

Functionele magnetische resonantiebeeldvorming van de hersenen

Joëlle GEERTS

promotor :

Dr. Jan VANDEVENNE, Prof. dr. Koos VAN
ZWIETEN

Eindverhandeling voorgedragen tot het bekomen van de graad
Master in de biomedische wetenschappen afstudeerrichting
klinische en moleculaire wetenschappen



Inhoudsopgave

Woordenlijst.....	3
Voorwoord	4
Samenvatting.....	5
1 Algemene inleiding.....	6
2 Functionele anatomie van de hersenen	7
2.1 Cerebrale cortex.....	8
2.1.1 Motorische gebieden	9
2.1.2 Sensorische gebieden	10
2.1.3 Taalgebieden	11
3 Functionele magnetische resonantiebeeldvorming.....	13
3.1 Bold f-MRI	13
3.1.1 BOLD hemodynamische respons.....	15
4 Functionele magnetische resonantiebeeldvorming voor preoperatieve lokalisatie van eloquente hersenzones ten opzichte van hersentumoren: klinische implementatie en patiëntenstudie.....	17
4.1 Inleiding.....	17
4.2 Materiaal en methode.....	17
4.2.1 Het f-MRI-experiment: hardware set up	17
4.2.2 Het f-MRI- experiment: MR-sequenties	18
4.2.3 Het f-MRI-experiment: standaard paradigma's.....	19
4.2.4 Het f-MRI-experiment: patiëntvoorbereiding.....	21
4.2.5 De postprocessing of de verwerking van de data in Brainvoyager QX	21
4.2.6 Klinische implementatie en onderzochte patiënten.....	23
4.3 Resultaten	24
4.3.1 Overzicht van de resultaten in de hele patiëntengroep.....	24
4.3.2 Patiënten met een letsel ter hoogte van de motorische cortex	28
4.3.3 Patiënten met een letsel ter hoogte van de zone van Broca.....	30
4.3.4 Patiënt met letsel ter hoogte van de visuele cortex	33
4.3.5 Patiënt met letsel ter hoogte van de zone van Wernicke	34
4.4 Discussie.....	35
4.5 Conclusie	38
5 Verschil in lateralisatie van de zone van Broca bij mannen versus vrouwen.....	39
5.1 Inleiding.....	39
5.2 Materiaal en methode.....	40

5.2.1	Patiënten, f-MRI-taak en onderzoek	40
5.2.2	Selecteren van de geactiveerde gebieden met behulp van de ROI-analyse.....	40
5.2.3	Vergelijking van de lateralisatie van de zone van Broca met behulp van visuele interpretatie.....	41
5.2.4	Vergelijking van de lateralisatie met behulp van de two-sample Wilcoxon Rank Sum test.....	42
5.3	Resultaten	42
5.4	Discussie.....	45
5.5	Conclusie.....	47
6	Visualisatie van de zone van Wernicke: semantische beslissingstaak versus woordvindingoefening.....	48
6.1	Inleiding.....	48
6.2	Materiaal en methode.....	48
6.2.1	Creatie van de semantische beslissingstaak.....	48
6.2.2	Onderzochte personen en f-MRI-experiment	49
6.2.3	Vergelijking van de woordvindingoefening en de semantische beslissingstaak met behulp van de Talairachruimte	49
6.3	Resultaten	51
6.3.1	Sensitiviteit van de woordvindingoefening versus de semantische beslissingstaak.....	51
6.3.2	Lateralisatie van de zone van Broca en de zone van Wernicke.....	51
6.3.3	Verschil in lokalisatie van de zone van Wernicke bij beide stimulatieprotocols	52
6.4	Discussie.....	55
6.5	Conclusie.....	56
	Literatuurlijst.....	57
	Addendum 1: Handleiding Brainvoyager	60
	Addendum 2: Magnetisch resonantie beeldvormingsprincipe.....	64
	Addendum 3: Gebieden van Brodmann	65

Woordenlijst

- Amaurosis fugax: in aanvallen optredende, kortstondige blindheid aan één oog
- Angiografie: beeldvorming van bloedvaten
- Anopsie: het 'buiten gebruik' zijn van het netvlies van één der ogen
- Arterioveneuze malformatie: bloedvatkluwen gekenmerkt door arteriële aanvoerende vaten in directe verbinding met veneuze afvoerende vaten
- Angioom: goedaardig vaatgezwel, dat soms kan bloeden
- Dura mater: het buitenste der drie hersenvliezen of harde vlies
- Dysplasie: abnormale groei en vorming van weefsel
- Embolisatie: het afsluiten van een bloedvat door inbrengen van een bepaalde substantie om de doorbloeding van een vaatrijk gebied te verminderen, ofwel om een bloedend vat of een arterioveneuze fistel te sluiten
- Fatisch: met betrekking tot de spraak
- Gap juncties: verbinding tussen twee aangrenzende cellen die op de contactplaats een zeer nauwe spleet vormen; deze spleet wordt overbrugd door tunneleiwitten (kanaaltjes) die ionen en kleine moleculen kunnen laten passeren (voortgeleiding van elektrische prikkels)
- Glioma: gezwel bestaande uit woekerend steunweefsel van de hersenen (astrocyten, oligodendroglia)
- Glioblastoma: een gezwel uitgaande van neuroglia-cellen (het steunweefsel van het zenuwstelsel, bestaande uit gliavezels welke de uitlopers zijn van de glia-cellen)
- Kwandrantanopsie: verzwakt gezichtsvermogen van een kwart van het netvlies
- Meningeoom: langzaam groeiend, morfologisch goedaardig, vaatrijk gezwel, meestal uitgaand van het arachnoïd (spinnenwebvlies = middenste hersenvlies)
- Orbita: oogkas
- Parafraze: verkeerd spreken
- Parese: onvolledige verlamming, zwakte van de beweging
- Pia mater: binnenste of zachte vlies; hersenvlies dat direct aansluit op het corticale oppervlak van de hersenen
- Vertigo: evenwichtsstoornissen gepaard gaande met misselijkheid
- Pleiomorf xantho-astrocytoma: bepaald type gezwel in de hersenen

Voorwoord

Voor het behalen van het master diploma in de biomedische wetenschappen koos ik, om een scriptie te schrijven over functionele magnetische resonantie beeldvorming (f-MRI) van de hersenen, een voor mij compleet nieuwe materie.

Dit was mogelijk omdat ik mijn stage mocht doen in het ziekenhuis Oost-Limburg (ZOL), waar ze al een degelijke ervaring hadden over het door mij gekozen onderwerp.

Graag wil ik dan ook Prof. Dr. Palmers, diensthoofd van de afdeling medische beeldvorming in het ZOL, bedanken voor de toelating om op deze afdeling mijn stage te voltooien.

Deze stage was interessant en zeer leerrijk. Hier werd me duidelijk dat f-MRI een zeer belangrijke rol speelt voor het welzijn en het comfort van patiënten met hersentumoren en dat f-MRI verder een belangrijke meerwaarde biedt op experimenteel vlak.

Hiervoor dank ik in het bijzonder mijn promotor Dr. Jan Vandevenne voor de uitstekende begeleiding, zijn enthousiasme, de kansen en vooral het vertrouwen dat hij gedurende de stageperiode in mij heeft gehad.

Prof. Koos Jaap Van Zwieten, mijn interne promotor, wil ik bedanken voor de extra begeleiding en zijn interesse in het door mij gekozen project.

Dank aan Herwig Rogiers en David Smets omdat ze me de praktijk van het f-MRI-onderzoek aangeleerd hebben. En aan Armin Heinicke, die mij doorheen de cursus van het software programma Brainvoyager QX geleid heeft, welk van groot belang was voor het verwerken van de beelden. Bedankt Inge Zeeuws voor je inbreng om met behulp van E-prime, een nieuw stimulatieprotocol te creëren.

Frauke Beckers, Luc Schepers, Ellen Thys en Eric Verschuren bedank ik, omdat ze voor twee van mijn studies een f-MRI-onderzoek ondergingen.

Mevrouw Carine Jacobs wil ik bedanken voor haar hulp bij het verbeteren van deze scriptie.

Het personeel van de dienst Medische Beeldvorming in het ZOL ben ik zeer dankbaar voor de uiterst aangename werksfeer. En alle namen die ik eventueel vergeten ben en mij toch hard geholpen hebben, hartelijk dank.

Tenslotte wil ik nog graag mijn ouders danken voor hun steun en geduld tijdens mijn studieperiode.

Samenvatting

Deze scriptie bestond uit drie studies in verband met functionele magnetische resonantie beeldvorming (f-MRI).

Studie 1: Functionele magnetische resonantiebeeldvorming voor preoperatieve lokalisatie van eloquente hersenzones ten opzichte van hersentumoren: klinische implementatie en patiëntenstudie

Het doel van deze studie was de implementatie van f-MRI voor klinisch gebruik bij patiënten met een hersentumor.

Drieëntwintig patiënten ondergingen een f-MRI-onderzoek als preoperatieve oppuntstelling van een tumoraal letsel in de nabijheid van een eloquent hersengebied. De ligging van de tumor ten opzichte van de f-MRI-activatiezone representatief voor dit eloquent hersengebied werd bepaald. De postoperatieve toestand van de patiënten werd vergeleken met het resultaat van het f-MRI-onderzoek.

Van de drieëntwintig patiënten hadden vier patiënten een niet interpreteerbaar (en dus klinisch niet bruikbaar resultaat). Bij negen patiënten toonde het f-MRI-onderzoek aan dat het eloquente hersengebied voldoende ver (>2cm) verwijderd was van de tumor, waardoor een volledige resectie mogelijk was. Zeven van deze negen patiënten hadden geen postoperatieve deficiëten in de eloquente hersengebieden. Eén patiënt toonde tijdelijke postoperatieve problemen en één patiënt werd nog niet geopereerd. Bij de overige tien patiënten bevond het eloquente hersengebied zich op minder dan twee centimeter van de tumor, waardoor slechts een partiële resectie van de tumor kon uitgevoerd worden. Zes van de tien patiënten hadden geen neurologische problemen. Drie patiënten vertoonden postoperatief tijdelijk of blijvende neurologische problemen. Bij één patiënt werd beslist niet te opereren.

Klinische implementatie van f-MRI was belangrijk voor de preoperatieve evaluatie van patiënten met een hersentumor.

Studie 2: Verschil in lateralisatie van de zone van Broca bij mannen versus vrouwen

Het doel van deze studie was te evalueren met behulp van f-MRI of er een verschil is in de lateralisatie van de zone van Broca (motorische spraakregio) bij vrouwen versus mannen.

In deze studie werden zeven rechtshandige vrouwen en zeven rechtshandige mannen geïnccludeerd. Er werd gebruik gemaakt van de woordvindingoefening.

De two-sample Wilcoxon rank sum test toonde op het 0.05 significantie niveau aan dat er een verschil was in de lateralisatie van de zone van Broca tussen mannen en vrouwen. Deze spraakzone was bij vrouwen minder sterk naar links gelateraliseerd dan bij mannen.

Hieruit kon besloten worden dat vrouwen mogelijk een vlotter en completer herstel hebben van de motorische spraakfunctie bij een letsel in de zone van Broca aan de linkerzijde.

Studie 3: Visualisatie van de zone van Wernicke: semantische beslissingstaak versus woordvindingoefening

Het doel van deze f-MRI-studie was een hogere sensitiviteit te bereiken voor de visualisatie van de anatomisch onscherp omschreven zone van Wernicke.

Een specifiek stimulatieprotocol (semantische beslissingstaak) werd aangemaakt en vergeleken met de woordvindingoefening in zes personen.

Beide stimulatieprotocols waren even sensitief voor de visualisatie van de zone van Wernicke, maar er was een verschil in de lateralisatie en specifieke lokalisatie van de activatiezones.

De semantische beslissingstaak was een klinisch bruikbaar paradigma voor de visualisatie van de zone van Wernicke, waarbij de zone van Wernicke zowel qua lateralisatie als lokale uitbreiding vollediger kon worden gevisualiseerd.

1 Algemene inleiding

Functionele magnetische resonantie beeldvorming (f-MRI) heeft als doel de anatomische plaats van een bepaalde hersenactiviteit te lokaliseren. Deze beeldvormingstechniek is gebaseerd op veranderingen in de bloeddorstrooming en de zuurstofconcentratie die eenzelfde tijdsverloop hebben als de opgelegde motorische taken, visuele taken of taalopdrachten uitgevoerd door de patiënt in de magnetische resonantie (MR) eenheid. F-MRI werd tot nu toe vooral in universitaire centra toegepast voor onderzoeksdoeleinden, maar gezien het groeiende klinisch gebruik van f-MRI wordt een implementatie van deze recente techniek ook in niet-universitaire ziekenhuizen noodzakelijk. Mede dankzij deze scriptie is deze klinische implementatie nu, als één van de eerste niet-universitaire ziekenhuizen in België, een feit in het Ziekenhuis Oost-Limburg te Genk.

Om deze scriptie te realiseren werd het principe van MR-beeldvorming en van f-MRI, en de relevante anatomie en functionele anatomie van de hersenen ingestudeerd. Een tweedaagse cursus van het software programma Brainvoyager QX werd gevolgd in Maastricht voor het aanleren van de postprocessing bij f-MRI. Deze verworven kennis werd weergegeven in de literatuurstudie in het begin van de scriptie en in de addenda, werd toegepast in de praktijk bij het zelfstandig uitvoeren van de f-MRI-onderzoeken bij patiënten, en werd doorgegeven tijdens meerdere voordrachten.

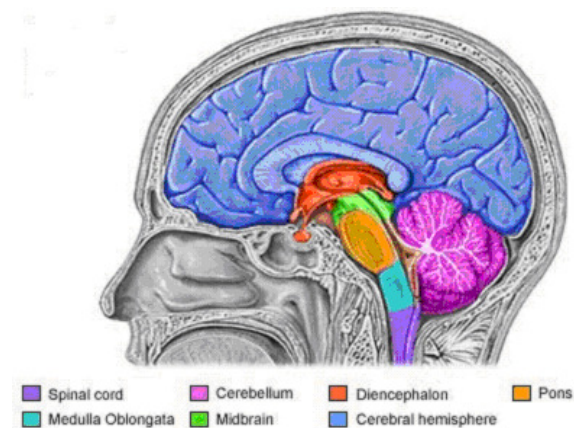
De hoofdopdracht van deze scriptie betrof de klinische toepassing van f-MRI-onderzoeken bij patiënten met een hersentumor. F-MRI is bij deze patiënten een belangrijk element in de preoperatieve evaluatie, waaronder het bepalen van de operabiliteit, van de chirurgische benadering van de tumor en van het risico op postoperatieve neurologische deficieten.

Vervolgens waren er twee bijkomende studie opdrachten met betrekking tot de taalfunctie van de hersenen. Op basis van de verzamelde data bij de hoger vermelde patiënten en bij vrijwilligers werd een wetenschappelijke studie uitgevoerd in verband met de motorische spraakregio (zone van Broca). De interesse ging uit naar het verschil tussen mannen en vrouwen wat betreft het gebruik van de linker- en/of de rechterhemisfeer voor deze hersenfunctie. Tenslotte bleek bij de klinische implementatie van f-MRI een onvoldoende visualisatie van de sensorische spraakregio (zone van Wernicke). De semantische beslissingstaak werd ingevoerd en vergeleken met de standaard uitgevoerde woordvindingoefening wat betreft visualisatie van deze hersenfunctie.

2 Functionele anatomie van de hersenen

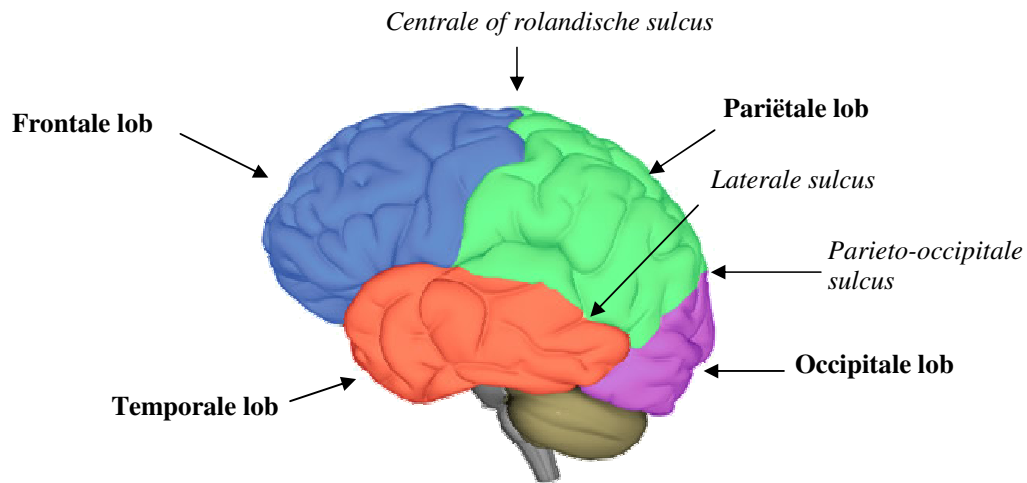
In onderstaande tekst wordt het anatomisch substraat voor de functionele organisatie van de hersenen besproken, waarbij specifiek in deze thesis de corticale regio's, verantwoordelijk voor de functies die bestudeerd werden toegelicht worden.

Het centraal zenuwstelsel bestaat uit de hersenen en het ruggenmerg. De volwassen hersenen zijn opgebouwd uit twee cerebrale hemisferen, het diencephalon, de hersenstam (middenhersenen, pons en medulla) en het cerebellum (zie figuur 1) (1).



Figuur 1: Structuur van de hersenen
(URL: <http://health.allrefer.com/pictures-images/brain-structures.html>)

De cerebrale hemisferen bevatten ongeveer 83% van de totale hersenmassa. Hun oppervlak bestaat uit verhoogde plooien weefsel of corticale gyri, die gescheiden worden door ondiepe groeven of corticale sulci. De diepere groeven of fissuren scheiden grote regio's van de hersenen. De middelste longitudinale fissuur bevat de falx cerebri en zorgt voor de scheiding van de twee cerebrale hemisferen, terwijl de transverse cerebrale fissuur het tentorium bevat en het cerebellum van de cerebrale hemisferen scheidt. Sommige sulci verdelen elke cerebrale hemisfeer in vier hoofdlobben: de frontale, pariëtale, temporale en occipitale lob. De rolandische of centrale sulcus scheidt de frontale lob van de pariëtale lob. Anterieur van de centrale sulcus bevindt zich de precentrale gyrus en achter deze sulcus ligt de postcentrale gyrus. De occipitale lob wordt gescheiden van de pariëtale lob door de pariëto-occipitale sulcus. De diepe laterale sulcus tenslotte lijnt de temporale lob af en scheidt deze van de bovenliggende pariëtale en frontale lob (zie figuur 2) (1).



Figuur 2: Lobben en sulci van de cerebrale hemisferen

De insula zit diep begraven in de laterale sulcus en wordt bedekt door delen van de temporale, pariëtale en frontale lobben, het zogenaamde frontale, pariëtale en temporale operculum (1).

Elke hemisfeer bestaat uit drie basisregio's: de grijze stof of de cortex, de witte stof en de basale ganglia (1). Aangezien bij het functionele magnetische resonantie beeldvorming (f-MRI) onderzoek, dat beschreven wordt in deze thesis, enkel functies gelokaliseerd in de cerebrale cortex bestudeerd worden, zal er niet dieper ingegaan worden op de witte stof en de basale ganglia.

2.1 Cerebrale cortex

De cerebrale cortex zorgt ervoor dat men in staat is bewust te zijn van zichzelf en zijn gevoelens; dat men kan communiceren, herinneren, begrijpen en vrijwillige bewegingen uitvoeren. De cerebrale cortex is opgebouwd uit grijze stof, en bestaat uit cellichamen, dendrieten en niet-gemyeliniseerde axonen van neuronen.

Op basis van de variaties in dikte en structuur van de cerebrale cortex kan de cortex ingedeeld worden in tweeënvijftig corticale gebieden volgens Brodmann (zie tabel 1 in addendum 3) (1). Deze Brodmanngebieden komen ongeveer overeen met de functionele organisatie van de hersenen (2). Het is belangrijk te onthouden dat, ook al is er grote symmetrie in de structuur, de twee hemisferen niet volledig gelijk zijn in functie. Er is dus lateralisatie van de corticale functies (1).

Er zijn drie groepen corticale gebieden die instaan voor de verschillende functies, namelijk de corticale motorische gebieden, de corticale sensorische gebieden en de corticale taalgebieden.

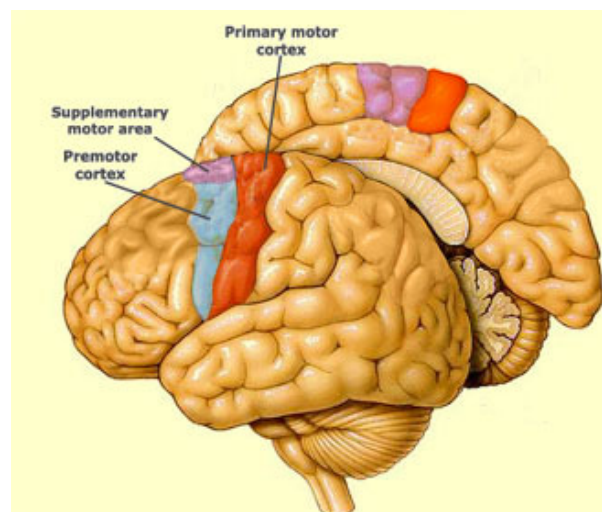
Enkel het anatomisch substraat van de functionele gebieden en subgebieden die bestudeerd worden in deze thesis, worden hier verder besproken.

2.1.1 Motorische gebieden

De motorische gebieden liggen in het posterieure deel van de frontale lobben en zijn verantwoordelijk voor de controle van vrijwillige bewegingen (1). Er zijn drie belangrijke cerebrale corticale gebieden die betrokken zijn in de motorische controle, namelijk het primaire motorische gebied, het supplementaire motorische gebied, en de premotorische gebieden (3).

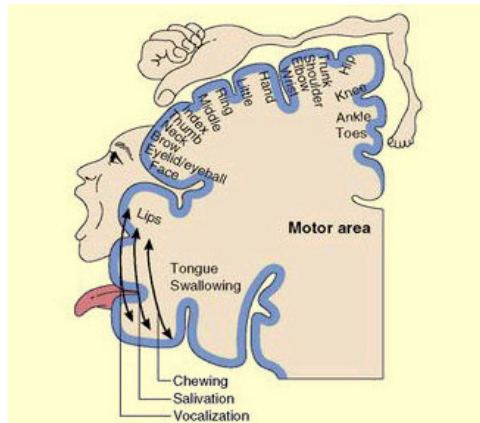
De primaire motorische cortex is gelokaliseerd in de precentrale gyrus van de frontale lob van elke hemisfeer (Brodmanngebied 4) (zie figuur 3) (1,3). Grote neuronen in deze gyri, pyramidale cellen genoemd, zorgen voor de bewuste controle van precieze vrijwillige bewegingen van onze skeletspieren. Hun lange axonen vormen belangrijke witte-stofbanen, de pyramidale banen, die geprojecteerd worden naar het ruggenmerg (1).

De motorische bezenewing van het lichaam is contralateraal, dit wil zeggen dat de linker primaire motorische gyrus de spieren aan de rechterkant van het lichaam controleert en omgekeerd. De verschillende lichaamsdelen worden precies, maar onevenredig weergegeven in deze gyrus. Dit wil zeggen dat er meer neuronen in de precentrale gyrus verantwoordelijk zijn voor het controleren van spieren met een zeer precieze motorische controle, zoals het gezicht, de tong en de handen. Deze lichaamsdelen worden in de motorische homunculus groter weergegeven dan andere lichaamsdelen (zie figuur 4) (1,3).



Figuur 3: Anatomische localisatie van de verschillende motorgebieden

(URL: http://www.thebrain.mcgill.ca/flash/i/i_06/i_06_cr/i_06_cr_mou/i_06_cr_mou.html)



Figuur 4: De motorische homunculus

(URL: http://www.thebrain.mcgill.ca/flash/i/i_06/i_06_cr/i_06_cr_mou/i_06_cr_mou.html)

Het supplementaire motorische gebied is gelokaliseerd op het mediale oppervlak van de frontale lob, anterieur van de mediale uitbreiding van de primaire motorische cortex (in het mediaal gedeelte van het Brodmanngebied 6) (zie figuur 3). Dit gebied is belangrijk voor het uitvoeren van simpele motorische taken als een compensatiemechanisme wanneer de primaire motorische cortex beschadigd is. Dit gebied speelt eveneens een cruciale rol in de temporale organisatie van bewegingen, vooral in de sequentiële uitvoering van veelvoudige bewegingen en bij motorische taken die berusten op het motorisch geheugen (3).

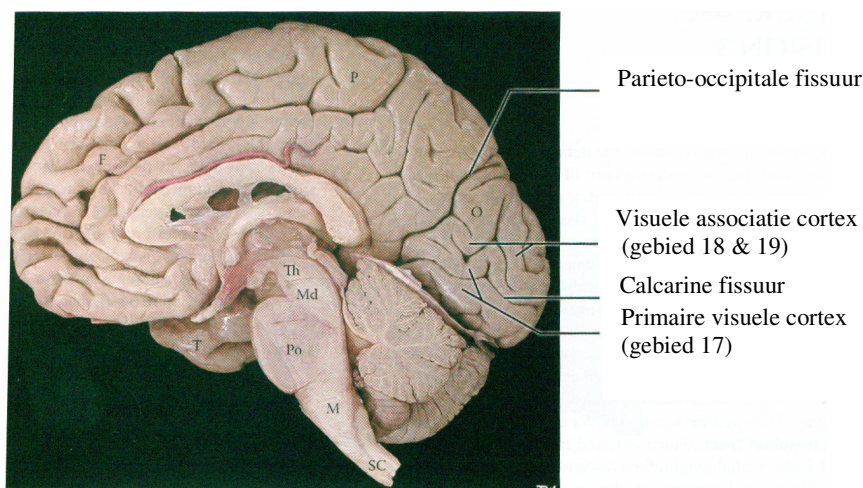
Het premotorische gebied is gelokaliseerd in de frontale lob juist anterieur van het primaire motorgebied (Brodmanngebied 6) (zie figuur 3). Dit gebied is betrokken bij vrijwillige motorische bewegingen die afhankelijk zijn van sensorische inputs (visueel, auditief en somatosensorisch). Het kan zijn invloed op bewegingen indirect uitoefenen via het primaire motorische gebied of direct door zijn projecties naar de pyramidale en extrapyramidale systemen (3).

2.1.2 Sensorische gebieden

De sensorische gebieden zorgen voor het bewustzijn van de prikkels, opgevangen door de zintuigen. Ze komen voor in de pariëtale, temporale en occipitale lobben. Er bestaan zes primaire sensorische gebieden: het primaire somatosensorische gebied, het primaire visuele gebied, het primaire auditieve gebied, het primaire olfactorische (reuk) gebied, het primaire gustatorische (smaak) gebied en het primaire vestibulaire (evenwicht) gebied (1,4). In deze thesis werd enkel de visuele cortex door middel van f-MRI onderzocht.

De visuele cortex bestaat niet alleen uit het primaire visuele gebied, maar ook uit de visuele associatiegebieden. Het primaire visuele gebied is gelegen posterieur in de occipitale lob en is voor een groot deel begraven in de sulcus calcarinus, ook calcarine fissuur genoemd (Brodmangebied 17) (zie figuur 5). Het ontvangt input via witte-stofbanen, afkomstig van de ipsilaterale helft van elke retina, die informatie ontvangt over de contralaterale helft van het gezichtsveld (1,4).

Het visuele associatiegebied ligt rondom de primaire visuele cortex en bedekt een groot deel van de occipitale lob (Brodmangebied 18 en 19 op de laterale en mediale aspecten van de occipitale lob) (zie figuur 5). Door te communiceren met de primaire visuele cortex, gebruikt het visuele associatiegebied visuele ervaringen om visuele stimuli te interpreteren (1).



Figuur 5: Primaire visuele cortex & visuele associatie cortex

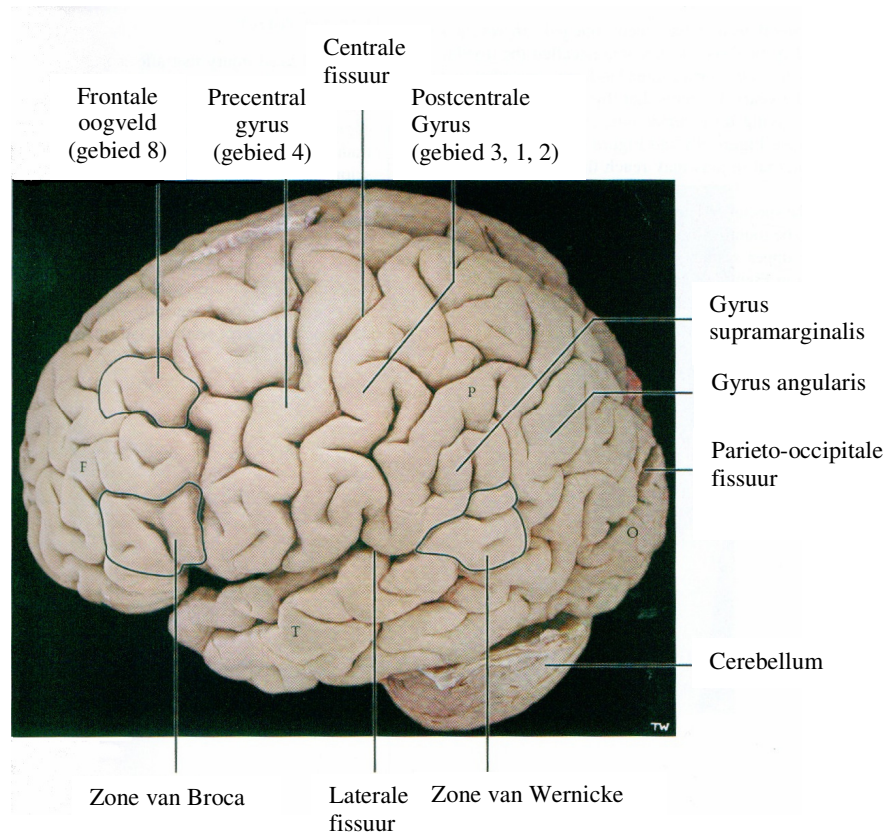
(Hendelman WJ. Section B: Functional systems, Part1: Vision. Atlas of functional neuroanatomy, second edition. U.S.A: Taylor & Francis group; 2006. p.111)

2.1.3 Taalgebieden

Het neuronale systeem voor taal bestaat uit verschillende gebieden. De meeste componenten van dit systeem zijn gelokaliseerd in de linkerhemisfeer. Deze hemisfeer is de dominante hemisfeer voor taal in vijftiennegentig procent van de mensen. De belangrijkste corticale taalgebieden zijn de zone van Broca en de zone van Wernicke. Deze twee gebieden zijn verbonden via een lange associatie witte-stofbundel, de fasciculus arcuatus (5).

De zone van Broca is gelegen in het posterieure deel van de gyrus triangularis (Brodmangebied 45) en de naburige gyrus opercularis (Brodmangebied 44) in de gyrus frontalis inferior van de dominante hemisfeer (zie figuur 6) (5). Het is een motorisch spraakgebied dat de spieren controleert die betrokken zijn bij de spraakproductie (1). De zone

van Broca is niet alleen verbonden met de zone van Wernicke, maar ook met het supplementaire motorische gebied. Dit gebied is verantwoordelijk voor de initiatie van de spraak (5).



Figuur 6: De zone van Broca & Wernicke (Hendelman WJ. Section A: Orientation. Atlas of functional neuroanatomy, second edition. U.S.A: Taylor & Francis group; 2006. p. 43)

De zone van Wernicke omvat een uitgebreide regio die, in tegenstelling tot de zone van Broca, niet goed aflijnbaar is. Deze uitgebreide regio bestaat uit het posterieure deel van de gyrus temporalis superior (Brodmangebied 22) inclusief diep in de sylvische fissuur of laterale sulcus, en het parietoocipitotemporal junctiegebied, inclusief de gyrus angularis (Brodmangebied 39) (zie figuur 6) (7). Deze zone is ondermeer verantwoordelijk voor het begrijpen van gesproken en geschreven taal (1).

3 Functionele magnetische resonantiebeeldvorming

Functionele magnetische resonantiebeeldvorming (f-MRI) is een magnetische resonantie (MR)-beeldvormingstechniek die gebruik maakt van standaard MR-scanners om veranderingen in het functioneren van de hersenen te onderzoeken. De veranderingen in hersenfunctie die optreden gedurende een bepaalde tijdsperiode en in relatie met het uitvoeren van een bepaalde taak worden gedetecteerd en gelokaliseerd. Ze trachten dus hersengebieden die geactiveerd worden bij het uitvoeren van bepaalde functies anatomisch te lokaliseren.

3.1 Bold f-MRI

Bij functionele neuro-beeldvormingsmethoden is het vaak niet de neuronale activiteit op zichzelf, maar de metabolische vraag van de actieve neuronen die gemeten wordt. Energie is vereist voor het behoud en het herstel van de neuronale membraanpotentialen die noodzakelijk zijn voor de integratie en signalering van de neuronen. De integratie is het verzamelen van inputs van andere neuronen door dendrietische of somatische verbindingen. De signalering is het doorzenden van het resultaat van het integratief proces van één neuron naar een ander neuron.

Zelfs een kleine toename in neuronale activiteit kan leiden tot een sterke stijging in de metabolische vraag. Omdat er slechts een geringe energieopslag in de hersenen aanwezig is, is het noodzakelijk dat de energie continu voorzien wordt door de bloedtoevoer naar de hersenen. De primaire energiebronnen zijn glucose en zuurstof. Ze worden gebruikt voor de productie van adenosine trifosfaat (ATP) in de hersencellen (6).

Het transport van zuurstof naar de lichaamscellen gebeurt met behulp van hemoglobine. Dit is een ijzerhoudend zuurstofbindend macromolecule dat aanwezig is in het bloed. Hemoglobine bestaat in twee vormen: oxyhemoglobine en deoxyhemoglobine. Oxyhemoglobine bevat zuurstof en is diamagnetisch, dit wil zeggen dat het geen magnetisch moment heeft. Deoxyhemoglobine daarentegen bevat geen zuurstof en is paramagnetisch, dit wil zeggen dat het een significant magnetisch moment heeft. Volledig gedeoxygeneerd bloed heeft een magnetische susceptibiliteit die ongeveer 20% hoger ligt dan volledig geoxygeneerd bloed. Het inbrengen van een paramagnetisch object, in dit geval deoxyhemoglobine, in een magnetisch veld zorgt voor het uit fase brengen van de protonen, wat resulteert in een verval van de transversale magnetisatie (T2) (zie addendum 2). Dus omdat deoxygenatie van bloed de magnetische susceptibiliteit beïnvloedt (verhoogt), tonen MR-pulssequenties die gevoelig zijn aan T2*-effecten een sterker signaal op plaatsen waar het bloed rijk is aan oxyhemoglobine en een zwakker signaal op plaatsen waar het bloed rijk is aan

deoxyhemoglobine. Het verschil in een T2*-gewogen beeld als functie van de hoeveelheid deoxyhemoglobine wordt 'blood-oxygen-level dependent' (BOLD) contrast genoemd. Het is dit BOLD contrast dat gebruikt wordt om functionele veranderingen in de hersenactiviteit te meten (6).

Samengevat is het BOLD-contrast dus een consequentie van een serie indirecte effecten. De sensorische, motorische en cognitieve processen worden gerealiseerd door de integratie en signalering in groepen van neuronen. Bij neuronale activiteit is er een toename in de bloedstroom en zuurstoflevering om aan de metabolische vraag te kunnen voldoen (6, 7). Deze toename in de bloedstroom ontstaat door de vrijlating van vasoactieve substanties door actieve neuronen. De vasoactieve substanties diffunderen doorheen de extracellulaire ruimte en kunnen zo de omringende bloedvaten bereiken. Dit veroorzaakt een dilatatie van de bloedvaten, waardoor de weerstand van de bloedvaten afneemt en de bloedstroom toeneemt. Deze lokale verandering is echter niet voldoende om de bloedstroom te reguleren, aangezien de bloedstroom gecontroleerd wordt door hoge-weerstand arteriolen, die gelokaliseerd zijn ter hoogte van de pia mater (hersenvlies dat direct aansluit op het corticale oppervlak van de hersenen). Deze arteriolen liggen op een grotere afstand van de plaats van neuronale activatie. Daarom is een coördinatie tussen de lokale bloedstroomveranderingen, geïnduceerd door de neuronale activiteit en de opwaarts gelegen controle mechanismen, nodig. Stikstofmonoxide (NO) is een belangrijk substantie in de controle van de bloedstroom. NO wordt geproduceerd in de neuronen met behulp van stikstofmonoxide synthase (NOS). NOS wordt geactiveerd door de influx van calcium als een resultaat van het openen van N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptoren door glutamaat. NO zorgt voor zowel lokale als distale vasodilatatie doordat de gladde spieren rondom de arteriolen zich ontspannen. Gap juncties tussen de endotheliale cellen in de arteriën verspreiden de vasodilatatie respons opwaarts, wat zorgt voor een toename in de bloedstroom naar de grotere arteriën. Dus als respons op een sensorische stimulus dilateren de piaale arteriën, wat resulteert in een toename van de bloedstroom. Dit is de autoregulatie van de bloedtoevoer naar specifieke gebieden in de hersenen (7).

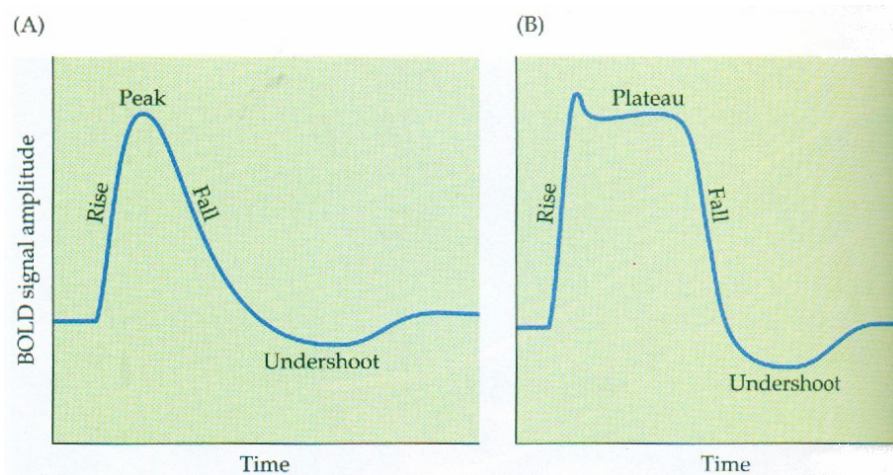
Omdat deze toename in bloedstroom groter is dan de toename in de metabolische vraag, leidt dit tot een overmaat aan geoxygeneerd bloed dat stroomt doorheen de actieve gebieden. Hierdoor zal een groot deel van het deoxyhemoglobine weggespoeld worden uit de capillairen. De vervanging van deoxyhemoglobine door oxyhemoglobine leidt, zoals eerder vermeld, tot een stijging van het MR-sigitaal. Deze zone met verhoogd MR-sigitaal wordt beschouwd als een beeld van en lokalisatie van neuronale activiteit. Maar omwille van de

overmaat aan geoxygeneerd bloed wordt slechts een deel van de zuurstofmoleculen opgenomen als brandstof, waardoor het overblijvende oxyhemoglobine-rijke bloed het veneuze systeem bereikt. De deoxyhemoglobine moleculen worden ook hier vervangen door oxyhemoglobine moleculen met als gevolg een stijging van het BOLD-signaal stroomafwaarts van de actieve neuronen. Dit heeft als nadeel dat bij f-MRI een aantal geactiveerde gebieden een representatie zijn van de veneuze drainage en niet van de lokale neuronale activatie, waarbij dus rekening gehouden moet worden bij de interpretatie van f-MRI-beelden (6, 7).

3.1.1 BOLD hemodynamische respons

Een hemodynamische respons (HDR) is de verandering in het MR-signaal bij T2-beelden als gevolg van de lokale neuronale activiteit. De HDR is het resultaat van een daling in de hoeveelheid deoxyhemoglobine binnenin een voxel. De vorm van deze HDR-curve varieert naargelang de eigenschappen van de stimulus en de onderliggende neuronale activiteit.

De corticale neuronale responsen komen binnen de tien milliseconden na een sensorische stimulus voor. De eerste zichtbare veranderingen in de HDR daarentegen treden pas op één à twee seconden na het begin van de stimulus. Er kan dus gesteld worden dat de HDR achterop loopt op de neuronale gebeurtenissen. Figuur 7 geeft een schematische voorstelling van een typische HDR-curve (6).



Figuur 7: Schematische voorstelling van de BOLD HDR-curve. A, HDR van een enkele korte-duur stimulus; B, HDR van veelvoudige stimuli.

(Huettel SA, Song AW, McCarthy G. BOLD fMRI. Functional magnetic resonance imaging. Massachusetts U.S.A: Sinuauer Associates; 2004. p.159-183.)

Zoals eerder besproken resulteert de metabolische vraag bij een stijgende neuronale activiteit in een toename van geoxygeneerd bloed. Omdat er meer zuurstof aanwezig is dan opgenomen wordt door de neuronen, leidt dit tot een daling van het deoxyhemoglobine binnenin een voxel. Het BOLD-signaal begint echter pas te stijgen twee seconden na het begin van de neuronale activiteit. Het signaal bereikt zijn piek ongeveer vijf seconden na een korte-duur stimulatie. Wanneer de piek bereikt is, neemt het BOLD-signaal geleidelijk af en daalt zelfs tot onder het basisniveau. Dit wordt de poststimulus undershoot genoemd. Deze poststimulus undershoot ontstaat doordat de toegenomen bloedstroom sneller afneemt dan het toegenomen bloedvolume. Hierdoor stijgt de relatieve hoeveelheid deoxyhemoglobine binnenin een bepaalde voxel, hetgeen resulteert in een daling van het BOLD-signaal. Deze undershoot verdwijnt geleidelijk aan bij het normaliseren van het bloedvolume (6).

Sommige onderzoekers melden ook de aanwezigheid van een initiële daling in het BOLD-signaal. Hypothetisch zou deze daling te wijten zijn aan de initiële zuurstofextractie voor de toename in bloedstroom. Deze initiële daling is echter niet altijd aanwezig (6).

4 Functionele magnetische resonantiebeeldvorming voor preoperatieve lokalisatie van eloquente hersenzones ten opzichte van hersentumoren: klinische implementatie en patiëntenstudie

4.1 Inleiding

Heelkunde is de primaire behandelingsmodaliteit voor ruimte innemende processen in de hersenen. Het tumoraal proces kan meestal goed worden afgelijnd door middel van beeldvorming, maar evenzeer is het van belang de eloquente gebieden van de hersenen, zoals de taal-, de sensorimotorische en de visuele gebieden, te lokaliseren ten opzichte van het tumoraal proces. De chirurgische benadering en de resectie van de tumor dienen namelijk uitgevoerd te worden zonder deze eloquente hersengebieden te schaden. Om deze hersengebieden enkel op anatomische beelden trachten te lokaliseren is onbetrouwbaar gebleken, dit wil zeggen niet betrouwbaar in vijfendertig procent van de patiënten, enerzijds omwille van de individuele variatie in de hersenen, anderzijds omdat de normale anatomische structuren verplaatst kunnen worden door het massa effect van de tumor (8).

Functionele magnetische resonantie beeldvorming (f-MRI) is momenteel de beeldvormingstechniek bij uitstek om deze eloquente hersengebieden te visualiseren (9,10,11). F-MRI wordt nu bijna enkel in universitaire centra toegepast, zowel voor psychologische als voor klinische onderzoeksdoeleinden. Gezien het grote aanbod van patiënten met hersentumoren in de dienst neurochirurgie van het Ziekenhuis Oost-Limburg (ZOL) te Genk, werd vanuit de dienst medische beeldvorming het initiatief opgevat f-MRI-onderzoeken aan te bieden voor deze patiënten. Het eerste doel van deze thesis was de klinische implementatie van f-MRI voor de preoperatieve evaluatie van patiënten met hersentumoren.

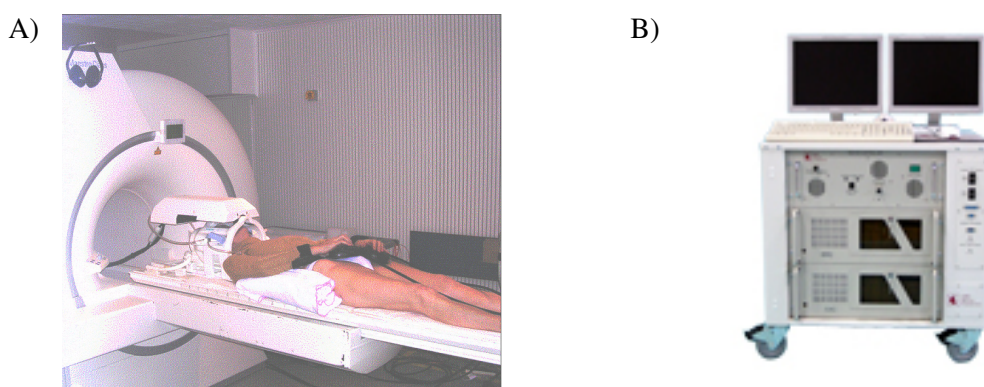
4.2 Materiaal en methode

In deze methode werd een uitgebreide beschrijving gegeven van de praktische uitvoering van het f-MRI-experiment, de postprocessing van de verkregen data, en de patiëntenkeuze. Het f-MRI-experiment werd besproken aan de hand van de hardware set up, de magnetische resonantie (MR)-sequenties, de gebruikte paradigma's en de patiëntenvoorbereiding.

4.2.1 Het f-MRI-experiment: hardware set up

De data werden gegenereerd met een 1.5 T MR-eenheid (Symphony, Siemens, Erlangen, Duitsland). Het IFIS-SA-toestel (Invivo Corporation, Orlando, Florida) bestond uit twee

computereenheden die werden geplaatst in de controlekamer van de MR-eenheid. Dit toestel werd via een optische kabel verbonden met een video-apparaat en scherm dat boven op de hoofdantenne van de patiënt in de MR-eenheid werd geplaatst. Het IFIS-SA-toestel stond in voor de transmissie van instructies over de uit te voeren taken naar de patiënt in de MR-eenheid, voor de synchronisatie van deze transmissie met de sequenties van de MR-eenheid, en na het f-MRI-experiment voor het verzamelen van alle MR-data, tijdsgegevens, en paradigmamekuzes. Voor bepaalde taken konden de handen van de patiënt in het MR-toestel verbonden worden met drukknoppen op een klein klavier, zodat de motorische reacties van de patiënt in de controlekamer konden gemonitord worden (zie figuur 8).



Figuur 8: A, Patiënt geïnstalleerd in een symphony scanner voor de uitvoering van een f-MRI onderzoek; B, IFIS-Sa toestel

4.2.2 *Het f-MRI- experiment: MR-sequenties*

Tijdens hetzelfde onderzoek werden zowel anatomische MR-beelden van de hersenen als f-MR-beelden gegenereerd. Deze beide data werden tijdens de postprocessing samengevoegd om eloquente hersengebieden tesamen met pertinente anatomische structuren (ook het tumorale proces) op eenzelfde beeld te visualiseren.

Na de 'localizer' sequentie werd een (driedimensionale) magnetization-prepared rapid-acquired gradient-echo sequentie (MPRAGE) uitgevoerd bij voorkeur met inbegrip van de volledige schedel en het aangezicht tot aan de kin. Deze gradient-echo-T1-gewogen sequentie (TR/TE 1950/4.17 msec, flip angle 12°, snededikte 1mm, sagittale oriëntatie) werd gebruikt voor het bekomen van een gedetailleerde anatomische weergave van de hersenen. De functionele data werden gegenereerd door een blood-oxygen-level-dependend (BOLD) techniek met echo planar imaging (epi)-sequentie (TR/TE 3000/40 msec, flip angle 90°, snededikte 3mm, transversale oriëntatie). Epi was een zeer snelle sequentie omdat alle echo's (TE) binnen eenzelfde repetitietijd (TR) worden gemeten, in plaats van één echo per repetitietijd. (Voor meer uitleg omtrent de TE en TR, zie addendum 2) Gezien de

hemodynamische respons (HDR) kon optreden vanaf één à twee seconden en piekt na ongeveer vijf seconden, was het van belang een zo kort mogelijk durende MR-sequentie (epi) te kiezen en repetitief uit te voeren om kleine verschillen in BOLD-contrast te kunnen detecteren bij het uitvoeren van de verschillende taken (paradigma's). De epi-BOLD-sequentie duurde dus drie seconden en werd tien maal herhaald per blok.

4.2.3 Het f-MRI-experiment: standaard paradigma's

Een paradigma is een bepaald patroon (zogenaamd design) waarmee een bepaalde inhoud (de zogenaamde taak of oefening) aan de patiënt werd aangeboden. De keuze van het paradigma is belangrijk om een goed BOLD-contrast te genereren van een bepaald eloquent hersengebied (12). De taalgebieden werden gevisualiseerd door gebruik te maken van een woordvindingoefening, aangeboden in een blok design met activatie- en rustblokken; de visuele en sensorimotorische gebieden werden door een vingerdruk-oefening en een knipperend zwart-wit ruitbord aangeboden in een blokdesign met een afwisseling van deze activatieblokken en geen rustblokken. Dit waren voorbeelden van twee verschillende typen blokdesigns. Voor beide paradigma's duurde elk blok dertig seconden en er waren in totaal telkens acht blokken. Voor elk paradigma werd de epi-BOLD-sequentie gedurende vier minuten uitgevoerd.

De eerste taak was de woordvindingoefening. Deze taak werd gebruikt wanneer de tumor zich in de buurt van de taalgebieden bevond. Deze taak werd ontworpen om de locatie van de zone van Broca, en indien mogelijk, de zone van Wernicke te visualiseren. Deze test was eveneens de meest betrouwbare test voor het bepalen van de taaldominante hemisfeer (13).

De test bestond uit vier activatie- en vier rustblokken, die elkaar afwisselden. Tijdens het activatieblok kreeg de patiënt om de twee seconden een zelfstandig naamwoord op het videoscherm te zien. Voor elk woord diende de patiënt een werkwoord te verzinnen. Tijdens het rustblok kreeg de patiënt vier opeenvolgende haakjes (####) te zien, wat betekende dat de patiënt niets moest doen en dus passief in de scanner lag. Om artefacten door hoofdbewegingen te voorkomen was het belangrijk dat de patiënt enkel aan het werkwoord dacht en het dus niet uitsprak (zie figuur 9).

Woordvindingoefening

- Fixeer je ogen op de “+”.
- Er worden woorden getoond. Denk aan een werkwoord dat bij dit woord past. Bijvoorbeeld als je het woord ‘water’ ziet, denk dan ‘drinken’. Zeg het woord in je gedachten, maar zeg het niet luidop (beweeg je mond niet).

Als je ziet: Bier Pen Auto
 Denk: Drinken Schrijven Rijden

Figuur 9: Instructies voor de woordvindingoefening om de zone van Broca en de zone van Wernicke te stimuleren

De tweede taak was de visueel-motorische test. Deze test werd uitgevoerd wanneer de tumor in de buurt van de visuele of sensorimotorische cortex gelokaliseerd was. Het uitvoeren van deze taak zorgde dus voor de stimulatie van de visuele en sensorimotorische cortex.

De visueel motorische taak bestond uit vier visuele activatie- en vier motorische activatie-blokken. Tijdens het visuele activatieblok kreeg de patiënt een knipperend zwart-wit ruiten bord met in het midden een rood kruisje dat af en toe verdween, te zien. Wanneer dit kruisje verdween moest de patiënt met beide wijsvingers op het klavier drukken. Dit zorgde ervoor dat de patiënt geconcentreerd naar het midden van het beeld bleef kijken. Deze taak zorgde voor de stimulatie van de visuele cortex. Tijdens de motorische conditie kreeg de patiënt cijfers van 1 tot 5 te zien. Deze cijfers werden afgewisseld met een kruisje. Het cijfer 1 stond voor de duimen, het cijfer 2 voor de wijsvingers, het cijfer 3 voor de middelvingers, het cijfer 4 voor de ringvingers en tenslotte het cijfer 5 voor de pinken. Dus wanneer één van deze 5 cijfers verscheen, moest de patiënt met de overeenstemmende vingers drukken op beide klavieren die bevestigd waren aan beide handen (zie figuur 10).

Er zijn 2 opdrachten

– **Opdracht 1: drukken met vingers van linker en rechter hand**
 Je krijgt een nummer te zien:

- 1 : druk met de duimen
- 2 : druk met de wijsvingers
- 3 : druk met de middelvingers
- 4 : druk met de ringvingers
- 5 : druk met de pinken

– **Opdracht 2: (Lichtflitsen): Als het rode kruis “+” knippert, druk dan met de wijsvinger**
 • Je zal een zwart-wit ruiten bord zien knipperen. Blijf kijken naar “+”.
 Als het “+” verdwijnt, druk dan met de wijsvingers

Als dit  wordt  druk dan 

Figuur 10: Instructies voor de visueel-motorische test voor de stimulatie van de visuele en motorische cortex

4.2.4 Het f-MRI-experiment: patiëntvoorbereiding

Bij het uitvoeren van een f-MRI-experiment was het op de eerste plaats van groot belang dat de patiënt goed ingelicht werd over het onderzoek. Dit gebeurde tijdens een consultatiegesprek onmiddellijk voorafgaand aan het f-MRI-experiment, met behulp van een powerpointpresentatie die alle belangrijke informatie omtrent het onderzoek bevatte. Wanneer de patiënt alle informatie gekregen had, werden de opdrachten gezamenlijk geoefend. Er werd eveneens gewezen op belangrijke punten voor het doen slagen van het onderzoek: hoofdbewegingen moesten vermeden worden, het belang van de inzet en de concentratie van de patiënt, het volledig onbelangrijk zijn van eventuele fouten bij het drukken op de knoppen van het klavier, enzovoort. Alle vragen van de patiënt werden beantwoord. In het geval van erg zieke of bejaarde patiënten was het soms nodig deze informatie meerdere malen door te nemen en de oefeningen herhaaldelijk samen uit te voeren. Voor patiënten met minder goed zicht werden aangepaste brilglazen gemonteerd in een plastic montuur (de bril van de patiënt was vaak ferromagnetisch en dus niet toegelaten in de MR-eenheid).

Wanneer de patiënt voldoende voorbereid was en de scanner en het IFIS-SA-toestel in gereedheid gebracht waren, kon het onderzoek starten. De patiënt nam plaats op de tafel van het MR-toestel en het hoofd werd voldoende vastgemaakt in de hoofdantenne om hoofdbewegingen tijdens het onderzoek te voorkomen. De handen werden op het linker- en rechterklavier geplaatst (op de buik) voor het uitvoeren van de visueel-motorische taak (zie figuur 8A). Er werd eveneens nagegaan of de patiënt het videoscherm gemonteerd op de hoofdantenne, goed kon zien: dit is belangrijk om de instructies en de verschillende taken te kunnen zien. De patiënt kon nu in de buis van de MR-eenheid geschoven worden, waarna het f-MRI-experiment kon starten.

De gehele patiëntenvoorbereiding was zeer belangrijk om de slagingskansen van het onderzoek te doen toenemen: tijdens het f-MRI-experiment diende de patiënt de oefeningen zo goed mogelijk zelfstandig uit te voeren.

4.2.5 De postprocessing of de verwerking van de data in Brainvoyager QX

Bij het einde van het f-MRI-experiment werden de anatomische data en de BOLD-signaaldata gegenereerd door de MR-eenheid via een file transferprotocol (ftp) naar het IFIS-SA-toestel gestuurd en samengevoegd met de tijdsdata en paradigmakeuze. De verwerking van de data gebeurde met het softwareprogramma Brainvoyager QX (Brain Innovation, Maastricht, Nederland). Brainvoyager QX werd gebruikt om de anatomische data, de BOLD-signaaldata, en de statistische bewerking van een f-MRI-onderzoek te integreren tot een bruikbaar beeld van een bepaalde hersenfunctie (14).

De anatomische data en de BOLD-signaaldata werden via de MR-eenheid verkregen in een bepaald formaat, de DICOM-standaard. DICOM staat voor Digital Imaging and Communication in Medicine en was een globale informatie-technologische standaard die wereldwijd in bijna alle ziekenhuizen gebruikt werd. DICOM was ontworpen om de uitwisseling van beelden en digitale data tussen producten van verschillende medische firma's mogelijk te maken (15). Aangezien de DICOM-standaarden veel vrijheid boden in de benaming van de databestanden, werd in Brainvoyager QX een andere naam aan deze data bestanden gegeven om mogelijke problemen tijdens de data-import te vermijden (zie addendum 1: 'rename dicom files') (14).

In Brainvoyager QX werd een nieuw functionele MRI-dataset (FMR) project gecreëerd door de functionele DICOM-beelden te importeren. Wanneer de FMR aangemaakt was, moesten de tijdsgegevens van de stimulaties (afkomstig van het gekozen paradigma) door het IFIS-SA-toestel ingegeven worden in Brainvoyager QX. Deze gegevens werden verkregen via het stimulatieprotocol, waar de 'TDAT'-files geïmporteerd konden worden. De geïmporteerde gegevens werden vervolgens verbonden aan de FMR-data. Na het inbrengen van de tijdsgegevens vond de preprocessing van de FMR-data plaats. Dit was een belangrijke stap voor het verbeteren van de statistische testen door het verwijderen van driften in het signaaltijdsverloop en door het verwijderen van hoofdbewegingartefacten. De meest gebruikte preprocessingopties waren 3D-bewegingscorrectie, slice-scan-time correctie en temporele filtering (14). Het doel van de 3D-bewegingscorrectie was het bijsturen van de snedeposities tussen de opeenvolgende BOLD-signaaldata binnen eenzelfde paradigma. Op deze wijze konden de signaaldata afkomstig van eenzelfde anatomische lokalisatie in de tijd gevolgd worden. Slice-scan-time correctie corrigeerde voor de precieze timing van elke epi-BOLD-meting met het begin en het einde van de blokken van het aangeboden paradigma. De temporele filtering zorgde voor een verbetering van de kwaliteit van de f-MRI-data door het verbeteren van de functionele signal-to-noise-ratio. Temporele filters maakten dit mogelijk door het verwijderen van selectieve ruiscomponenten, zoals deze geïntroduceerd door (ritmische) fysiologische processen, en door het corrigeren van lage-frequentie scannerdrift (16).

De anatomische DICOM-beelden, verkregen door een MPRAGE-sequentie, werden geïmporteerd in Brainvoyager QX als een anatomische 3D-dataset (VMR). Omdat de functionele data een lage spatiële resolutie en weinig anatomisch contrast hadden, was de volgende stap de coregistratie van de functionele en anatomische data. Hierbij werden de functionele data gesuperponeerd op de anatomische beelden met een hoge spatiële resolutie en hoge contrastresolutie. Dit gebeurde via een geautomatiseerd programma, dat optimale

resultaten gaf wanneer geen hoofdbewegingen plaatsvonden tussen de twee metingen. Indien deze bewegingen wel plaatsvonden werden ze manueel gecorrigeerd volgens drie rotatieassen en drie translatievlakken (14).

Een ander belangrijk aspect was de normalisatie van de 3D-data (14). Normalisatie was de transformatie van MRI-data van het hoofd van een individu totdat de spatiële eigenschappen overeenkwamen met de spatiële eigenschappen van een standaardhoofd. Het normalisatieschema maakte gebruik van een stereotaxische ruimte (Talairachruimte). De Talairachruimte was gebaseerd op een simpel stereotaxisch raam afgeleid van metingen van één enkel stel hersenen, namelijk dat van een oudere vrouw. In alle f-MRI-experimenten werd deze Talairachruimte gebruikt als een standaardruimte voor het aanduiden van de locatie van de geactiveerde hersenregio's in een standaardmatrix (16).

Na de anatomische transformatie, werd de functionele dataset getransformeerd in de Talairachruimte. Dit resulteerde in een 'volume time course' (vtc) bestand, die de data van een corresponderend f-MRI-project bevatte. Dit vtc-bestand moest vervolgens verbonden worden aan de genormaliseerde 3D anatomische dataset (14).

De laatste stap in de verwerking van de 3D-functionele data was de statistische analyse, met behulp van het "general linear model". Deze statistische analyse verliep geautomatiseerd in Brainvoyager QX. Met behulp van de Bonferronicorrectie voor multipale vergelijkingen werden Type I-fouten (vals positieve activatie in een voxel) geminimaliseerd, maar type II-fouten (vals negatief: geen activatie in een voxel die wel actief is) traden frequenter op. Wanneer al deze postprocessingstappen uitgevoerd waren, werden de geactiveerde voxels in eloquente hersengebieden zichtbaar als gekleurde activatiezones op een 'statistical parameter map' (14.)

Addendum twee bevat een gedetailleerde handleiding die de verschillende stappen beschrijft voor de praktische verwerking van de beelden in Brainvoyager QX.

4.2.6 Klinische implementatie en onderzochte patiënten

In de tijdsspanne van januari tot mei 2006 werden drieëntwintig patiënten (11 mannen, 12 vrouwen, gemiddelde leeftijd is 47 jaar, gaande van 15 tot 75 jaar) met een hersentumor of angiomateuze malformatie, verwezen door de diensten neurochirurgie van het ZOL in Genk en het Sint-Elisabethziekenhuis in Turnhout, geïncludeerd in deze studie. De reden van verwijzing betrof een preoperatieve oppuntstelling van een tumoraal letsel of angiomateuze malformatie in de nabijheid van een eloquent hersengebied.

De klinische implementatie van het f-MRI-onderzoek werd geëvalueerd op het vlak van praktische uitvoerbaarheid, interpreteerbaarheid van de resultaten, en klinisch belang van het

resultaat van het f-MRI onderzoek in de preoperatieve oppuntstelling. Dit laatste werd beoordeeld op basis van de postoperatieve klinische toestand van de patiënt.

4.3 Resultaten

4.3.1 Overzicht van de resultaten in de hele patiëntengroep

De praktische uitvoering van het f-MRI-experiment (patiëntvoorbereiding, aanbieden van paradigma en generen van MR-beelden) kon met succes worden afgerond in alle driëntwintig patiënten. Na de postprocessing bleken de resultaten van vier van de driëntwintig patiënten niet interpreteerbaar (en dus klinisch niet bruikbaar) te zijn. De mogelijke redenen hiervoor worden verder in de discussie besproken.

Het klinisch belang van het resultaat van het f-MRI-onderzoek in de preoperatieve oppuntstelling had multipale aspecten, afhankelijk van de afstand tussen de tumor en de activatiezone van het eloquente hersengebied.

Indien de tumor op meer dan twee centimeter van de activatie in het eloquente hersengebied gelegen was, kon een beslissing genomen worden tot heelkunde met totale resectie van de tumor. Bij negen patiënten (patiënt 3, 9, 10, 11, 12, 14, 19, 22, 23) toonde het f-MRI-onderzoek aan dat het eloquente hersengebied voldoende ver (>2cm) verwijderd was van de tumor en acht van deze negen patiënten werden reeds geopereerd. Zeven van deze negen patiënten hadden geen postoperatieve deficieten in de eloquente hersengebieden (spraakstoornissen, visuele problemen of motorische deficieten). Patiënt elf toonde postoperatief een tijdelijke discrete toename van de woordvindingsstoornissen, die nadien volledig is hersteld. Deze spraakstoornis was niet voorspeld bij het preoperatieve f-MRI-onderzoek. Patiënt tweeëntwintig werd op dit ogenblik nog niet geopereerd.

Bij tien patiënten (patiënt 2, 4, 6, 7, 8, 13, 15, 16, 18, 21) bevond het eloquente hersengebied zich op minder dan twee centimeter van de tumor. Bij deze patiënten werd beslist een partiële resectie van de tumor uit te voeren, met de bedoeling de aanliggende eloquente hersengebieden te sparen. Zes (patiënt 2, 4, 8, 15, 18, 21) van de tien patiënten hadden postoperatief geen neurologische problemen. Drie patiënten (patiënt 6, 7, 16) vertoonden postoperatief tijdelijk of blijvende neurologische problemen. Patiënt zes had postoperatief beperkte gevoelsstoornissen ter hoogte van de vingertoppen en een lichte afname van de fijne motoriek. Patiënt zeven had de eerste dag na de operatie lichte woordvindingsmoeilijkheden met wat parafrazeën. Patiënt zestien tenslotte toonde postoperatief een beperkte anopsie van het linker onderste kwadrant van het oogveld. Bij patiënt dertien werd besloten de tumor niet chirurgisch te benaderen, omdat deze tumor precies gelegen was in de motorische cortex.

Van de vier patiënten met een niet-interpreteerbaar f-MRI-onderzoek werden er twee niet geopereerd, namelijk patiënt 1 en 5. Eén patiënt werd geopereerd en had geen neurologisch deficiet (patiënt 20 met verbetering van de armparese) en één patiënt werd geopereerd met tijdelijk neurologisch deficiet, namelijk patiënt 17.

Deze aantallen werden weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Klinisch belang van het f-MRI-onderzoek: f-MRI-resultaat gecorreleerd met de postoperatieve bevindingen

23 patiënten met een hersentumor	f-MRI: klinisch niet bruikbaar (4 patiënten)	f-MRI: activatie zone > 2cm van tumor * (9 patiënten)	f-MRI: activatie zone < 2cm van tumor ** (10 patiënten)
Geen chirurgie (4 patiënten)	2	1	1
Chirurgie, geen neurologische deficiet (14 patiënten)	1	7	6
Chirurgie, (tijdelijk) neurologisch deficiet (5 patiënten)	1	1	3

* Heelkunde met volledige resectie van de tumor

** Heelkunde met volledige of partiële resectie van de tumor (tumorresidu tegenaan het eloquente hersengebied)

Een uitgebreid overzicht van de symptomen, de aard en de lokalisatie van het letsel dat aanleiding gaf tot het uitvoeren van een f-MRI-onderzoek, het uitgevoerde paradigma, het resultaat van het f-MRI-experiment en de specifieke postoperatieve evaluatie van alle patiënten werden weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Overzicht van de geïncludeerde patiënten met symptomatologie en aard van het letsel, het resultaat van het f-MRI-experiment en de postoperatieve evaluatie

Pt	Geslacht, Leeftijd en links- of rechtshandig	Symptomen	Pathologie anatomische ligging	F-MRI: paradigma en resultaat	Postoperatieve evaluatie
1	Mannelijk 15 jaar Rechtshandig	Sinds 2-jarige leeftijd minder goed functionerende linker arm. Sinds 8-jarige leeftijd epileptische insulden	Epileptische rechterhemisfeer (EEG): Vermoeden van corticale dysplasie	<u>Visueel-motorische taak:</u> niet bruikbaar resultaat	Geen operatie
2	Mannelijk 48 jaar Rechtshandig	Lichte tintelingen ter hoogte van linkerhand	Recidief oligodendroglioma graad III rechts frontoparietaal gelegen	<u>Visueel-motorische taak:</u> Motorische activatie onmiddellijk anterior en superieur van het cystische letsel(<1cm)	Goede algemene neurologische toestand, geen motorische uitval
3	Mannelijk 42 jaar Rechtshandig	Epileptische insulden met onvolledig herstel van bewustzijn	Laaggradig oligodendroglioma rechts parietotemporaal met uitbreiding tot in de basale ganglia	<u>Woordvindingoefening:</u> Zone van Broca en Wernicke sterk links gelateraliseerd	Geen epileptische insulden, geen hoofdpijn, normale spraakfunctie

4	Vrouwelijk 59 jaar Rechtshandig	Spraakstoornis	Hersentumor links temporo-occipitaal: glioblastoom met twee lokalisaties	<u>Woordvindingoefening:</u> Zone van Broca unilateraal links, ver anterior van het anterieure letsel. Zone van Wernicke unilateraal links, posterosuperieur van het anterieure letsel en superieur tot anterosuperieur van het posterieure letsel (>2cm) <u>Visueel-motorische taak:</u> Het posterieure letsel ligt posterieur van de rolandische zone & het anterieure letsel ligt onmiddellijk posterieur van het caudale uiteinde van de rolandische zone thv de insula	Vergelijkbare status op niveau van de spraak in vergelijking tot preoperatief. Geen motorisch deficiet.
5	Vrouwelijk 60 jaar Rechtshandig	Hoofdpijnklachten	Arterioveneuze malformatie (AVM) links frontotemporaal	<u>Woordvindingoefening:</u> Bizarre functionele activatie, vermoedelijk te wijten aan verstoorde bloedflow als gevolg van het AVM	Operatie uitgesteld omwille van ander klinisch probleem
6	Mannelijk 32 jaar Linkshandig	Linker sensorimotorisch hemibeeld; Griepaal gevoel, zonder koorts met hevige hoofdpijn gelokaliseerd rechts frontaal	Hooggradig maligne hersentumor: type glioblastoma multiforme Hoog frontopariëtaal rechts	<u>Visueel-motorische taak:</u> Motorische activatie aan de rand van, maar ook in de posterieure-caudale zijde van het letsel	Beperkte gevoelsstoornissen ter hoogte van de vingertoppen en lichte afname van de fijne motoriek
7	Vrouwelijk 18 jaar Rechtshandig	Reeds postoperatieve toestand. Residu en recidief tumor met progressief toenemende hoofdpijnklachten	Uitgesproken tumoraal proces dat de helft van de linkerhemisfeer innam: pleiomorf xantho-astrocytoma	<u>Visueel-motorische taak:</u> Motorische activatie anterior van het operatiedefect en het residueel tumoraal weefsel <u>Woordvindingoefening:</u> Zone van Broca unilateraal links, zone van Wernicke anterolateraal van tumor (<1cm)	Eerste dag na operatie: lichte woordvindingsmoeilijkheden met wat parafraziëren, maar dit klaarde snel op
8	Mannelijk 42 jaar Rechtshandig	Sinds 4 à 5jaar geheugenproblemen, sinds een half jaar klachten van oorsuizen en evenwichtsproblemen en paar keer kort amaurosis fugax in het linkeroog	Zeer groot hypervasculair schedelbasis-meningeoma links frontotemporaal met invasie van de orbita	<u>Visueel-motorische taak:</u> Motorische activatie duidelijk posterieur van het tumoraal proces <u>Woordvindingoefening:</u> Zone van Broca bilateraal, links dominant, onmiddellijk craniaal en posterieur van het tumorale proces	Blindheid in linkeroog tengevolge van de uitgevoerde embolisatie; geen spraakstoornis, geen motorisch deficiet
9	Vrouwelijk 51 jaar Rechtshandig	Hoofdpijn, braken, duizeligheid, woordvindingsstoornissen en incontinentie	Oligodendroglioom graad III links frontaal	<u>Woordvindingoefening:</u> Zone van Broca bilateraal, links aan caudale zijde van het tumorale letsel	Eerste dagen na ingreep emotioneel labiel, geen spraakstoornis
10	Mannelijk 68 jaar Rechtshandig	Hoofdpijnklachten	Graad III – graad IV glioma links frontaal (geen definitieve diagnose)	<u>Woordvindingoefening:</u> Zone van Broca bilateraal, links posterieur van het tumorale letsel	Geen spraakstoornis
11	Mannelijk 75 jaar Rechtshandig	Epilepsie en sensorische spraakstoornis	Oligodendroglioma graad II links temporaal	<u>Woordvindingoefening:</u> Zone van Broca links, geen rechtstreeks verband met het tumorale letsel anterior temporaal links	Tijdelijk discrete toename van de woordvindingsstoornissen

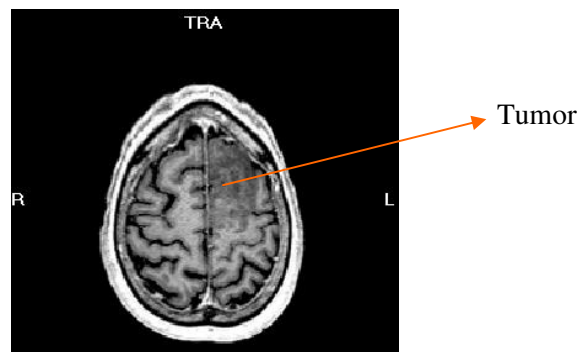
				Zone van Wernicke links, posterosuperieur van het letsel	
12	Mannelijk 43 jaar Rechtshandig	Epileptische aanval	Laaggradige gliomatueze tumor hoog links frontaal	<u>Visueel-motorische taak:</u> Motorische activatie duidelijk posterieur van het tumorale letsel (>2cm)	Geen motorisch deficit
13	Vrouwelijk 40 jaar Rechtshandig	Epileptiforme aanvallen	Caverneus angioom in de subcorticale witte stof frontopariëtaal links	<u>Visueel-motorische taak:</u> Letsel gelegen in motorische activatie zone	Geen operatie aangezien letsel zich in de motor cortex bevindt
14	Vrouwelijk 44 jaar Rechtshandig	Hoofdpijn	Metastase temporaal rechts	<u>Woordvindingoefening:</u> Bilaterale Broca activatie, links dominant over rechts	Radio- en chemotherapie geen spraakstoornis
15	Mannelijk 22 jaar Linkshandig	Epileptisch insult	Oligodendroglioma graad II links frontotemporaal	<u>Woordvindingoefening:</u> Zone van Broca bilateraal, links dominant Aan linkerzijde zone van Broca anterior van het tumorale letsel (<1cm)	Partiële resectie, nabehandeling Geen spraakstoornis
16	Vrouwelijk 59 jaar Rechtshandig	Klachten van vertigo	Arterioveneuze malformatie (AVM) rechts parietaal	<u>Visueel-motorische taak:</u> Motorische activatie duidelijk anterior van het AVM Visuele activatie aan rechterzijde mediaal en caudaal van het AVM (<1cm)	Beperkte linker onder kwadrant anopsie van het oogveld als gevolg van de embolisatie
17	Vrouwelijk 44 jaar Rechtshandig	Toename van de epileptische problematiek met parese linkerarm	Tumorrecidief: oligodendroglioma graad II Hoog frontaal rechts	Niet bruikbaar	Recuperatie van de forse parese van de arm
18	Mannelijk 65 jaar Rechtshandig	Parese rechterbeen	Ruimte innemend proces parasagittaal links in de precentrale gyrus	<u>Visueel-motorische taak:</u> Posterieure rand van de tumor onmiddellijk anterior en tegenaan de motorische activatie	Geen motorische deficit
19	Vrouwelijk 54 jaar Linkshandig	Epilepsie, hoofdpijn, vermoeidheid	Tumorrecidief graad II rechts frontotemporaal → diffuse laaggradige tumorale infiltratie rond de tumorectomie	<u>Woordvindingoefening:</u> Bilaterale Broca-activatie, links dominant Broca-activatie rechts in een insulaire sulcus posterieur van het tumorale proces	Geen spraakstoornis
20	Vrouwelijk 54 jaar Rechtshandig	Hoofdpijn	Aneurysma dissecans van een temporale tak van de rechter arteria cerebri posterior met risico op ruptuur met bloeding	Niet bruikbaar	Voorbijgaande beperkte parese en gevoelsstoornissen in de vingers rechts
21	Mannelijk 40 jaar Als kind linkshandig maar nadien geleerd rechtshandig te functioneren	Sinds een jaar periodische hoofdpijnlachten en intermitterende afwezigheden, soms ook gepaard met fatische stoornissen	Groot ruimte-innemend proces links frontaal; Glioma graad II	<u>Woordvindingoefening:</u> Broca-activatie unilateraal links, onmiddellijk oppervlakkig van het tumorale letsel → Risico op fatische problemen postoperatief	Onvolledige resectie uitgevoerd met sparen van de gyrus frontalis inferior; Normale spraak

22	Vrouwelijk 58 jaar Rechtshandig	Epileptisch insult	Tumoraal letsel occipitotemporaal links	<u>Woordvindingoefening:</u> Broca-activatie links Wernicke-activatie craniaal van het tumorale letsel	Operatie wordt nog gepland
23	Vrouwelijk 53 jaar Rechtshandig	Epileptisch insult	Glioblastoma multiforme, rechts temporaal tot insulair gelegen	<u>Woordvindingoefening:</u> Zone van Broca bilateraal → maar zeer sterk links dominant Broca-activatie rechts anterieur van het tumorale letsel Zone van Wernicke bilateraal, op meer dan 2cm van het letsel	Geen spraakstoornis

Ter illustratie van de bevindingen in deze tabel werden enkele patiënten hieronder verder besproken. Er werd een onderscheid gemaakt tussen patiënten met een tumor ter hoogte van de verschillende eloquente hersengebieden, namelijk de motorische cortex, de zone van Broca, de visuele cortex en de zone van Wernicke

4.3.2 *Patiënten met een letsel ter hoogte van de motorische cortex*

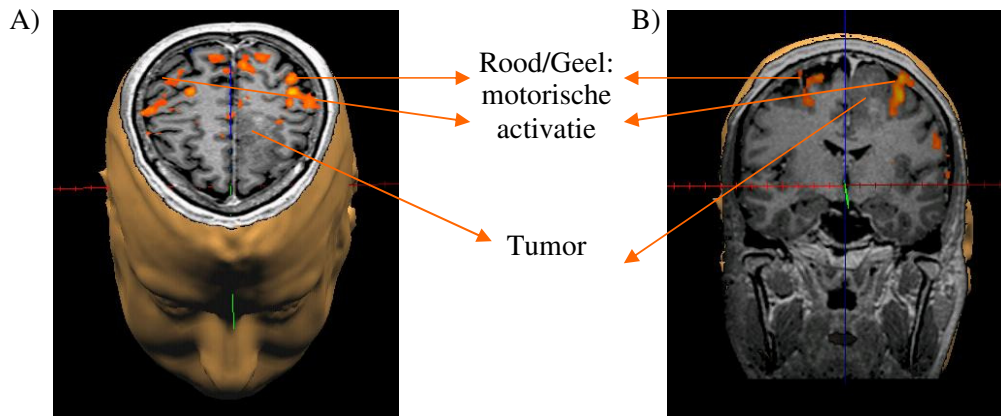
Een eerste voorbeeld van een patiënt met een tumor ter hoogte van de motorische cortex was patiënt twaalf. Deze mannelijke patiënt was drieënveertig jaar en werd verder geëvalueerd omwille van een epilepsie aanval. Een MRI-onderzoek toonde aan dat er een ruimte-innemend proces links frontaal aanwezig was (zie figuur 11). Een stereotactische biopsie bevestigde de diagnose van een laaggradig glioma.



Figuur 11: Resultaat MRI-onderzoek (patiënt 12); ruimte-innemend proces links frontaal (axiaal beeld)

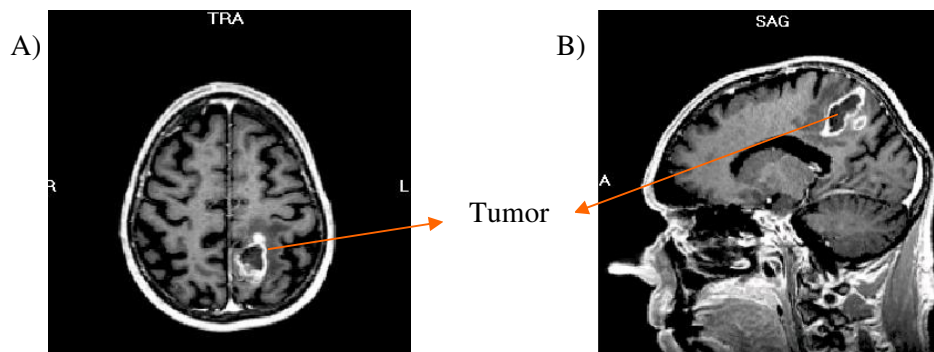
Aangezien de tumor zich hoog frontaal bevond, was een f-MRI-onderzoek nodig voor het lokaliseren van de motorische cortex, gebruik makend van het visueel-motorische paradigma. Het f-MRI-onderzoek toonde aan dat de motorische cortex op meer dan twee centimeter posterieur van het tumorale letsel gelegen was (zie figuur 12). Een volledige resectie van het tumoraal letsel kon dus worden uitgevoerd en er was geen motorisch deficiet postoperatief.

Het klinisch belang van het f-MRI-onderzoek bestond erin de chirurgische planning tot volledige resectie toe te laten.



Figuur 12: Resultaat f-MRI onderzoek (patiënt 12); motorische cortex op meer dan 2cm posterieur van het tumorale letsel; A, axiaal beeld; B, coronaal beeld

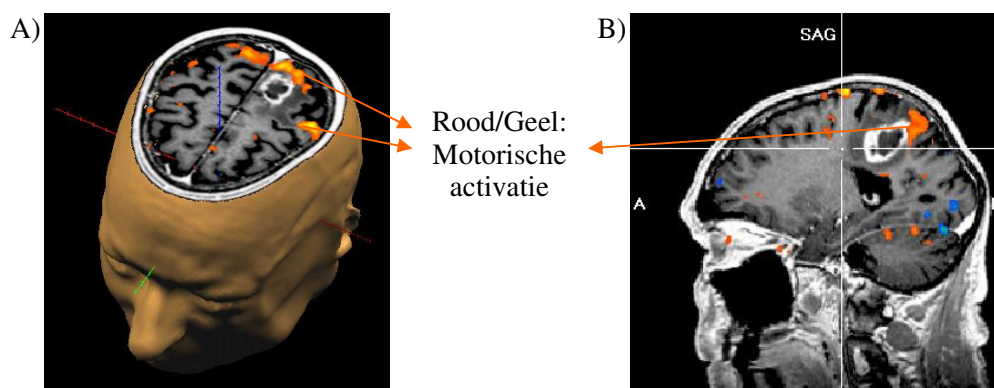
De volgende patiënt met een letsel dichtbij de motorische zone was patiënt achttien. Deze mannelijke patiënt was vijfenzeftig jaar en presenteerde zich met een parese van het rechterbeen. Een MRI-onderzoek toonde een ruimte-innemend proces parasagittaal links op de frontopariëtale overgang gelegen (zie figuur 13).



Figuur 13: Resultaat MRI-onderzoek (patiënt 18); ruimte-innemend proces parasagittaal links in de precentrale gyrus; A, axiaal beeld; B, sagittaal beeld

Omdat de tumor zich in de buurt van de Rolandische zone bevond, was een f-MRI-onderzoek noodzakelijk om de precieze ligging ten opzichte van de sensorimotorische cortex te bepalen. Het f-MRI-onderzoek, uitgevoerd met het visueel-motorische paradigma, wees uit dat de tumor zich onmiddellijk anterior van de motorische activatie bevond en dat deze niet duidelijk van de motorische cortex gescheiden kon worden (zie figuur 14). Om deze reden kon slechts een partiële resectie van het tumorale letsel worden uitgevoerd. Het tumorresidu

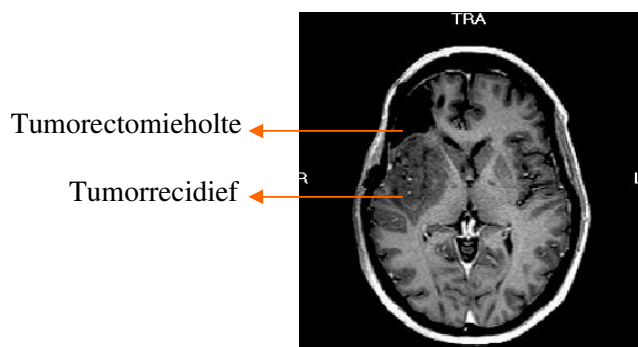
tegenaan de motorisch zone werd peroperatief behandeld met gen-therapie. Postoperatief was er geen motorisch deficiet. Het klinisch belang van het f-MRI-onderzoek bestond erin de operatieve planning te begeleiden: partiële resectie onder begeleiding van peroperatieve corticale stimulatie en voorzien van materiaal voor gen-therapie (dient vooraf besteld te worden).



Figuur 14: Resultaat f-MRI (patiënt 18); tumor onmiddelijk anterior van de motorische activatie; A, axiaal beeld; B, sagittaal beeld

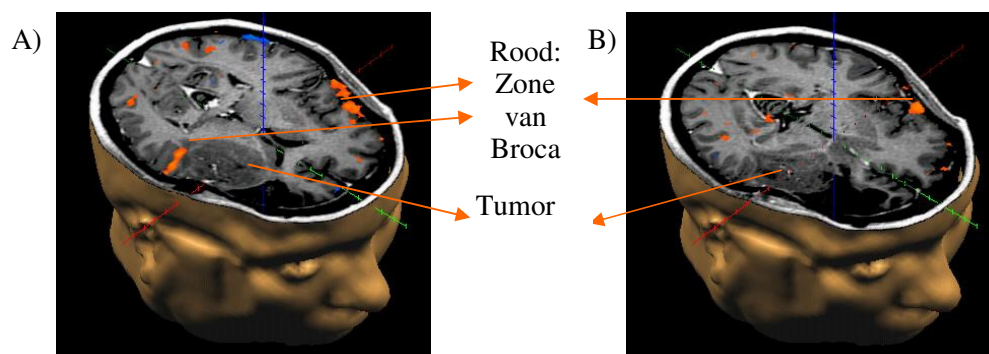
4.3.3 Patiënten met een letsel ter hoogte van de zone van Broca

De eerste patiënt die besproken werd, was patiënt negentien. Deze vrouwelijke patiënt was vierenvijftig jaar en linkshandig. De patiënt werd opgenomen in het ziekenhuis omdat ze last had van epilepsie, hoofdpijn en vermoeidheid. Ze werd in het verleden al chirurgisch behandeld voor een rechts frontaal gelegen oligodendroglioma, maar bij het huidige MR-onderzoek van de hersenen werd een tumorrecidief rechts frontotemporaal weerhouden. Dit betrof een diffuse laaggradige tumorale infiltratie posterieur van de tumorectomieholte (zie figuur 15).



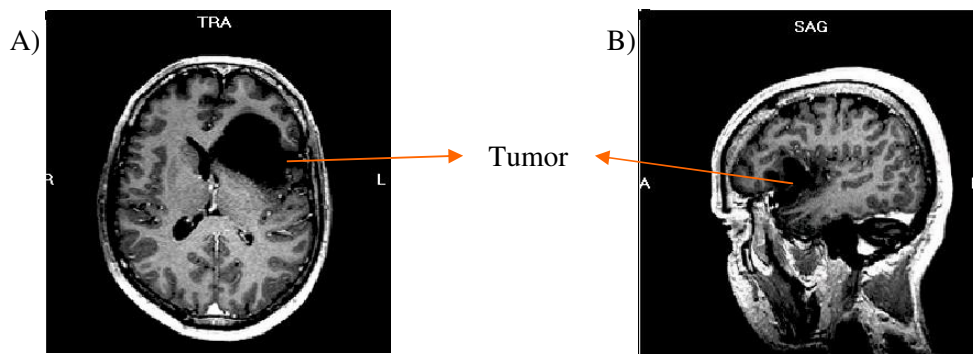
Figuur 15: Resultaat MRI-onderzoek (patiënt 19); tumor recidief rechts frontotemporaal (axiaal beeld)

Een f-MRI-onderzoek was aangewezen om de lokalisatie van de spraakregio ten opzichte van de tumor te bepalen, gezien bij linkshandigen de motorische spraakregio vaak rechts frontotemporaal gelegen was. Bij dit f-MRI-onderzoek werd gebruik gemaakt van de woordvindingoefening. Dit onderzoek toonde bilaterale Broca-activatie, duidelijk links dominant. De Broca-activatie rechts bevond zich in een insulaire sulcus posterieur van het tumorale proces (zie figuur 16). Gezien de sterke lateralisatie van de zone van Broca aan de linkerzijde werd beslist een volledige resectie van het tumorrecidief rechts uit te voeren. Postoperatief was er geen spraakstoornis. Het belang van het preoperatieve f-MRI-onderzoek bestond erin een volledige resectie van de tumor toe te laten, gezien verwacht kon worden dat de motorische spraakfunctie volledig door de linkerzijde van de hersenen kon worden uitgevoerd (hoewel deze patiënt linkshandig was).



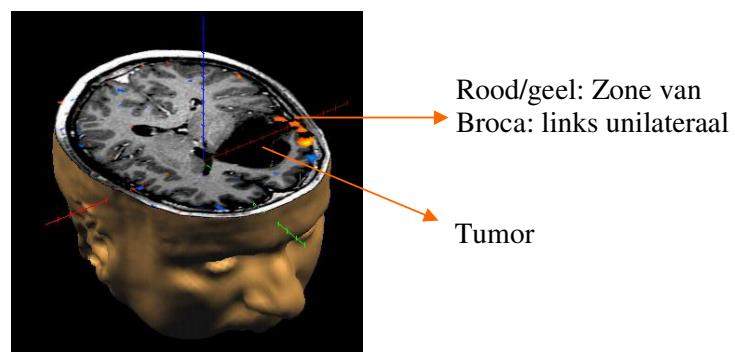
Figuur 16: Resultaat f-MRI-onderzoek (patiënt 19); bilaterale Broca activatie, links dominant; A en B, axiale beelden; A, bilaterale activatie zichtbaar, maar links dominant; B, enkel links activatie zichtbaar

De tweede patiënt die besproken werd met een tumor ter hoogte van de zone van Broca was patiënt eenentwintig. Deze mannelijke patiënt was veertig jaar en had sinds een jaar last van periodische hoofdpijnklachten en intermitterende afwezigheden die soms gepaard gingen met fatische stoornissen. Het MRI-onderzoek bevestigde de aanwezigheid van een groot ruimtinnemend proces links frontaal, bij anatomopathologisch onderzoek gediagnosticeerd als glioma graad twee (zie figuur 17).



Figuur 17: Resultaat MRI-onderzoek (patiënt 21); groot ruimte-innemend proces links frontaal. A, axiaal beeld; B, sagittaal beeld

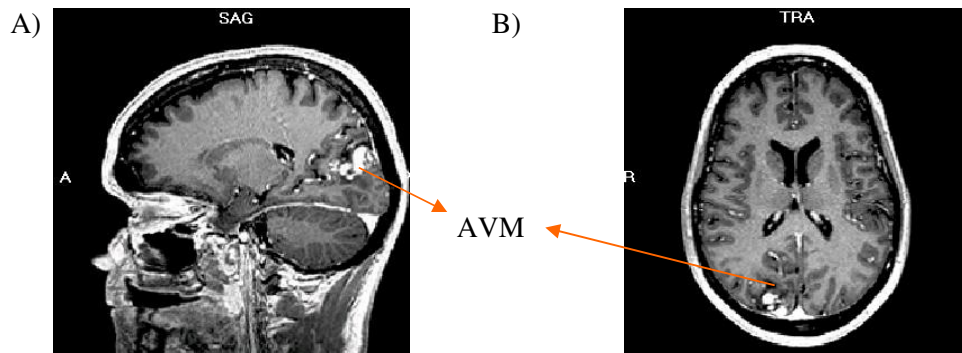
Gezien het volume en de lokalisatie van de tumor was een verdere neurochirurgische planning noodzakelijk. Hierbij was een f-MRI-onderzoek van groot belang om de lokalisatie van de spraakregio ten opzichte van de tumor beter te kunnen evalueren. Bij dit onderzoek werd gebruik gemaakt van de woordvindingoefening voor de visualisatie van de zone van Broca. Het f-MRI-onderzoek toonde aan dat de zone van Broca zich unilateraal links en oppervlakkig van het tumoraal letsel (<1cm) bevond. Gezien de kleine afstand tussen de activatiezone en de tumor werd een zo groot mogelijke partiële resectie van de tumor uitgevoerd met sparen van de zone van Broca (zie figuur 18). Postoperatief waren er geen spraakproblemen. Het belang van de preoperatieve evaluatie met het f-MRI-onderzoek was dat er slechts een partiële resectie kon worden uitgevoerd, met als gevolg de preservatie van de motorische spraakregio (zone van Broca).



Figuur 18: Resultaat f-MRI onderzoek (patiënt 21); lokalisatie van de zone van Broca (axiaal beeld)

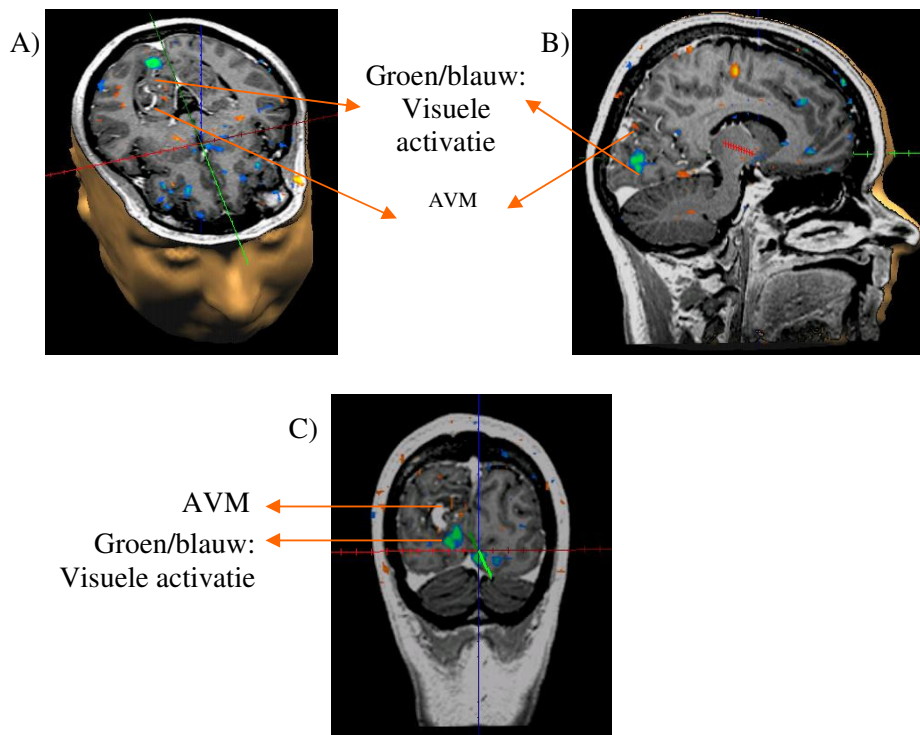
4.3.4 Patiënt met letsel ter hoogte van de visuele cortex

Patiënt zestien had een letsel ter hoogte van de visuele cortex. Deze vrouwelijke patiënt was negenenvijftig jaar en kwam op raadpleging met klachten van vertigo. Een MRI- en MR-angiografie-onderzoek toonde een arterioveneuze malformatie (AVM) rechts parieto-occipitaal (zie figuur 19).



Figuur 19: Resultaat MRI-onderzoek (patiënt 16); arterioveneuze malformatie (AVM) rechts parieto-occipitaal; A, sagittaal beeld; B, axiaal beeld

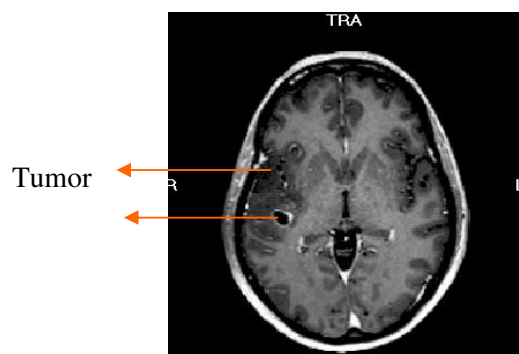
Om de visuele en motorische cortex te identificeren ten opzichte van dit AVM werd een f-MRI-onderzoek uitgevoerd met het visueel-motorische paradigma. Het f-MRI-onderzoek toonde aan dat de motorische activatie duidelijk anterior van het AVM gelegen was en dat de visuele activatie aan de rechterzijde mediaal en caudaal op minder dan één centimeter van het AVM gelegen was (zie figuur 20). De chirurgische verwijdering van dit AVM werd voorafgegaan door een partiële embolisatie, met postoperatief een beperkte linker onderste kwadrant anopsie van het gezichtsveld. Het klinisch belang van het f-MRI-onderzoek was het aantonen van de nauwe relatie van het AVM met de visuele cortex. Gezien de relatief hoge kans op plotse bloeding van het AVM met desastreuze klinische gevolgen, werd toch beslist een volledige extirpatie van het letsel uit te voeren (hoewel het risico op gedeeltelijke blindheid vooraf gekend was).



Figuur 20: Resultaat f-MRI (patiënt 16); visuele activatie zich aan de rechterzijde mediaal en caudaal op minder dan 1cm van het AVM; A, axiaal beeld; B, sagittaal beeld; C, coronaal beeld

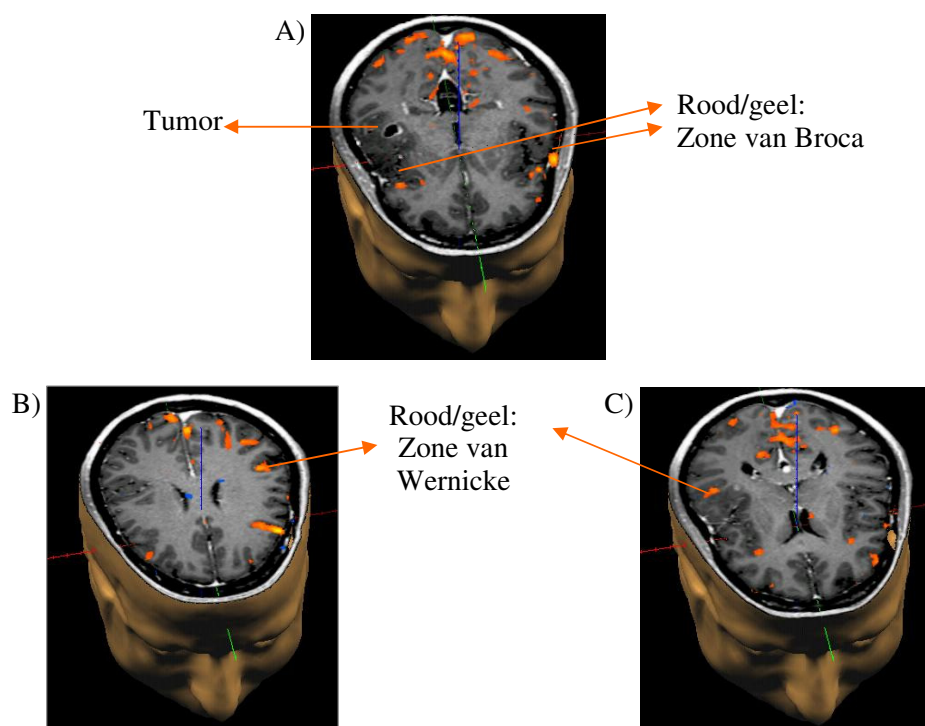
4.3.5 Patiënt met letsel ter hoogte van de zone van Wernicke

Patiënt drieëntwintig had een letsel ter hoogte van de zone van Wernicke. Deze vrouwelijke patiënt was drieënvijftig jaar. Ze werd opgenomen omwille van een epileptisch insult. Een MRI-onderzoek toonde een ruimte-innemend proces rechts temporaal en insulair gelegen, met als diagnose een laaggradig glioma (zie figuur 21).



Figuur 21: Resultaat MRI-onderzoek (patiënt 23): Tumor rechts temporaal tot insulair (axiaal beeld)

Het f-MRI-onderzoek met als paradigma de woordvindingoefening werd preoperatief uitgevoerd. Zowel de zone van Broca als de zone van Wernicke vertoonden bilateraal activatie. De zone van Broca was links dominant. De Broca-activatie rechts bevond zich onmiddellijk tegenaan de anterieure rand van het tumorale letsel, de Wernicke-activatie rechts bevond zich aan de posterieure rand van het tumorale letsel (zie figuur 22). Een volledige resectie van het tumorale letsel werd uitgevoerd en postoperatief vertoonde deze patiënt geen spraakstoornissen. Het klinisch belang van het f-MRI-onderzoek bestond erin de dominantie van de linker hemisfeer voor de taal functie aan te tonen, zodat de chirurgische planning tot volledige resectie mogelijk was.



Figuur 22: Resultaat f-MRI (patiënt 23); A, B, C, Axiale beelden; A, Lokalisatie zone van Broca: bilaterale activatie, activatie rechts bevindt zich anterieur van het letsel; B, Zone van Wernicke links; C, Zone van Wernicke rechts, craniaal van het letsel gelegen

4.4 Discussie

Het doel van de moderne neurochirurgie bij hersentumoren is het verbeteren van de overlevingskansen en de levenskwaliteit van patiënten met operatief behandelbare intracraniale lesies. De tumorprogressie en de overlevingskans bij een patiënt met een kwaadaardige hersentumor is afhankelijk van de mate van tumorresectie. Het streven naar volledige resectie van de hersentumor moet afgewogen worden ten opzichte van de kans op schade in eloquente hersengebieden zoals de motorische cortex, de visuele cortex, en de

spraakregio's van Broca en Wernicke. Schade in deze eloquente hersengebieden zou de levenskwaliteit van de patiënt in belangrijke mate kunnen verminderen.

Een belangrijk element in de preoperatieve evaluatie van deze patiënten is het bepalen van de lokalisatie van de tumor ten opzichte van het nabijgelegen eloquente hersengebied. Het f-MRI-onderzoek is hiervoor uitermate geschikt en heeft andere, vaak invasieve, testen verdrongen (9,10,17). De wada-test bijvoorbeeld werd gebruikt om de taaldominantie van de hersenhemisferen te bepalen. Dit is een invasieve test waarbij men amobarbital natrium injecteert in de arteria carotis om de functie van één hemisfeer van de hersenen tijdelijk uit te schakelen. Wanneer de patiënt niet meer kan praten na het injecteren van deze stof wil dit zeggen dat de hemisfeer die uitgeschakeld is, de taaldominante hemisfeer is (9). Een ander voorbeeld is de corticale stimulatie test. Bij corticale stimulatie worden elektroden tijdens de operatie rechtstreeks op de hersencortex geplaatst om zo de eloquente hersengebieden te lokaliseren. Deze procedure is invasief en heeft een aantal belangrijke beperkingen. De beperkingen van deze test zijn dat slechts één hemisfeer lokaal geëvalueerd kan worden (doorheen de chirurgische trepanatie-opening in de beenderige schedel) en dat intraoperatieve corticale stimulatie enkel de eloquente hersenregio's kan identificeren die gelegen zijn op het oppervlak van de hersenen (9).

Het f-MRI-onderzoek daarentegen laat toe in de preoperatieve setting de hersenfuncties op een niet-invasieve wijze te lokaliseren. De wada-test wordt nu nog zelden toegepast. De corticale stimulatie wordt nog steeds preoperatief gebruikt, meestal als het preoperatieve f-MRI-resultaat niet voldoende informatie kan verschaffen of als het tumorale letsel volgens het f-MRI-onderzoek op minder dan twee centimeter van een eloquent hersengebied gelegen is (zodat er preoperatief een scherpe aflijning van dit eloquent hersengebied en de tumor noodzakelijk is).

Het f-MRI-onderzoek werd tot nu toe voornamelijk in universitaire centra toegepast, zowel voor onderzoeks- als voor klinische doeleinden. Dankzij de ontwikkeling van specifieke hardware en software door medische firma's is het nu ook mogelijk voor niet-universitaire ziekenhuizen om een volledig f-MRI-onderzoek uit te voeren. Enkele elementen van de klinische implementatie van het f-MRI-onderzoek in het ZOL in Genk werden in deze studie geëvalueerd.

De praktische uitvoering van het f-MRI-onderzoek was mogelijk bij alle patiënten. Anderzijds hadden vier van de drieëntwintig f-MRI-onderzoeken een niet bruikbaar resultaat. Dit kan verklaard worden door een verminderde inzet of concentratie van de patiënt (met afwijkende hemodynamische respons) of door het maken van teveel hoofdbewegingen (met verstoring

van het BOLD-contrast) (18). Bij patiënt 5 was het niet interpreteerbare resultaat waarschijnlijk te wijten aan de verstoorde bloedstroom ten gevolge van het AVM (waarbij de autoregulatie van de bloedvaten geen effect meer kon hebben op de bloeddoorstroming en er geen zichtbare hemodynamische respons kon ontstaan) (19). De overige negentien patiënten toonden een goede activatie van het onderzochte eloquent hersengebied.

Het resultaat van het f-MRI-onderzoek heeft als doel volgende klinische vragen te beantwoorden bij een patiënt met een hersentumor: is een volledige resectie van de tumor mogelijk? (bijvoorbeeld afstand tussen tumor en activatiezone meer dan 2 cm) Indien nee of indien het f-MRI-resultaat niet interpreteerbaar is, zijn er dan eventueel invasieve testen noodzakelijk om een betere aflijning van de tumor ten opzichte van eloquente hersengebieden te bekomen (en eventueel een partiële resectie van de tumor te kunnen uitvoeren)? Indien ja, welk is de meest veilige chirurgische toegang om de eloquente hersengebieden niet te schaden (20)? De resultaten van de huidige studie tonen aan dat deze vragen beantwoord kunnen worden door het f-MRI-onderzoek, uitgevoerd in dit ziekenhuis.

Bij zeven van de negen patiënten waarvan de tumor zich op meer dan twee centimeter van de eloquente hersengebieden bevond, was er postoperatief geen klinisch deficiet van het aanliggende eloquente hersengebied. Eén patiënt werd tot nu toe nog niet geopereerd. Eén patiënt (patiënt 11) had postoperatief echter wel een tijdelijk klinisch deficiet, namelijk spraakstoornissen. De interpretatie van dit f-MRI-onderzoek bleek dus onjuist, en dit f-MRI-onderzoek werd opnieuw geëvalueerd. Er worden twee mogelijkheden weerhouden als verklaring voor deze onjuiste interpretatie: a. De zone van Wernicke was meer uitgebreid dan de activatiezone bij het f-MRI-onderzoek en werd gedeeltelijk geresecteerd (zie ook hoofdstuk 6) b. de activatiezones van Broca bevonden zich inderdaad meer dan twee centimeter van de tumor, maar deze activatiezones waren duidelijk gelegen ter hoogte van drainerende corticale venen (zie hoofdstuk 3.1). De activatie in drainerende venen kan dus misleidend zijn bij interpretatie van f-MRI-beelden en in deze gevallen kan het nuttig zijn het aanliggende hersenparenchym mee te beschouwen als geactiveerde zone.

Zes van de tien patiënten, waarbij de tumor op minder dan twee centimeter gelegen was van de eloquente hersengebieden, waren vrij van postoperatieve problemen. Bij deze patiënten werd als gevolg van de bevindingen van het f-MRI-onderzoek vaak peroperatieve corticale stimulatie gebruikt en meestal slechts een partiële resectie van de tumor uitgevoerd, omwille van het grote risico op verlamming, zichtverlies en spraakstoornissen. Eén patiënt werd niet geopereerd omwille van het te grote risico op verlamming. De overige drie patiënten (patiënt 6, 7 en 16) hadden postoperatief een klinisch deficiet. Deze postoperatieve deficieten konden

verwacht worden op basis van het f-MRI-onderzoek, maar er werd toch beslist tot heekunde over te gaan om de overlevingskansen te vergroten.

De accuraatheid van f-MRI is door verschillende onderzoekers getest door het vergelijken van de activatiezones van een f-MRI-onderzoek met de corticale stimulatie voor een bepaald eloquente hersengebied. Uit deze studies bleek dat de geactiveerde gebieden, verkregen door middel van een f-MRI-onderzoek, overeenkwamen met de functionele gebieden, bepaald door de corticale stimulatie (10,20). Een limitatie van de huidige studie is het gebrek aan rechtstreekse vergelijking tussen f-MRI-activatiezones en peroperatieve corticale stimulatie: dit was niet mogelijk aangezien de f-MRI-beelden gegenereerd met Brainvoyager QX niet compatibel waren met het neuronavigatiesysteem, dat tijdens de operatie werd gebruikt voor corticale stimulatie. In de huidige studie werd de accuraatheid van het f-MRI-onderzoek enkel indirect beoordeeld aan de hand van het optreden van postoperatieve klinische deficieten.

4.5 Conclusie

Klinische implementatie van f-MRI-onderzoeken is momenteel mogelijk in niet-universitaire centra, waarbij f-MRI een belangrijke rol speelt in de preoperatieve evaluatie van patiënten met een hersentumor. Meer invasieve testen voor het lokaliseren van de eloquente hersengebieden ten opzicht van de tumor of verplaatsingen naar universitaire centra, uitgerust voor f-MRI-onderzoeken, kunnen op deze wijze worden vermeden.

5 Verschil in lateralisatie van de zone van Broca bij mannen versus vrouwen

5.1 Inleiding

Op 4 april 1861 gaf Ernest Aubertin een lezing in het door Paul Broca opgerichte Société d'Anthropologie te Parijs. Hij verdedigde de stelling dat het centrum van de gesproken taal ergens aan de linkerkant van de hersenen ligt. Hierbij gaf hij de uitdaging om één geval te zoeken waarbij er spraakverlies was zonder een letsel in de frontale kwab. Paul Broca nam de uitdaging aan. In april 1861 voerde Paul Broca een hersenautopsie uit bij een overleden patiënt die gedurende lange tijd rechts verlamd was en niet meer kon spreken. Hierbij zag hij ter hoogte van de derde frontale winding een serieuze ravage, waarschijnlijk veroorzaakt door een oude hersenbloeding. In november van hetzelfde jaar deed Broca een autopsie bij een tweede patiënt die ook niet meer kon spreken. Ook bij deze patiënt ontdekte hij afwijkingen in exact dezelfde regio. Gebaseerd op enkel deze twee waarnemingen durfde hij nog geen grote conclusies trekken, maar in 1865 kon hij concluderen dat het centrum voor de gesproken taal bij rechtshandigen, aan de linkerzijde in de frontale kwab gelokaliseerd is (21). Dit wil zeggen dat het cerebraal netwerk dat de spraak op gang brengt, gelokaliseerd is in de linkerhemisfeer (22). Hij noemde deze plaats de 'circonvolution du langage' en is hiermee de eerste die een sterk anatomisch bewijs leverde voor een welbepaalde hersenfunctie. Deze plaats werd later door David Ferrier herbenaemd tot 'Broca's area' of de zone van Broca (21).

Bij later onderzoek werd duidelijk dat de zone van Broca zich bij rechtshandige personen niet uitsluitend links bevond, zoals beweerd door Broca, maar dat taaldominantie zich links, rechts of bilateraal kan bevinden bij zowel links- als rechtshandige personen (23). Een terugkerend probleem in de lateralisatie van taal is dat er meerdere subfuncties in meerder lokalisaties bestaan en dat wanneer één subfunctie onderzocht wordt geen conclusie getrokken mag worden over het volledige taalgebied of omgekeerd (22, 24).

Een belangrijk onderzoekspunt in recente jaren is het verschil tussen mannen en vrouwen wat betreft de lateralisatie van de taalfunctie in het algemeen en haar subfuncties (22). Het doel van deze studie is te evalueren met behulp van functionele magnetische resonantie beeldvorming (f-MRI) of er een verschil is in de lateralisatie van de zone van Broca (motorische spraakregio) bij vrouwen versus mannen.

5.2 Materiaal en methode

5.2.1 Patiënten, f-MRI-taak en onderzoek

In deze studie werden alle f-MRI-onderzoeken, geïnccludeerd tussen januari en mei 2006, op voorwaarde dat de f-MRI-data van interpreteerbare kwaliteit waren, op voorwaarde dat de onderzochte personen rechtshandig waren en op voorwaarde dat de onderzochte personen vrijwilligers waren ofwel patiënten met een hersentumor die zich niet ter hoogte van de zone van Broca bevond (een tumor in de zone van Broca of met massa effect op de zone van Broca zou het activatiepatroon of de lokalisatie van de f-MRI-data kunnen beïnvloeden). De totale geïnccludeerde studiedata betrof de f-MRI-onderzoeken van zeven rechtshandige mannen (gemiddelde leeftijd 51 jaar, gelegen tussen 40 en 75 jaar) en zeven rechtshandige vrouwen (gemiddelde leeftijd 40 jaar, gelegen tussen 18 en 58 jaar).

Het f-MRI-onderzoek werd uitgevoerd met (driedimensionele) magnetization-prepared rapid-acquired gradient-echo (MPRAGE) en echo-planaire-beeldvorming-blood-oxygen-level-dependent (epi-BOLD) sequenties op een 1.5 Tesla magnetische resonantie (MR)-eenheid (Siemens Symphony, Erlangen, Duitsland), het aanbieden en synchroniseren van het paradigma met een IFIS-SA-toestel (Invivo corporation, Orlando, USA) en de postprocessing van de data en de beelden met behulp van het softwareprogramma Brainvoyager QX (Brain Innovation BV, Maastricht, Nederland). Het gebied van Broca werd geactiveerd met behulp van een paradigma dat bestond uit een woordvindingoefening, aangeboden als blokdesign in vier activatie- en vier rustblokken van dertig seconden. Deze oefening, de delen van het f-MRI-onderzoek en de verwerking van de beelden werden in detail besproken in hoofdstuk 4.2.1-4.2.5.

5.2.2 Selecteren van de geactiveerde gebieden met behulp van de ROI-analyse

De zone van Broca werd gedefinieerd als de geactiveerde gebieden die zich bevonden in het posterieure deel van de gyrus frontalis inferior (pars opercularis, pars triangularis); indien aansluitende activatie aanwezig was in aanliggende frontali gyri, werden deze gebieden eveneens geïnccludeerd.

Enkel de geactiveerde gebieden zichtbaar bij een p-waarde die kleiner was dan 0.001 in deze zone van Broca werden met behulp van de region-of-interest (ROI) analyse geselecteerd (Bonferroni gecorrigeerde t-test, software Brainvoyager QX). Er werd dus geen gebruik gemaakt van een anatomische maar wel van een functionele ROI, die alleen de voxels bevat die geactiveerd werden door een bepaalde stimulus (25).

De grootte van de ROI werd aangepast met behulp van de “maximum cluster spread range” zodat het geactiveerde gebied volledig geselecteerd kon worden (zie addendum 1). Om zeker

te zijn of een geactiveerd gebied volledig geselecteerd was, werd het geselecteerde gebied met het geactiveerde vergeleken in het axiaal, sagittaal en coronaal vlak. Wanneer het geselecteerde en het geactiveerde gebied overeenkwam in alle drie vlakken, werd de ROI aangemaakt. Meestal was het noodzakelijk om meerdere ROI's in één patiënt te selecteren aangezien niet alle geactiveerde voxels in het gedefinieerde gebied een aansluitend geheel waren. Indien er continue uitbreiding van de activatie in de zone van Broca naar overige frontale gebieden werd gezien (bij $p < 0.001$), werd deze eveneens geïnccludeerd in de ROI. Ook werd een onderscheid gemaakt tussen de geactiveerde gebieden aan de rechter- en de linkerzijde van de hemisfeer. Op deze wijze konden alle ROI's van één proefpersoon die zich aan één zijde van de hemisfeer bevonden, samengeteld worden en voor verdere analyse beschouwd worden als één ROI.

Via de optieknoop van de ROI-analyse kon het aantal voxels en de gemiddelde Talairach coördinaten van de linker en rechter ROI per proefpersoon genoteerd worden. Het aantal voxels werd gebruikt voor het berekenen van de lateralisatie index (LI). De LI werd berekend met behulp van de volgende formule: $LI = 100 \times ([L - R] / [L + R])$, waar L stond voor het aantal voxels van de linker ROI van de proefpersoon en R stond voor aantal voxels van de rechter ROI (19,26). Een positieve LI hoger dan 25 kwam overeen met een links dominante activatie: een LI tussen de 50 en 100 toonde een sterke linkse lateralisatie, een LI tussen 25 en 50 toonde een zwakke linkse lateralisatie. Een negatieve LI lager dan -25 kwam overeen met een rechts dominante activatie: een LI tussen -25 en -50 toonde een zwakke rechtse lateralisatie, een LI tussen -50 en -100 toonde een sterke rechtse lateralisatie. LI's voor bilaterale activatie lagen tussen -25 en +25 (19). De gemiddelde coördinaten van de ROI werden weergegeven in het X, Y- en Z-vlak.

5.2.3 Vergelijking van de lateralisatie van de zone van Broca met behulp van visuele interpretatie

Wanneer het gebied van Broca in elke proefpersoon aangeduid was door middel van een functionele ROI, werden alle functionele ROI's van de mannelijke proefpersonen samengebracht in één anatomisch genormaliseerd stel hersenen (zie addendum 1). Dit werd ook gedaan voor alle ROI's van de vrouwelijke proefpersonen. Op deze manier kon het verschil tussen mannen en vrouwen, wat betreft de lateralisatie van de zone van Broca, op een kwalitatieve wijze visueel vergeleken worden.

5.2.4 *Vergelijking van de lateralisatie met behulp van de two-sample Wilcoxon Rank Sum test*

Een precieze kwantitatieve vergelijking van de lateralisatie van de zone van Broca bij mannen versus vrouwen was mogelijk op basis van de lateralisatie index (LI).

Om de nulhypothese, die geen verschil in de LI veronderstelt, te testen ten opzichte van de alternatieve hypothese, die stelt dat vrouwen een lagere LI hebben dan mannen, werd vanwege de kleine steekproef gebruik gemaakt van de two-sample Wilcoxon Rank Sum test. Deze test was een niet-parametrische test en was eerder gebaseerd op de reeksen van individuele observaties dan op hun actuele waarden (27). De exacte p-waarde werd berekend.

5.3 Resultaten

Het aantal voxels, de LI en de gemiddelde Talairach coördinaten van de mannen werden weergegeven in tabel 3, voor de vrouwen werd dit weergegeven in tabel 4.

De LI van de mannen lag tussen 90 en 100, met uitzondering van één persoon die een LI had van -3.8 . De mannen hadden dus voornamelijk een sterke linkse lateralisatie van de zone van Broca, met uitzondering van één patiënt, waar de zone van Broca bilateraal gelokaliseerd werd. De gemiddelde Talairachcoördinaten links en rechts bij de mannen kwamen ongeveer overeen. Dit gaf aan dat de anatomische lokalisatie van de functionele ROI's bij elke man ongeveer op dezelfde anatomische plaats gelegen was.

Tabel 3: Aantal voxels, lateralisatie index (LI) en gemiddelde Talairachcoördinaten van de functionele ROI's over de motorische spraakzone bij mannen

Man	Aantal voxels (Broca links)	Aantal voxels (Broca rechts)	LI	Gemiddelde Talairach-coördinaten (Broca links)	Gemiddelde Talairach-coördinaten (Broca rechts)
1	6278	234	92.8	TAL X: -50 TAL Y: 21 TAL Z: 16	TAL X: 47 TAL Y: 15 TAL Z: 18
2	325	0	100	TAL X: -49 TAL Y: 19 TAL Z: 2	-
3	2158	4	99.6	TAL X: -50 TAL Y: 21 TAL Z: 15	TAL X: 36 TAL Y: 9 TAL Z: 8
4	1080	0	100	TAL X: -54 TAL Y: 25 TAL Z: 9	-

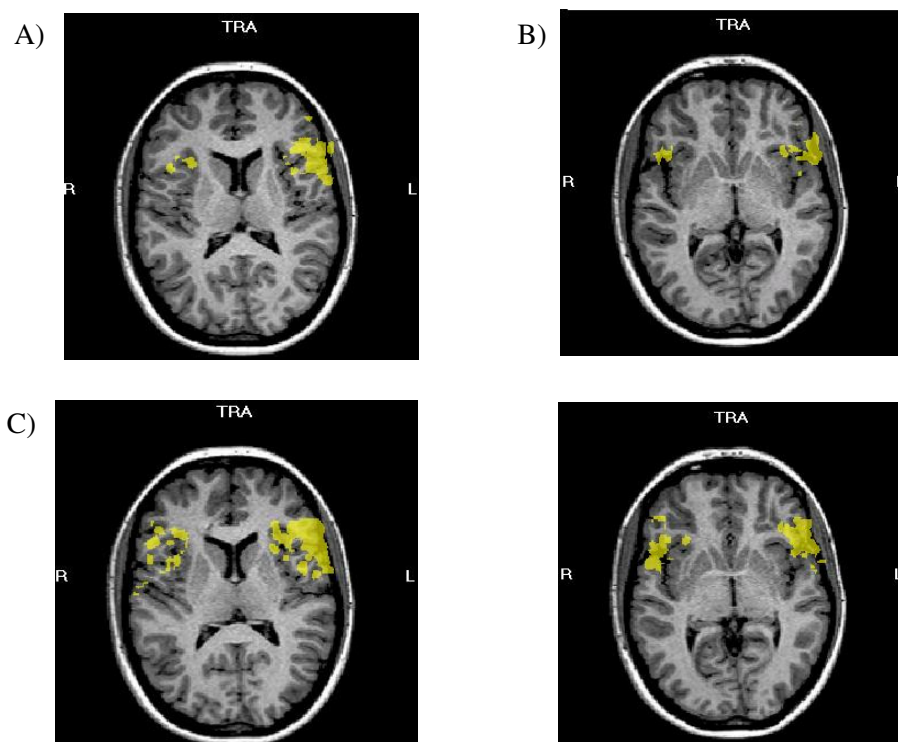
5	1552	0	100	TAL X: -53 TAL Y: 24 TAL Z : 11	-
6	1855	2002	-3.8	TAL X: -51 TAL Y: 19 TAL Z : 3	TAL X: 47 TAL Y: 20 TAL Z : 6
7	5014	163	93.7	TAL X: -50 TAL Y: 24 TAL Z : 6	TAL X: 39 TAL Y: 22 TAL Z : 2

De LI van de vrouwen schommelde tussen 40 en 100, met uitzondering van één patiënt waar de LI -30.1 bedroeg. De vrouwen hadden dus ofwel een zwakke linkse lateralisatie ofwel een sterke linkse lateralisatie, met uitzondering van één patiënt die een zwakke rechtse lateralisatie had. Bij de gemiddelde Talairachcoördinaten van de vrouwen was er meer variatie, wat aangaf dat de anatomische lokalisatie van de functionele ROI's minder overeenkwam tussen de vrouwen.

Tabel 4: Aantal voxels, lateralisatie index (LI) en gemiddelde Talairachcoördinaten van de functionele ROI's over de motorische spraakzone bij vrouwen

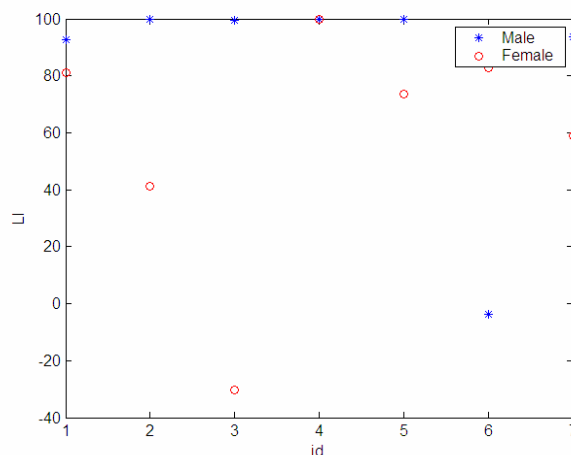
Vrouwen	Aantal voxels (Broca links)	Aantal voxels (Broca rechts)	LI	Gemiddelde Talairachcoördinaten (Broca links)	Gemiddelde Talairachcoördinaten (Broca rechts)
1	10859	1135	81.1	TAL X: -49 TAL Y: 27 TAL Z : 6	TAL X: 47 TAL Y: 18 TAL Z : 8
2	260	108	41.3	TAL X: -34 TAL Y: 22 TAL Z : 15	TAL X: 41 TAL Y: 14 TAL Z : 12
3	3282	6115	- 30.1	TAL X: -54 TAL Y: 13 TAL Z : 10	TAL X: 53 TAL Y: 20 TAL Z : 8
4	172	0	100	TAL X: -26 TAL Y: 19 TAL Z : 13	-
5	230	35	73.6	TAL X: -31 TAL Y: 27 TAL Z : 16	TAL X: 39 TAL Y: 13 TAL Z : 11
6	2550	241	82.7	TAL X: -53 TAL Y: 21 TAL Z : 3	TAL X: 56 TAL Y: 2 TAL Z : 6
7	8293	2142	58.9	TAL X: -49 TAL Y: 24 TAL Z : 7	TAL X: 46 TAL Y: 27 TAL Z : 6

De samengetelde functionele ROI's (geactiveerde gebieden) in de zone van Broca bij mannen (figuur 23A en B) en vrouwen, (figuur 23C en D) werden visueel weergegeven op een serie anatomische beelden (MPRAGE-sequentie) van de hersenen. Bij de kwalitatieve visuele interpretatie werd subjectief een minder uitgesproken linkse lateralisatie van de zone van Broca bij vrouwen dan bij mannen weerhouden.



Figuur 23: Visualisatie van de samengetelde geactiveerde gebieden in de zone van Broca bij mannen en vrouwen, weergegeven op een anatomisch beeld van de hersenen (MPRAGE sequentie). De lateralisatie van de activatie is meer uitgesproken aan de linkerzijde bij de mannen vergeleken met de vrouwen; A en B, aanliggende axiale beelden doorheen de insula met samengetelde functionele activatie bij de mannen; C en D, aanliggende axiale beelden doorheen de insula met samengetelde functionele activatie bij de vrouwen. (L=links, R=rechts, TRA=axiale of transversale vlak)

Voor een kwantitatieve statistische vergelijking werd de nulhypothese, die geen verschil in de LI tussen mannen en vrouwen veronderstelde, geanalyseerd met behulp van de two-sample Wilcoxon Rank Sum test. De eenzijdige p-waarde was gelijk aan 0.0358 die significant is op het 0.05 niveau. Dit resulteerde in het verwerpen van de nulhypothese. De alternatieve hypothese, die stelde dat vrouwen een lagere LI hebben dan mannen, kon dus aanvaard worden. Dit werd geïllustreerd in figuur 24.



Figuur 24: Verschil in lateralisatie index bij mannen en vrouwen. LI = lateralisatie index; id = nummer van de patiënt (7 vrouwen en 7 mannen)

5.4 Discussie

Verschillen tussen mannen en vrouwen wat betreft hersenfuncties worden reeds lang verondersteld, en meer bepaald wordt er al geruime tijd onderzoek gedaan naar het verschil in de functionele taalgebieden in de hersenen bij vrouwen en mannen. Dit gebeurde reeds voor het ontstaan van het f-MRI-onderzoek. Pearlson et al. heeft met behulp van volumetrische metingen op MR-beelden aangetoond dat de zone van Broca en de zone van Wernicke significant groter is in vrouwen dan in mannen. (28)

Door het ontstaan van het f-MRI-onderzoek werd het onderzoek omtrent de lateralisatie van de taalgebieden bij beide geslachten sterk uitgebreid. De meeste onderzoekers vergeleken het volledige gebied van de taal en niet één subgebied. Hierbij werd gebruik gemaakt van multiële taaltesten waaronder verschillende woordvindingoefeningen en semantische beslissingstaken. Saywitz en Pugh toonden elk in hun eigen studies aan dat er grote verschillen waren tussen de twee geslachten (29,30). In tegenstelling hiermee stelden andere onderzoekers dat er geen verschil gemaakt kan worden tussen mannen en vrouwen voor de activatie van de taalgebieden in hun geheel (24, 26, 28).

In de huidige studie werd enkel de motorische spraakzone of de zone van Broca, een subgebied van de volledige taalzone, vergeleken tussen rechtshandige mannen en rechtshandige vrouwen. De keuze van dit subgebied is relevant omdat de zone van Broca een goed aflijnbaar gebied is en omdat de woordvindingoefening instaat voor een betrouwbare activatie van de zone van Broca (23). Er werd enkel gebruik gemaakt van rechtshandige

proefpersonen omdat linkshandige personen een hogere incidentie hebben van atypische taaldominantie, en dus een versturende variabele zou kunnen zijn. (26, 28,31)

De huidige studie toonde aan dat er een verschil is in de lateralisatie index van de zone van Broca bij mannen versus vrouwen. De mannen toonden, met uitzondering van één persoon, een sterke linkse lateralisatie van de zone van Broca. De lateralisatie index bij de vrouwen varieerde van een zwakke tot sterke linkse lateralisatie van de zone van Broca, met eveneens de aanwezigheid van één persoon met een afwijkende lateralisatie. Binnen deze patiëntengroep kan dus gesteld worden dat de motorische spraakzone in vrouwen minder sterk links gelateraliseerd is dan in mannen.

De 'outlier' in de huidige studiegroep is niet ongewoon aangezien meer atypische taaldominantie voorkomt dan oorspronkelijk verwacht werd. Knecht et al. suggereerde zelfs dat bij één op dertien gezonde rechtshandige personen de rechterhemisfeer in tegenstelling tot de linkerhemisfeer dominant was voor taal (22). Dit komt overeen met de huidige studie aangezien er één op veertien proefpersonen een zwakke rechtse lateralisatie heeft.

De aanwezigheid van activatiegebieden in de niet-dominante hemisfeer bij de meeste proefpersonen kan mogelijk ook deels verklaard worden omdat alle f-MRI-taalparadigma's een bepaalde graad van activatie in homologe regio's in de niet dominante hemisfeer veroorzaken. De graad van de geactiveerde gebieden in de niet-dominante hemisfeer varieert met de inhoud en de moeilijkheidsgraad van de taak en met de uitvoering van de patiënt. (26,32)

Limitaties inherent aan deze studie betroffen de keuze van de onderzochte personen, de aflijning van de functionele ROI's en de meting van het aantal geactiveerde voxels. Gezien deze studie werd uitgevoerd in de klinische setting van een ziekenhuis (enkel vrijwilligers onderzoeken was niet mogelijk gezien de lange duur van een f-MRI onderzoek en de beperkte toegankelijkheid tot het klinische MRI toestel) waren er meerdere patiënten met een hersentumor (5 mannen, 7 vrouwen) bij betrokken. Hoewel deze tumor niet gelokaliseerd mocht zijn in en geen massa effect mocht hebben op de zone van Broca (zie inclusiecriteria, materiaal en methoden), kon niet met zekerheid verondersteld worden dat de tumor geen effect had op de functionele activatie in of op de lateralisatie van de zone van Broca. Anderzijds werd bij de inclusiecriteria linkshandigheid uitgesloten, aangezien meerdere studies hebben aangetoond dat dit een invloed heeft op de lateralisatie van de zone van Broca (26,28,31).

De aflijning van de functionele ROI's werd niet gelimiteerd tot de precieze anatomische regio van Broca, maar aansluitende functionele activatie in aanliggende frontale regio's werd

geïnccludeerd in de functionele ROI's. De resultaten gaven dus niet alleen de anatomische zone van Broca weer, maar ook de geassocieerde taalactivatie in aanliggende frontale gyri. Deze functionele ROI's werden echter precies op dezelfde wijze afgelijnd aan de linker- als aan de rechterzijde en men verwacht dus niet dat dit de resultaten heeft beïnvloed. Anderzijds kan dit wel een verklaring geven voor de verschillen in gemiddelde Talairachcoördinaten van de functionele ROI's, zoals gezien bij de vrouwen.

De functionele ROI's bevatten het aantal voxels met statistische activatie boven een bepaald significantie niveau, maar er werd geen rekening gehouden met de graad van activatie per voxel (verschillen in significantie niveau per voxel). Een uitspraak maken over een lateralisatie verschil wat betreft de graad van activatie was dus niet mogelijk.

De bevindingen in deze studie wat betreft verschil in lateralisatie van de motorische taalfunctie tussen mannen en vrouwen kunnen mogelijk vertaald worden naar een klinische toepassing. Deze bevindingen kunnen namelijk de hypothese ondersteunen dat bij vrouwen, na heelkundig ingrijpen of trauma aan de linkerzijde in de zone van Broca, mogelijk een sneller, beter of vollediger herstel van de motorische spraakfunctie verwacht kan worden dan bij mannen, als gevolg van de mogelijkheid tot recruterende van de motorische spraakfunctie aan de rechterzijde. Deze klinische toepassing blijft echter een hypothese en de lateralisatie van de zone van Broca wordt best steeds per patiënt afzonderlijk bestudeerd.

5.5 Conclusie

In de onderzochte studiegroep is de graad van lateralisatie van de zone van Broca verschillend voor mannen en vrouwen, waarbij deze motorische spraakzone bij vrouwen minder sterk naar links gelateraliseerd is dan bij mannen.

De conclusie van deze studie kan belangrijk zijn in de klinische context, waarbij vrouwen mogelijk vlotter en completer herstellen van de motorische spraakfunctie bij letsel in de regio van Broca aan de linkerzijde.

6 Visualisatie van de zone van Wernicke: semantische beslissingstaak versus woordvindingoefening

6.1 Inleiding

Carl Wernicke (1848-1904) publiceerde in 1874 het boek "Der aphasische symptomenkompleks", hierin maakte hij een onderscheidt tussen motorische afasie en sensorische afasie, gelokaliseerd in de temporale lob. De sensorische spraakregio is dan ook naar hem genoemd (33).

De woordvindingoefening is een robuust paradigma voor het bepalen van de lateralisatie van taal (13). Deze taak werd ontworpen voor de visualisatie van de zone van Broca, maar ook in andere taalgebieden, zoals de zone van Wernicke, wordt in de meeste gevallen activatie gezien. Bij gezonde personen volstaat het meestal om enkel de woordvindingoefening uit te voeren en de taaldominante hemisfeer te bepalen. Bij deze personen kan dus aangenomen worden dat zowel de motorische (Broca) als sensorische (Wernicke) taalgebieden zich in de taaldominante hemisfeer bevinden. De zone van Wernicke is meestal, maar niet altijd, aanwezig aan dezelfde zijde als de zone van Broca. De zone van Wernicke kan dus een andere lateralisatie hebben dan de zone van Broca en is vaak bilateraal aanwezig. Bij patiënten met een hersentumor in de nabijheid of in de taalgebieden treedt er vaak functionele reorganisatie op, waardoor de zone van Wernicke zich contralateraal van de zone van Broca kan bevinden (22,34). De precieze lokalisatie van de zone van Wernicke kan belangrijk zijn in de chirurgische planning bij een patiënt met een hersentumor. Om deze reden is het belangrijk om een paradigma toe te passen met een specifieke oefening voor de visualisatie van de zone van Wernicke.

Het doel van dit onderzoek was het creëren van een tweede stimulatieprotocol (semantische beslissingstaak), en dit te evalueren in vergelijking met het standaard stimulatieprotocol (woordvindingoefening).

6.2 Materiaal en methode

6.2.1 Creatie van de semantische beslissingstaak

Voor het visualiseren van de zone van Wernicke werd een semantische beslissingstaak (categorisatie oefening) gecreëerd. Deze taak werd aangemaakt met behulp van het programma E-prime (Psychology Software Tools, Pittsburgh, U.S.A). Dit is een programma voor het opzetten van psychologische experimenten (35).

Bij de semantische beslissingstaak was er net als bij de woordvindingoefening een activatie- en een rustblok. Tijdens het activatieblok kreeg de patiënt verschillende woorden te zien, die

ofwel een dier ofwel een voorwerp waren. Wanneer de patiënt dacht dat het woord een dier was, moest hij met beide duimen op het klavier drukken, wanneer de patiënt dacht dat het woord een voorwerp was, moest hij met beide wijsvingers op het klavier drukken. Deze woorden werden om de tweede aangeboden, hetgeen een vrij snelle semantische beslissing vergde van de patiënt. Tijdens het rustblok kreeg de patiënt vier haakjes (####) te zien. Deze haakjes wilden zeggen dat de patiënt niets moest doen en gewoon stil in de scanner moest blijven liggen. (zie figuur 25)

Categorisatie oefening

- Fixeer je ogen op de "+"
- Er worden woorden getoond. Je moet aangeven of het woord een dier is of een voorwerp. Als je denkt dat het woord een dier is, druk je met beide duimen. Als je denkt dat het woord een voorwerp is, druk je met de wijsvingers.

Bijvoorbeeld:

Als je ziet:	kat	telefoon	olifant	koffer
Druk dan:	duimen	wijsvingers	duimen	wijsvingers

- Wanneer je dit ziet ####, denk dan even aan niets. Je hoeft dan ook geen enkele knop in te drukken.

Druk met beide duimen om te beginnen.

Figuur 25: Instructies categorisatie oefening voor de visualisatie van de zone Wernicke

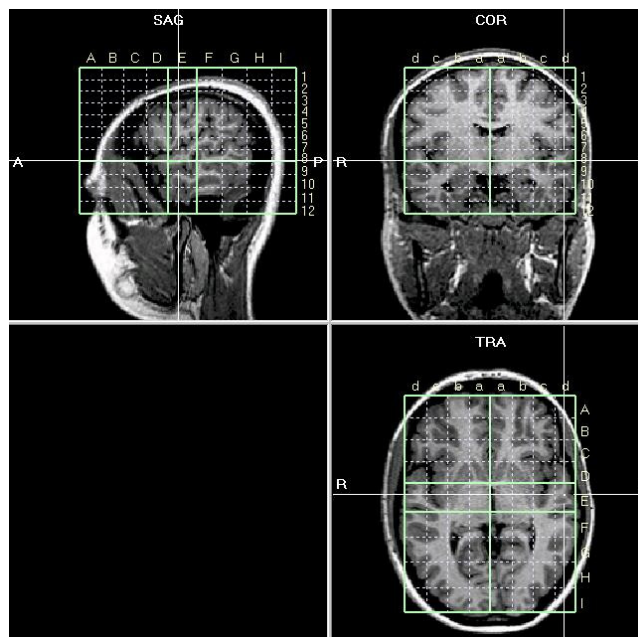
6.2.2 Onderzochte personen en f-MRI-experiment

Tijdens de maanden april en mei werden zes personen geïncludeerd, waaronder drie vrijwilligers en drie patiënten met een hersentumor die zich niet in een van de taalgebieden bevond (4 vrouwen en 2 mannen, gemiddelde leeftijd 53 jaar gaande van 22 tot 58 jaar). Alle onderzochte personen voerden zowel een paradigma met woordvindingoefening als met semantische beslissingstaak uit. Het functioneel magnetische resonantie (f-MRI) onderzoek en de verwerking van de beelden (postprocessing) gebeurde op dezelfde manier als beschreven in de methode van hoofdstuk 4.2.1-4.2.5.

6.2.3 Vergelijking van de woordvindingoefening en de semantische beslissingstaak met behulp van de Talairachruimte

Om te bepalen of de semantische beslissingstaak meer sensitief was dan de woordvindingoefening in het visualiseren van de zone van Wernicke werden de functionele activatiezones per patiënt genormaliseerd. Op deze manier kon een gestandaardiseerde vergelijking tussen de patiënten gemaakt worden in de Talairachruimte. De activatiezones waren zichtbaar bij een significantieniveau van $p < 0.001$ (geautomatiseerde t-test volgens Brainvoyager QX).

De zone van Wernicke werd gedefinieerd in de Talairachruimte met de volgende coördinaten: c, d en E, F, G in het axiaal vlak; c, d en 5, 6, 7, 8 in het coronaal vlak; E, F, G en 5, 6, 7, 8 in het sagittaal vlak (zie figuur 26, deze figuur is één beeld, denk eraan dat door het beeld gerold kan worden waardoor coördinaten veranderen). Deze coördinaten komen overeen met het posterieure deel van de gyrus temporalis superior, de gyrus angularis en het parietooccipitotemporal junctie gebied (5).



Figuur 26: Sagittaal, coronaal en axiaal beeld van een doorsnede van de hersenen met weergave van de Talairachcoördinaten

Voor beide stimulatie protocols apart werd voor elke patiënt de exacte coördinaten van de geactiveerde gebieden binnen dit deel van de Talairachruimte genoteerd. Deze afzonderlijke gebieden werden geselecteerd met behulp van de region-of-interest (ROI) analyse. Dit gebeurde op dezelfde manier als beschreven in de methode van hoofdstuk 5.2.2. Nadat de ROI's aangemaakt waren, werden deze afkomstig van de woordvindingoefening en deze afkomstig van de semantische beslissingstaak afzonderlijk in een genormaliseerd stel hersenen aangebracht.

Op deze manier werd per patiënt bepaald of de zone van Wernicke gevisualiseerd kon worden bij elk protocol. Bij het woordvindingprotocol werd ook gekeken naar de lateralisatie van de zone van Broca, zodat de lateralisatie van de zone van Broca vergeleken kon worden met de lateralisatie van de zone van Wernicke.

Tenslotte werd op deze manier ook bepaald of elk protocol een andere regio in de zone van Wernicke stimuleerde.

6.3 Resultaten

6.3.1 Sensitiviteit van de woordvindingoefening versus de semantische beslissingstaak

Om de sensitiviteit van de twee stimulatieprotocollen te bepalen werd gekeken naar de aanwezigheid of afwezigheid van de activatiegebieden binnen de gedefinieerde Talairach-ruimte. Zoals weergegeven in tabel 5 rij 2 en 3, was de sensitiviteit van beide protocollen zeer hoog, namelijk vijf op zes bij de woordvindingoefening en zes op zes bij de semantische beslissingstaak.

6.3.2 Lateralisatie van de zone van Broca en de zone van Wernicke

Om de lateralisatie van de zone van Broca te bepalen werd gekeken bij de woordvindingoefening naar de geactiveerde gebieden ter hoogte van het anterieure deel van de gyrus frontalis inferior. De lateralisatie van de zone van Wernicke werd bij beide stimulatieprotocollen bepaald door de geactiveerde gebieden die gelegen waren in de gedefinieerde Talairachruimte. Deze gegevens werden weergegeven in tabel 5. De lateralisatie van de zone van Broca en de zone van Wernicke bij de woordvindingoefening was gelijkaardig, terwijl de lateralisatie van de zone van Broca en de zone van Wernicke bij de semantische beslissingstaak verschillend was. Het verschil lag in de uitsluitend bilaterale activatie bij de semantische beslissingstaak. Aangezien de semantische beslissingstaak enkel bilaterale activatie vertoonde, was er ook een verschil met de lateralisatie van de zone van Wernicke in de woordvindingoefening.

Omdat het aantal geïncludeerde personen in deze studie te klein was, werden er geen statistische testen uitgevoerd.

Tabel 5: Visualisatie en lateralisatie van de zone van Wernicke.

	Persoon 1	Persoon 2	Persoon 3	Persoon 4	Persoon 5	Persoon 6
Protocol Woordvinding Oefening (Broca activatie)	Unilateraal links	Unilateraal links	Bilateraal, Links dominant	Unilateraal links	Bilateraal, Links dominant	Unilateraal links
Protocol Woordvinding oefening (Wernicke activatie)	+	+	+	+	+	-
Protocol semantische beslissingstaak (Wernicke activatie)	Bilateraal	Links	Bilateraal	Links	Bilateraal	-
	+	+	+	+	+	+
	Bilateraal	Bilateraal	Bilateraal	Bilateraal	Bilateraal	Bilateraal

Lateralisatie van de zone van Broca (Rij 1) en Wernicke (Rij 2 en 3). De aanwezigheid of afwezigheid van geactiveerde gebieden binnen de zone van Wernicke bij de woordvindingoefening en de semantische beslissingstaak (Rij 2 en 3): + = De zone van Wernicke is zichtbaar; - = De zone Wernicke is niet zichtbaar

6.3.3 Verschil in lokalisatie van de zone van Wernicke bij beide stimulatieprotocollen

Om de exacte coördinaten te bepalen van de geactiveerde gebieden bij beide stimulatieprotocollen werd gebruik gemaakt van de Talairachruimte. Enkel de gebieden die zich in het gedefinieerde Talairach gebied bevonden, werden geïncludeerd (zie tabel 6). Deze gebieden werden geselecteerd met behulp van de ROI-analyse en werden vervolgens weergegeven in een genormaliseerd stel hersenen. Er werd een onderscheid gemaakt tussen de gebieden die geactiveerd werden door de woordvindingoefeningen (figuur 27A, B, C en D) en door de semantische beslissingstaak (figuur 27E, F, G en H). Deze figuren bevatten de belangrijkste activatiegebieden, maar door het groot volume aan geactiveerde gebieden konden niet alle figuren weergegeven worden.

Zoals zichtbaar in tabel 6 en figuur 27 was er een klein anatomisch verschil in de lokalisatie van de zone van Wernicke. Eveneens was opmerkelijk dat de geactiveerde gebieden van de verschillende personen niet volledig overeenkwamen voor eenzelfde activeringstaak.

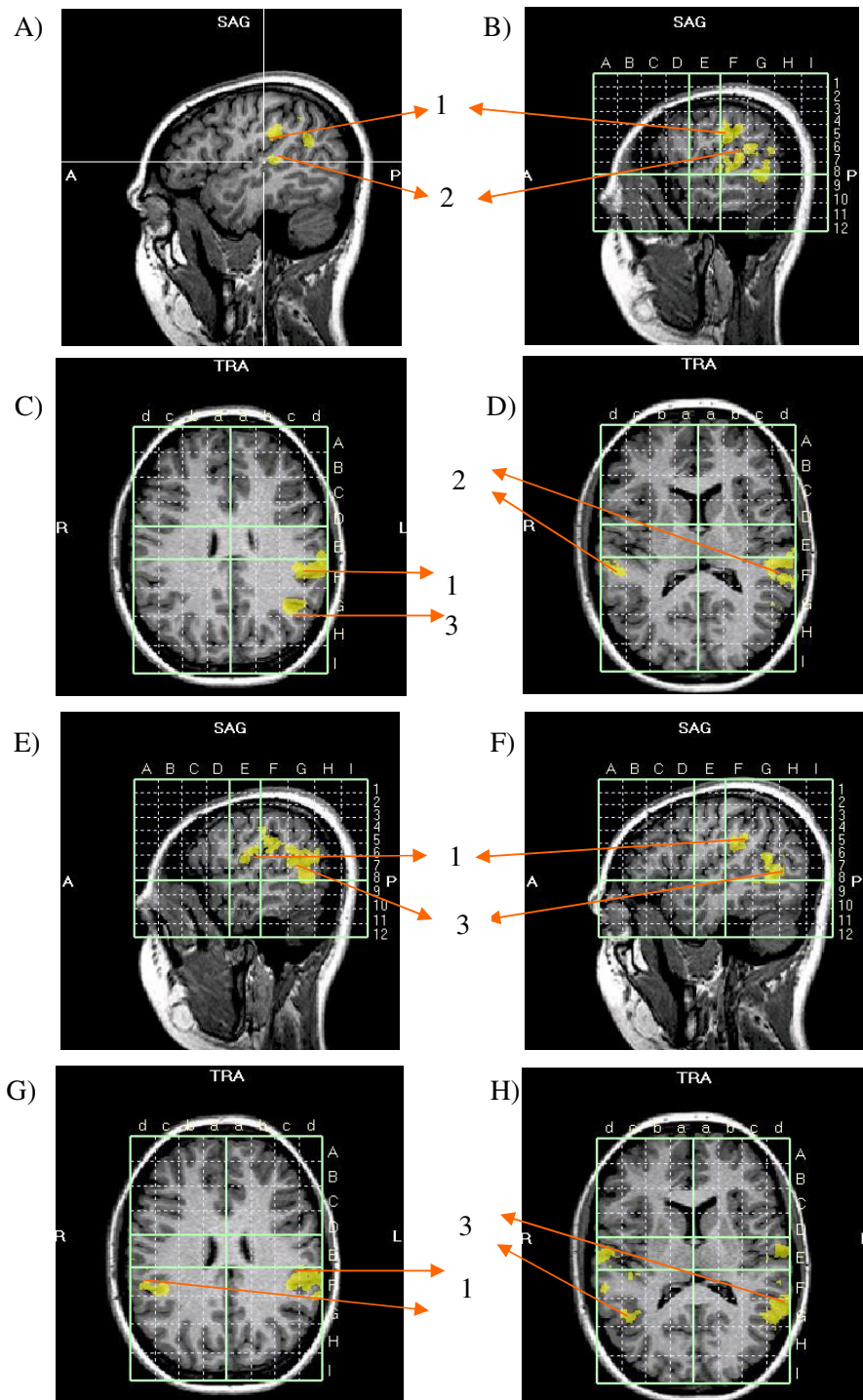
De geactiveerde gebieden bevonden zich bij de woordvindingoefening voornamelijk in de gyrus angularis en de gyrus temporalis superior, terwijl deze bij de semantische beslissingstaak vooral gelegen waren in de gyrus angularis en in het postero-inferieure deel van het parieto-occipitotemporale junctiegebied. Anderzijds wil dit echter niet zeggen dat er totaal geen activatie aanwezig was in het postero-inferieure deel van het junctiegebied bij de woordvindingoefening en in de gyrus temporalis superior bij de semantische beslissingstaak. Uit deze resultaten kon ook afgeleid worden dat bij de semantische beslissingstaak steeds bilaterale activatie van de zone van Wernicke zichtbaar was.

Tabel 6: Talairachcoördinaten van de geactiveerde gebieden binnen de zone van Wernicke bij de woordvindingoefening en de semantische beslissingstaak

Persoon	Protocol Woordvinding- oefening	Protocol Semantische beslissingstaak	Persoon	Protocol Woordvinding - oefening	Protocol Semantische beslissingstaak
1	<u>Links:</u> 1) Sag: E,F5 Ax: E,Fd Cor: 5d 2) Sag: E8 Ax: Ed Cor: 8d 3) Sag: G8,9 Ax: Gd Cor: 8,9d 4) Sag: E5,6 Ax: Ed Cor: 5,6d <u>Rechts:</u> 1) Sag: F8,9 Ax: Fd Cor: 8,9d	<u>Links:</u> 1) Sag: F4,5 Ax: Fd Cor: 4,5d 2) Sag: G8 Ax: Gd Cor: 8d <u>Rechts:</u> 1) Sag: F7 Ax: Fc,d Cor: 7c,d 2) Sag: E7 Ax: Ed Cor: 7d	2	<u>Links:</u> 1) Sag: G7,8 Ax: Gd Cor: 8d 2) Sag: F8 Ax: Fd Cor: 8d 3) Sag: E8 Ax: Ed Cor: 8d	<u>Links:</u> 1) Sag: F7 Ax: Fd Cor: 7d <u>Rechts:</u> 1) Sag: E7 Ax: Ec Cor: 7c

3	<p><u>Links:</u></p> <p>1) Sag: E,F8 Ax: E,Fd Cor: 8d</p> <p>2) Sag: F7 Ax: Fd Cor: 7d</p> <p>3) Sag: E6 Ax: Ed Cor: 6d</p> <p>4) Sag: G6,7 Ax: Gd Cor: 6,7d</p> <p>5) Sag: F5 Ax: Fc Cor: 5c</p> <p>6) Sag: G5,6 Ax: Gc,d Cor: 5,6c,d</p> <p><u>Rechts:</u></p> <p>1) Sag: F7 Ax: Fd Cor: 7d</p> <p>2) Sag: F6 Ax: Fd Cor: 6d</p>	<p><u>Links:</u></p> <p>1) Sag: F5,6 Ax: Fc,d Cor: 5,6c,d</p> <p>2) Sag: F8 Ax: Fd Cor: 8d</p> <p>3) Sag: E7 Ax: Ed Cor: 7d</p> <p>4) Sag: G6,7,8 Ax: Gc,d Cor: 6,7,8c,d</p> <p><u>Rechts:</u></p> <p>1) Sag: F5,6 Ax: Fc,d Cor: 5,6c,d</p> <p>2) Sag: E6,7 Ax: Ec Cor: 6,7c</p> <p>3) Sag: F7 Ax: Fd Cor: 7d</p>	4	<p><u>Links:</u></p> <p>1) Sag:F5,6 Ax: Fc,d Cor: 5,6c,d</p> <p>2) Sag: F7,8 Ax: Fd Cor: 7,8d</p> <p><u>Links:</u></p> <p>1) Sag:F5,6 Ax: Fc,d Cor: 5,6c,d</p> <p>2) Sag: G7 Ax: Gd Cor: 7d</p> <p>3) Sag: E6 Ax: Ed Cor: 6d</p> <p><u>Rechts:</u></p> <p>1) Sag: F6,7,8 Ax: Fc Cor: 6,7,8c</p> <p>2) Sag: G7 Ax: Gc Cor: 7c</p> <p>3) Sag: E5,6,7 Ax: Ed Cor: 5,6,7d</p>
5	<p><u>Links:</u></p> <p>1) Sag: F7,8 Ax: Fc,d Cor: 7,8c,d</p> <p>2) Sag: G6,7 Ax: Gd Cor: 6,7d</p> <p><u>Rechts:</u></p> <p>1) Sag: E,F8 Ax: E,Fc Cor: 8c</p> <p>2) Sag: F6 Ax: Fd Cor: 6d</p> <p>3) Sag: F7 Ax: Fd Cor: 7d</p>	<p><u>Links:</u></p> <p>1) Sag: F5,6 Ax: Fd Cor: 5,6d</p> <p>2) Sag: E6 Ax: Ec,d Cor: 6d</p> <p>3) Sag: E7 Ax: Ed Cor: 7d</p> <p><u>Rechts:</u></p> <p>1) Sag: E7,8 Ax: Ec Cor: 7,8c</p> <p>2) Sag: F6 Ax: Fc,d Cor: 6c,d</p> <p>3) Sag: E6 Ax: Ed Cor: 6d</p>	6	<p><u>Links:</u></p> <p>1) Sag: F,G5,6 Ax: F,Gc,d Cor: 5,6c,d</p> <p>2) Sag: E6 Ax: Ed Cor: 6d</p> <p>3) Sag: F7 Ax: Fc,d Cor: 7c,d</p> <p><u>Rechts:</u></p> <p>1) Sag: F6 Ax: Fd Cor: 6d</p>

Links wil zeggen dat de coördinaten activatiegebieden betreffen die zich bevinden in de linkerhemisfeer en rechts over activatiegebieden, die zich in de rechterhemisfeer bevinden. Sag = coördinaten van een geactiveerde gebied in het sagittaal beeld; Ax = coördinaten van een geactiveerd gebied in het axiale beeld; Cor = coördinaten van een geactiveerd gebied in het coronale beeld.



Figuur 27: Visualisatie van de zone van Wernicke met behulp van het woordvinding- en het semantische beslissingsparadigma. Geel = som van de geactiveerd gebieden (deel van zone van Wernicke) bij één oefening van alle personen. 1 = gyrus angularis , 2 = gyrus temporalis superior en 3 = postero-inferieure deel van het parietooccipitotemporale junctiegebied. A, B, C en D, activatie door de woordvindingoefening. E, F, G en H, activatie door de semantische beslissingstaak. A, B, E en F, sagittaal beeld met in B, E, F de aanwezigheid van de Talairachcoördinaten. C, D, G en H, axiaal beeld met de aanwezigheid van de Talairachcoördinaten.

Uit deze resultaten blijkt dat beide stimulatieprotocols een deel van de zone van Wernicke activeren, maar dat er een klein verschil is in de lateralisatie en lokalisatie van de geactiveerde gebieden binnen de stimulatieprotocols.

6.4 Discussie

Zowel de woordvindingoefening als de semantische beslissingstaak zijn sensitief voor het activeren van de zone van Wernicke. In het verleden is reeds aangetoond dat meerdere testen gebruikt kunnen worden voor de visualisatie van de zone van Wernicke. Naast de woordvindingoefening en de semantische beslissingstaak zijn er nog de synoniemvindingoefening, het benoemen van beelden, de leestaak, auditieve taken, enzovoort (34, 36).

Er was een verschil tussen de lateralisatie van de zone van Wernicke bij beide stimulatieprotocols. Bij de semantische beslissingstaak werd enkel bilaterale activatie van delen van de zone van Wernicke gezien, terwijl bij de woordvindingoefeningen unilaterale (links) en bilaterale activatie gezien werd.

De lateralisatie van de zone van Broca en de zone van Wernicke was niet steeds hetzelfde bij gebruik van de semantische beslissingstaak. Dit was wel het geval bij de woordvindingoefening. Deze bevindingen zijn belangrijk voor patiënten met een tumor ter hoogte van de zone van Wernicke. Zo kan de chirurg beslissen de patiënt niet te opereren, omdat de tumor zich in het taaldominante gebied bevindt (volgens het paradigma met woordvindingoefening), terwijl de patiënt misschien wel bilateraal is voor de zone van Wernicke (volgens het paradigma met semantische beslissingstaak), hetgeen wel een resectie van de tumor zou toelaten (34). Om deze reden is het sterk aan te raden dat beide taaltesten gebruikt worden om te komen tot een zo volledig mogelijke visualisatie van de zone van Wernicke (36).

Niet alleen de lateralisatie, maar ook de locatie en grootte van de zone van Wernicke varieert in de verschillende taken en bij verscheidene personen. De zone van Wernicke bevond zich bij de woordvindingoefening voornamelijk in de gyrus angularis en de gyrus temporalis superior terwijl deze bij de semantische beslissingstaak vooral gelegen was in de gyrus angularis en in het postero-inferieure deel van het junctiegebied. Deze bevinding geeft aan dat de zone van Wernicke een groot gebied omvat dat anatomisch niet goed aflijnbaar is (5). Hierdoor is het moeilijk om de zone van Wernicke exact af te lijnen. Dit probleem is niet aanwezig bij de zone van Broca, de motorische cortex en de visuele cortex. De activatie van deze drie laatste gebieden is ook minder afhankelijk van de paradigma keuze dan de zone van

Wernicke (33). Het blijft dus zeer belangrijk bij de visualisatie van de zone van Wernicke dat één of meerdere adequate stimulatieparadigma's gekozen worden.

Limitaties aan deze studie zijn het kleine aantal deelnemende personen en de afwezigheid van statistische evaluatie. Er werd eerder een beschrijvende weergave van de verschillende en aanvullende kenmerken van beide paradigma's gegeven.

6.5 Conclusie

De semantische beslissingstaak is een klinisch bruikbaar paradigma voor de visualisatie van de zone van Wernicke, waarbij de zone van Wernicke zowel qua lateralisatie als lokale uitbreiding vollediger kan worden gevisualiseerd. Het gebruik van dit paradigma tesamen met de woordvindingoefening laat toe een maximaal gebied van de zone van Wernicke te identificeren, hetgeen directe implicaties heeft voor de chirurgische planning bij patiënten met een hersentumor in de nabijheid van de zone van Wernicke.

Literatuurlijst

- (1) Marieb NM. The central nervous system. Human anatomy & physiology Sixth edition. San Francisco, U.S.A.: Pearson Benjamin Cummings; 2004. p. 434-443.
- (2) Schepens Claire. Eindwerk Functionele MRI. Academiejaar 2003-2004.
- (3) Afifi AK, Bergman RA. Cerebral cortex. Functional neuroanatomy second edition. U.S.A.: the McGraw-Hill Companies;1998. p. 246-249
- (4) Afifi AK, Bergman RA. Cerebral cortex. Functional neuroanatomy second edition. U.S.A.: the McGraw-Hill Companies;1998. p. 240-245
- (5) Afifi AK, Bergman RA. Cerebral cortex. Functional neuroanatomy second edition. U.S.A.: the McGraw-Hill Companies;1998. p. 249-250
- (6) Huettel SA, Song AW, McCarthy G. BOLD fMRI. Functional magnetic resonance imaging. Massachusetts U.S.A: Sinuauer Associates; 2004. p.159-183.
- (7) Huettel SA, Song AW, McCarthy G. From neuronal to hemodynamic activity.. Functional magnetic resonance imaging. Massachusetts U.S.A: Sinuauer Associates; 2004. p. 127-148.
- (8) Yetkin FZ, Papke RA, Mark LP, Daniels DL, Mueller WM, Haughton VM. Location of the sensorimotor cortex: Functional and conventional MR compared. Am J NeuroRadiol 1995;16;2109-2113.
- (9) Medina LS, Bernal B, Dunoyer C, Cervantes L, Rodriguez M, Pacheco E, et al. Seizure disorders: functional MR imaging for diagnostic evaluation and surgical treatment – prospective study. Radiol 2005;236;247-253.
- (10) FitzGerald DB, Cosgrove GR, Ronner S, Jiang H, Buchbinder BR, Belliveau JW, et al. Location of language in the cortex: a comparison between MR imaging and electrocortical stimulation. Am J Neuroradiol 1997;18;1529-1539.
- (11) Moritz C, Haughton V. Functional MR Imaging: Paradigms for clinical preoperative mapping. Magn Reson Clin N Am 2003;11-42.
- (12) Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Experimental design. Functional magnetic resonance imaging. Massachusetts U.S.A: Sinuauer Associates; 2004. p. 283-319.
- (13) Benson RR, FitzGerald DB, LeSueur LL, Kennedy DN, Kwong KK, Buchbinder BR, et al. Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. Neurology 1999;52;798-809.
- (14) Goebel R, Jansma H. Brainvoyager QX: Getting started Guide version 2.0. Brain Innovation; 2005.
- (15) NEMA. Brochure DICOM. URL: <http://medical.nema.org/dicom/geninfo/Brochure.pdf>

- (16) Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Preprocessing of fMRI data. Functional magnetic resonance imaging. Massachusetts U.S.A: Sinuauer Associates; 2004. p. 253-281.
- (17) Yetkin FZ, Swanson S, Fischer M, Akansel G, Morris G, Mueller W, Haughton V. Functional MR of frontal lobe activation: Comparison with wada language results. Am J Neuroradiol 1998;19;1095-1098.
- (18) Kim PE, Singh M. Functional magnetic resonance imaging for brain mapping in neurosurgery. Neurosurg Focus 2003;15;1-7.
- (19) Lehericy S, Biondi A, Sourour N, Vlaicu M, Tézenas du Montcel S, Cohen L, et al. Arteriovenous brain malformations: Is functional MR imaging reliable for studying language reorganization in patients? Initial observations. Radiol 2002;223;672-682.
- (20) Lee CC, Ward HA, Sharbrough FW, Meyer FB, Marsh WR, Raffel C, et al. Assessment of functionale MR imaging in neurosurgical planning. Am J NeuroRadiol 1999;20;1511-1519.
- (21) Dr. Van Robays J. Paul Broca (1824-1880). Zolarium 2006;20;26-27.
- (22) Knecht S, Deppe M, Dräger B, Bobe L, Lohmann H, Ringelstein EB, et al. Language lateralization in healthy right-handers. Brain 2000;123;74-81.
- (23) Brannen JH, Badie B, Moritz CH, Quigley M, Meyerand ME, Haughton VM. Reliability of functional MR imaging with Word-Generation tasks for mapping Broca's area. Am J NeuroRadiol 2001;22;1711-1718.
- (24) Frost JA, Binder JR, Springer JA, Hammeke TA, Bellgowan PSF, Rao SM, et al. Language processing is strongly left lateralized in both sexes - Evidence from functional MRI. Brain 1999;122;199-208.
- (25) Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Statistical analysis. Functional magnetic resonance imaging. Massachusetts U.S.A: Sinuauer Associates; 2004. p. 351
- (26) Szaflarski JP, Binder JR, Possing ET, McKiernan KA, Ward BD, Hammeke TA. Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. Neurology 2002;59;238-244.
- (27) Rosner B. Nonparametric methods. Fundamentals of biostatistics Fifth edition. United States of America: Duxbury Thomsom Learning; 2000. p. 343-347.
- (28) Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, Peng L, Lee S, Pearlson GD. Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study. Psychiastry Res 1995;61;139-35.
- (29) Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P, Fullbright RK, et al. Sex differences in the functional organization of the brain for language. Nature 1995;33;607-609.

- (30) Pugh KR, Shaywitz BA, Shaywitz SE, Constable RT, Skudlarski P, Fullbright RK, et al. Cerebral organization of component processes in reading. *Brain* 1996;119;709-713.
- (31) Loring DW, Meador KJ, Allison JD, Wright JC. Relationship between motor and language activation using fMRI. *Neurology* 2000;54;981-983.
- (32) Gaillard WD, Balsamo BX, McKinney C, Papero PH, Weinstein S, Conry J, et al. FMRI task panel improves determination of language dominance. *Neurology* 2004;63;1403-1408.
- (33) Moffie D, Schiller F. Broca's aphasia. In: Koehler PJ, Bruyn GW, Pearce JMS. *Neurological eponyms*. U.S.A.: Oxford University press; 2000. p. 194-199.
- (34) Petrovich NM, Holodny AI, Brennan CW, Gutin PH. Isolated translocation of Wernicke's area to the right hemisphere in a 62-year-man with temporo-parietal glioma. *Am J NeuroRadiol* 2004;25;130-133.
- (35) Psychology Software Tools, Inc 2002. E-prime getting started guide version 1.
- (36) FitzGerald DB, Cosgrove GR, Ronner S, Jiang H, Buchbinder BR, Belliveau JW, et al. Location of language in the cortex: a comparison between MR imaging and electrocortical stimulation. *Am J Neuroradiol* 1997;18;1529-153

Addendum 1: Handleiding Brainvoyager

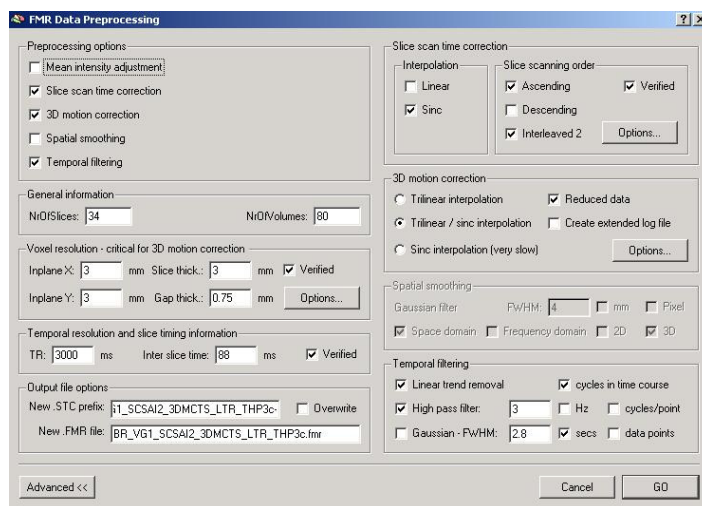
Basisstappen Brainvoyager

Vorbereiding

1. Kopieer de DICOM beelden naar nieuwe folders met een gepaste naam (bijv. VM1, VG2,...)
2. Open Brainvoyager: accept
3. **File: 'Rename DICOM files'** → Browse: kies een van de dicomfolders die bewerkt moet worden (herhaal dit voor ieder bestand) → OK → GO → Kijk in file overview of je ziet "rename succeeded" → Zo ja ga naar stap 4

Verwerking van de functionele data

1. **File: 'New project'** → Functional MRI data set (FMR) → select first source file → Kies in de gewenste folder de eerste file en druk op openen → NrOfSlices = 34, NrOfVolumes = 80 en SkipNVols = 0 → Druk op advanced en zorg dat Mosaic image geselecteerd is → GO → 34 beeldjes + kader met FMR project properties: duidt verified aan bij temporal resolution and slice timing definition → File: Save as (Subject_Object)
2. **Analysis: 'Stimulation protocol'** → Options → Import TDAT: open juiste TDAT file → Save prt (Subject_object) → Klik op save icoontje (Dit is belangrijk om FMR data te linken aan de tijdscondities weergegeven in TDAT files en dus het stimulatie protocol)
3. **Analysis: 'FMR data preprocessing'** → advanced → Zorg dat volgende parameters aangeduid zijn:

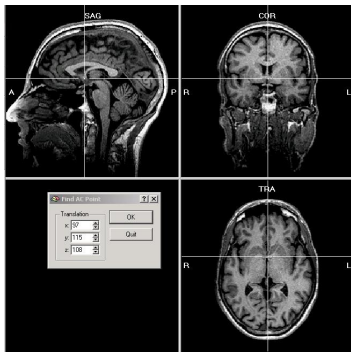


4. **Analysis: 'General linear Model: Single Study'** → Klik met rechtermuisknop in één van de gekleurde blokken (niet in de grijze: rust) → HRF → Indien er meer gekleurde blokken zijn, druk dan op 'Add pred' en herhaal de laatste 2 stapjes → Save : ObjectsDesignMatrix → GO
5. Wanneer er te veel signaal/ruis is → Analysis: 'Overlay map' → Verhoog Cluster threshold → OK
6. **Analysis: 'Overlay General Linear Model'** → wanneer er 2 predictoren zijn maak dan één predictor positief en de andere negatief, bij de aanwezigheid van slechts één predictor kan deze positief of negatief gemaakt worden → Save GLM: Subject_Objects_FMR → OK
7. Sluit de FMR projecten

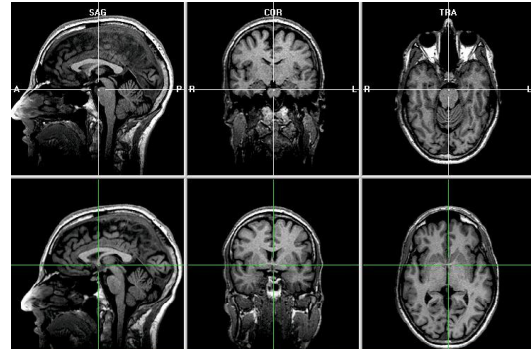
Verwerking van de anatomische data

1. **File: 'New project'** → Duidt Anatomical 3D data set (VMR) aan → Select first source file → Open 1e file van de MPRAGE folder → NrOfSlices = 192 → GO → eventueel "Contrast and Brightness" aanpassen → File: Save as (Subject_3DT1MPR)
2. **Open '3D Volume Tools: Segmentation'** → Value range: Min = 35 & Max = 255 → Druk op Grow region → Druk op Use marked → File: Save as (Subject_3DT1MPR_CLEAN)
3. Gebruik Subject_3DT1MPR_CLEAN → **Open '3D Volume Tools: FMR-VMR coregistration'** → Select FMR → Open de gewenste fmr (preprocessed) → druk op align → Source options: Selecteer 'create edge display for FMR/AMR data' & 'invert intensities' → GO → Selecteer 'Blend: Edges' om de coregistratie te controleren of aan te passen. Aanpassen gaat via de translatie en rotatie coördinaten → Wanneer er iets aangepast is: Spatial transformation → Save trf: over het bestand met _FA.trf
4. Open Subject_3DT1MPR_CLEAN → **'3D Volume Tools: Talairach'** → Find AC point → Find AC-PC plane → Transform: Sinc interpolation → GO → In Talairach proportional grid reference point verander

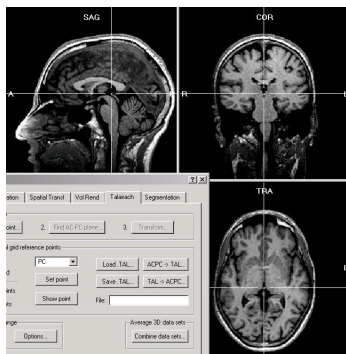
AC in PC,... (overloop ze allemaal → zie figuren) en druk na elk punt op set point om de coördinaat in te stellen → Save .TAL: Subject_3DT1MPR_CLEAN.tal → ACPC->TAL → Sinc interpolation → GO



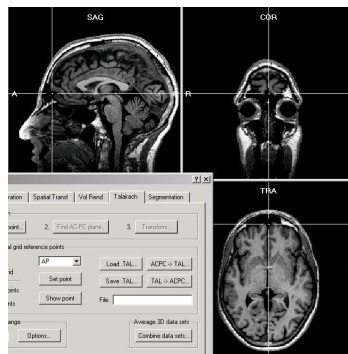
AC-point



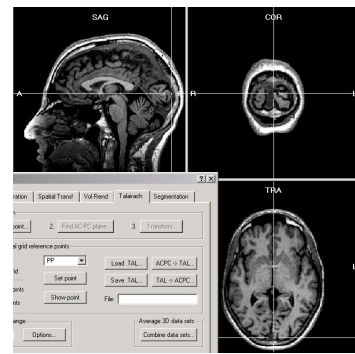
AC-PC plane



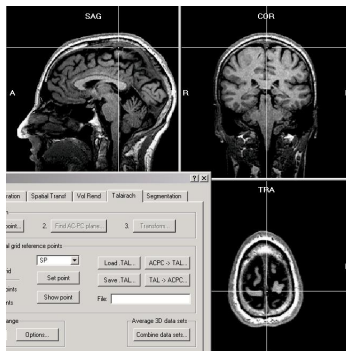
PC point



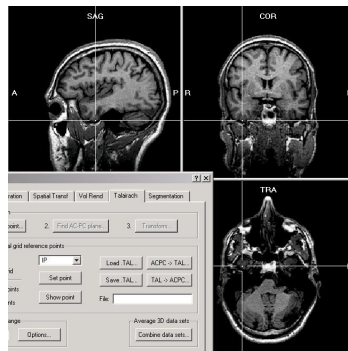
AP point



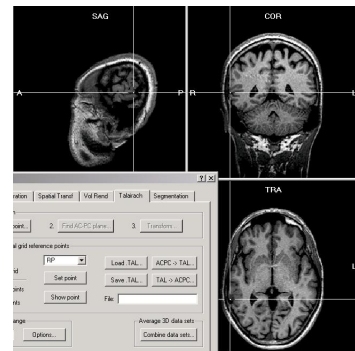
PP point



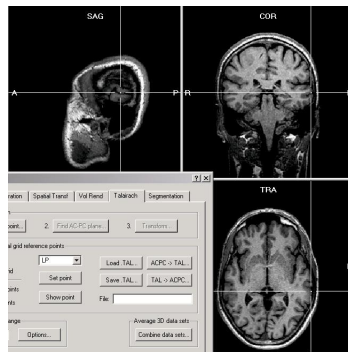
SP point



IP point



RP point



LP point

Coregistratie en verdere verwerking van de anatomische en functionele beelden

1. Open Subject_3DT1MPR_CLEAN → **3D Volume Tools: Coregistration** → VMR-VMR coregistration → Select VMR: Open Subject_3DT1MPR_CLEAN_ACPC → Klik op de align knop in VMR-VMR coregistratie
2. Open Subject_3DT1MPR_CLEAN → **Analysis: 'Create 3D time course (VTC) file'** → zorg dat de VTC file creation ingevuld is zoals in onderstaande figuur (stap 2 en 3 kan ingevuld worden via de autofill knop) → GO



3. Sluit Subject_3DT1MPR_CLEAN en open Subject_3DT1MPT_CLEAN_TAL → **Analysis: 'Link 3D Time Course (VTC) file'** → Browse & open juiste file → OK
 4. **Analysis: 'General Linear Model Single study'** → Load: ObjectsDesignMatrix → Opties: correct serial correlation (mag eventueel weggelaten worden) → OK → GO
 5. **Analysis: 'Overlay General Linear Model'** → wanneer er 2 predictoren aanwezig zijn maak dan één predictor positief en de andere negatief, bij de aanwezigheid van slechts één predictor kan deze positief of negatief gemaakt worden → Save GLM: Subject_Objects_VTC → OK
- Geactiveerde functionele gebieden zijn zichtbaar.

Extra opties Brainvoyager

Twee runs (vb VM1, VM2) samenvoegen

1. Zorg ervoor dat je ze eerst apart hebt uitgerekend!!
2. Open 2^e fmr → **FMR preprocessing** → 3D correction options → Duidt 'use other fmr for intra-session alignment' + open dan 1e fmr → klik op ok
!Let op, de motion is groter!
3. Open TAL.vmr → **Analysis: create 3D time course (vtc) file**
 - Functional slice-based data.file (fmr): 1e fmr van 2e run (preprocessed) FMR→VMR coregistration file 1, i.e. header-based (_IA. TRF): IA bestand van 1e run
 - FMR→VMR coregistration file 2, i.e. intensity-based fine-tuning (_FA. TRF): FA bestand van 1e run
 - Tal bestanden blijven dezelfde
 - Klik GO
4. **Analysis: link 3D time course (vtc) file:** Gebruik vtc van de 2e run
5. Kijk na of vtc creatie gelukt is: 3D tools: spatial transformation → show vtc
6. **Analysis: general linear model – multi study**
 - Add to list: a) Run 1: vtc
b) Tal vtc.rtc
 - Add to list: a) Run 2: vtc
b) Tal vtc.rtc
 - Namen van de predictors (visual, motor,...) moeten overeenkomen EN moeten in dezelfde volgorde staan
 - Duidt %-transform aan ipv z-transform
 - Save MDM (multi study design matrix)
 - Klik op GO
7. **Analysis: Overlay general linear model (contrasts)**
1 (+) en 1 (-) → save glm → OK

Event related averaging

1. **Analysis: event related averaging:**
 - Duidt visual, motor, beide of verbgeneration aan
 - Resolutions of data points: seconds
 - Number of data points before and after onset of event: pre → 2 & post → 16
 - Zie getting started guide
2. Ga op activatie gebied staan → klikken met rechtermuisknop → show ROI time course → klik op ROI-GLM

Functionele gebieden in 3D-hoofd aanbrengen

Methode 1: Normale methode

1. Start met de vmr waar functionele gebieden aanwezig zijn, dus met het beeld verkregen na het uitvoeren van een overlay glm.
2. 3D volume tools: klik op surface module
3. Klik op icoontje create mesh
4. Klik op icoontje morph mesh (creatie van het hoofd)
5. Meshes: surface maps
 - Create SMP
 - Save SMP

! Om de lijnen weg te krijgen: Meshes: rendering options → axes & Tal grid → disable show Tal axes

Methode 2: Functioneel gebied(en) in ruimte inbrengen

1. Ga op een functioneel gebied staan → rechtermuisknop → show ROI time course → Options → Define VOI → VOI analysis → Save → geïnteresseerde VOI aanklikken → Options → VOI functions → VOI → surface cluster: druk op create → indien niet zichtbaar druk op V en laat andere kant van het beeld zien → Save
2. Meshes: Add mesh (HEAD bestand)
3. Meshes: rendering options → axes and Tal grids → disable show Tal grid
4. Check bij meshes scene overview
5. Speel in het beeld (cut,...)

Verkrijgen van meer dan 1 gebiedje in ruimte

Optie 1: 1 per 1 elk gebiedje aanduiden

Optie 2:

1. Selecteer een groter gebied: 3D volume tools → Talairach → Max cluster spread range → waarde vergroten
2. Ga op een functioneel gebied staan → rechtermuisknop → show ROI time course → Define VOI → VOI analysis → Save → geïnteresseerde VOI aanklikken → Options → VOI functions → VOI → surface cluster: druk op create → indien niet zichtbaar druk op V en laat andere kant van het beeld zien → Save
3. Meshes: Add mesh (HEAD bestand)
4. Meshes: rendering options → axes and Tal grids → disable show Tal grid
5. Check bij meshes scene overview
6. Speel in het beeld (cut,...)

Verschillende personen vergelijken

Methode 1: Functionele benadering

1. TAL.vmr openen
2. VOIs aanmaken of indien aangemaakt ga direct naar stap 3
3. Analysis: region of interest analysis
4. Load de gebieden van interesse
5. Selecteer de gewenste gebieden met control
6. Show VOIs
7. Indien je ze in een hoofd wilt hebben: hide VOIs en zie dan optie 2

Methode 2: Anatomische benadering

1. Open Tal.vmr
2. 3D volume tools: duidt in draw with mouse enable aan, maat 2
!Let nu wel op want elke beweging met de muis die u maakt in de hersenen zorgt voor de aanduiding van dat hersendeel (linkermuisknop)!
!Let op, het tekenen gebeurt telkens maar in een slice DUS zorg ervoor dat u de andere slices niet vergeet → shift + ↓ (cor) of gewoon ↓ (trans) → IN PLANE DRAWING!
3. Open 3D volume tools → segmentation → options → coint (geeft aantal voxels weer)
4. 3D volume tools → Segmentation → options → define VOI + save

Bepalen van de average voxel in een cluster

1. Analysis: region of interest analysis
 2. Add vtc + selecteer het + selecteer gebied
- Show time course → options → gedetailleerde informatie voor ROI zichtbaar

Addendum 2: Magnetisch resonantie beeldvormingsprincipe

In deze tekst wordt beeldvorming met behulp van magnetische resonantie uitgelegd.

Zie website: <http://www.zol.be/Internet/MBV/MBV.asp?id=942>

Addendum 3: Gebieden van Brodmann

In tabel 1 worden de verschillende Brodmanngebieden weergegeven.

Tabel 1: Gebieden van Brodmann

(Afifi AK, Bergman RA. Cerebral cortex. Functional neuroanatomy second edition.U.S.A.: the McGraw-Hill Companies;1998. p. 240)

Brodmann Area	Neuroanatomic, functional designation
1, 2, 3	Postcentral gyrus, primary sensory cortex [intermediate (1), caudal (2), and rostral (3) parts]
4	Precentral gyrus, primary motor cortex
5	Superior parietal lobule caudal to postcentral sulcus
6	Precentral gyrus (including supplementary motor area)
7	Superior parietal lobule caudal to area 5
8	Middle frontal gyrus, rostral to area 6
9, 10	Prefrontal cortex (dorsolateral and mesial)
11, 12	Orbital gyri
13, 14	Anterior part of the insula (island of Reil)
15, 16	Posterior part of the insula (island of Reil)
17	Calcarine gyrus, primary visual (striate) cortex
18	Surrounds area 17, secondary visual association cortex
19	Surrounds area 18, tertiary visual association cortex
20	Inferior temporal gyrus, visual association cortex
21	Middle temporal gyrus, visual association cortex
22	Superior temporal gyrus, auditory association cortex, Wernicke's area
23	Ventral posterior cingulate gyrus, limbic cortex
24	Ventral anterior cingulate gyrus, limbic cortex
25	Subcallosal area, subgenu area
26	Retrosplenial area, limbic cortex
27	Presubicular area, limbic cortex
28	Entorhinal cortex
29, 30	Retrosplenial cortex, limbic cortex
31	Dorsal posterior cingulate gyrus, limbic cortex
32	Dorsal anterior cingulate gyrus and adjacent frontal area
33	Rostral cingulate gyrus (pregenu area), limbic cortex
34	Dorsal entorhinal area
35	Perirhinal area, parahippocampal gyrus
36	Ectorhinal area, lateral to the rhinal sulcus, parahippocampal gyrus
37	Occipitotemporal area, inferolateral part of the temporal lobe, decoding of visual information
38	Temporal pole, retrieval of proper nouns
39	Angular gyrus
40	Supramarginal gyrus
41, 42	Heschl's gyrus, primary auditory cortex
43	Frontoparietal (rolandic) operculum, gustatory cortex
44	Pars opercularis of inferior frontal gyrus, Broca's area of speech
45	Pars triangularis of inferior frontal gyrus, Broca's area of speech
46	Middle frontal gyrus, dorsolateral prefrontal area, association cortex
47	Pars orbitalis of inferior frontal gyrus
48	Retrosubicular area
49	Parasubiculum
51	Prepiriform area
52	Parainsular area, superior bank of superior temporal gyrus along the posterior margin of the insula

Auteursrechterlijke overeenkomst

Opdat de Universiteit Hasselt uw eindverhandeling wereldwijd kan reproduceren, vertalen en distribueren is uw akkoord voor deze overeenkomst noodzakelijk. Gelieve de tijd te nemen om deze overeenkomst door te nemen en uw akkoord te verlenen.

Ik/wij verlenen het wereldwijde auteursrecht voor de ingediende eindverhandeling:

Functionele magnetische resonantiebeeldvorming van de hersenen

Richting: **Master in de biomedische wetenschappen**

Jaar: **2006**

in alle mogelijke mediaformaten, - bestaande en in de toekomst te ontwikkelen - , aan de Universiteit Hasselt.

Deze toekenning van het auteursrecht aan de Universiteit Hasselt houdt in dat ik/wij als auteur de eindverhandeling, - in zijn geheel of gedeeltelijk -, vrij kan reproduceren, (her)publiceren of distribueren zonder de toelating te moeten verkrijgen van de Universiteit Hasselt.

U bevestigt dat de eindverhandeling uw origineel werk is, en dat u het recht heeft om de rechten te verlenen die in deze overeenkomst worden beschreven. U verklaart tevens dat de eindverhandeling, naar uw weten, het auteursrecht van anderen niet overtreedt.

U verklaart tevens dat u voor het materiaal in de eindverhandeling dat beschermd wordt door het auteursrecht, de nodige toelatingen hebt verkregen zodat u deze ook aan de Universiteit Hasselt kan overdragen en dat dit duidelijk in de tekst en inhoud van de eindverhandeling werd genotificeerd.

Universiteit Hasselt zal u als auteur(s) van de eindverhandeling identificeren en zal geen wijzigingen aanbrengen aan de eindverhandeling, uitgezonderd deze toegelaten door deze licentie

Ik ga akkoord,

Joëlle GEERTS

Datum: