdragen aan de hypothese dan bijvoorbeeld PET.

Computermodel van chirurgische resecties

Als laatste onderdeel van ESSES wordt het effect van een geplande resectie gesimuleerd door middel van een virtu-



Figuur 3. Resectiegebied (links) en waarschijnlijkheidsprofiel voor het aanvalsbegin (rechts), waarin door middel van een kleurcodering de waarschijnlijkheid wordt weergegeven dat aanvallen in een bepaald gebied beginnen (donkere kleuren = hogere waarschijnlijkheid). Deze representatieve patiënt was aanvalsvrij na de operatie.

ele resectie, waarbij de hersengebieden die overeenkomen met een geplande resectie ‘verwijderd’ worden uit het gemodelleerde netwerk (Virtual Surgeon: <https://www.virtualsurgeon.net/>). Het effect van deze verwijdering op de verspreiding van gesimuleerde aanvalsactiviteit in het netwerk wordt vervolgens gekwantificeerd. Dit maakt het in silico testen van verschillende resectiestrategieën mogelijk, om zo de meest effectieve, maar minimale, resectie te vinden (dat wil zeggen een kleine resectie die aanvallen stopt of de verspreiding minimaliseert).

Het pre-chirurgische gebruik van ESSES werd gevalideerd in een blinde, onafhankelijke pseudo-prospectieve studie (N=34; Millán et al., 2023b). Voor elke patiënt werd op basis van gegevens uit de pre-chirurgische evaluatie het hersennetwerk en het waarschijnlijkheidsprofiel voor het aanvalsbegint geconstrueerd, en ESSES werd gebruikt om de optimale resectiestrategieën te vinden die leidden tot de grootste afname in verspreiding van aanvallen in het model. De geïdentificeerde ideale resecties waren kleiner voor patiënten met een goede aanvals-uitkomst dan voor patiënten die nog aanvallen hadden (AUC= 0,71), wat wijst op intrinsieke verschillen in de pre-chirurgische evaluatie, of in de organisatie van de hersennetwerken, tussen patiënten met een goede en slechte uitkomst. De ideale virtuele resecties leken ook meer op de werkelijk uitgevoerde resecties voor patiënten met een goede uitkomst (AUC= 0,69), wat suggereert dat ESSES kan helpen bij de chirurgische planning. Interessant is dat het simuleren van het effect van de werkelijke resectie in het model (dat wil zeggen, een virtuele resectie van de gebieden die behoorden tot het werkelijke resectiegebied) leidde tot een grotere afname in de verspreiding van aanvallen voor patiënten met een goede uitkomst (AUC=0,78). Over het algemeen kon ESSES in deze pseudo-prospectieve studie 75% van de gevallen met een slechte uitkomst en 81% van de gevallen met een goede uitkomst correct voorspellen.

Conclusies

Geïndividualiseerde computermodellen kunnen de chirurgische planning informeren door optimale resectiestrategieën voor te stellen en informatie te verstrekken over de waarschijnlijkheid van een goede uitkomst na een voorgestelde resectiestrategie. We hebben het gebruik van een dergelijk model gevalideerd in een volledig onafhankelijk cohort, zonder de noodzaak van invasieve EEG-opnames, en met behulp van een pseudo-prospectieve opzet die de pre-chirurgische omstandigheden nabootst.

Het model kan verder worden verbeterd door aanvullende beperkingen op te nemen in het model, zoals het uitsluiten van gebieden met belangrijke functies uit voorgestelde resectiestrategieën. Daarnaast moet de prestatie en de

bijdrage aan klinische besluitvorming worden gekwantificeerd in een prospectieve studie met meer patiënten die voor langere tijd gevolgd worden na de operatie, en moet onderzocht worden of de prestaties afhangen van het type epilepsie.

Referenties

- da Silva FL, Blanes W, Kalitzin SN, et al. (2003) Epilepsies as dynamical diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity. *Epilepsia*, 44, 72-83.
- Hillebrand A, Barnes GR (2002) A quantitative assessment of the sensitivity of whole-head MEG to activity in the adult human cortex. *Neuroimage*, 16(3 Pt 1), 638-50.
- Hillebrand A, Nissen IA, Ris-Hilgersom I, et al. (2016) Detecting epileptiform activity from deeper brain regions in spatially filtered MEG data. *Clinical Neurophysiology*, 127(8), 2766-2769.
- Millán AP, van Straaten ECW, Stam CJ, et al. (2022) Epidemic models characterize seizure propagation and the effects of epilepsy surgery in individualized brain networks based on MEG and invasive EEG recordings. *Scientific Reports*, 12(1), 4086.
- Millán AP, van Straaten ECW, Stam CJ, et al. (2023a) The role of epidemic spreading in seizure dynamics and epilepsy surgery. *Network Neuroscience*, 7(2), 811-843.
- Millán AP, van Straaten ECW, Stam CJ, et al. (2023b) Individualized epidemic spreading models predict epilepsy surgery outcomes: a pseudo-prospective study. *medRxiv*, doi:10.1101/2023.03.16.23287370.
- Nissen IA, Stam CJ, Reijneveld JC, et al. (2017) Identifying the epileptogenic zone in interictal resting-state MEG source-space networks. *Epilepsia*, 58(1), 137-148.
- Nissen IA, Stam CJ, van Straaten ECW, et al. (2018) Localization of the epileptogenic zone using interictal MEG and machine learning in a large cohort of drug-resistant epilepsy patients. *Frontiers in Neurology*, 9, 647.
- Nissen IA, Millán AP, Stam CJ, et al. (2021) Optimization of epilepsy surgery through virtual resections on individual structural brain networks. *Scientific Reports*, 11, 19025.
- Rampp S, Stefan H, Wu X, et al. (2019) Magnetoencephalography for epileptic focus localization in a series of 1000 cases. *Brain*, 142(10), 3059-3071.
- Sinha N, Dauwels J, Kaiser M, et al. (2017) Predicting neurosurgical outcomes in focal epilepsy patients using computational modelling. *Brain*, 140(2), 319-332.
- Velmurugan J, Badier JM, Pizzo F, et al. (2022) Virtual MEG sensors based on beamformer and independent component analysis can reconstruct epileptic activity as measured on simultaneous intracerebral recordings. *Neuroimage*, 264, 119681.