

Klinische toepassingen van magneto-encefalografie, in het bijzonder bij epilepsiechirurgie

T R E F W O O R D E N

MEG; EPILEPSIE; EPILEPSIECHIRURGIE; PRECHIRURGISCHE EPILEPSIE-EVALUATIE; EEG; EPILEPTIFORME ACTIVITEIT.

door H.E. Ronner

Samenvatting

Magneto-encefalografie is een niet-invasieve onderzoekstechniek die gebaseerd is op het meten van het magnetische veld in plaats van het elektrische veld van de hersenen. Vergeleken met elektro-encefalografie wordt het magneto-encefalografiesignaal veel minder gestoord door de schedel, zodat een duidelijker beeld van de onderliggende hersenactiviteit wordt verkregen. Deze meerwaarde van magneto-encefalografie begint duidelijk te worden in de eerste klinische toepassingen. De belangrijkste klinische toepassingen op dit moment zijn: 1) het lokaliseren van de epileptogene zone bij patiënten bij wie epilepsiechirurgie wordt overwogen, en 2) het in kaart brengen van de functionele hersengebieden onder andere in het kader van tumorchirurgie. (*Tijdschr Neurol Neurochir 2004;105(5):206-213*)

Inleiding

Magneto-encefalografie (MEG) is een relatief nieuwe onderzoekstechniek die gebaseerd is op het meten van het magnetische veld van de hersenen. Deze methode berust op het gegeven dat activiteit van neuronen niet alleen gepaard gaat met een elektrisch veld, maar ook met een magnetisch veld. De sterkte van het magnetische veld wordt uitgedrukt in 'Tesla'. Het magnetische veld van de hersenen is vele malen zwakker dan het magnetische veld van de aarde en wordt vaak uitgedrukt in 'femtoTesla'

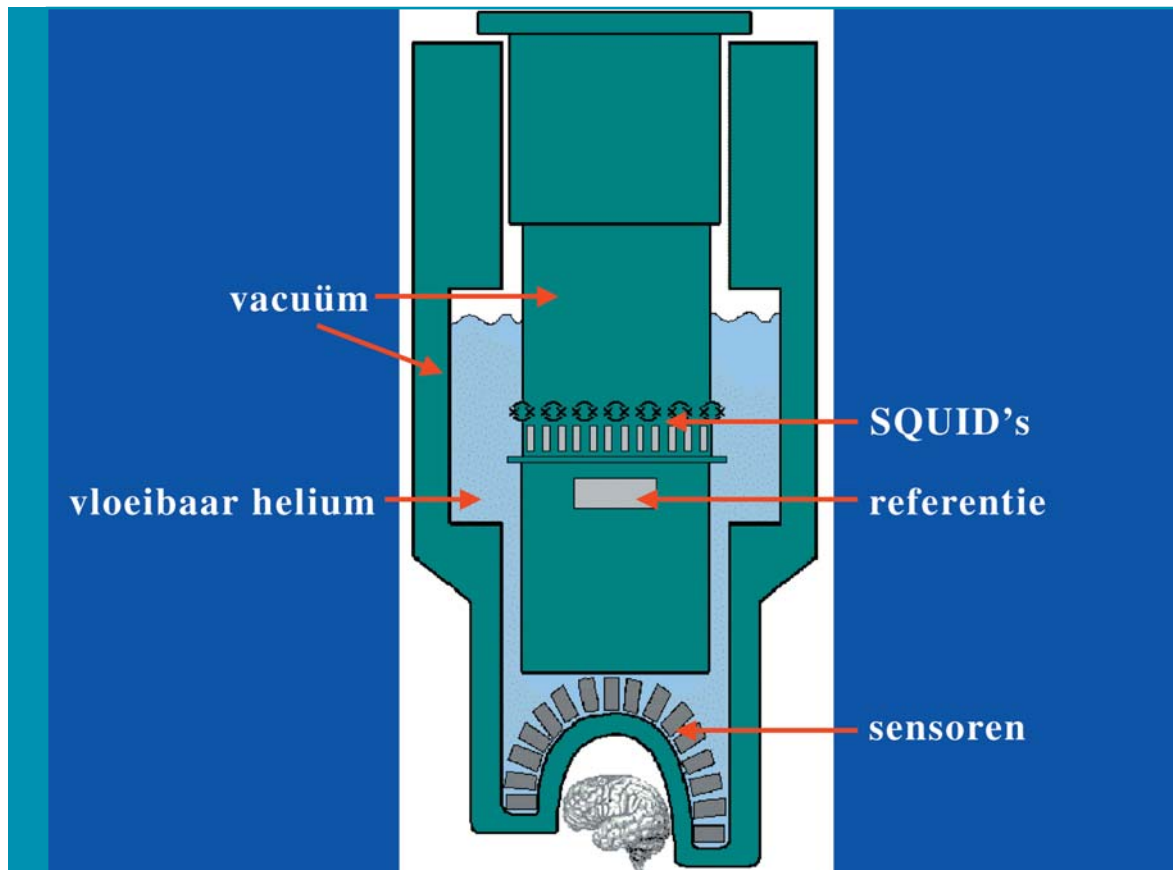
(1 femtoTesla = $1,0 \times 10^{-15}$ Tesla). Complexe fysische technieken, zoals het gebruik van een 'superconducting quantum interference device' (SQUID), zijn nodig om het magnetische veld van de hersenen te meten.

Daar staat tegenover dat het magnetische veld, in tegenstelling tot het elektrische veld, nauwelijks beïnvloed wordt door de schedel en de hoofdhuid. MEG geeft daarom een duidelijker beeld van de werkelijke activiteit van de hersenen. De mogelijkheid om een beeld van continue hersenactiviteit met een hoge spatiële resolutie te krijgen, is van toenemend belang voor een aantal klinische toepassingen.¹

In dit artikel wordt eerst kort ingegaan op een aantal technische achtergronden van MEG. Daarna worden verschillende methoden voor analyse van MEG-signalen besproken. Tot slot komen klinische toepassingen van MEG bij epilepsie, epilepsiechirurgie en tumorchirurgie aan bod.

Registratietechniek

Sinds enkele jaren is het mogelijk met behulp van zeer geavanceerde technieken de magnetische activiteit van de hersenen te meten. Hierbij wordt gebruik gemaakt van speciale meetapparatuur die spoeltjes of 'coils' bevat, omgeven door vloeibaar helium van -269 graden Celsius, slechts drie graden boven het absolute nulpunt (zie *Figuur 1*, op pagina 207). Bij deze temperatuur zijn de coils supergeleidend. Het magnetische veld geeft door inductie aanleiding tot een stroom in de coil (magnetometer). Door gebruik te maken van twee coils wordt niet de absolute veldsterkte, maar de lokale verandering van de veldsterkte gemeten (gradiometer: axiaal of planair). Door gebruik te maken van een gradiometer wordt de signaal-ruisverhouding verbeterd. De stroom die door het magnetische veld wordt opgewekt in de gradiometer wordt via een tweede, zogenaamde inductiespoel, weer omgezet in een magnetisch veld. Dit magnetische veld wordt gemeten met een SQUID; een spoel met zeer kleine onderbrekingen. Door quantumeffecten kan soms toch stroom lopen door deze spoel, ondanks de



Figuur 1. Doorsnede van het MEG-apparaat. Het hoofd van de patiënt is zichtbaar met daarboven de helm met de sensoren. In iedere sensor zit een spoeltje waarin een stroom loopt onder invloed van het magnetische veld. Daaromheen bevindt zich het vloeibare helium dat afgekoeld is tot enkele graden boven het absolute nulpunt. Het MEG-apparaat is hierdoor supergeleidend en kan ook zwakke magnetische signalen opvangen. Boven in het apparaat bevindt zich elektronica, waaronder de SQUID's. Hier worden de signalen omgezet voor verdere bewerking (bron: CTF-website: www.ctf.com). SQUID= 'superconducting quantum interference device'.

onderbreking. Door het gebruik van gradiometers en SQUID's is het mogelijk magnetische veldsterkten in de orde van enkele femtoTesla's te meten (ter vergelijking: het magnetische veld van een voorbijrijdende auto is 10^{-8} Tesla).

Om omgevingsruis tegen te gaan, is het noodzakelijk MEG in een magnetisch afgeschermd ruimte uit te voeren (zie *Figuur 2*). Eventuele stimulatieapparatuur moet ook buiten deze kamer geplaatst worden om de storende invloed op het magnetische veld tegen te gaan. Bij visuele stimulatie bevindt de monitor zich buiten de afgeschermd ruimte en wordt het beeld door een stelsel van spiegels overgebracht. Somatosensibele stimulatie gebeurt met luchtpufjes in plaats van elektrische prikkels.²

Ook de patiënt kan een bron van storing zijn. Sommige metalen kledingstukken beïnvloeden het magnetisch veld. Bij kinderen vormen beugels vaak

een probleem. Als de patiënt een of meerdere malen een MRI-scan heeft gehad, kunnen vullingen gemagnetiseerd zijn. Het is dan niet meer mogelijk een MEG te registreren. Daarnaast spelen bij MEG dezelfde artefacten een rol die ook bij het EEG van belang zijn: oogbewegingen, ECG, spieractiviteit, bewegingsartefacten en dergelijke.

Analyse van de MEG-signalen

Het ruwe MEG-signaal bestaat, net zoals het EEG-signaal, uit ritmische activiteit in de alfa-, theta- en betaband. Daarnaast komen ook epileptiforme afwijkingen voor, zoals pieken en scherpe golven. De gemeten epileptiforme activiteit (pieken) wordt visueel gemarkeerd. Met behulp van een zogenaamde clusteranalyse worden alle pieken in de registratie ingedeeld in groepjes (clusters) van

pieken met dezelfde eigenschappen. Voor ieder cluster wordt met behulp van bronlokalisatie de plaats in de hersenen gereconstrueerd waar de activiteit gegenereerd wordt. Daarbij wordt aangenomen dat de bron van de epileptiforme activiteit in de hersenen beschreven kan worden met een zogenaamde dipool.³

Bronlokalisatie is waardevol, als de functionele informatie verkregen uit MEG geïntegreerd kan worden met anatomische informatie van MRI. Hiervoor is een gemeenschappelijk referentiesysteem nodig. Tijdens de MEG-meting worden drie kleine coils (spoeltjes) geplaatst; één bij het nasion en twee preauriculair. Na afloop van de MEG ondergaat de patiënt een MRI-scan. Om een identieke hoofdlokalisatie te verkrijgen, worden drie vitamine-E-capsules op het hoofd geplaatst. Door dit gemeenschappelijke referentiesysteem kunnen de dipolen die gevonden zijn met MEG geprojecteerd worden op de MRI-scan van de patiënt (zie *Figuur 3*, op pagina 209). Deze bronlokalisatie is ook mogelijk met een 'evoked respons' in MEG, bijvoorbeeld een 'visual evoked field' (VEF) of een 'somatosensory evoked field' (SEF). De dipool die gereconstrueerd kan worden na bijvoorbeeld sensibele stimulatie, kan ook op een MRI worden geprojecteerd.⁴

De exacte lokalisatie van de somatosensibele cortex is van belang bij neurochirurgische ingrepen in dat gebied. De lokalisatie van de somatosensibele cortex kan soms onduidelijk zijn door structurele laesies of hersenoedeem ter plaatse (zie *Figuur 4, 5 en 6*, op pagina 210 en 211).

Ook is het sinds enige tijd mogelijk de motorische cortex te lokaliseren. De motorische schors wordt hierbij niet gestimuleerd. De patiënt moet zelf een eenvoudige handeling uitvoeren. Bij EEG is al duidelijk dat een verandering wordt geregistreerd als de patiënt een handeling uitvoert. Zo verdwijnt bijvoorbeeld het mu-ritme bij bewegen of aanraken van de hand of arm. Iets dergelijks gebeurt bij MEG. Als de patiënt een handeling uitvoert (bijvoorbeeld het knijpen in de hand) dan is er een verandering zichtbaar in het MEG-signaal in de centrale gebieden aan de contralaterale zijde in de betaband. Vervolgens wordt er met de 'synthetic aperture magnetography' (SAM-)methode een berekening uitgevoerd. Deze methode resulteert in een driedimensionaal beeld dat de mate van afname (desynchronisatie) of toename (synchronisatie) van activiteit in een bepaalde frequentieband laat zien. De resultaten hiervan zijn over de MRI te projecteren. Dit levert een gecombineerd MEG/MRI-beeld op



Figuur 2. MEG-opstelling in een magnetisch afgeschermd ruimte. Het stimulatieapparaat is buiten de kamer zichtbaar. De magnetische activiteit van de hersenen van de patiënt kan in zittende of liggende positie gemeten worden (bron: CTF-website: www.ctf.com).

dat zowel anatomische als functionele informatie laat zien (zie *Figuur 7*, op pagina 211).

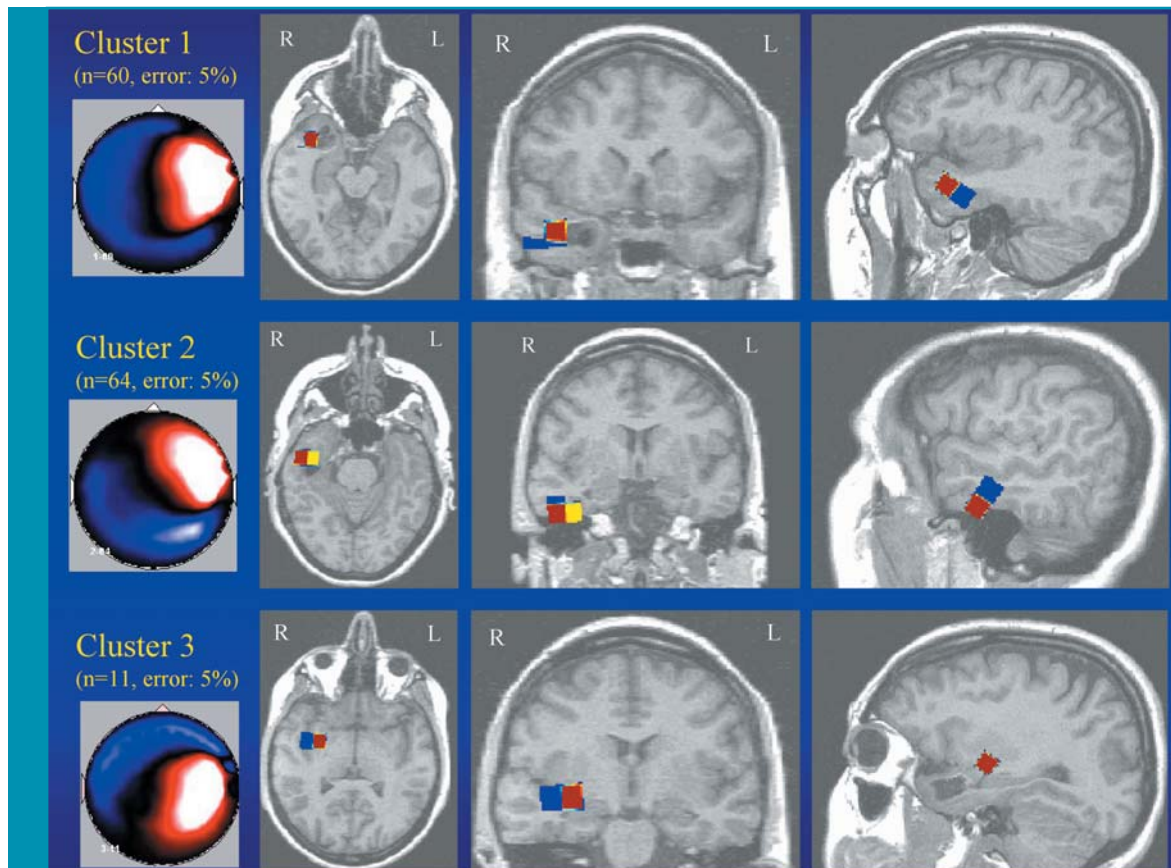
Vergelijking MEG en EEG

Er is een aantal verschillen tussen het magnetische en het elektrische veld, dat belangrijk is om de sterke en zwakke punten van MEG en EEG te kunnen begrijpen.

Het magnetische veld bij MEG hangt samen met intraneuronale stromen en wordt, vergeleken met het elektrische veld, nauwelijks verstoord door de schedel en de hoofdhuid. Het weerspiegelt tangentiële, maar geen radiale bronnen en heeft een ongunstige signaal-ruisverhouding.

Het elektrische veld, gemeten met EEG, weerspiegelt extracellulaire stromen. Vergeleken met MEG wordt een EEG veel meer vervormd door schedel en hoofdhuid. Het weerspiegelt zowel radiale als tangentiële bronnen en heeft een gunstiger signaal-ruisverhouding. Beide velden zijn 90 graden ten opzichte van elkaar gedraaid.

Registratie met behulp van MEG brengt beperkingen



Figuur 3. MEG van een 40-jarige patiënte met therapieresistente epilepsie. Patiënte heeft een stationaire laesie ter plaatse van de rechter temporaalpool. Het interictale EEG en het ictale EEG konden de epileptogene zone niet lokaliseren. Met het doel een betere lokalisatie van de epileptogene zone te verkrijgen, onderging deze patiënt een MEG. De linkerkolom laat de verschillende clusters van epileptiforme activiteit zien. De dipool van de epileptogene zone is over een MRI-scan geprojecteerd. De lokalisatie van de epileptogene zone is met behulp van MEG duidelijk geworden, zodat deze patiënt de verdere evaluatie tot eventuele epilepsiechirurgie kan vervolgen.

met zich mee die niet voor EEG gelden. Er is een kostbare magnetisch afgeschermd ruimte nodig. MEG is niet mobiel en de positie van de sensoren ten opzichte van het hoofd is niet gefixeerd. MEG kan daarom, in tegenstelling tot het EEG, niet gebruikt worden voor monitoring en ambulante registraties. Bij moderne MEG-systemen is het meten met een groot aantal kanalen eenvoudig. Bij EEG vereist dit het tijdrovende aanbrengen van een groot aantal elektroden. Bij EEG is het vinden van een geschikte referentie een groot probleem; MEG daarentegen is referentievrij. MEG is gevoelig voor sommige typen artefacten, bijvoorbeeld gemagnetiseerde vullingen of metalen kledingstukken, die bij EEG geen rol spelen. MEG is niet superieur aan EEG, beide methoden hebben hun sterke en zwakke kanten. Moderne systemen hebben een gecombineerde MEG/EEG-registratie.^{5,6}

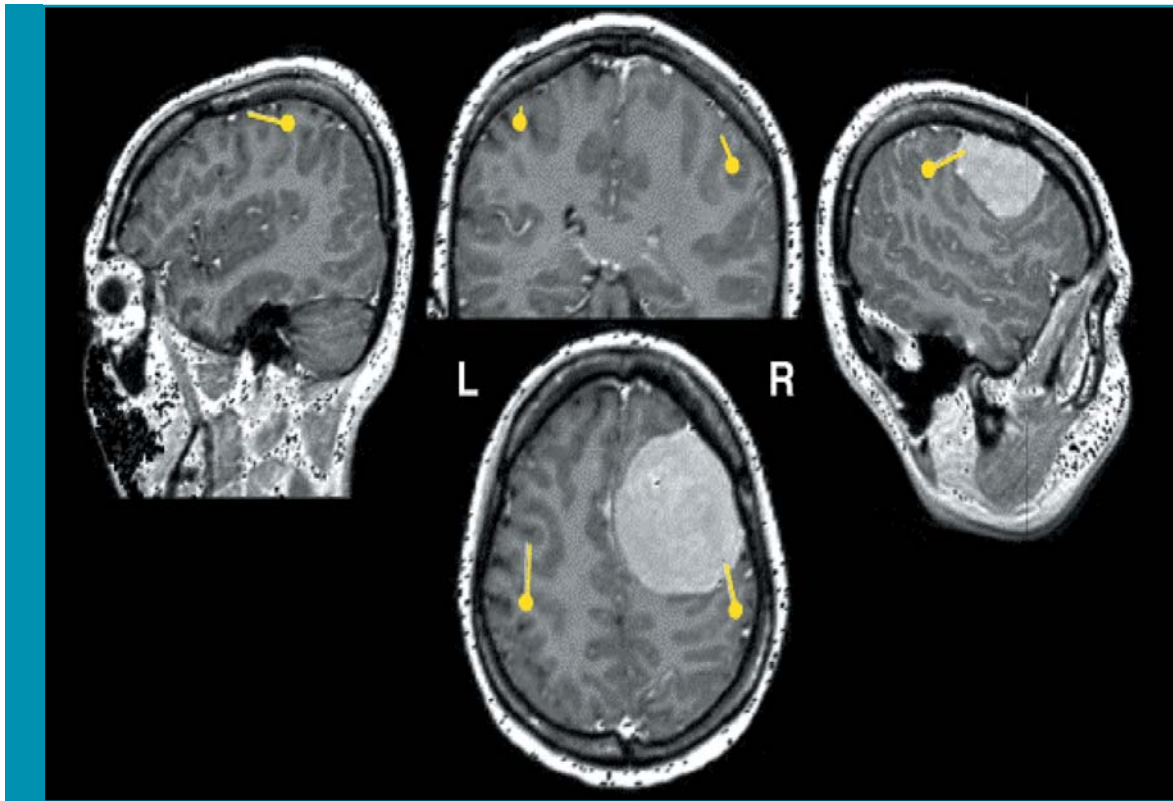
Klinische toepassingen van MEG

De belangrijkste klinische toepassingen van MEG binnen de neurologie en neurochirurgie zijn de bronlokalisatie van de epileptogene zone in het kader van epilepsiechirurgie en de lokalisatie van de functionele cortex (somasensibele en motorische cortex en visuele cortex) in het kader van tumorchirurgie.

MEG en epilepsie/epilepsiechirurgie

Van de patiënten met epilepsie is 15% therapieresistent. Dat wil zeggen dat na adequate behandeling met meerdere anti-epileptica of combinatietherapie geen bevredigende reductie van het aantal aanvallen verkregen wordt. Bij een aantal van deze patiënten is epilepsiechirurgie een optie.

Het doel van epilepsiechirurgie is tweeledig. Ten

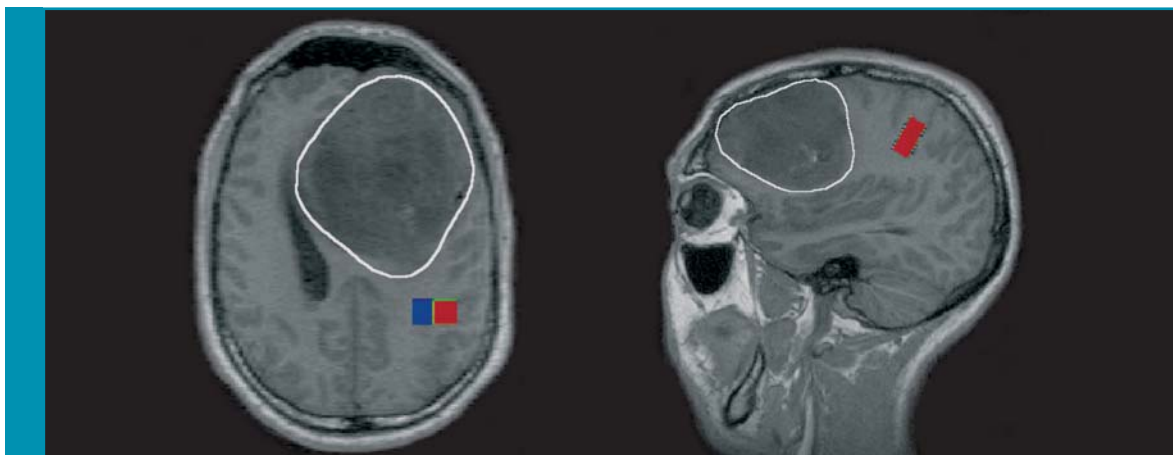


Figuur 4. De dipool van de SEF, gemeten in MEG, geprojecteerd over een MRI-scan. De tumor heeft de somatosensibele cortex verplaatst (bron: CTF-website: www.ctf.com).

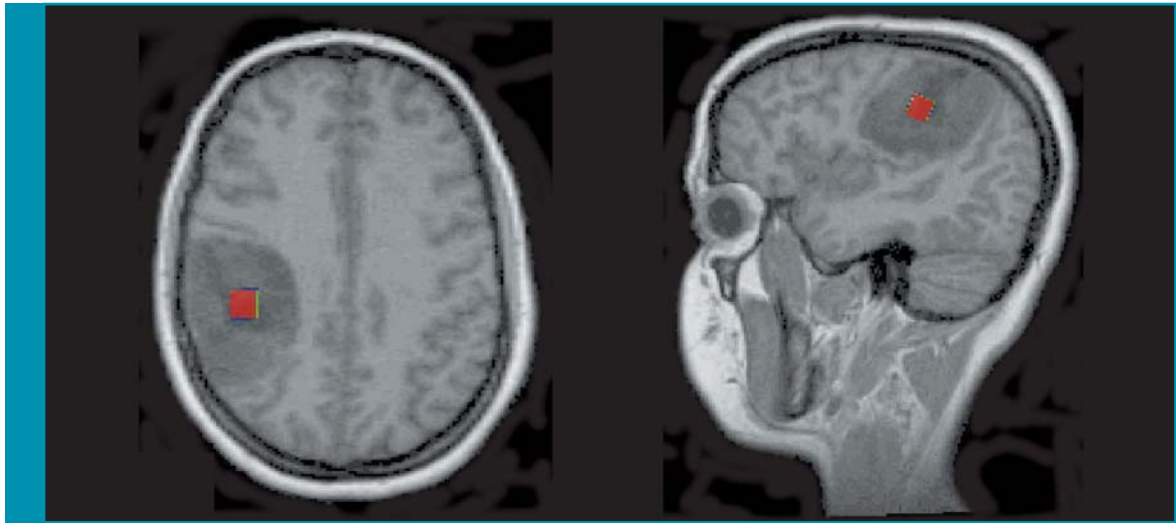
eerste moet het epileptogene weefsel verwijderd worden om de aanvallen te doen verminderen. Ten tweede moeten functionele hersengebieden gespaard worden om neurologische schade door de operatie te voorkomen. De exacte lokalisatie van zowel de epi-

leptogene zone als de functionele cortex is daarom van cruciaal belang voor het stellen van de indicatie voor epilepsiechirurgie en voor een succesvolle behandeling van deze patiënten.

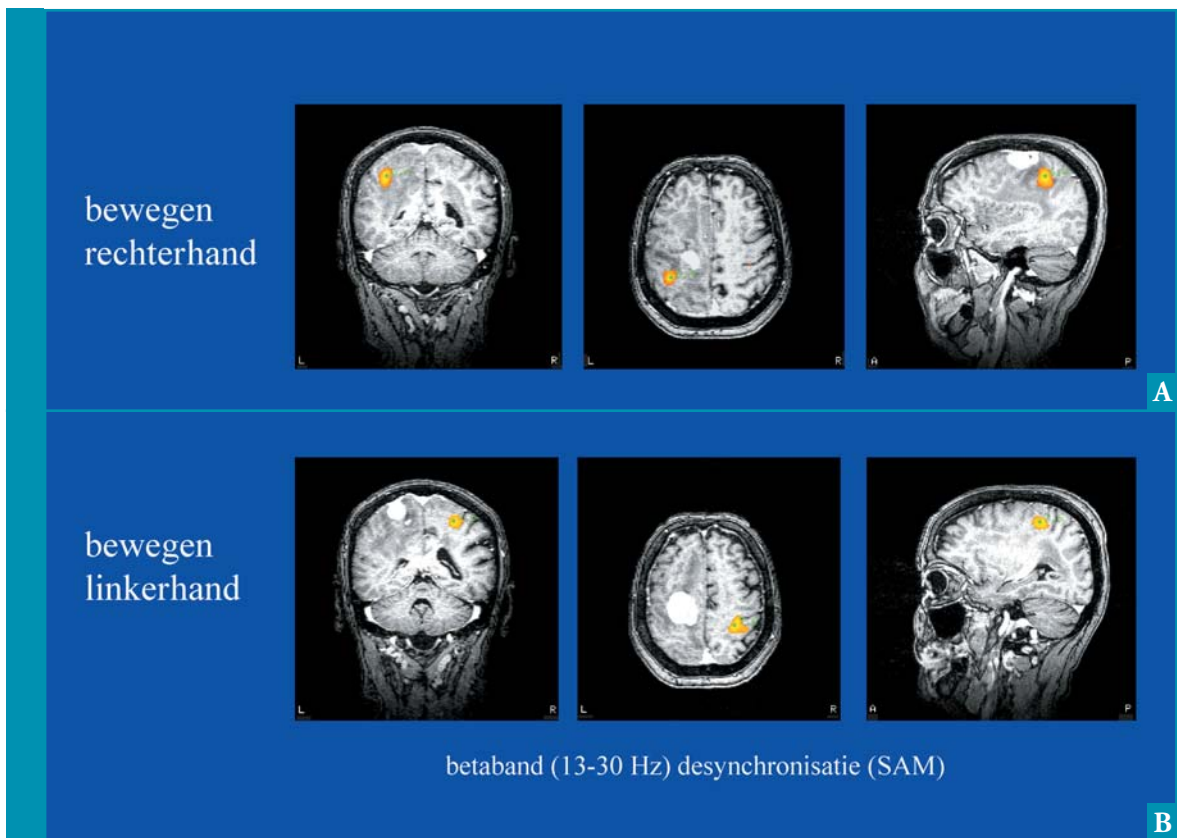
De voorbereiding van deze patiënten gaat in fasen.



Figuur 5. Patiënt met een tumor cerebri (omcirkeld). Om tijdens de operatie de functionele cortex te sparen werd een MEG-scan gemaakt om de somatosensibele cortex te lokaliseren. De somatosensibele cortex is buiten de laesie gelokaliseerd, zodat de tumor veilig verwijderd kan worden.



Figuur 6. SEF van een patiënt met een tumor cerebri. De somatosensibele cortex is in de laesie gelokaliseerd, wat de resectie van de tumor moeilijker maakt.



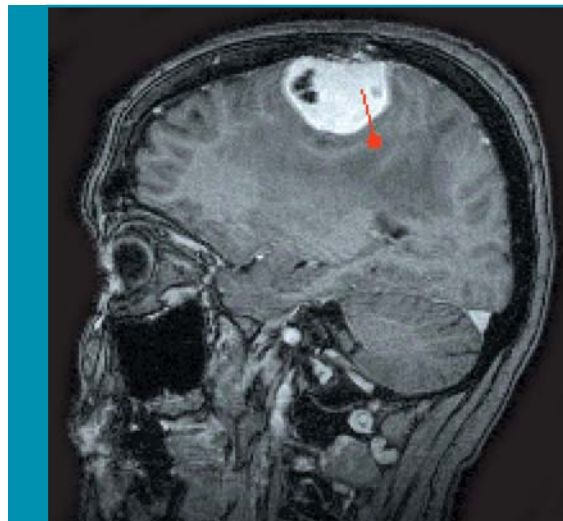
Figuur 7. Voorbeeld van MEG met als doel de motorische cortex te lokaliseren bij een patiënt met een tumor cerebri. A laat het handgebied zien van de linker motorische cortex bij bewegen van de rechterhand. B laat het handgebied van de rechter motorische cortex zien bij bewegen van de linkerhand. De uitkomst van de berekeningen met behulp van de SAM-techniek is over een MRI geprojecteerd. Fraai zichtbaar is de relatie van de tumor ten opzichte van de motorische cortex.

De eerste fase is de aanmeldingsfase, waarin het preoperatieve niet-invasieve onderzoek plaatsvindt. Hierbij wordt geprobeerd met behulp van anamnese, interictaal EEG, ictaal EEG (aanvals EEG met video, aanvalssemiologie) en MRI tot een zo nauwkeurig mogelijke lateraliserings- en lokalisatie van de epileptogene zone te komen. Het is echter niet altijd mogelijk met deze standaardtechnieken tot een lokalisatie van het epileptogene focus te komen. Om die reden is het soms nodig om in fase 2 (invasief preoperatief onderzoek) een ictale SPECT te verrichten of zelfs over te gaan tot het implanteren van intracraniale elektroden. In deze fase valt ook de Wada-test. Hierbij wordt onder EEG-bewaking door middel van selectieve angiografie de stof amygdala in een van de carotiden gespoten. Er wordt getest op welke plaats taal en geheugen bij deze patiënt zijn gelokaliseerd. Fase 3 betreft de operatieve ingreep met eventueel een acute corticografie. Fase 4 omvat de nazorg door middel van EEG, MRI, neuropsychologisch onderzoek en neurologische follow-up.

Invasief preoperatief onderzoek, zoals de ictale SPECT en het implanteren van subdurale of intracerebrale elektroden, is niet zonder risico. Het verdient de voorkeur zoveel mogelijk met non-invasieve technieken de epileptogene zone te identificeren. Hierbij kan MEG een belangrijke rol spelen. Een belangrijke klinische indicatie voor het gebruik van MEG is de exacte lokalisatie van focale epileptiforme afwijkingen in het kader van epilepsiechirurgie. Door middel van bronlokalisatie ontstaat een dipool, die na co-registratie met MRI en projectie op deze MRI, de epileptogene zone zichtbaar maakt.^{7,8}

MEG en hersentumoren/tumorchirurgie

Naast verwijdering van de laesie, is het bij tumorchirurgie van het grootste belang de functionele cortex intact te laten. Dit kan veiliger gebeuren als de neurochirurg exact weet waar de functionele cortex zich bevindt. De SEF is de magnetische tegenhanger van de 'somatosensory evoked potential' (SEP). De SEF kan worden opgewekt door stimulatie van arm- en beenzenuwen. De SEF correspondeert met de somatotopische organisatie van de sensibele cortex. Deze SEF is een fraai instrument voor preoperatieve lokalisatie van de somatosensibele cortex in het kader van neurochirurgische ingrepen (zie *Figuur 4, 5 en 6*, op pagina 210 en 211).⁹



Figuur 8. Voorbeeld van een nieuwe techniek om de motorische cortex in kaart te brengen met behulp van de corticomusculaire coherentie. Hierbij wordt gekeken naar de correlatie tussen het spiersignaal en het MEG-signaal. De ritmische activiteit in de aangespannen spier correleert het sterkst met de ritmische activiteit in de contralaterale motorische cortex. Het punt van maximale correlatie is aangegeven met de rode stip. De tumor heeft in dit geval de motorische cortex naar achteren verplaatst (met dank aan D. van 't Ent, J.C. de Munck en R. Willemsse).

Conclusie en toekomstige ontwikkelingen

Ondanks de komst van moderne neuroimaging technieken, zoals PET en MRI, blijven neurofysiologische technieken belangrijk bij de evaluatie van patiënten met epilepsie. Alleen deze technieken verschaffen informatie die specifiek is voor epilepsie, te weten epileptiforme afwijkingen. Tevens hebben alleen neurofysiologische technieken een bijna ongelimiteerde temporele resolutie, in de orde van milliseconden, wat belangrijk is bij het bepalen van het eventuele aanvalsbegint. MEG maakt de relatie duidelijk tussen epileptogene zone of ruimte innemende processen enerzijds en functioneel hersenweefsel zoals sensibele en motorische cortex anderzijds. Die relatie is van belang bij operaties in dat gebied. In de toekomst zijn er wellicht verscheidene invasieve tests overbodig geworden in het traject van epilepsiechirurgie.

Nieuwe technieken om functionele hersengebieden in kaart te brengen, zijn in ontwikkeling. Een voorbeeld is de corticomusculaire coherentie. Hierbij wordt gekeken naar de correlatie tussen het spiersignaal en het MEG-signaal. De uitkomst kan

Er zijn op dit moment twee goed onderbouwde klinische toepassingen van MEG:

- 1 Lokalisatie van de epileptogene zone bij patiënten bij wie epilepsiechirurgie wordt overwogen, vooral bij extratemporale epilepsie.
- 2 Lokalisatie van functionele cortexgebieden, vooral de somatosensorische cortex (SEF) en de primaire motorische cortex (SAM; cortico-musculaire coherentie).

weer over een MRI geprojecteerd worden (zie Figuur 8, op pagina 212).

De auteur dankt de volgende personen die materiaal voor dit artikel beschikbaar hebben gesteld of anderszins een bijdrage aan de tekst hebben geleverd: dr. van 't Ent (post-doc MEG-centrum VUmc), ir. J.P.A. Verbunt (MEG-fysicus VUmc), dr. A. de Jongh (post-doc MEG-centrum VUmc), drs. R. Willemse (neurochirurg VUmc), prof. dr. C.J. Stam (klinisch neurofysioloog VUmc).

7. Stefan H, Hummel C, Hopfengärtner R, Pauli E, Tilz C, Ganslandt O, Kober H, Möller M, Buchfelder.

Magnetoencephalography in Extratemporal Epilepsy. Clinical Neurophysiology 2000;17:190-200.

8. Patarraia E, Baumgartner C, Lindinger G, Deecke L.

Magnetoencephalography in presurgical epilepsy evaluation. Neurosurg Rev 2002;25:141-59.

9. Hari R, Forss N. Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B 1999;354:1145-54.

Ontvangen 1 juni 2004, geaccepteerd 31 augustus 2004.

Referenties

1. Stam CJ. De toekomst dan: Magneto-encefalografie? Syllabus KNF-dagen 2001.

2. CTF-website (www.ctf.com).

3. Van 't Ent D, Manshanden I, Ossenblok P, Velis DN, de Munck JC, Verbunt JPA, et al. Spike cluster analysis in neocortical localization related epilepsy yields clinically significant equivalent source localization results in magnetoencephalogram (MEG). *Clinical Neurophysiology* 2003;114:1948-62.

4. Ossenblok P, Leijten FSS, De Munck JC, Huiskamp GJ, Barkhof F, Boon P. Magnetic source imaging contributes to the presurgical identification of sensorimotor cortex in patients with frontal lobe epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:221-32.

5. Barkley GL. Controversies in neurophysiology. MEG is superior to EEG in localization of interictal epileptiform activity: Pro. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:1001-9.

6. Baumgartner C. Controversies in clinical neurophysiology. MEG is superior to EEG in the localization of interictal epileptiform activity: Con. *Clinical Neurophysiology* 2004;115:1010-20.

Correspondentieadres auteur:

**Mw. drs. H.E. Ronner, neuroloog/
klinisch neurofysioloog**

VU medisch centrum
Afdeling Klinische Neurofysiologie
Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel: 020-4440730
E-mail: he.ronner@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: geen gemeld.