

Minimaal invasieve behandeling van epilepsie als alternatief voor operatie

Wat is de mogelijkheid voor behandeling van medicatie-resistente focale epilepsie als succesvolle operatie geen optie is? Het project AIM@EPILEPSY is gehonoreerd om technologie te ontwikkelen ter bevordering van succesvolle minimaal invasieve behandeling van patiënten die niet in aanmerking komen voor operatie. Er wordt door verschillende disciplines met ieder een eigen invalshoek gewerkt aan een zo groot mogelijke impact voor patiënten en hun omgeving.



Er is dringend behoefte aan een minimaal invasieve maar toch curatieve behandeling van patiënten met een medicatie-resistente epilepsie die niet in aanmerking komen voor operatie of voor wie een eerdere operatie niet succesvol was. AIM@EPILEPSY is een project¹ waarin alle inspanningen gericht zijn op verbetering van dergelijke nu reeds beschikbare behandelingen. Voor de betreffende patiënten zou dat een verbetering van de levenskwaliteit betekenen, wat uiteindelijk zal leiden tot een aanzienlijke besparing op maatschappelijke kosten.

AIM@EPILEPSY

In het kader van het Kennis- en Innovatie Convenant (KIC) 2020-2023 draagt NWO (Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek) bij aan het Nederlandse innovatiebeleid (<https://www.nwo.nl/en/impact-plan-approach>). AIM@EPILEPSY werd gehonoreerd in het kader van het thema 'sleuteltechnologieën voor minimaal-invasieve interventies'. Kernwaarde van KIC is dat wetenschap, bedrijven en maatschappelijke organisaties samenwerken met de focus op het bereiken van maatschappelijke en economische impact, de zogenaamde *Impact plan approach*. De impact, oftewel de invloed op langere termijn, zoals gedefinieerd in AIM@EPILEPSY, behelst:

- er komen meer patiënten in aanmerking voor een curatieve minimaal invasieve behandeling;
- met een beter resultaat van de behandeling en met minder complicaties;

- met als gevolg, betaalbare, hoogwaardige en toegankelijke zorg voor patiënten met medicatie-resistente epilepsie en verminderde druk op hun mantelzorgers.

De impact is het resultaat van een optimale planning en uitvoering van de minimaal invasieve behandeling, dankzij de ontwikkeling en toepassing van innovatieve analyses van de grote hoeveelheid gegevens die ter beschikking zijn van patiënten die een traject ingaan voor invasieve behandeling en de verbetering van de beeldvorming hiervan ten opzichte van de corticale anatomie van de patiënt.

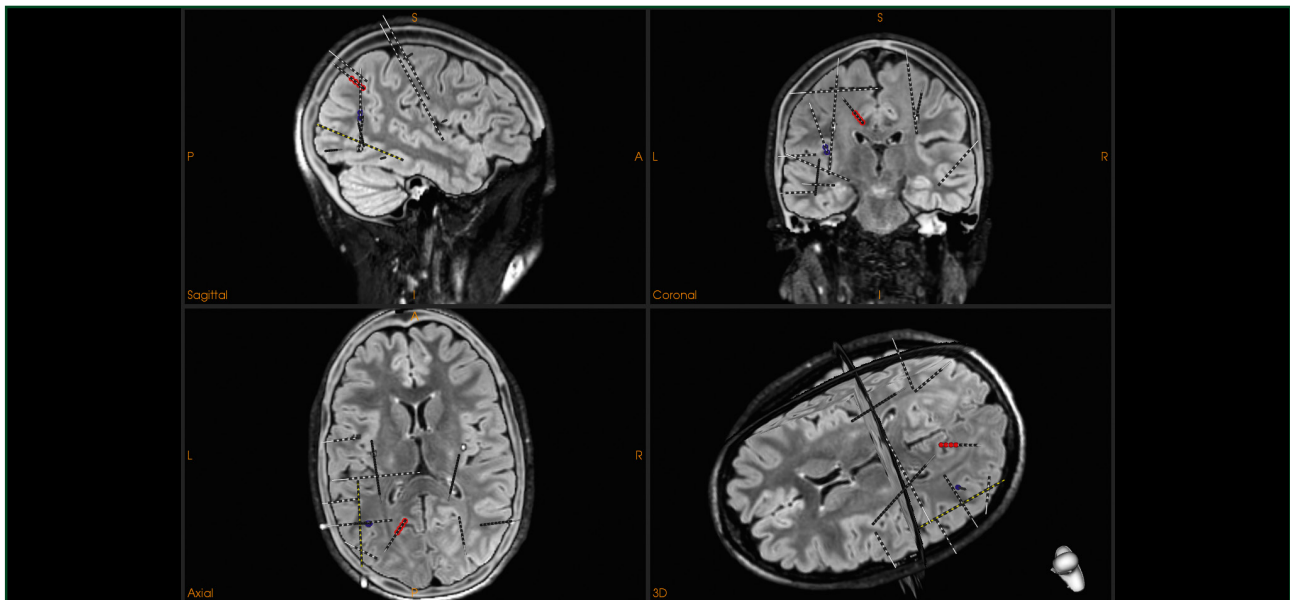
Wat is er beschikbaar?

Ook nu kunnen patiënten voor wie operatie geen optie is behandeld worden, met bijvoorbeeld thermo-coagulatie in combinatie met diepte-elektroden EEG-onderzoek (stereo-EEG of SEEG)². Er worden diepte-elektroden geplaatst in die gebieden waarvan op basis van anamnese en elektro-klinisch en beeldvormend onderzoek wordt aangenomen dat deze betrokken zijn bij de epilepsie van de patiënt. Nu gebeurt dat nog op basis van uiteenlopende bronnen die anatomische, metabole en elektrofysiologische informatie over de hersenen verschaffen. Er is inmiddels software beschikbaar die de informatie van de verschillende bronnen af kan beelden ten opzichte van de corticale anatomie van de patiënten (Ossenblok et al., 2021). Het blijft echter ingewikkeld om als behandelaar alle gegevens, inclusief klinische gegevens, in samenhang te beoordelen en op basis daarvan te bepalen welk gebied in de hersenen te behandelen.

Wat wordt er ontwikkeld?

Minimaal invasieve behandeling van epilepsie vereist een

* Consortium AIM@EPILEPSY: EpilepsieNL; Clinical Neuro-Science projects (projectmanagement); Maastricht Clinic; Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe; Maastricht Universiteit/CAPHRI; TU Delft/Computer Graphics and Visualisation; Universiteit Maastricht/Maastricht UMC+ (Klinische Neurofysiologie en Neuro-chirurgie); Universiteit Maastricht/Clinical Data Science (projectleider).



Figuur 1. Diepte elektroden (zwarte cilindres zijn de contactpunten) met weergave van het resultaat van de visuele beoordeling van het stereo-EEG: in rood, de seizure onset zone, en in blauw seizure spread. [Depth Electrode Navigator Software, Clinical Neuro-Science projects, Amsterdam.]

precieze afbakening van epileptogeen hersenweefsel ten opzichte van gezonde cortex. De afweging betreft het zo goed en minimaal mogelijk ‘aanpakken’ van hersenweefsel, zodat aanvalsvrijheid ontstaat zonder dat er onnodig functieverlies is, bijvoorbeeld van spraak of motoriek, als gevolg van beschadiging van gezond hersenweefsel. Daarom worden in AIM@EPILEPSY procedures ontwikkeld die met behulp van artificiële intelligentie (AI) artsen kunnen ondersteunen bij het bepalen welk gebied in de hersenen het meest kansrijk is om na behandeling tot aanvalsvrijheid te leiden. Bijvoorbeeld bij behandeling met niet-invasieve stereotactische radiotherapie (SRT), dat is gericht op precisiebestraling van kleine doelvolumes, die verantwoordelijk zijn voor de epilepsie van de patiënt (Bekers et al., 2018). Hiervoor is afbakening van het te behandelen gebied bijna nog belangrijker dan bij plaatsing van diepte-elektroden. Recent is er een onderzoek gestart (PRECISION³) naar de behandeling met SRT van volwassen patiënten met refractaire focale epilepsie, die niet in aanmerking komen voor resectieve chirurgie. Er is een nauwe samenwerking tussen PRECISION en AIM@EPILEPSY.

Het diepte-elektroden EEG is een diagnostische techniek om de bron van de epilepsie op te sporen en om deze te onderscheiden van functionele gebieden. Aanvullend hieraan kan een therapeutische procedure worden uitgevoerd door met behulp van radiofrequente thermocoagulatie (RFTC) een laesie te produceren in de epileptogene zone. Met de huidige behandeling met behulp van RFTC wordt de bron van de epilepsie benaderd volgens het principe ‘pak alle contactpunten waarvoor bij visuele beoordeling afwijkende activiteit werd gerigestreerd aan’. Het 4D (dimensionaal)-platform dat in AIM@EPILEPSY wordt ontwikkeld brengt hier verandering in. Er wordt een platform ontwikkeld dat interactief het diepte-elektroden EEG registreert, analyseert en het resultaat visualiseert ten opzichte van de corticale anatomie van de patiënt. Dit resultaat kan leidend zijn bij de uitgebreidheid van de coagulatie (het aantal leasies dat wordt aangebracht door RFTC) en zorgt voor een patient-specifieke behandeling. Bovendien zal netwerkanalyse worden uitgevoerd om pathologische interacties van hersenactiviteit te reconstrueren in relatie tot de bron van de epilepsie (Tousseyn et al., 2017), dit in

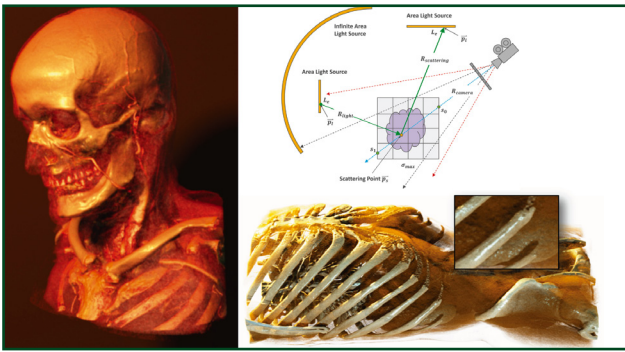
1 Het project AIM@EPILEPSY (AI-assisted 4D cortical assessment for Minimally invasive treatment of EPILEPSY) met projectnummer KICH1.ST03.21.016 maakt onderdeel uit van het onderzoeksprogramma KIC - MISSIE 2021 dat (mede) gefinancierd wordt door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).



2 Informatie over SEEG guided RFTC bij patiënten met refractaire epilepsie kunt u elders in dit nummer vinden (pagina 21-26).

3 Informatie over het PRECISION project kunt u elders in dit nummer vinden (pagina 18-21).

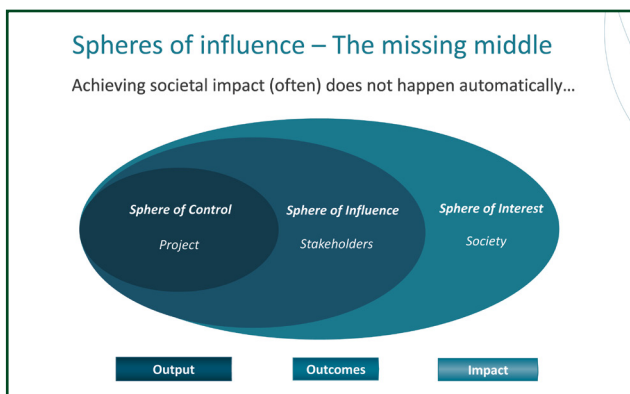
4 Informatie over de CONTACT-studie (Effecten van radiofrequente thermoCOagulatie op hersenNeTwerk ACTiviteit bij epilepsie patiënten) kunt u elders in dit nummer vinden (pagina 21-26).



Figuur 2. Het accuraat simuleren van interacties tussen licht en materie bij een volumetrische weergave (rendering) creëert een meer realistisch beeld, waarbij schaduwen en reflecties de perceptie van afstand en diepte verbeteren. [Uit (Kroes et al., 2013)]

samenwerking met de reeds lopende CONTACT-studie⁴, waarin factoren die van invloed zijn op de therapeutische werkzaamheid en neuro(psycho)logische uitkomsten van RFTC worden onderzocht. Dankzij het 4D-platform wordt meteen het effect van RFTC op het epileptische netwerk in beeld gebracht en kan de strategie voor RFTC hierop worden afgestemd.

Het is nu al mogelijk om diepte-elektroden te visualiseren ten opzichte van de corticale anatomie (Meesters et al., 2015). De bevindingen als resultaat van visuele beoordeling van het stereo-EEG kunnen kleur-gecodeerd weergegeven worden op de betreffende elektroden (figuur 1). Echter, het interactief registreren, analyseren en visualiseren van stereo-EEG ten opzichte van de corticale anatomie vereist een supersnelle en accurate processing van de functionele en anatomische data. Om dat te bereiken wordt in AIM@EPILEPSY een geheel nieuwe aanpak voor beeldvorming geïmplementeerd (Kroes et al., 2013). Door een veel snellere reconstructie (rendering) van het hoofd en het brein kunnen functionele data interactief worden gevisualiseerd. En, niet onbelangrijk bij diepte-elektroden onderzoek,



Figuur 3. De 'Impact Plan Benadering' bestaat uit een geïntegreerde strategie waarin productieve Interacties worden bevorderd door het gebruik van een Theory of Change en Impact Pathways (<https://www.nwo.nl/impact-plan-benadering>).

weergegeven worden in een 3D-context waarbij er een directer en holistischer beeld is van de functionele en epileptogene gebieden (figuur 2).

De uitdaging

De data zijn de uitdaging. Het trainen van algoritmen voor voorspelling van een epileptogeniciteit van hersenweefsel kan alleen maar door het analyseren van grote hoeveelheden van gegevens van reeds behandelde patiënten. Hiervoor moeten klinische, functionele en beeldvormende data bij elkaar gebracht worden in AI-modellen en gerelateerd worden aan het succes van de behandeling. Het uiteindelijke doel is om het resultaat toe te passen als ondersteuning van de behandelaar bij het opsporen van de bron van de epilepsie van de patiënt als basis voor behandeling.

Een forse uitdaging is ook het voorspellen en realiseren van maatschappelijke en economische impact. In de zogenaamde *Impact plan approach* van NWO worden drie verschillende domeinen onderscheiden (figuur 3). De project partners werken samen met de belanghebbenden (stakeholders) aan het realiseren van de resultaten, zoals hiervoor beschreven. De impact speelt zich af in de toekomst. Het is aan de bij het AIM@EPILEPSY betrokken professionals op het gebied van *Health Technology Assessment* om aan te tonen dat dankzij de ontwikkeling van het op AI-gebaseerde 4D-visualisatie platform betaalbare, hoogwaardige en toegankelijke zorg voor patiënten die niet in aanmerking komen voor operatie in het verschiet ligt.

Conclusie

De hier beschreven ontwikkelingen vormen de bouwstenen van het werk dat zal worden uitgevoerd om de technologie te ontwikkelen tot een punt waarop deze klaar is om klinisch gevalideerd te worden bij patiënten. Het betreft de ontwikkeling van modellen voor toepassing van AI voor afbakening van epileptogene hersenweefsel ten opzichte van eloquente cortex. De ontwikkeling van een 4D-visualisatie platform dat een interactieve patiënt-specifieke behandeling met behulp van RFTC mogelijk maakt. De kracht van AIM@EPILEPSY bij deze innovatieve ontwikkelingen en het realiseren van de impact hiervan schuilt in de samenwerking van verschillende - technisch/fysische, medische en sociaal wetenschappelijke – disciplines, met maatschappelijke organisaties en vertegenwoordigers van patiënten.

Er is dringend behoefte aan een curatieve behandeling voor patiënten die nu niet in aanmerking komen voor (her) operatie. AIM@EPILEPSY richt zich daarom op deze patiëntgroep. Het is echter evident dat alle patiënten met de behoefte aan behandeling van hun focale epilepsie baat zullen hebben bij interventie met behulp van het op AI-gebaseerde 4D-visualisatie platform.

Referenties

- Eekers DB, In 't Ven L, Roelofs E, et al. (2018) The EPTN consensus-based atlas for CT- and MR-based contouring in neuro-oncology. *Radiother Oncol.* 128(1):37-43. Doi: 10.1016/j.radonc.2017.12.013.
- Kroes T, Post FH, Botha CP. (2013) Correction: Exposure Render: An Interactive Photo-Realistic Volume Rendering Framework. *PLOS ONE* 8(4): 10.1371. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038586>
- Meesters S, Ossenblok P, Colon A, et al. (2015) Automated identification of intracranial depth electrodes in computed tomography data. In *Biomedical Imaging (ISBI), 2015 IEEE 12th International Symposium on*, pp 976-979.
- Ossenblok, P., Meesters, S., van Hoof, R. et al. (2021) Image Fusion to Guide Decision-Making Towards Minimally Invasive Epilepsy Treatment. In: Rojas, I., Castillo-Secilla, D., Herrera, L.J., Pomares, H. (eds) *Bioengineering and Biomedical Signal and Image Processing. BIOMESIP 2021. Lecture Notes in Computer Science()*, vol 12940. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-88163-4_19
- Tousseyn S, Krishnan B, Wang ZI. (2017) Connectivity in ictal single photon emission computed tomography perfusion: a cortico-cortical evoked potential study. 140(7):1872-1884. doi: 10.1093/brain/awx123.

Door*: Louis Wagner^{1,2} (wagnerl@kempenhaeghe.nl), Simon Tousseyn^{1,2,5}, Danny Hilkmann³, Ilse van Straaten^{1,4}, Olaf Schijns^{2,5}, Albert Colon^{1,2,6}.

- 1 Neurologie/Klinische neurofysiologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe, Heeze;
- 2 Neurochirurgie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Maastricht UMC+, Maastricht
- 3 Klinische neurofysiologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Maastricht UMC+, Maastricht
- 4 Neurologie/Klinische neurofysiologie, Amsterdam Universitair Medisch Centrum
- 5 School for Mental Health and Neuroscience (MHeNS), Universiteit Maastricht, Maastricht
- 6 Epileptologie, Centre Hospitalier Universitaire Martinique, Fort-de-France.

* Namens de Werkgroep Epilepsiechirurgie (AWEC¹), Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe/MUMC+, Heeze/Maastricht.

Gerichte behandeling van medicatie-resistente insulaire epilepsie

Insulaire epilepsie wordt vaak gezien als imitator van andere focale vormen van epilepsie zoals temporaalkwab-, pariëtaalkwab- of frontaalkwabepilepsie. Indien er een goede klinische hypothese bestaat, kan er gericht prechirurgische diagnostiek plaatsvinden, inclusief intracranieel onderzoek middels stereo-EEG. In deze bijdrage wordt een voorstel gedaan voor een beslisboom, als ondersteuning bij de keuze voor de meest aangewezen minimaal invasieve behandeling van een individuele patiënt met insulaire epilepsie.

In twee eerdere bijdragen over insulaire epilepsie werd, uitgaande van twee casussen, de klinische semiologie, passend bij insulaire epilepsie, beschreven en werd deze gerelateerd aan de anatomische gebieden van de insula

(Wagner & Colon, 2023). Vervolgens werd ingegaan op de prechirurgische diagnostiek en de chirurgische behandeling bij deze patiënten (Wagner et al., 2023). In deze bijdrage wordt dieper ingegaan op de verschillende prechirurgi-

- 1 Met dank aan de ACE Werkgroep Epilepsiechirurgie (AWEC): Gwendolyn de Bruyn, Albert Colon, Mieke Daamen, Jim Dings, Marc Hendriks, Lynn Hendriks, Danny Hilkmann, Christianne Hoerberigs, Paul Hofman, Carly Jansen, Lotte de Jong, Sylvia Klinkenberg, Vivianne van Kranen – Mastenbroek, Pieter Kubben, Jeske Nelissen, Walter Palm, Jochem van der Pol, Rob Rouhl, Kim Rijkers, Olaf Schijns, Ruby Soekhoe, Ilse van Straaten, Simon Tousseyn, Mariëlle Vlooswijk, Ietke Vos, Louis Wagner en Dorien Weckhuysen.