

Magnetoencefalografie en epilepsie

Magnetoencephalography and epilepsy

Dr. E. Carrette¹, dr. K. Vonck², dr. P. Boon³

Samenvatting

Magnetoencefalografie (MEG) is een functioneel beeldvormend onderzoek van de hersenen. Het meet op een niet-invasieve, directe manier de magnetische velden die gegenereerd worden door de elektrische activiteit in de hersenen. MEG wordt steeds vaker vernoemd binnen de prechirurgische evaluatie van patiënten met refractaire epilepsie. Dankzij de specifieke eigenschappen van magnetische velden is het op basis van MEG-signalen mogelijk om op een uitermate nauwkeurige manier bronlokalisatie uit te voeren en op die manier de origine van interictale epileptiforme ontladingen te bepalen. MEG blijkt sensitiever te zijn dan scalp elektroencefalografie voor het oppikken van deze ontladingen. Onderzoek toont aan dat het toevoegen van een MEG-onderzoek aan de prechirurgische evaluatie van refractaire epilepsiepatiënten bijkomende en onmisbare informatie oplevert. Daarenboven laat MEG toe eloquente cortex op basis van magnetische geëvoceerde velden op niet-invasieve wijze in beeld te brengen.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2014;115:5-10)

Summary

Magnetoencefalografie (MEG) is a functional imaging technique to investigate the brain-activity. It non-invasively records magnetic fields that are generated by the electrical activity in the brain. MEG is increasingly included as a part of the presurgical evaluation of patients with refractory epilepsy. Thanks to the specific characteristics of magnetic fields, MEG source localisation allows to accurately map interictal epileptiform discharges (IED). MEG has a higher sensitivity compared to scalp EEG for the detection of IEDs. Research has demonstrated that adding MEG to the presurgical protocol significantly affects the decision making process in patients with refractory epilepsy. Moreover MEG is used to non-invasively map eloquent cortex based on magnetic evoked fields.

Inleiding

Epilepsie is een prevalentie (0,5-1%) neurologische aandoening gekarakteriseerd door het onverwacht en herhaald optreden van epileptische aanvallen. Deze aanvallen zijn het gevolg van een abnormale elektrische ontlading ter hoogte van de hersencortex.

De meeste epilepsiepatiënten worden succesvol behandeld met de beschikbare anti-epileptica (AE). Ondanks het steeds toenemende aantal AE, blijft toch ongeveer eenderde van de patiënten lijden aan oncontroleerbare aanvallen of onaanvaardbare bijwerkingen van de AE. Voor deze patiënten, met zogenoemde refractaire epilepsie,

is de kans om aanvalsvrij te worden via een medamenteuze behandeling kleiner dan 10%. Daarom is het belangrijk om na te gaan of deze patiënten in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie.

Voor patiënten met refractaire epilepsie is epilepsiechirurgie, het chirurgisch wegnemen van de epileptogene zone, vaak de enige kans op aanvalsvrijheid. De zogenoemde prechirurgische evaluatie heeft dan ook tot doel de epileptogene zone zo precies mogelijk te lokaliseren en de nabijheid van eloquente cortex na te gaan om op

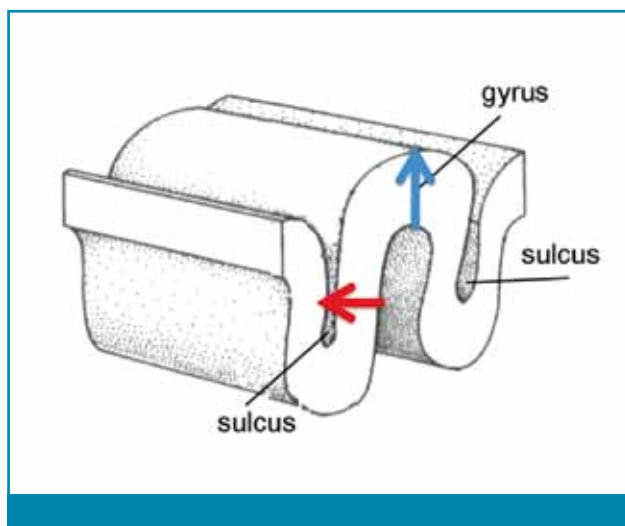
¹beleidsmedewerker dienst Neurologie/Referentiecentrum, Refractaire Epilepsie/Centrum voor Neurofysiologische Monitoring/Instituut voor Neurowetenschappen, ²neurologe en staflid dienst Neurologie, ³diensthoudend dienst Neurologie, Universitair Ziekenhuis, Gent, België.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. E. Carrette, Universitair Ziekenhuis Gent, 1K12A, De Pintelaan 185, 9000 Gent, België, tel: +32 (0)9 332 45 40, e-mailadres: Evelien.Carrette@Ugent.be.

Trefwoorden: epilepsie, epilepsie-chirurgie, magnetoencefalografie, prechirurgische evaluatie.

Keywords: epilepsy, epilepsy-surgery, magnetoencephalography, presurgical evaluation.

Ontvangen 13 mei 2013, geaccepteerd 23 september 2013.



Figuur 1. Radiaal en tangentieel georiënteerde bronnen. Illustratie van de verschillende oriëntaties van elektrische bronnen in de hersencortex. De blauwe pijl stelt een radiaal georiënteerde bron voor, veroorzaakt door een groep simultaan geactiveerde neuronen op de top van een gyrus. De rode pijl stelt een tangentieel georiënteerde bron voor, veroorzaakt door een groep simultaan geactiveerde neuronen in de wand van een sulcus.

die manier de meest geschikte kandidaten voor epilepsiechirurgie te identificeren. De evaluatie bestaat uit een reeks niet-invasieve neurofysiologische en beeldvormende onderzoeken. Sinds het einde van de jaren '90 van de vorige eeuw wordt magnetoencefalografie (MEG) wereldwijd steeds vaker aan het prechirurgisch evaluatie protocol toegevoegd.

De oorsprong van cerebrale magnetische velden

MEG is een niet-invasieve neurofysiologische techniek die in staat is de cerebrale magnetische velden te meten. Deze magnetische velden worden gegenereerd door de beweging van ionen ten gevolge van post-synaptische potentialen in de apicale dendrieten van de pyramidale neuronen in de hersencortex. Door de parallelle organisatie van de pyramidale neuronen in de cortex en de simultane activatie van duizenden naast elkaar gelegen neuronen, ontstaat een meetbare elektrische stroom die op zijn beurt een meetbaar magnetisch veld genereert. Afhankelijk van de plaats op de gevouwen cortex zijn de apicale dendrieten radiaal of tangentieel georiënteerd, respectievelijk gelegen op de toppen van de gyri of in de diepte van de sulci (zie *Figuur 1*). MEG is selectief gevoelig voor de tangentiële bronnen en ongevoelig voor de radiale. EEG daarentegen is gevoeliger voor de radiale bronnen waardoor beide technieken als complementair kunnen worden beschouwd.¹

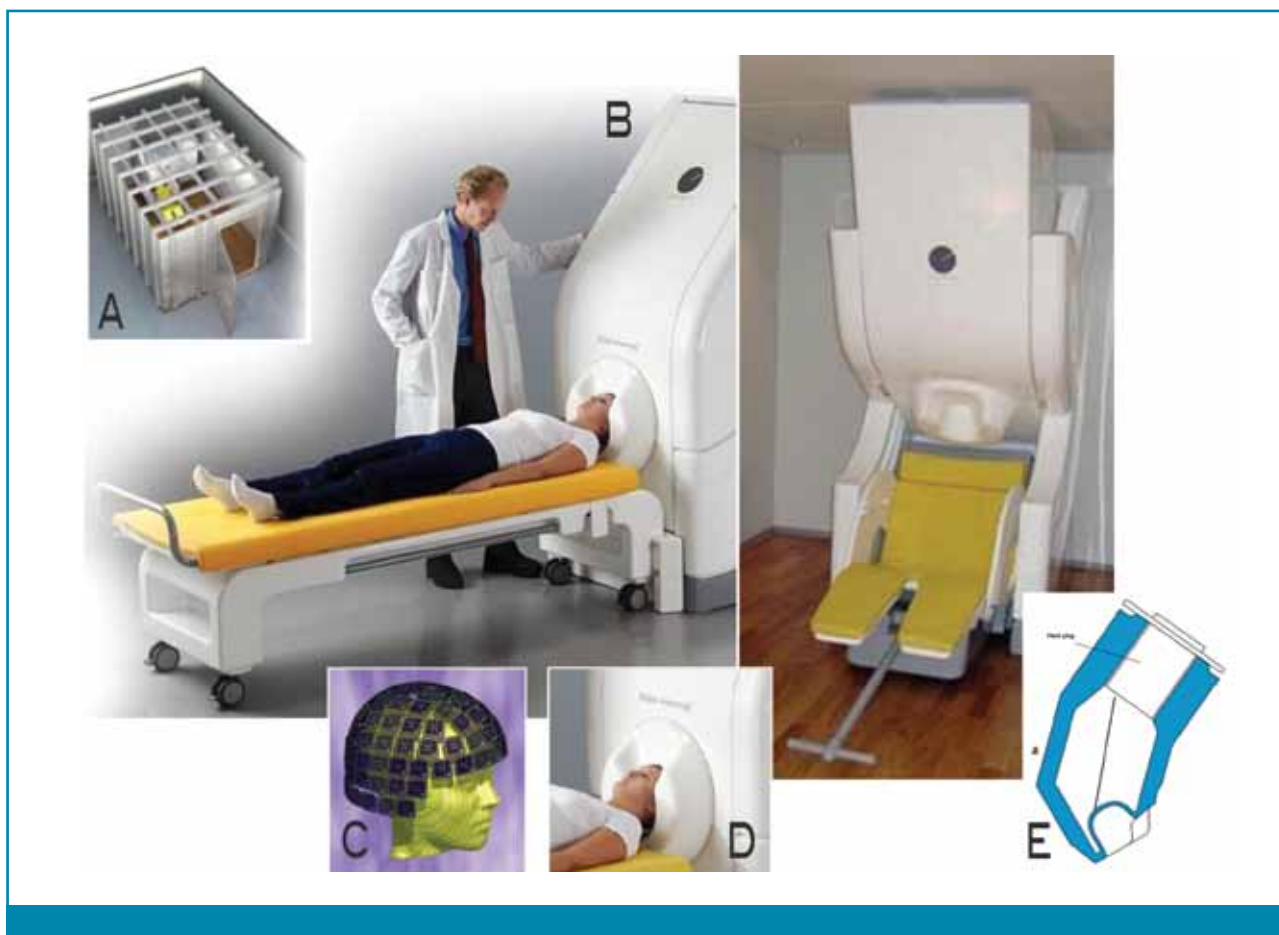
Magnetoencefalografie om cerebrale magnetische velden te meten

De cerebrale magnetische velden die MEG dient te detecteren, zijn erg klein (in de orde van femto- (10^{-15}) tot pico-tesla (10^{-12})).¹ De enige sensoren die gevoelig genoeg zijn om dergelijke kleine signalen te detecteren, zijn de 'superconducting quantum interference devices' (SQUID) en dit bij een temperatuur van -269°C (om hun supergeleidende eigenschappen te hebben).¹⁻³ Om deze temperatuur te kunnen garanderen, worden de SQUID's constant ondergedompeld in vloeibaar helium (He).¹ Daarom zitten de MEG-sensoren in een helm geïntegreerd met een reservoir met vloeibaar He (zie *Figuur 1*). In tegenstelling tot EEG-elektroden staan MEG-sensoren dus niet in direct contact met het hoofd van de patiënt.

Daarenboven zijn de magnetische velden die door de hersenen worden opgewekt, 10^{-} tot 10^6 -maal zwakker dan de magnetische velden die worden voortgebracht door bijvoorbeeld bewegingen van de ogen, de hartslag, magnetische interferentie vanuit de omgeving door elektrische kabels of zelfs door het magnetisch veld van de aarde.¹ Een eenvoudige en efficiënte methode om magnetische interferentie vanuit de omgeving te beperken, is om de registratie te laten doorgaan in een zogenoemd 'magnetic shielded room' (MSR) (zie *Figuur 2*). Dit is een kamer die afgeschermd is tegen magnetische velden en radiofrequenties en die bestaat uit verschillende lagen mu-metaal en aluminium. In de MSR kunnen de mechanische trillingen van het MEG-systeem of elektrische bronnen in de buurt van de hersenen (ogen, hart) nog steeds artefacten veroorzaken en de signaal-ruisverhouding beïnvloeden. Om hiervan de impact zo veel mogelijk te verminderen, kunnen verschillende SQUID-configuraties gebruikt worden (axiale of vlakke gradiometers) om ze ongevoelig te maken voor homogene magnetische velden. Dit zijn velden die geproduceerd zijn door elektrische bronnen die relatief ver verwijderd zijn van de sensoren.¹

Magnetoencefalografie bronlokalisatie

MEG is onlosmakelijk verbonden met bronlokalisatie. Bij MEG-bronlokalisatie worden de elektrische bronnen van de magnetische velden berekend en dan gelokaliseerd op een structurele magnetische resonantie (NMR) van de hersenen.¹ Om de bronnen te lokaliseren dient het zogenoemde 'inverse'-probleem opgelost te worden, namelijk welke onderliggende elektrische bron(nen) kan de geregistreerde signalen verklaren? Dit is per definitie een moeilijk probleem ('ill-posed problem'), aangezien



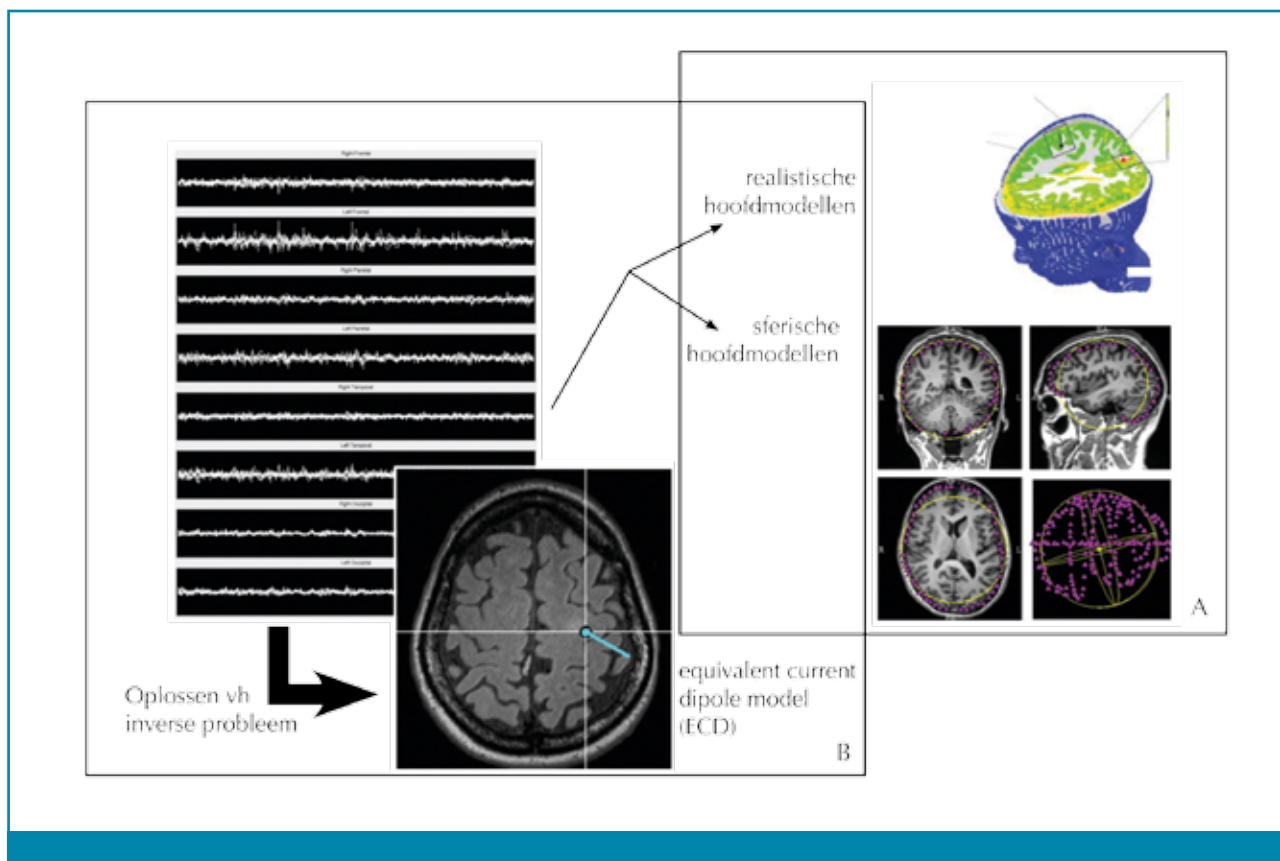
Figuur 2. Magnetoencefalografie hardware. Illustratie van de verschillende belangrijke onderdelen van de magnetoencefalografie (MEG)-hardware. Figuur 2A stelt de 'Magnetic Shielded Room' (MSR) voor waar de MEG-acquisitie steeds in dient te gebeuren om magnetische velden uit de omgeving zo veel mogelijk tegen te houden. Figuur 2B illustreert de posities waarin een patiënt zich kan bevinden tijdens het MEG-onderzoek. Figuur 2C toont hoe de verschillende sensoren in de helm (figuur 2D) gepositioneerd zijn. Ten slotte toont figuur 2E aan hoe de vloeibare helium in de helm de sensoren op de optimale temperatuur houdt. Deze figuren worden gebruikt met de toestemming van Elekta Neuromag®.

er geen unieke oplossing voor bestaat.⁴ Theoretisch kan een welbepaald geregistreerd magnetisch veld immers worden verklaard door verschillende bronnen of combinaties van verschillende elektrische bronnen in de hersenen.⁴

Om het inverse-probleem (zo goed mogelijk) op te lossen, dient eerst het voorwaartse probleem opgelost te worden. Dit komt neer op het voorspellen van het magnetische veld gegenereerd door een welbepaalde bron met vooraf bepaalde eigenschappen.⁴ Hiervoor is er nood aan hoofdmodel. Deze hoofdmodellen kunnen uitermate simplistisch zijn waarbij de hersenen als een bol, bestaande uit een homogeen midden, voorgesteld worden ('spherical head models'), maar ze kunnen ook realistischer zijn ('realistic head models') en de vorm en de fysische eigenschappen van de hersenen samen met de omgevende weefsels preciezer weergeven in

verschillende lagen (zie *Figuur 3A* op pagina 8).⁴ De modellen worden direct afgeleid van de structurele NMR van de hersenen van de patiënt. Een voordeel van MEG ten opzichte van EEG is dat de elektrische potentialen in vergelijking met magnetische velden veel gevoeliger zijn voor variaties in conductiviteit en anisotropie van de weefsels die ze doorkruisen (cerebrospinaal vocht, witte stof, grijze stof, hersenvliezen, schedel, onderhuids vet, huid, lucht) om de elektroden/sensoren te bereiken.^{1,4} Dit verklaart waarom het oplossen van het voorwaartse probleem minder complex is voor het MEG-signaal dan voor het EEG-signaal en waarom meestal eenvoudige sferische modellen worden gebruikt voor MEG-dipoolanalyse.¹

De uiteindelijke oplossing van het inverse-probleem bestaat eruit de elektrische bron of bronnen in te schatten die het best de geregistreerde MEG-gegevens verklaren.^{1,4}



Figuur 3. Bronlokalisatie. Illustratie van het principe bronlokalisatie en het oplossen van twee problemen. Kader A: het voorwaartse probleem: dit betreft het voorspellen welke magnetische activiteit zal optreden bij een bepaalde elektrische bron. Dit kan met behulp van een hoofdmodel. Het hoofdmodel kan erg complex zijn (i.e. meerlagige realistische hoofdmodellen) of eerder eenvoudig (i.e. eenlagig sferisch hoofdmodel). Kader B: het inverse probleem: dit betreft het schatten welke elektrische bron het best de geregistreerde magnetoencefalografie (MEG)-bevindingen verklaart. Dit gebeurt via modelling methodes zoals het equivalente current 'dipole-model'.

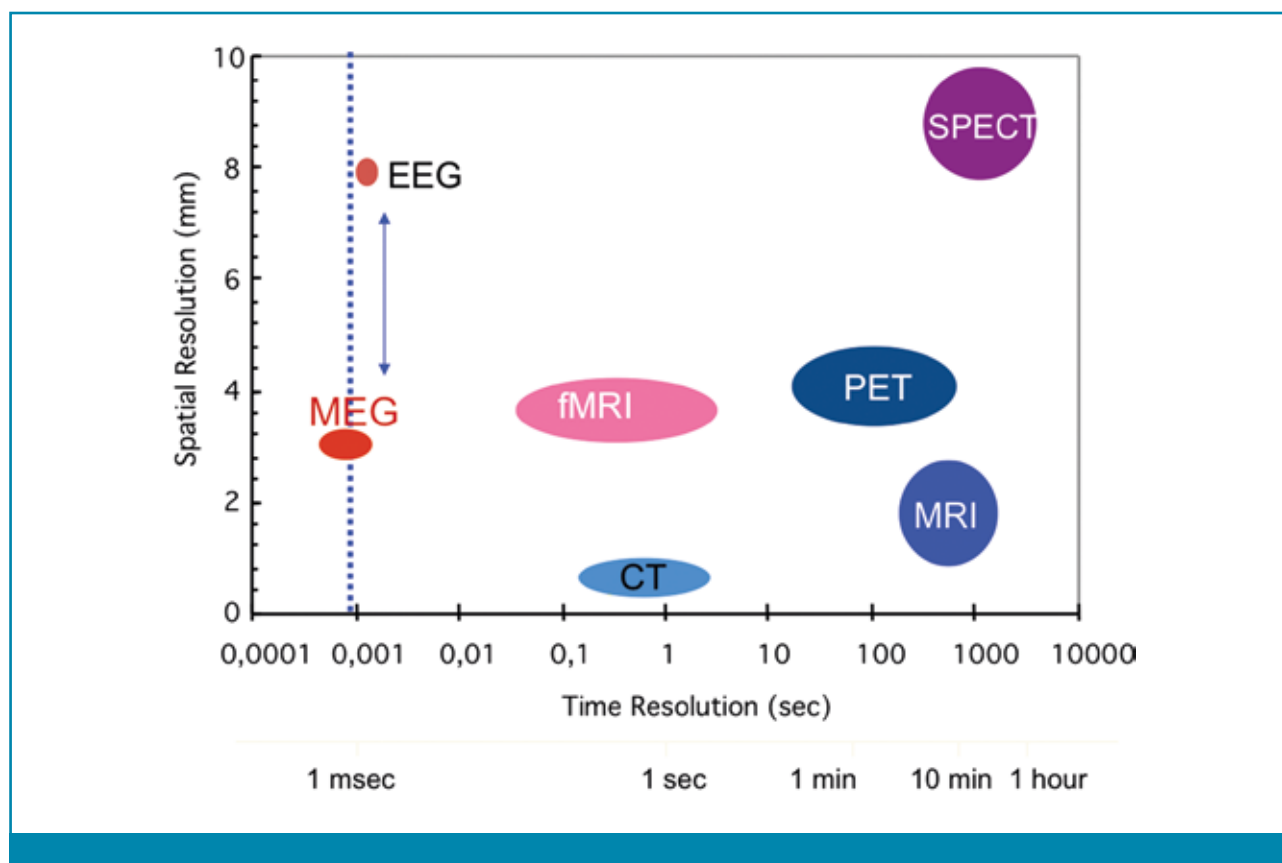
Daarbij kunnen verschillende modellen voor reconstructie van bronnen worden gebruikt. Al deze methoden berusten op een andere theoretische aanpak en elke aanpak heeft zijn voor- en nadelen.^{1,3} Een gedetailleerde beschrijving van deze methoden valt buiten het bestek van dit artikel. Voor MEG-dipoolanalyse binnen de prechirurgische evaluatie wordt meestal gebruik gemaakt van het 'equivalente current dipole'-model. Hierbij wordt de bron voorgesteld als een dipool met een locatie, oriëntatie en grootte (zie *Figuur 3, kader B*) en wordt deze dipool geprojecteerd op de patiënt zijn/haar gecalibreerde.⁵ MEG met dipoolanalyse wordt hierdoor ook wel eens 'magnetic source imaging' genoemd, waarbij functionele informatie met structurele informatie gecombineerd wordt met een optimale temporele en spatiale resolutie (zie *Figuur 4*).

Magnetoencefalografie en epilepsie

Sinds de eerste MEG-registraties door dr. David Cohen in 1968 op basis van een enkele sensor werd de MEG-

techniek sterk geoptimaliseerd. In de jaren '80 van de vorige eeuw hadden de beschikbare systemen een zevental kanalen en kon Barth voor het eerst interictale epileptiforme ontladingen opmeten bij een epilepsiepatiënt. Het is echter pas sinds het beschikbaar worden van zogenoemde 'whole head'-systemen met honderden MEG-sensoren eind jaren '90 van de vorige eeuw, dat MEG zijn (voorzichtige) intrede heeft gedaan in de prechirurgische evaluatie van patiënten met refractaire epilepsie.² Toch zijn op dit moment in Nederland en België samen nog minder dan vijf systemen geïnstalleerd.

In tegenstelling tot video EEG-monitoring zijn MEG-sessies eerder kortdurend (0,5 tot maximaal enkele uren), omdat de patiënt dient te blijven liggen met zijn/haar hoofd in de helm met sensoren. Dit maakt dat MEG meestal enkel de interictale status registreert en slechts zelden, en vaak bij wijze van toeval, de ictale activiteit registreert. Daarenboven kunnen de ictale bewegingsartefacten de succesvolle registratie en lokalisatie van aanvalsactiviteit in de weg staan.



Figuur 4. Temporele en spatiële resolutie. Illustratie van de verschillende modaliteiten die vaak een onderdeel vormen van de prechirurgische evaluatie met telkens hun temporele en spatiële resolutie. Hieruit wordt duidelijk dat magnetoencefalografie goed scoort op beide punten.

Studies die wilden nagaan of interictale epileptiforme ontladingen zowel met scalp EEG als met MEG opgepikt kunnen worden, registreerden beide modaliteiten simultaan en stelden vast dat MEG in staat is interictale epileptiforme ontladingen te detecteren die door scalp EEG niet worden opgepikt en vice-versa.⁶⁻⁸ Dit toont duidelijk aan dat MEG voor sommige patiënten binnen de prechirurgische-evaluatie erg belangrijk kan zijn in het verder bepalen van de prechirurgische strategie en het al dan niet in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie. Het bleek vooral het geval te zijn voor patiënten met neocorticale epilepsie en meer specifiek voor foci in de longitudinale frontale sulcus, de intraparietale sulcus en de randen van de Sylvische fissuur.^{9,10} Deze resultaten geven duidelijk aan dat scalp EEG en MEG als complementaire modaliteiten gezien dienen te worden aangezien ze verschillende componenten van eenzelfde veld registreren; EEG voornamelijk de radiale en MEG voornamelijk de tangentiële bronnen.

Gezien deze complementariteit is verkennend onderzoek uitgevoerd door Colon en collega's naar de rol van MEG bij het stellen van de diagnose van epilepsie. Zij hebben

aangetoond dat een MEG-onderzoek een gelijkaardige diagnostische waarde had als een EEG na slaapdeprivatie (63%), maar dat MEG met minder problemen voor de patiënt en het ziekenhuis gepaard gaat.¹¹

Studies bij patiënten geïmplanteerd met subdurale grid elektroden hebben op een elegante manier de sensitiviteit van scalp-EEG en MEG kunnen evalueren. Studies die subdurale EEG-registraties met scalp EEG hebben vergeleken, toonden dat meer als 10cm² van de cortex synchroon geactiveerd dient te worden om een piekgolf via scalp-EEG op te kunnen pikken.^{3,12} Studies die subdurale EEG-registraties combineerden met MEG toonden dat niet meer dan 6cm² van de temporale cortex geactiveerd dient te worden en slechts 3 tot 4 cm² van de laterale frontale neocortex om interictale ontladingen met MEG op te pikken.¹³⁻¹⁵ Deze studies lijken er dan ook op te wijzen dat MEG sensitiever is dan EEG. Toch zou een directe vergelijking van de drie modaliteiten, MEG, scalp-EEG en subdural-EEG, hier het meest informatie over geven. Als de drie modaliteiten gelijktijdig geregistreerd worden, dan kan geëvalueerd worden vanaf wanneer de activiteit, die opgemeten wordt met

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Voor patiënten met refractaire epilepsie dient nagegaan te worden via een prechirurgische evaluatie of ze in aanmerking komen voor epilepsie-chirurgie.
2. Magnetoencefalografie is een niet-invasieve techniek die toelaat de (tangentiële) hersenactiviteit te meten en aan de hand van magnetoencefalografie bronlokalisatie de oorsprong van de gemeten activiteit te lokaliseren.
3. Magnetoencefalografie en scalp elektroencefalografie zijn duidelijk complementair (respectievelijk tangentiële en radiale bronnen) en de combinatie van beide modaliteiten geeft het beste totaalbeeld van de hersenactiviteit.
4. Magnetoencefalografie kan voornamelijk voor patiënten met neocorticale epilepsie een meerwaarde bieden tijdens de prechirurgische evaluatie.
5. Magnetische geëvoceerde velden laten toe om de normale hersenfuncties preoperatief precies in beeld te brengen.

de gouden standaard (namelijk de subdurale grid elektrode die rechtstreeks meet op de hersencortex), ook opgepikt wordt door de scalp EEG-elektroden en/of de MEG-sensoren.

Verschillende studies hebben ten slotte proberen na te gaan wat de toegevoegde waarde van MEG in de prechirurgische evaluatie is en daaruit blijkt dat voor ongeveer 1/5 van alle patiënten die prechirurgisch worden uitgewerkt, het MEG-resultaat een invloed heeft op het management van de patiënt.¹⁶⁻¹⁸ Dit is voornamelijk het geval voor patiënten met neocorticale epilepsie en patiënten bij wie de conventionele prechirurgische evaluatie niet resulteert in een duidelijke lokalisatie. Het toevoegen van MEG aan de prechirurgische evaluatie geeft aanleiding tot:

- 1) een toename van het aantal geschikte patiënten voor epilepsiechirurgie;
- 2) een verbetering van de accuraatheid van de planning van de te implanteren elektroden van de invasieve video EEG-monitoringsessies die erop volgden;
- 3) een verbetering van het inschatten van de postoperatieve functionele deficiëten (zoals in onderstaande paragraaf aangegeven zal worden).¹⁶

Magnetoencefalografie en functionele mapping

Naast de bronlokalisatie van epileptische piekgolven

om de epileptische focus aan het licht te brengen, kan MEG ook een belangrijke rol spelen in de mapping van eloquente cortex. Geëvoceerde magnetische velden op basis van taal-, motorische-, somato-sensorische-, visuele-, of auditieve stimuli, kunnen via dipoolanalyse de precieze lokalisatie van functionele cortex in beeld brengen. Wanneer MEG in dit kader vergeleken wordt met functionele MRI (fMRI) is het duidelijk voordeel van MEG dat er op die manier directe neuronale activiteit wordt gemeten, daar waar er met fMRI gewerkt wordt met de afgeleide BOLD-respons om de hersenfunctie in kaart te brengen.¹⁹

Conclusie

Gebaseerd op de beschikbare literatuur kan er voldoende evidentie gevonden worden om het gebruik van MEG in de prechirurgische evaluatie te verantwoorden en aan te moedigen. Vooral voor patiënten met neocorticale epilepsie en bij wie de conventionele onderzoeken er niet in slagen de epileptische focus te lokaliseren, lijkt de implementatie van MEG in de batterij van prechirurgische onderzoeken noodzakelijk. Dankzij de beschikbaarheid van MEG in het protocol kan een groter aantal patiënten verder doorstromen in de prechirurgische evaluatie en daarbij dus ook naar epilepsiechirurgie, wat voor patiënten met refractaire epilepsie vaak de enige kans op aanvalsvrijheid betekent.

In verband met de lengte van het artikel is de referentielijst alleen opgenomen in de websiteversie van het artikel (zie www.aries.nl/search/articles)

Referenties

1. Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, et al. Magnetoencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of Modern Physics*. [review]. 1993;65(2):414-95.
2. Barkley GL, Baumgartner C. MEG and EEG in epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2003;20(3):163-78.
3. Knowlton RC, Shih J. Magnetoencephalography in epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 4:61-71.
4. Baillet S, Mosher JC, Leahy RM. Electromagnetic Brain Mapping. *IEEE Signal Processing Magazine*. 2001 November 2001:14-30.
5. Grynszpan F, Geselowitz DB. Model studies of the magnetocardiogram. *Biophys J*. 1973 Sep;13(9):911-25.
6. Iwasaki M, Pestana E, Burgess RC, et al. Detection of epileptiform activity by human interpreters: blinded comparison between electroencephalography and magnetoencephalography. *Epilepsia*. 2005 Jan;46(1):59-68.
7. Oishi M, Kameyama S, Masuda H, et al. Single and multiple clusters of magnetoencephalographic dipoles in neocortical epilepsy: significance in characterizing the epileptogenic zone. *Epilepsia*. 2006 Feb;47(2):355-64.
8. Knowlton RC, Elgavish R, Howell J, et al. Magnetic source imaging versus intracranial electroencephalogram in epilepsy surgery: a prospective study. *Ann Neurol*. 2006 May;59(5):835-42.
9. Knake S, Halgren E, Shiraishi H, et al. The value of multichannel MEG and EEG in the presurgical evaluation of 70 epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2006 Apr;69(1):80-6.
10. Knowlton RC. Can magnetoencephalography aid epilepsy surgery? *Epilepsy Curr*. 2008 Jan-Feb;8(1):1-5.
11. Colon AJ, Ossenblok P, Nieuwenhuis L, et al. Use of routine MEG in the primary diagnostic process of epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2009 Oct;26(5):326-32.
12. Cooper R, Winter AL, Crow HJ, et al. Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1965 Feb;18:217-28.
13. Oishi M, Otsubo H, Kameyama S, et al. Epileptic spikes: magnetoencephalography versus simultaneous electrocorticography. *Epilepsia*. 2002 Nov;43(11):1390-5.
14. Shigeto H, Morioka T, Hisada K, et al. Feasibility and limitations of magnetoencephalographic detection of epileptic discharges: simultaneous recording of magnetic fields and electrocorticography. *Neurol Res*. 2002 Sep;24(6):531-6.
15. Agirre-Arrizubieta Z, Huiskamp GJ, Ferrier CH, et al. Interictal magnetoencephalography and the irritative zone in the electrocorticogram. *Brain*. 2009 Nov;132(Pt 11):3060-71.
16. De Tiege X, Carrette E, Legros B, et al. Clinical added value of magnetic source imaging in the presurgical evaluation of refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Apr;83(4):417-23.
17. Sutherling WW, Mamelak AN, Thyerlei D, et al. Influence of magnetic source imaging for planning intracranial EEG in epilepsy. *Neurology*. 2008 Sep 23;71(13):990-6.
18. Knowlton RC, Razdan SN, Limdi N, et al. Effect of epilepsy magnetic source imaging on intracranial electrode placement. *Ann Neurol*. 2009 Jun;65(6):716-23.
19. Hansen PC, Kringelbach ML, Salmelin R. MEG: An introduction to Methods. Oxford: Oxford University Press; 2010.