

# Nederlandse Samenvatting

## Co-registratie van EEG en functionele MRI een niet-invasieve techniek in de prechirurgische evaluatie van focale epilepsie

Epilepsie is een neurologische aandoening die wordt gekenmerkt door epileptische aanvallen, die het dagelijkse functioneren van de patiënt substantieel kunnen beïnvloeden. In Nederland hebben ongeveer 120.000 mensen epilepsie. Twintig tot dertig procent van de patiënten reageert onvoldoende op medicatie. Zij kunnen in aanmerking komen voor een operatie waarbij het hersengebied verwijderd wordt dat cruciaal is voor het veroorzaken van aanvallen, het epileptogene gebied. Om de precieze locatie van het epileptogene gebied te bepalen, ondergaat de patiënt voorafgaand aan deze operatie een breed scala aan onderzoeken, van electroencefalografie (EEG) en magnetic resonance imaging (MRI) tot aan invasieve EEG onderzoeken.

In dit proefschrift wordt de toegevoegde waarde onderzocht van een relatief nieuwe techniek, namelijk de co-registratie van EEG en functionele MRI (EEG-fMRI). EEG en fMRI zijn beiden technieken om hersenactiviteit te meten. Met EEG wordt elektrische neuronale activiteit met behulp van elektroden geplaatst op de schedel. Op dit moment is EEG de belangrijkste techniek voor de diagnose van epilepsie. EEG is in staat om epileptische activiteit (aanvallen of interictale epileptische ontladingen) met een goede temporele precisie te meten. De spatiële resolutie is echter relatief laag, omdat het EEG een weergave is van verschillende bronnen. fMRI heeft juist een zeer goede spatiële resolutie. Deze techniek meet hersenactiviteit gebaseerd op veranderingen in zuurstofconcentratie in het bloed, die het gevolg zijn van zuurstofopname na neuronale activatie. Co-registratie van EEG is nodig om te controleren of de waargenomen veranderingen in het fMRI signaal het gevolg zijn van epileptische ontladingen. Het EEG wordt dus alleen gebruikt om te bepalen op welke momenten er epileptische ontladingen plaats vindt tijdens het scannen. Deze momenten worden vervolgens gecorreleerd met de fMRI signalen. Het resultaat

is een correlatiepatroon dat aangeeft welke gebieden significant actief zijn tijdens epileptische ontladingen.

De technische problemen rondom het simultaan meten van EEG en fMRI zijn grotendeels opgelost; het is onder bepaalde condities en met speciale apparatuur veilig om EEG in een MRI scanner te meten. De analyse en interpretatie van de gegevens is echter niet eenvoudig. Het doel van dit proefschrift was dan ook om de analyse van EEG-fMRI data te optimaliseren en de resultaten te evalueren, zodat EEG-fMRI gebruikt kan worden als een niet-invasieve techniek in de prechirurgische evaluatie van patiënten die kandidaat zijn voor een operatie.

Hoofdstuk 2 en 3 van dit proefschrift richten zich op de analyse van de fMRI data. In hoofdstuk 2 zijn verschillende analytische strategieën met elkaar vergeleken. De resultaten laten zien dat de opbrengst van EEG-fMRI verhoogd wordt wanneer er in het model vooraf geen aannames gemaakt worden over de precieze onderliggende relatie tussen EEG en fMRI, de hemodynamische respons functie (HRF). Omdat de HRF verschillend kan zijn tussen patiënten en tussen hersengebieden, is een flexibel model beter dan een model waarin een vaste vorm voor de HRF wordt aangenomen.

In hoofdstuk 3 wordt aangetoond dat het belangrijk is om de fMRI signalen te corrigeren voor variaties in fysiologische functies. De veranderingen in fysiologische functies zijn te meten met een puls oximeter op een vinger van de proefpersoon. De verschillen in amplitude van dit signaal geven de veranderingen in de ratio van oxy- en deoxyhemoglobine weer als gevolg van ademhaling en hartslag. Deze veranderingen blijken een groot gedeelte van het fMRI signaal te verklaren, zowel bij gezonde proefpersonen als bij patiënten met epilepsie. Daarom is het belangrijk om te corrigeren voor de artefacten die gerelateerd zijn aan fysiologische functies. Deze bevinding is niet alleen van belang voor fMRI-onderzoek bij patiënten met epilepsie, maar ook voor fMRI-onderzoeken tijdens rusttoestand waarbij spontane hersenactiviteit gemeten wordt.

De sensitiviteit van de fMRI analyse is afhankelijk van de epileptische pieken die in het EEG gemarkeerd worden. De detectie van epileptische pieken wordt echter bemoeilijkt door de artefacten die in het EEG ontstaan door de schakelingen van de gradiënten en pulsaties van het hart. Beide typen artefacten kunnen met behulp van algoritmes achteraf gecorrigeerd worden. De meeste algoritmes maken een sjabloon van het artefact door middeling van diverse artefacten; vervolgens wordt dit sjabloon van de ruwe EEG-signalen afgetrokken. Hoofdstuk 4 bevat een voorstel voor uitbreiding van dit algoritme, zodat de correctie van het EEG verbeterd kan worden. De gradiënt-artefacten blijken niet zo stabiel te zijn tijdens lange registraties. Door de artefacten te clusteren en per cluster een sjabloon te maken, wordt de correctie beter. Verder werd aangetoond dat de pulsatie-artefacten van hartslag tot hartslag kunnen overlappen. Door hier rekening mee te houden wordt de correctie van het EEG beter.

In hoofdstuk 5 en 6 ligt de nadruk op de evaluatie van de EEG-fMRI resultaten.

Het correlatiepatroon bestaat bij de meeste patiënten uit meerdere geactiveerde gebieden. De hypothese is dat deze gebieden een interictaal netwerk vormen van gebieden die het begin van de epileptische ontladingen weergeven en gebieden die gerelateerd zijn aan spreiding van deze activiteit over de cortex. Om dit te valideren, zijn de uitkomsten van EEG-fMRI vergeleken met intracranieële registraties. Bij deze registraties worden diepte-elektroden in de hersenen of matjes met elektroden op de hersenschors geplaatst. Deze invasieve registraties worden gezien als de gouden standaard om het begin van de aanvallen te lokaliseren. In hoofdstuk 5 beschrijven we een methode om de invasieve data te analyseren, zodat een systematische vergelijking met EEG-fMRI mogelijk is. Deze methode is geëvalueerd voor vijf patiënten die in het kader van hun operatie geregistreerd zijn met diepte-elektroden. Vervolgens is deze methode in hoofdstuk 6 toegepast op data van zestien patiënten waarbij elektrodenmatjes geplaatst zijn. De sensitiviteit van EEG-fMRI bleek hoog: voor bijna iedere patiënt kwam tenminste één gebied overeen met het gebied waar volgens de invasieve EEG data de interictale epileptische ontladingen beginnen. Daarnaast zijn de EEG-fMRI resultaten ook vergeleken met de klinische meer relevante informatie, zoals de plek waar de aanvallen beginnen en het gebied dat succesvol verwijderd is tijdens de operatie. Het EEG-fMRI correlatiepatroon liet tenminste één geactiveerd gebied zien dat overeenstemming vertoont met de locatie van het begin van de aanvallen in 83 % van de data sets en het geopereerde gebied in 93 % van de data sets. In sommige patiënten was het mogelijk om een epileptisch netwerk te valideren dat zowel het begin als de spreiding van epileptische ontladingen weergeeft.

Een nadeel van EEG-fMRI is dat de analyse sterk afhankelijk is van het aantal epileptische pieken die in het EEG gedetecteerd worden. Het komt regelmatig voor dat er geen pieken optreden tijdens het scannen door de relatief korte tijdspanne van het onderzoek (ongeveer 45 minuten). Ook kan het voorkomen dat de pieken niet door het EEG gezien worden, omdat ze in diep gelegen hersengebieden gegeneerd worden. Wanneer er geen pieken in het EEG te zien zijn, kan de data niet geanalyseerd worden met de hiervoor beschreven modelmatige aanpak. Hoofdstuk 7 beschrijft een exploratieve studie naar het gebruik van een data-gestuurde aanpak die onafhankelijk is van het EEG, namelijk independent component analyse (ICA). Het lijkt erop dat het mogelijk is om met ICA het epileptische netwerk te vinden, óók als er geen pieken in het EEG gevonden worden. Dit biedt perspectief voor het gebruik van fMRI in de prechirurgische evaluatie zonder noodzakelijke co-registratie van het EEG.

Tot slot, met dit onderzoek hebben we laten zien dat de opbrengst van EEG-fMRI onderzoeken hoger wordt met de door ons voorgestelde methodologische verbeteringen. Verder hebben we ook aangetoond dat de resultaten van EEG-fMRI relevant zijn voor de prechirurgische evaluatie. Omdat EEG-fMRI niet veel informatie mist (in bijna alle gevallen vond EEG-fMRI het gebied waar de aanvallen beginnen),

lijkt de methode zeer geschikt om te bepalen waar invasieve elektroden geplaatst moeten worden. Ten opzichte van andere onderzoeken heeft EEG-fMRI vooral een toegevoegde waarde voor de prechirurgische evaluatie van patiënten bij wie diep in de hersenen gelegen bronnen of multifocale epilepsie verwacht wordt. Verder kan met EEG-fMRI het hele netwerk dat betrokken is bij interictale epileptiforme ontladingen in kaart gebracht worden, iets wat veel moeilijker is met EEG alleen.