

Innovatieve eeg-analyse voor voorspelling van behandelrespons in de psychiatrie

M.G. Zandstra, L. Dominicus, B. Mouthaan, B. Oranje, E. van Dellen

- Achtergrond** Innovaties in de analyse van het rust-eeg (elektro-encefalogram) gericht op connectiviteit en netwerkorganisatie, in combinatie met machinelearning, bieden nieuwe mogelijkheden voor behandelrespons voorspellingen in de psychiatrie.
- Doel** Introductie van analysemethoden in dit opkomende vakgebied, beschrijving van enkele veelbelovende resultaten en kritische beschouwing van mogelijkheden en uitdagingen voor implementatie in de klinische praktijk.
- Methode** Narratieve beschouwing van de literatuur.
- Resultaten** Eeg-connectiviteit en netwerkeigenschappen bevatten mogelijk voorspellende informatie voor behandelrespons op farmacologische interventies, neurostimulatie en psychotherapeutische behandelingen. Resultaten zijn vooralsnog gebaseerd op studies met kleine steekproefgroottes en beperkte validatie in onafhankelijke datasets. Factoren zoals placebo-effecten, natuurlijk beloop en therapietrouw tijdens behandeling dwingen tot een voorzichtige interpretatie van veelbelovende resultaten.
- Conclusie** Onafhankelijke replicatiestudies en onderzoek naar implementatie moeten uitwijzen of ontwikkelde algoritmes die behandeluitkomsten voorspellen op basis van eeg-registraties van meerwaarde zijn in de klinische praktijk.

Psychiatrische aandoeningen vormen een complex terrein waarbij behandelingen vaak niet voor iedere individuele patiënt even effectief zijn. Daarom wordt er steeds meer aandacht besteed aan gepersonaliseerde behandelingen die beter aansluiten bij de individuele behoeften en kenmerken van de patiënt. Het inzetten van biologische informatie voor het voorspellen van de behandelrespons is van potentiële waarde. Recent is er een nieuwe techniek binnen elektro-encefalogram(eeg)-onderzoek ontwikkeld, die veelbelovend lijkt om gepersonaliseerde behandelingen in de psychiatrie te ondersteunen. Deze techniek berust op geavanceerde methodes om het rust-eeg te onderzoeken, zoals connectiviteits- en netwerkanalyses, in combinatie met de toepassing van machinelearning-algoritmen. In deze narratieve review beschrijven wij de theoretische basis voor deze specifieke benadering, en lichten we enkele veelbelovende toepassingen uit. Tot slot geven we een kritische beschouwing op de mogelijkheden en uitdagingen in de klinische praktijk.

Eeg-evolutie

In 1929 ontdekte de Duitse psychiater Hans Berger dat met elektrodes de elektrische hersenactiviteit gemeten

kon worden, later bekend als eeg. In eerste instantie werd het eeg visueel beoordeeld en voornamelijk gebruikt voor epilepsiediagnostiek.

In de jaren zestig werden voor het eerst computers ingezet om eeg-gegevens te analyseren en kwantificeren ('quantitative' eeg of qeeg). Het frequentiespectrum van het eeg kon hierdoor worden geanalyseerd (zogenaamde spectraalanalyse), waarbij is gebleken dat oscillaties kunnen worden onderverdeeld in vijf (relatief van elkaar onafhankelijke) frequentiebanden: delta (1-4 Hz), thèta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), bèta (13-30 Hz) en gamma (> 30 Hz).

Hoewel er verschillende veranderingen in het frequentiespectrum zijn beschreven in patiënt-controleonderzoek in de psychiatrie, bleef een klinische toepassing van deze analyse uit. Een reden voor deze beperkte vooruitgang is dat menselijk gedrag te complex is om te verklaren vanuit de activiteit of functie van één of zelfs meerdere hersengebieden.

In de afgelopen decennia heeft er een belangrijke paradigmaverschuiving plaatsgevonden in neurobiologisch onderzoek naar complexe cognitieve functies en gedrag, waarbij wordt aangenomen dat deze ontstaan als emergent verschijnsel vanuit de interacties tussen

AUTEURS

Melissa Zandstra, onderzoeker in opleiding, afd. Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Livia Dominicus, aios psychiatrie en onderzoeker in opleiding, afd. Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Brian Mouthaan, aios psychiatrie en postdoctoraal onderzoeker, afd. Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Bob Oranje, senior onderzoeker, Center for Neuropsychiatric Schizophrenia Research (CNSR), Copenhagen University Hospital - Mental Health Services CPH, Glostrup, Denemarken.

Edwin van Dellen, psychiater, universitair hoofddocent, afd. Psychiatrie, Universitair Medisch Centrum Utrecht; afd. Neurologie, UZ Brussel en Vrije Universiteit Brussel.

Correspondentie

Melissa Zandstra (m.g.zandstra@umcutrecht.nl)

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-8-2023.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(10):637-640

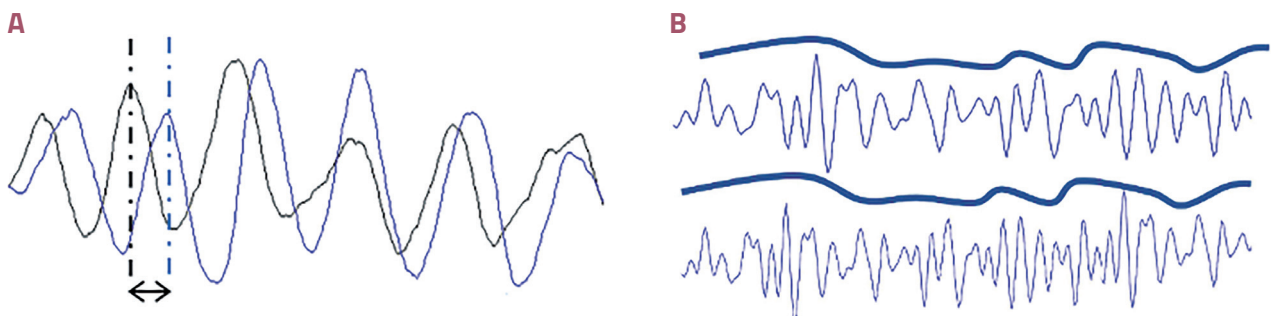
hersengebieden. Verschillende wiskundige en technologische ontwikkelingen maakten het mogelijk om deze hypothese te onderzoeken in eeg-registraties, zoals de connectiviteits- en netwerkanalyses.

Functionele connectiviteit betreft de statistische afhankelijkheid tussen eeg-signalen, en wordt gezien als een manier om communicatie tussen hersengebieden te kwantificeren. Deze koppeling kan gebaseerd zijn op zowel de fase als de amplitude van het eeg-signaal (figuur 1). Het geheel van interacties tussen hersengebieden vormt daarbij een functioneel netwerk, en met netwerktheorie kan worden beschreven hoe dit netwerk is georganiseerd. Zo kan worden beschreven of het netwerk efficiënt georganiseerd is, waarbij wordt gedacht dat een gezond hersennetwerk balanceert tussen specialisatie en integratie van functies. Daarnaast kan het belang van knooppunten (zogenaamde hubs) in het netwerk worden gekarakteriseerd. Deze ontwikkelingen bieden potentieel nieuwe mogelijkheden voor de psychiatrie.

Machinelearning

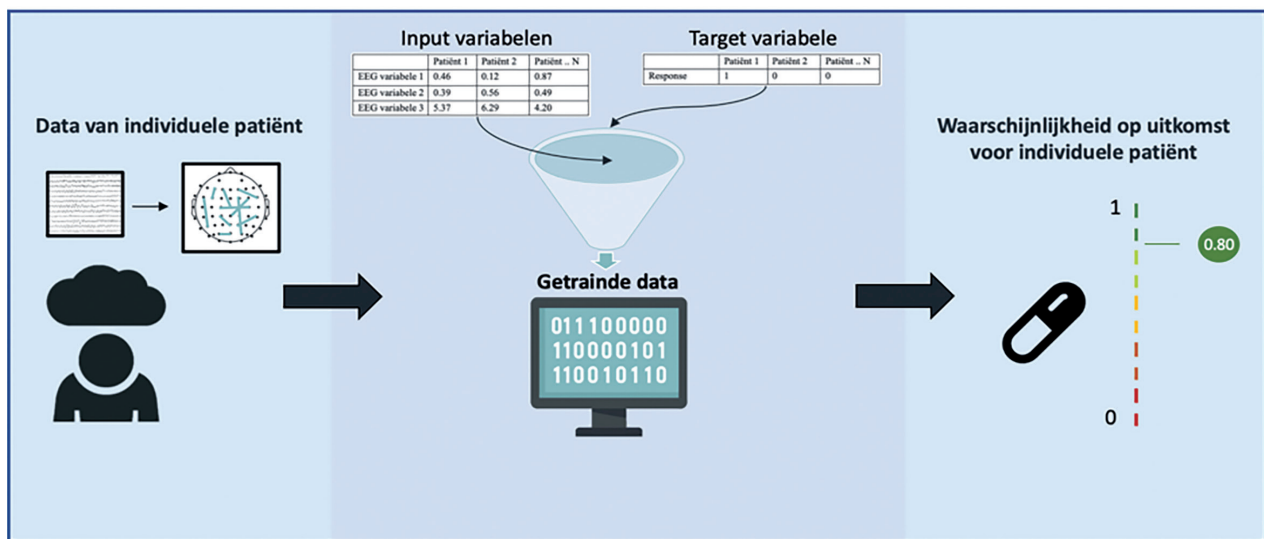
Machinelearning-algoritmen kunnen worden ingezet om complexe patronen, subtiele veranderingen en onderliggende relaties in de eeg-gegevens te identificeren. Hierdoor kunnen modellen worden ontwikkeld die - op basis van combinaties van variabelen - voorspellingen kunnen doen voor individuele patiënten, bijvoorbeeld om te onderscheiden welke patiënten wel of niet reageren op specifieke behandelingen (figuur 2). Belangrijk is dat de ontwikkeling van dergelijke modellen een vorm van validatie vereist om ervoor te zorgen dat voorspellingen niet specifiek zijn voor de gegevens waaruit ze zijn afgeleid, maar ook generaliseren naar nieuwe gegevens. Validatie wordt vaak uitgevoerd door de initiële dataset op te delen in subgroepen (bijv. een trainingsgroep en een validatiegroep) of door de prestaties van het model te testen op een volledig onafhankelijke dataset. Validatie met gegevens uit een volledig onafhankelijke dataset verdient de voorkeur, aangezien de gegevens flink kunnen variëren van studie tot studie.

Figuur 1. Veelgebruikte functionele connectiviteitsmaten: Phase-lag Index (PLI) (A) en Amplitude Envelope Correlation (AEC) (B)



(A) PLI meet in hoeverre de fase van het blauwe signaal voorloopt op het zwarte signaal of vice versa. Een systematisch faseverschil tussen twee signalen impliceert dat deze signalen gekoppeld zijn, en er dus informatie-uitwisseling plaatsvindt. (B) AEC meet de mate waarin de amplitudefluctuaties van de hersengolven tussen twee hersengebieden synchronoos lopen. Ook dit wordt gebruikt als een maat voor communicatie tussen hersengebieden.

Figuur 2. Overzicht van het trainen en testen van een machinelearningmodel om op basis van functionele connectiviteits- en netwerkorganisatiekenmerken voorspellingen te doen over de behandelrespons van een individuele patiënt



Om het model te 'trainen' gebruikt het algoritme informatie uit de rust-eeG-data (de inputvariabelen, in dit geval functionele connectiviteits- en netwerkorganisatiekenmerken) en de werkelijke behandelrespons (de targetvariabele). Het doel van deze fase is om het model te 'trainen' door het algoritme te leren hoe de kenmerken van de eeg-data verband houden met de behandelrespons. Tijdens de testfase voorspelt het algoritme de behandelrespons voor een nieuwe patiënt aan de hand van een eeg. Het model past de geleerde patronen toe die het tijdens de trainingsfase heeft ontdekt. Hierbij schat het algoritme de waarschijnlijkheid van een positieve behandelrespons bij de individuele patiënt in. Deze voorspelling kan waardevolle informatie bieden aan klinische besluitvormers.

Het combineren van geavanceerde rust-eeG-technieken met machinelearning-algoritmen biedt potentie voor betere voorspelling van de behandelrespons en vergroot mogelijk de haalbaarheid van klinische toepassingen.

Toepassingen in de psychiatrie

Analyse van rust-eeG-connectiviteit en netwerkorganisatie, in combinatie met machinelearning-algoritmen, wordt toenemend onderzocht in het kader van predictiemodellen voor behandeluitkomsten bij psychiatrische stoornissen. Het voorspellen van farmacologische behandelingsresultaten is momenteel het actiefste onderzoeksgebied binnen dit veld. In een recente meta-analyse (n = 325) vond men dat door traditionele eeg-analyse, zoals spectraalanalyse, te combineren met machinelearning-algoritmen, een nauwkeurigheid van 81,4% (sensitiviteit: 77,8%, specificiteit: 82,1%) kon worden bereikt voor het voorspellen van de behandelingsrespons op antidepressiva.¹

Het inzetten van connectiviteits- en netwerkanalyse, die beter de complexiteit van de hersenen kunnen vangen, zou mogelijk de nauwkeurigheid van modellen voor de predictie van de behandelrespons kunnen verbeteren. Momenteel staat dit onderzoeksveld echter nog in de kinderschoenen en zijn voornamelijk studies met een kleine steekproefgrootte verricht.^{2,3} Bovendien zijn deze studies hoofdzakelijk gericht op het gebruik van coherentie als connectiviteitsmaat, wat beïnvloed kan worden door volumegeleidingseffecten. Deze effecten ontstaan doordat de elektrische activiteit tussen her-

senbronnen en elektroden wordt vervormd door de geleidende eigenschappen van de schedel, waardoor de interpretatie van de resultaten minder betrouwbaar is. Amerikaanse onderzoekers maakten gebruik van de *Phase-lag Index* (PLI; zie **figuur 1**) om deze effecten te verkleinen en analyseerden de rust-eeG-registraties van patiënten die in de EMBARC-studie werden behandeld met antidepressiva voor een depressie.⁴ Zij vonden dat met 83,7% nauwkeurigheid (sensitiviteit: 84,8%; specificiteit: 82,6%) de behandelrespons voorspeld kon worden. Deze nauwkeurigheid is vergelijkbaar met die van de eerdergenoemde studies met een kleinere steekproefgrootte en het gebruik van een minder betrouwbare connectiviteitsmaat. Met 105 proefpersonen is dit de grootste en een van de meestbelovende studies naar farmacologische responspredictie met functionele connectiviteit tot nu toe.

Recent hebben wij ons gericht op het voorspellen van de afname van psychotische symptomen (continue maat) in plaats van het voorspellen van de respons (dichotome maat) na behandeling met antipsychotica. We kozen deze benadering om daarmee arbitraire afkapcriteria voor behandelrespons te vermijden en een reëler beeld te geven van klinische veranderingen na behandeling. Bij 45 antipsychotica-naïeve patiënten met een eerste psychose kon een combinatie van connectiviteits- en netwerkorganisatiekenmerken 23% van de variantie in symptoomafname na 4-6 weken behandeling met antipsychotica verklaren.⁵

Verskillende onderzoeken hebben aangetoond dat er veranderingen optreden in functionele connectiviteit en netwerkorganisatie in het rust-eeg na behandeling met hersenstimulatietechnieken zoals herhaalde transcraniële magnetische stimulatie (*repetitive* of rTMS)⁶ of elektroconvulsie therapie (ECT),⁷ die tevens geassocieerd worden met remissie van symptomen. Dit biedt mogelijk kansen voor voorspelling van de behandelrespons na hersenstimulatietherapie.

Wij werken momenteel aan de - voor zover wij weten - eerste studie voor het voorspellen van ECT-respons met deze benadering. Wat betreft rTMS zijn er al verschillende interessante onderzoeken verschenen. In een van de grootste studies (n = 109) kon men op basis van connectiviteit van alfavolven met een nauwkeurigheid van 83% de respons op rTMS voorspellen bij patiënten met een depressie.⁸ Andere onderzoekers vonden aanvankelijk dat thètabandconnectiviteit voorspellend was voor de behandelrespons op rTMS⁹ (n = 42), maar konden dit later niet repliceren in een onafhankelijke, grote steekproef (n = 193).¹⁰ Deze resultaten benadrukken het belang van onafhankelijke replicatie en het gebruik van grote datasets.

Voor zover wij weten, is er slechts één studie gericht op het voorspellen van psychotherapierespons. Hierin onderzocht men rust-eeg-connectiviteit als voorspeller van respons op *prolonged exposure*(PE)-therapie en *cognitive processing therapy* (CPT) voor posttraumatische stressstoornis (n = 135).¹¹ De onderzoekers richtten zich daarbij op afname van de ernst van de symptomen en voerden een *cross-treatment*validatie uit, waarbij het model werd getraind op de ene behandeling en werd getest op de andere. Op basis van de PLI in de thètaband konden zij 28% van de variantie in symptoomafname verklaren. Daarnaast waren de resultaten van de ene behandeling te generaliseren naar de andere.

Klinische praktijk en kritische kanttekeningen

Er zijn verschillende veelbelovende bevindingen gerapporteerd wat betreft het voorspellen van behandelrespons door het combineren van rust-eeg-connectiviteit en netwerkorganisatie met machinelearning-algoritmen. Een aantal van deze bevindingen toont zelfs een nauwkeurigheid van meer dan 80%, wat als klinisch bruikbaar wordt geacht.¹² Dit zou het huidige *trial-and-error*proces dus aanzienlijk kunnen verbeteren. Daarnaast is het eeg kostenefficiënt en handzaam voor psychiatrische toepassingen.

Echter, dergelijk onderzoek behoeft ook kritische kanttekeningen. Dit veld staat nog in de kinderschoenen en omvat voornamelijk studies met een beperkte steekproefgrootte. Een andere prominente zorg betreft het gebrek aan onafhankelijke replicatiestudies. Wanneer replicatiepogingen wel zijn ondernomen, blijken de resultaten vaak niet reproduceerbaar te zijn, wat twijfelt oproept over de betrouwbaarheid van eerdere bevindingen.

Verder bestaan er methodologische en theoretische gebreken. Zo gebruikt men in sommige studies een minder betrouwbare methode om connectiviteit te analyseren en in de meerderheid van de studies maakt men een kunstmatig onderscheid tussen patiënten met en zonder respons op de behandeling, wat niet representatief is voor de klinische praktijk.

Daarnaast vindt dit type onderzoek plaats in een praktijk waarin placebo-effecten, therapieontrouw en natuurlijk beloop van de aandoening op individueel niveau niet kunnen worden onderscheiden van behandel-effecten. Men moet daarom bedacht zijn op studies waarin men voorspellers van behandelrespons rapporteert met hoge prestatieniveaus zonder rekening te houden met deze kwesties. De betrouwbaarheid van (eeg-)predictoren wordt daarbij mogelijk overschat. Uiteindelijk is onderzoek waarbij behandeluitkomsten worden vergeleken met en zonder gebruik van deze eeg-predictoren noodzakelijk om een daadwerkelijke cruciale klinische meerwaarde aan te tonen.

Vanwege de genoemde kanttekeningen concluderen wij dat besproken technieken nog niet klaar zijn voor toepassing in de klinische praktijk. Het vraagt verder onderzoek en validatie alvorens over te gaan tot implementatie.

Conclusie

Innovaties in de analyse van het rust-eeg gericht op connectiviteit en netwerkorganisatie, in combinatie met machinelearning, bieden nieuwe mogelijkheden voor voorspellingen van de behandelrespons in de psychiatrie. Hoewel veelbelovende resultaten zijn beschreven voor het voorspellen van de respons op farmacologische, psychotherapeutische en hersenstimulatiebehandelingen, zijn er verschillende uitdagingen die moeten worden overwonnen voordat deze eeg-voorspellers klinisch toegepast kunnen worden. Op dit moment ligt de kernuitdaging voornamelijk bij het reproduceerbaar maken van resultaten op grootschalige, onafhankelijke datasets. Pas na het overwinnen hiervan kan de overgang naar prospectieve onderzoeken worden gemaakt om te bepalen of eeg-voorspellers daadwerkelijk leiden tot verbeterde behandelresultaten in de klinische praktijk.

LITERATUUR

- 1 Watts D, Pulice RF, Reilly J, e.a. Predicting treatment response using EEG in major depressive disorder: A machine-learning meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2022; 12: 332.
- 2 Khodayari-Rostamabad A, Reilly JP, Hasey GM, e.a. A machine learning approach using EEG data to predict response to SSRI treatment for major depressive disorder. *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 1975-85.
- 3 Khodayari-Rostamabad A, Hasey GM, MacCrimmon DJ, e.a. A pilot study to determine whether machine learning methodologies using pre-treatment electroencephalography can predict the symptomatic response to clozapine therapy. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 1998-2006.

De overige literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.