

***Functionele MR-beeldvorming van de hersenen -
klinische toepassing bij hersentumoren -
reproduceerbaarheid van motorcortex activatie***

Mieke Martens

promotor :

Dr. Jan VANDEVENNE

Prof. dr. Marie VANDERSTEEN

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	I
Lijst met figuren	III
Lijst met tabellen	V
Woordenlijst	VI
Lijst met afkortingen	VIII
Voorwoord	IX
Samenvatting.....	X
1. Algemene inleiding	1
1.1. Wat is f-MRI	1
1.2. Functionele anatomie van de hersenen: De motorcortex	2
1.2.1. <i>De primaire motorcortex (M1)</i>	5
1.2.2. <i>Het supplementaire motorgebied (SMA)</i>	7
1.2.3. <i>Het motorgebied in het cingulum (CMA)</i>	10
1.2.4. <i>Het premotor gebied (PMA)</i>	11
1.3. Functionele anatomie van de hersenen: De taalgebieden	12
1.4. Functionele anatomie van de hersenen: De sensorische gebieden	13
2. Studie 1: De klinische toepassing van functionele magnetische resonantiebeeldvorming voor de preoperatieve lokalisatie van eloquente hersenzones ten opzichte van hersentumoren: patiëntenstudie.....	15
2.1. Inleiding	15
2.2. Materialen en methoden	16
2.2.1. <i>Geïnccludeerde patiënten</i>	16
2.2.2. <i>Het f-MRI onderzoek: de patiëntenvoorbereiding</i>	16
2.2.3. <i>Het f-MRI onderzoek: opgelegde paradigma's</i>	17
2.2.4. <i>Het f-MRI onderzoek: de gebruikte hardware</i>	18
2.2.5. <i>Het f-MRI onderzoek: de gebruikte MR-sequenties</i>	19
2.2.6. <i>De postprocessing en verwerking van de f-MRI data met behulp van Brainvoyager QX</i>	20
2.2.7. <i>Interpretatie van het resultaat van het f-MRI onderzoek</i>	23
2.3. Resultaten.....	23
2.3.1. <i>Uitgebreid overzicht van de symptomen, pathologie en resultaten van het f-MRI onderzoek en postoperatieve evaluatie van de patiënten geïnccludeerd tijdens de periode juni 2006 – mei 2007</i>	23

2.3.2.	<i>Overzicht van de resultaten van het f-MRI onderzoek en de postoperatieve evaluatie van de volledige patiëntenpopulatie.....</i>	<i>31</i>
2.3.3.	<i>Een illustratie van patiënten met een letsel ter hoogte van de motorcortex.....</i>	<i>33</i>
2.3.4.	<i>Een illustratie van patiënten met een letsel ter hoogte van de visuele cortex....</i>	<i>34</i>
2.3.5.	<i>Een illustratie van patiënten met een letsel ter hoogte van de taalgebieden</i>	<i>35</i>
2.4.	Discussie.....	37
2.5.	Conclusie	40
3.	Studie 2: Reproduceerbaarheid van de motorcortex activatie	41
3.1.	Inleiding	41
3.2.	Materialen en methoden	41
3.2.1.	<i>Groepen testpersonen</i>	<i>42</i>
3.2.2.	<i>Het f-MRI onderzoek</i>	<i>43</i>
3.2.3.	<i>Berekening activatie: De postprocessing en verwerking van de f-MRI data met behulp van Brainvoyager QX</i>	<i>43</i>
3.2.4.	<i>Berekening reproduceerbaarheid</i>	<i>45</i>
3.3.	Resultaten.....	48
3.3.1.	<i>Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij testgroep A.....</i>	<i>48</i>
3.3.2.	<i>Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij testgroep B.....</i>	<i>51</i>
3.3.3.	<i>Reproduceerbaarheid van intensiteit van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij testgroep A.....</i>	<i>53</i>
3.4.	Discussie.....	55
3.5.	Conclusie	57
	Literatuurlijst.....	58
	Bijlagen.....	1
	Bijlage 1: Area's van Brodmann	1
	Bijlage 2: Tabel van de patiënten geïnccludeerd in de periode januari – mei 2006.	3
	Bijlage 3: Handleiding basisverwerkingsstappen Brainvoyager QX	7

Lijst met figuren

Figuur 1: Ligging van de vier corticale hoofdregio's betrokken bij de motorische controle van beweging aangeduid in de laterale en mediale zijde van de hersenen	3
Figuur 2: Integratie van motorische controle in de cerebrale cortex aangeduid in de laterale zijde van de hersenen.	4
Figuur 3: Een somatotopische map van de menselijke precentrale gyrus samen met het mannetje van Penfield of de motor homunculus.	6
Figuur 4: Ligging van de 2 belangrijkste taalgebieden in de cerebrale cortex aangeduid in de laterale zijde van de hersenen	13
Figuur 5: Ligging van de primaire visuele en primaire somatosensorische cortex aangeduid in de mediale en laterale zijde van de hersenen.	14
Figuur 6: Dia's die samenvatten welke taken de patiënten dienden uit te voeren bij elk paradigma. Deze dia's werden tijdens het onderzoek aan de patiënten aangeboden via de videoapparatuur. Links: dia van het visueel-motorisch paradigma. Rechts: dia van het woordvindingsparadigma	18
Figuur 7: Het IFIS-SA-toestel	19
Figuur 8: Grafiek 3D-bewegings correctie. De 6 verschillende kleuren stellen de 3 translatie en 3 rotatie parameters voor. Deze dienen binnen de range van +1 en -1 te blijven om de statistische map gegenereerd door Brainvoyager QX te aanvaarden. Als er een lineaire drift van 1 parameter is, zoals hier weergegeven met de gele lijn, is dit makkelijk corrigeerbaar. X-as = tijdsverloop gedurende het paradigma. Y-as = afwijking van 0	21
Figuur 9: f-MRI onderzoek bij een patiënt met een caverneus angioom frontaal (pijl). Deze vasculaire tumor bevond zich op meer dan 2 cm anterior van de sensorimotorische activatie zone, weergegeven in geel-oranje kleur.	33
Figuur 10: f-MRI onderzoek bij een patiënt met een gliomateuze tumor (pijlen) (patiënt 18). Deze tumor bevond zich onmiddellijk anterior (< 2 cm) van de activatiezone van de motorcortex, weergegeven in geel-oranje kleur op deze axiale (A) en sagittale sneden (B).	34

Figuur 11: f-MRI onderzoek bij een patiënt met een caverneus angioom frontaal (pijl). Deze vasculaire tumor bevond zich op meer dan 2 cm van de visuele activatie zone, weergegeven in groen-blaauwe kleur.	34
Figuur 12: f-MRI onderzoek bij een patiënt met een arterioveneuze malformatie (AVM) in de occipitale regio (cirkel). Deze malformatie bevond zich op minder dan 2 cm van de activatiezone van de primaire visuele cortex, weergegeven in een groene kleur op deze sagitale (A) en coronale beelden (B).	35
Figuur 13: f-MRI onderzoek bij een patiënt met een vasculaire tumor links, diep pariëtotemporale gelegen (cirkel). De activatie afkomstig van het taalgebied van Wernicke (oranje kleur links achteraan) bevindt zich eveneens aan de linkerzijde, op minder dan 2 cm van deze tumor.	36
Figuur 14: f-MRI onderzoek bij een linkshandige patiënt met een oligodendroglioma rechts frontaal (cirkel). De eloquente taalgebieden van Broca (B) en Wernicke (W), weergegeven in geel-oranje kleur, waren bij deze patiënt sterk linkszijdig gelateraliseerd (ondanks de linkshandigheid).	36
Figuur 15: output SPSS van de gepaarde t-test op het feitelijke verschil tussen de gemiddelde percentages signaalverandering in VM1 en VM2	54

Lijst met tabellen

- Tabel 1: overzicht van de patiënten geïnccludeerd in de periode van juni 2006 tot mei 2007 met een uitgebreide beschrijving van de symptomen, pathologie, resultaat van het f-MRI onderzoek en de postoperatieve evaluatie.24-31
- Tabel 2: Overzicht van de resultaten van het f-MRI onderzoek en de postoperatieve evaluatie van de volledige patiëntenpopulatie.32
- Tabel 3: Overzicht van de achtereenvolgens toegepaste berekeningsmethoden bij het nagaan van de reproduceerbaarheid van het aantal en de locatie van de geactiveerde voxels enerzijds en de intensiteit van de activatie van deze voxels anderzijds.42
- Tabel 4: Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van de 2 herhalingen van het onderzoek, zonder toepassing van spatial smoothing en bij een maximum p-waarde van 0,000098.48
- Tabel 5: Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van 2 herhalingen van het onderzoek, met toepassing van spatial smoothing en bij een maximum p-waarde van 0,00009849
- Tabel 6: Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van 2 herhalingen van het onderzoek, zonder toepassing van spatial smoothing en bij een maximum p-waarde van 0,00315050
- Tabel 7: Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van 2 herhalingen van het onderzoek, met toepassing van spatial smoothing en bij een maximum p-waarde van 0,003150.....50
- Tabel 8: Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van 2 herhalingen van het onderzoek, met toepassing van spatial smoothing en bij een maximum p-waarde van 0,002920.....51
- Tabel 9: Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van 4, 2 aan 2 opgetelde herhalingen van het onderzoek met toepassing van spatial smoothing bij een maximum p-waarde van 0,002920.....52
- Tabel 10: Reproduceerbaarheid van intensiteit van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van 2 herhalingen van het onderzoek, met toepassing van spatial smoothing en bij een maximum p-waarde van 0,003150.....53

Woordenlijst

- **Afasie:** verzamelnaam voor taal- en taalgebruikstoornissen die het gevolg zijn van een hersenletsel Twee hoofdvormen: 1) sensorische afasie: onvermogen tot begrijpen van gesproken woorden (laesie van centrum van Wernicke). 2) Motorische afasie: onvermogen om zinnen te vormen die grammaticaal correct zijn (laesie van centrum van Broca).
- **Akinesie:** synoniem = hypokinesie of bewegingsarmoede. Het is een toestand waarin lichaamsbewegingen niet of verminderd mogelijk zijn. Bewegingen van de ledematen en de romp zijn onbestaande of sterk vertraagd. Akinesie resulteert het meest opvallend in vertraagde houdingsveranderingen en bewegingen. Dit fenomeen treedt ook op in de aangezichtsspieren en resulteert dan in een vertraagde of afwezige expressie van het gelaat.
- **Angiografie:** beeldvorming van bloedvaten.
- **Angioom:** goedaardig vaatgezwel dat bloedingen kan veroorzaken.
- **Anisocorie:** ongelijke grootte van de pupillen.
- **Apraxie:** is het onvermogen om complexe handelingen die een bepaald doel hebben uit te voeren, doordat er een onvermogen bestaat in het juist coördineren van de bewegingen van verschillende spiergroepen.
- **Astrocytoma:** intracraniale tumor afgeleid van astrocyten (=steuncellen) in de hersenen.
- **Basale ganglia:** groep van hersenstructuren (nucleus caudatus, globus pallidus, putamen) gelegen rondom de thalamus betrokken in de controle over beweging. Zij vormen samen een regelsysteem dat er voor zorgt dat bepaalde bewegingen makkelijker verlopen en anderen worden onderdrukt. Ook zijn zij betrokken bij bepaalde cognitieve en emotionele functies.
- **Carotis endarterectomie:** heelkundige ingreep van de arteria carotis (interna en/of communis) met verwijderen van atheromatose plaques.
- **Cerebellum:** de kleine hersenen: deze spelen een belangrijke rol bij de integratie van sensorische perceptie en motorische output.
- **Corpus callosum:** structuur opgebouwd uit een bundel witte stof banen die de twee hersenhelften met elkaar verbindt en zorgt voor uitwisseling van informatie tussen de hersenhelften.
- **Deoxyhemoglobine:** hemoglobine is een eiwit in het bloed dat verantwoordelijk is voor het transport van zuurstof doorheen het bloed. Wanneer er geen zuurstof gebonden is aan dit eiwit wordt het deoxyhemoglobine genoemd.
- **Diplopie:** dubbelzien.
- **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.
- **Epoch:** blok van een bepaalde activatie (visuele, motor, taal of rust) binnen het paradigma.
- **Fatisch:** met betrekking tot de spraak.

- **Glioblastoma:** een gezwel uitgaande van neurogliacellen (het steunweefsel van het zenuwstelsel, bestaande uit gliavezels welke de uitlopers zijn van de gliacellen).
- **Glioma:** gezwel bestaande uit woekerdend steunweefsel van de hersenen (astrocyten, oligodendroglia).
- **Haemangioma:** afwijking bestaande uit een grote hoeveelheid capillaire bloedvaatjes.
- **Hypoësthesie:** vermindering van de gevoelskwaliteit.
- **Hypotonie:** verminderde spiertonus.
- **Kwandrantanopsie:** verzwakt gezichtsvermogen van een kwart van het netvlies.
- **Laesie:** beschadiging of verwonding van weefsel.
- **Meningioma:** langzaam groeiend, morfologisch goedaardig, vaatrijk gezwel, uitgaand van de hersenvliezen, meestal het arachnoïd (spinnenwebvlies = middelste hersenvlies).
- **Oligoastrocytoma:** zeldzame hersentumor met een gemengde gliale cel oorsprong: astrocyten en oligodendrocyten (zijn de hersencellen die voor ondersteuning en voeding van de zenuwcellen zorgen).
- **Oligodendroglia:** hersentumor die zich ontwikkelt uit oligodendrocyten (cellen verantwoordelijk voor de myelinisering van de zenuwuitlopers).
- **Oxyhemoglobine:** hemoglobine is een eiwit in het bloed dat verantwoordelijk is voor het transport van zuurstof doorheen het bloed. Wanneer er zuurstof gebonden is aan dit eiwit wordt het deoxyhemoglobine genoemd.
- **Parese:** onvolledige verlamming, zwakte van de beweging.
- **Periaqueductale grijze stof:** de grijze stof rond de aqueductus cerebri.
- **Plegie:** volledige verlamming.
- **Positron emissie tomografie (PET):** een nucleaire medische beeldvormingstechniek die een 3D map vormt van de functionele processen in het lichaam. Hiervoor maakt deze techniek gebruik van een radioactieve isotoop die vervalst door het uitzenden van positronen.
- **Power van de t-test:** de power van een statistische test is de kans dat de nulhypothese verworpen wordt wanneer deze effectief incorrect is.
- **Somatotopisch:** een topografische organisatie die erop neerkomt dat naburige neuronen verantwoordelijk zijn voor de innervatie van naburige lichaamsdelen; de grootte van het gebied dat zorgt voor de innervatie van een lichaamsdeel is verder ook evenredig met de complexiteit van de bewegingen die dit lichaamsdeel kan uitvoeren.
- **Tractografie:** beeldvormingstechniek die de witte stof banen zichtbaar maakt in een 3D-model.
- **Tractus corticospinalis:** een bundel axonen rechtstreeks van de cortex naar het ruggenmerg (synoniem = piramidebaan).
- **Vertigo:** evenwichtsstoornissen gepaard gaande met misselijkheid.
- **Voxel:** een volume element dat een waarde representeert in een regelmatig raster in een driedimensionale ruimte. Het is analoog aan een pixel maar met een extra dimensie.

Lijst met afkortingen

- **AHS**: 'Alien'-hand syndromen.
- **avg-bestand**: event-related averaging.
- **AVM**: Arterioveneuze malformatie.
- **BA**: Area van Brodmann.
- **BOLD**: Blood Oxygen Level Dependend.
- **CMA** : 'Cingulate Motor Area' ; Motorgebied in het cingulum.
- **CR**: overeenkomstigheids- of 'concurrance' -ratio.
- **DICOM**: Digital Imaging and Communication in Medicine.
- **epi-BOLD**: echo-planaire-beeldvorming-blood-oxygen-level-dependent.
- **epi-sequentie**: echo planar imaging sequentie.
- **FMR**: functionele MRI-dataset.
- **f-MRI**: functionele Magnetische Resonantie ('Imaging') beeldvorming.
- **GLM**: General Linear Model.
- **IFIS-SA** : Integrated Functional Imaging System – Stand Alone.
- **MPRAGE-sequentie**: Magnetization-Prepared Rapid-Acquired Gradient-Echo sequentie.
- **MR**: Magnetische resonantie.
- **M1** : Primaire motorcortex.
- **PET**: Positron Emissie Tomografie.
- **PMA** : 'Pre-motor Area' ; Premotor gebied.
- **ROI**: region-of-interest.
- **SMA** : Suplementaire Motor 'Area' ; Suplementair motorgebied.
- **SPSS**: Statistical Package for the Social Sciences.
- **S1**: Primaire somatosensorische cortex.
- **TR/TE**: repetitietijd/echotijd.
- **VMR**: anatomische 3D-MRI-dataset.
- **VOI's**: Volumes-of-interest.
- **vtc-bestand**: volume time course bestand.
- **V1**: Primaire visuele cortex.
- **VM**: Visueel-motorische taak.
- **VM1**: Eerste herhaling van de visueel-motorische taak.
- **VM2**: Tweede herhaling van de visueel-motorische taak.
- **VM3**: Derde herhaling van de visueel-motorische taak.
- **VM4**: Vierde herhaling van de visueel-motorische taak.
- **VM12**: Resultaten van VM1 en VM2 opgeteld.
- **VM34**: Resultaten van VM3 en VM4 opgeteld.
- **ZOL**: Ziekenhuis Oost-Limburg.

Voorwoord

Vier jaar geleden startte ik met vlindertjes in de buik aan de opleiding biomedische wetenschappen, nooit gedacht dat deze jaren zo zouden voorbij vliegen! Ik zou dan ook deze kans willen aangrijpen om iedereen te bedanken die deze 4 jaar voor mij zo aangenaam hebben gemaakt.

Allereerst een woordje van dank voor iedereen die mij het laatste half jaar tijdens mijn stage in het Ziekenhuis Oost Limburg heeft geholpen. In het bijzonder mijn promotor dr. Vandevenne, voor zijn hulp, de kennis die hij mij bijbracht en vooral voor zijn vertrouwen in mijn zelfstandig werk. Bedankt! Mijn co-promotor prof. dr. Vandersteen, u was voor mij een luisterend oor en u wist samen met prof. dr. Vanormelingen orde te scheppen in mijn schrijven, beide bedankt hiervoor! Ook bedankt aan mijn bereidwillige 'proefkonijnen': Luc Schepers, Eric Verschuren, Patrick Bauduin en mijn broer Nico Martens.

Verder een welgemeende merci aan het verplegend personeel van de dienst medische beeldvorming, jullie stonden er altijd om mij te helpen en jullie zorgde ervoor dat ik met plezier naar mijn stage kwam. In het bijzonder bedankt aan Herwig Rogiers en David Smets voor jullie altijd even enthousiaste hulp bij het uitvoeren van de f-MRI onderzoeken. Tenslotte een woordje van dank voor Maarten Elens voor zijn fantastische hulp bij de illustraties.

En laatst maar zeker niet minst wil ik de mensen bedanken die mij gedurende deze vier jaar gesteund en geholpen hebben, ook in de moeilijke periodes. In het bijzonder bedankt aan mijn ouders omdat jullie mij deze kans hebben gegeven en voor jullie vertrouwen in mij. Ook Filip wil ik bedanken om altijd een luisterend oor voor mij te zijn.

Een welgemeende Dank u wel aan jullie allemaal!

Samenvatting

Deze thesis bestaat uit een literatuurstudie over functionele gebieden in de hersenen, gevolgd door 2 studies over functionele magnetische resonantie beeldvorming (f-MRI) van de hersenen.

Studie 1 handelde over de klinische toepassing van f-MRI voor de preoperatieve lokalisatie van eloquente hersenzones ten opzichte van hersentumoren. Dit was een patiëntenstudie met als doel de preoperatieve besluitvorming die in het ziekenhuis Oost-Limburg gebeurt op basis van f-MRI onderzoeken te evalueren.

In deze studie werden 56 patiënten opgenomen die een preoperatieve oppuntstelling van een tumoraal letsel in de nabijheid van een eloquent hersengebied ondergingen. De afstand en 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 f-MRI resultaat. Bij negen patiënten was het f-MRI resultaat klinisch niet bruikbaar. Bij twintig van de zesenvijftig patiënten bevond de tumor zich op meer dan 2 cm van het eloquente hersengebied bevond, en werd geen neurologisch letsel verwacht na heilkunde. Twee van deze patiënten hadden toch een neurologisch deficiet, maar enkel tijdelijk. Bij zevenentwintig van de zesenvijftig patiënten bevond de tumor zich op minder dan 2 cm van de activatiezone, en corticale stimulatie werd tijdens de operatie toegepast voor gedetailleerde aflijning de eloquente cortex. Acht van deze patiënten vertoonden postoperatief een neurologisch deficiet.

Aan de hand van deze studie werd geconcludeerd dat f-MRI een klinisch bruikbare 'tool' is om reeds preoperatief de anatomische locatie van eloquente hersenzones te bepalen ten opzichte van een tumoraal proces in de hersenen. Deze f-MRI onderzoeken spelen een belangrijke rol in de preoperatieve besluitvorming en de chirurgische planning van patiënten met een hersentumor.

Studie 2 is getiteld 'Reproduceerbaarheid van motorcortex activatie'. Het doel van deze studie was de kwantitatieve reproduceerbaarheid van het f-MRI onderzoek te bepalen.

Voor deze pilootstudie werden twee testgroepen samengesteld, één met tien patiënten en één met vier testpersonen en één patient. De kwantitatieve reproduceerbaarheid van de motorcortex activatie werd voxel per voxel geëvalueerd wat betreft locatie en intensiteit bij herhaling van het f-MRI onderzoek in dezelfde patiënt. Parameters zoals spatial smoothing, het vergroten van het betrouwbaarheidsinterval met als gevolg hogere p-waarden, en het paarsgewijs optellen van opeenvolgende f-MRI onderzoeken werden toegepast om de reproduceerbaarheid te verbeteren. Deze parameters werden gunstig bevonden om de reproduceerbaarheid van de voxel locatie te verhogen, maar globaal bleef de reproduceerbaarheid van geactiveerde voxels bij motorcortex stimulatie relatief laag. De intensiteit van de MR signaalverandering tussen rusttoestand en activatietoestand was niet significant verschillend bij herhaling van het f-MRI onderzoek.

Er werd geconcludeerd dat in de onderzochte kleine studiepoppulaties de kwantitatieve reproduceerbaarheid van de f-MRI onderzoeken op voxel niveau aanvaardbaar was wat betreft intensiteit en niet aanvaardbaar voor klinisch gebruik wat betreft locatie.

1. Algemene inleiding

Deze thesis bestaat uit 2 aparte studies over de functionele magnetische resonantiebeeldvorming (f-MRI) van de hersenen.

De **eerste studie** is een patiëntenstudie en handelt over de klinische toepassing van f-MRI voor de preoperatieve lokalisatie van eloquente hersenzones ten opzichte van hersentumoren. Onder eloquente hersenzones worden primaire, functionele hersengebieden verstaan die bij laesie voor belangrijke neurologische uitvalsverschijnselen zorgen. De onderzochte eloquente hersenzones zijn de motorcortex, de visuele cortex, de somatosensorische cortex en de visuele cortex. Het doel van deze studie was om een reeds opgestarte patiëntenstudie over het klinisch gebruik van f-MRI bij de lokalisatie van eloquente hersenzones ten opzichte van hersentumoren verder te zetten. De preoperatieve besluitvorming die in het Ziekenhuis Oost-Limburg (ZOL) gebeurt door middel van deze f-MRI onderzoeken, werd geëvalueerd aan de hand van de postoperatieve neurologische toestand van de patiënt.

De **tweede studie** had als doel om de reproduceerbaarheid van lokalisatie en intensiteit van de motorcortex activatie te controleren. Dit om de accuraatheid van het f-MRI onderzoek in het activeren van het gewenste hersengebied en de bruikbaarheid van f-MRI bij het opvolgen van de neurologische activiteit van patiënten over een langere periode na te gaan.

Deze inleiding is opgebouwd uit twee delen, het eerste deel legt uit wat f-MRI is en hoe het werkt, het tweede deel zal dieper ingaan op de functionele anatomie van de hersenen. Hierbij wordt hoofdzakelijk ingegaan op de functionele anatomie van de motorcortex omdat deze werd zowel in studie 1 bij de preoperatieve lokalisatie als in studie 2 voor het nagaan van de reproduceerbaarheid. Er zal verder ook kort ingegaan worden op de functionele anatomie van de sensorische gebieden en van de taalgebieden omdat ook deze preoperatief gelokaliseerd werden bij sommige patiënten uit studie 1.

1.1. Wat is f-MRI

F-MRI is een techniek die het mogelijk maakt om op een niet-invasieve manier de hersenfunctie te bestuderen. Het heeft als doel de anatomische lokalisatie van een bepaalde hersenfunctie in beeld te brengen. Een magnetische resonantie (MR-) scanner meet plaatselijke veranderingen in bloedtoevoer gekoppeld aan neuronale activiteit. Dit zijn 'blood-oxygen-level-dependent' (BOLD) effecten. Het BOLD-contrast gebruikt het verschil in de paramagnetische eigenschappen van geoxygeneerd hemoglobine en niet-geoxygeneerd hemoglobine om een MR-sigitaal te genereren wat overeenkomt met de oxygenatie van het bloed in de hersenen op een bepaald moment en bepaalde lokalisatie. Deoxyhemoglobine is namelijk paramagnetisch, dit wil zeggen dat het in staat is om een sterk additief magnetisch veld te creëren wat zorgt voor het sneller uit fase brengen van de protonen en dus voor een daling in het T_2 -gewogen MRI-sigitaal. Op deze manier is het sigitaal afkomstig van oxyhemoglobine bij een T_2 -weging groter dan dat van

deoxyhemoglobine. Oxyhemoglobine kan dus gebruikt worden als een endogene contrastversterkende stof.

Door deze meting van oxygenatie meet men dus onrechtstreeks de bloeddorstrooming in de hersenen waarbij men aanneemt dat een toegenomen lokale bloeddorstrooming overeenkomt met een toegenomen neuronale activiteit. De neuronale activiteit die tijdens een bepaalde tijdsperiode wordt gemeten, wordt veroorzaakt door opgelegde motorische taken, visuele taken, auditieve taken of taaltaken, afhankelijk van de functies die men in beeld wenst te brengen.

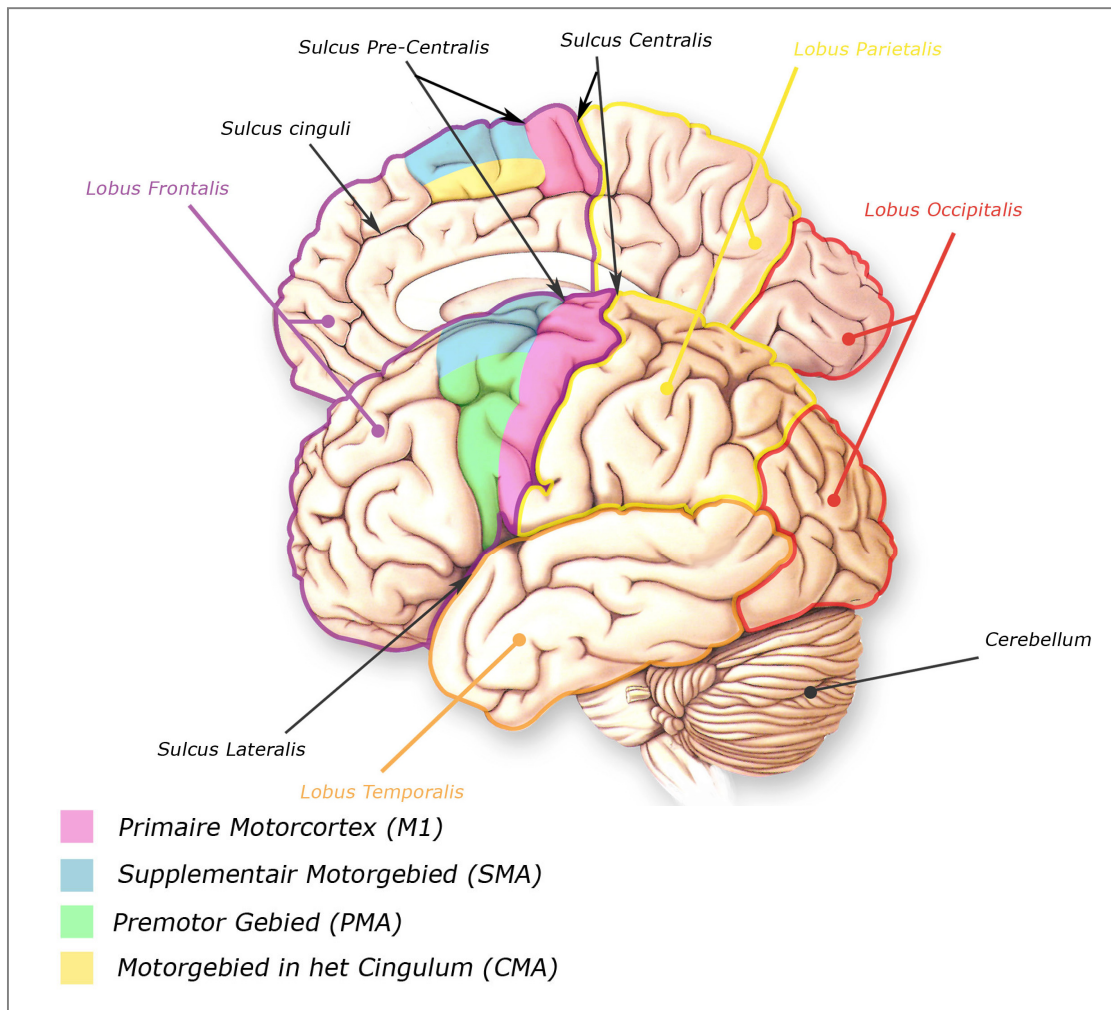
Het uiteindelijke resultaat van een f-MRI onderzoek na de postprocessing van de data is een statistische kaart van de meest waarschijnlijke lokalisatie van de onderzochte hersenfuncties.

Als techniek om hersenactiviteit die gerelateerd is aan een specifieke taak of sensorisch proces in beeld te brengen, heeft f-MRI de volgende voordelen. Ten eerste is er om het signaal te verkrijgen geen injectie van radioactieve isotopen nodig, dit in tegenstelling tot andere functionele beeldvormingstechnieken zoals bijvoorbeeld positron emissie tomografie (PET). Ten tweede kan de totale scantijd zeer kort zijn, afhankelijk van welk paradigma gebruikt wordt. Bij gebruik van PET daarentegen zijn meerdere acquisities, en dus ook langere beeldvormingstijden, nodig. Ten derde kan er met f-MRI een hogere spatiële resolutie verkregen worden (1-3mm) dan met bijvoorbeeld PET (maximale resolutie van 4mm). Ten slotte heeft f-MRI ook een hogere signaal-ruis verhouding dan PET⁽¹⁾.

1.2. Functionele anatomie van de hersenen: De motorcortex

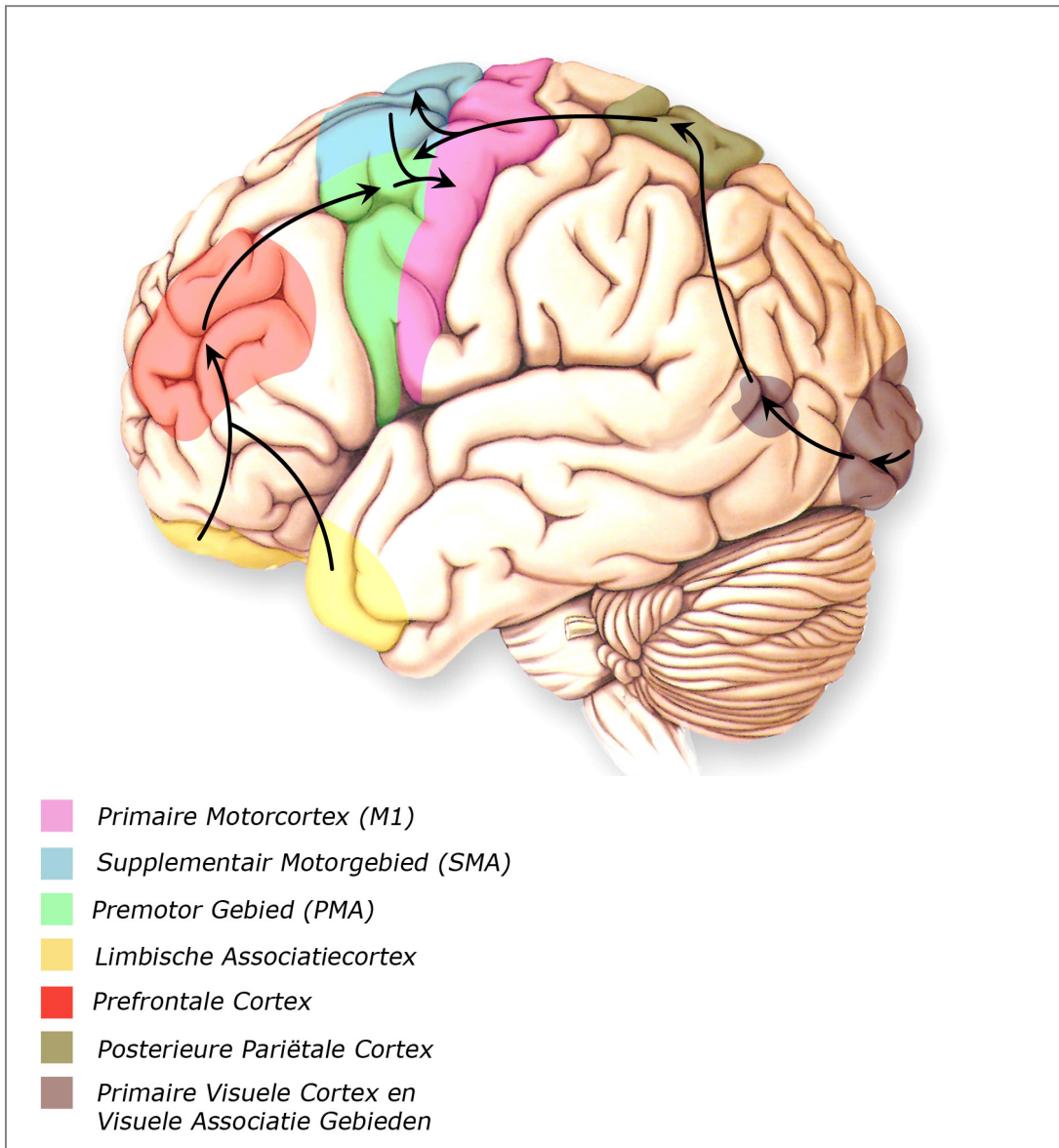
De bewegingen die de spieren van het menselijke lichaam uitvoeren zijn dermate complex dat het niet verwonderlijk is dat het motorisch systeem van de hersenen uit meerdere componenten bestaat. Er zijn vier grote componenten in dit motorische systeem: de afdalende of efferente zenuwbanen vanuit de hersenschors, de motorneuronen en interneuronen in het ruggenmerg, de basale ganglia en het cerebellum. Deze werken samen met hun eigen hiërarchie in de controle over beweging. De basale ganglia en het cerebellum oefenen een indirecte controlerende functie over bewegingen uit. De component van het motorisch systeem die hier besproken wordt zijn de afdalende zenuwbanen afkomstig van de cerebrale cortex die contact maken met de motorneuronen en interneuronen: de motorcortex. Motorcortex is een overkoepelende term die de regio's van de cerebrale cortex beschrijft die betrokken zijn in de planning van, de controle over en de uitvoering van vrijwillige motorische functies. De vier corticale hoofdregio's betrokken bij deze motorische controlefuncties liggen in de lobus frontalis: de primaire motorcortex (M1) samen met de drie premotor gebieden, bestaande uit het supplementaire motorgebied (SMA), het motorgebied in het cingulum (CMA) en het premotor gebied (PMA) (zie figuur 1).

De ligging van deze gebieden, hun functie en de gevolgen in geval van laesie worden hieronder verder besproken in hoofdstuk 1.2.1. tot en met hoofdstuk 1.2.4.



Figuur 1: Ligging van de vier corticale hoofdregio's betrokken bij de motorische controle van beweging aangeduid in de laterale en mediale zijde van de hersenen.

Naast deze vier hoofdgebieden zijn er nog gebieden in de cerebrale cortex betrokken bij de bewegingscontrole: de limbische associatiecortex, de prefrontale cortex, de posterieure pariëtale cortex en de visuele gebieden in de occipitale cortex (*zie figuur 2*). De totale integratie in de cortex werkt als volgt (*zie figuur 2*): de limbische en de prefrontale associatiegebieden zijn betrokken bij de initiële beslissing om te bewegen, hetgeen gekoppeld is aan motivationele en emotionele factoren. Deze informatie wordt doorgegeven aan de motorische gebieden. De visuele gebieden geven via het posterieure deel van de pariëtale cortex informatie over de omgeving door aan de premotor gebieden. De premotorgebieden zijn op hun beurt dus belangrijk bij het plannen van de beweging. Van hieruit wordt de informatie doorgegeven aan de primaire motorcortex die de oorsprong vormt van de corticospinale baan en van waaruit de controlerende signalen vertrekken naar de motorneuronen en interneuronen in het ruggenmerg. Deze signalen worden tenslotte doorgezonden naar de skeletspieren en omgezet in beweging.



Figuur 2: Integratie van motorische controle in de cerebrale cortex aangeduid in de laterale zijde van de hersenen.

Verder zijn er ook nog motorgebieden waarvan de functie specifiek gerelateerd is aan taal, zoals bijvoorbeeld de zone van Broca in de gyrus frontalis inferior. Dit gebied zal verder besproken worden in het hoofdstuk 1.3.

Er is ook sensorische input nodig bij de controle over beweging, deze wordt verwerkt in de sensorische cortex (*zie hoofdstuk 1.4.*). De sensorische en de primaire motorische cortex zijn met elkaar verbonden, de samenwerking met elkaar heeft de combinatie van beide de naam sensorimotorcortex opgeleverd.

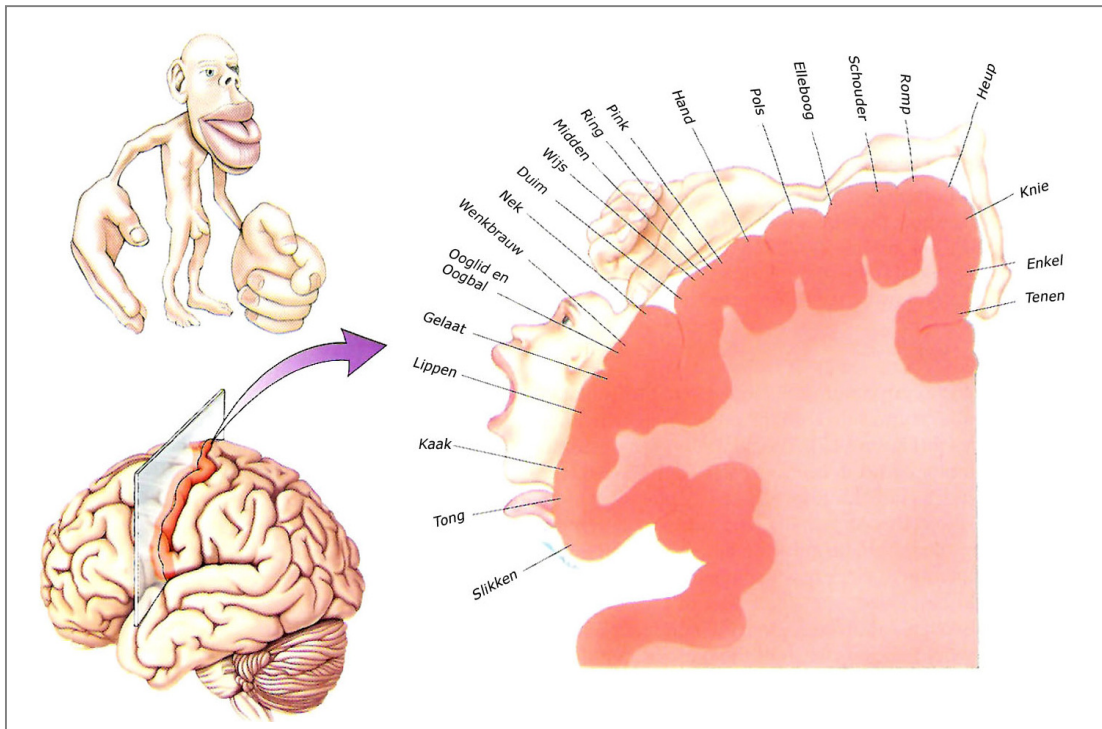
1.2.1. De primaire motorcortex (M1)

De primaire motorcortex, ook M1 genoemd, komt overeen met area 4 van Brodmann (BA 4) in de precentrale gyrus (zie *bijlage 1*). Het is één van de belangrijkste hersengebieden van het motorische systeem en het is betrokken bij de **initiatie en uitvoering van beweging**.

De basis van de lokalisatie van deze motorcortex werd in 1870 gelegd door Gustav Fritsch en Eduard Hitzig door hun ontdekking dat stimulatie van de frontale cortex van honden onder anesthesie beweging uitlokte aan de contralaterale zijde van het lichaam. Rond de volgende eeuwwisseling ontdekten David Ferrier en Charles Sherrington dat het motorische gebied van primaten zich in de precentrale gyrus bevond. Door een vergelijkende studie tussen primaten en mensen over de histologie van deze regio kwam de Australische neuroanatom Alfred Walter Campbell tot de conclusie dat BA 4 de motorcortex bij mensen moest zijn. De locatie van dit gebied werd rond 1940 bevestigd door de Canadese neurochirurg Wilder Penfield die hersendelen verwijderde bij epilepsiepatiënten om zo hun symptomen te verminderen⁽²⁾. Bij deze operaties maakte hij gebruik van elektrische stimulatie van verschillende delen van de cortex om na te gaan of hij geen vitale hersendelen verwijderde. Zo ontdekte hij dat stimulatie van de precentrale gyrus zeer gelokaliseerde spiercontracties uitlokte aan de contralaterale zijde van het lichaam en dat er een somatotopische representatie is van de corresponderende lichaamsdelen in dit hersengebied.

Deze somatotopische representatie staat nu bekend als het mannetje van Penfield of de motor homunculus (zie *figuur 3*). Het is een figuur die afbeeldt welke delen van de cortex in de precentrale gyrus verantwoordelijk zijn voor de motoriek van welbepaalde lichaamsdelen. De opvallendste eigenschap van deze afbeelding is dat de delen van de cortex die toegewezen worden aan verschillende lichaamsdelen niet proportioneel zijn aan de grootte van deze lichaamsdelen maar aan de complexiteit van de bewegingen die ze kunnen uitvoeren. Zo zijn de gebieden voor de hand en het gelaat op deze map veel groter dan gebieden voor andere lichaamsdelen (zie *figuur 3*).⁽²⁾

Door voorgaande ontdekkingen werd dus bevestigd dat de primaire motorcortex in de precentrale gyrus van de frontale lob van elke hemisfeer ligt. Deze cortex begint aan het mediale oppervlak en loopt over de bovenrand van de hemisfeer naar beneden aan de convexe kant van de precentrale gyrus en wordt progressief smaller in de richting van de sulcus lateralis (zie *figuur 1*).



Figuur 3: Een somatotopische map van de menselijke precentrale gyrus samen met het mannetje van Penfield of de motor homunculus.

Via de tractus corticospinalis lateralis activeert de primaire motorcortex contralaterale spinale motorneuronen bestemd voor de innervatie van de extremiteiten. Verder activeert de primaire motorcortex via de tractus corticospinalis anterior zowel ipsilaterale als contralaterale motorneuronen bestemd voor de para-axiale musculatuur. Via deze innervatie is de primaire motorcortex verantwoordelijk voor het uitvoeren van vrijwillige bewegingen van de ledematen aan de contralaterale zijde van het lichaam en van vrijwillige bewegingen van de romp, het hoofd, het gelaat, de larynx en de pharynx aan de ipsilaterale zijde van het lichaam⁽³⁾.

Bewegingen geïnitieerd door stimulatie van de primaire motorcortex zijn eenvoudig van aard en beperkt tot discrete en geïsoleerde contralaterale bewegingen van één enkel gewricht of één enkele spier⁽⁴⁾. Verder worden bij stimulatie bilaterale responsen gezien in de extrinsieke oogspieren en de spieren van het gelaat, de tong, kaak, larynx en pharynx⁽⁴⁾. Enkel de spinale motorneuronen voor de axiale musculatuur en de motorkernen van de craniale zenuwen ontvangen dus bilaterale corticospinale projectie.

Gelocaliseerde schade aan de primaire cortex veroorzaakt motorische uitvalsverschijnselen die overeenstemmen met de somatotopische organisatie. De typische symptomen zijn contralaterale parese of plegie, maar er kunnen ook ipsilaterale defecten optreden. Contralaterale defecten in de primaire motorcortex hebben een sterker effect op de distale musculatuur van de extremiteiten dan op de proximale musculatuur en veroorzaken zo sterk verstoorde fijne hand- en vingerbewegingen. Ipsilaterale defecten verstoren daarentegen eerder de proximale musculatuur en veroorzaken zo een verminderde arm of beensterkte, verminderde standvastigheid en gedaalde snelheid in het gebruik van de ipsilaterale extremiteit.⁽³⁾

1.2.2. Het supplementaire motorgebied (SMA)

Het supplementaire motorgebied (SMA) is één van de premotor regio's van de motorcortex en is vooral betrokken in de **planning van beweging**.

Penfield en Welch⁽⁵⁾ gebruikten voor het eerst de term 'supplementair motorgebied' in 1949. Synoniemen voor dit gebied zijn het supplementair sensorimotorisch gebied, M2 en F3. Traditioneel bevat het gebied dat hier gedefinieerd wordt als de SMA twee aparte regio's: een posterieure regio (de werkelijke SMA) die connecties heeft met de primaire motorcortex en projecties uitzendt naar het ruggenmerg, en een rostrale regio (de pre-supplementaire SMA) die projecties ontvangt van de prefrontale cortex en de cortex van de gyrus cinguli. De input van de basale ganglia bereikt de posterieure regio, terwijl de cerebellaire input de rostrale regio bereikt⁽⁶⁾. Deze twee regio's worden verder in de tekst beschouwd als één gebied: de SMA. De SMA komt overeen met het mediale deel van BA 6 (zie bijlage 1). Ter hoogte van het mediale oppervlak van de hemisfeer situeert de SMA zich in de lobulus paracentralis; op het laterale oppervlak bevindt de SMA zich in de gyrus frontalis superior en de gyrus frontalis medialis. De specifieke ligging van de SMA varieert van persoon tot persoon, maar heeft een typische positie anterior ten opzichte van de sulcus precentralis⁽⁷⁾. In het laterale oppervlak van de hersenen grenst de SMA posterieur aan de primaire motorcortex en ventraal aan de premotorcortex, in het mediale oppervlak van de hersenen grenst de SMA ventraal aan het motorgebied in het cingulum^(7, 8). (zie figuur 1)

De Australische neuro-anatoom Alfred Walter Campbell veronderstelde rond 1900 voor het eerst dat BA 6, het gebied rostraal van BA 4, gespecialiseerd was in het plannen van vrijwillige nauwkeurige bewegingen. Maar het waren de studies van Penfield 50 jaar later die door middel van elektrische stimulatie van BA 6 complexe bewegingen aan elke kant van het lichaam uitlokte. Dit gebied werd hierdoor benoemd als een 'hogere' motorische gebied omwille van zijn controlerende functie op M1. Penfield vond tijdens deze studies 2 somatotopisch georganiseerde motorkaarten in BA6: één in de laterale regio, die hij het premotor gebied (PMA) noemde en één in de mediale regio die hij de SMA noemde. Deze beide gebieden oefenen gelijkaardige functies uit maar op verschillende groepen van spieren.⁽²⁾ De PMA zal hieronder in hoofdstuk 1.2.4. verder in de detail besproken worden.

De SMA heeft meerdere en uiteenlopende functies waarvan hieronder enkele voorbeelden worden gegeven. Deze functies kunnen samengevat worden onder de noemer 'planning of motorische voorbereiding van beweging'. De SMA projecteert naar neuronen in het ruggenmerg, hetzij rechtstreeks of hetzij via de primaire motorcortex, door de activering van groepen neuronen. Op deze manier kan de SMA beschouwd worden als de samensteller van motorische programma's die via de primaire cortex geïnitieerd en uitgevoerd worden.

Een eerste voorbeeldfunctie, namelijk controle over volledige armbewegingen waarbij ook spieren van de schouder en de borstkas betrokken zijn, oefent de SMA uit via zijn connecties met de cervicale motorneuronen. Stimulatie van de SMA veroorzaakt een karakteristieke houding, namelijk het opheffen van de contralaterale arm (abductie en

externe rotatie van de schouder met flexie van de elleboog) en draaiing van het hoofd met een starende blik naar de opgeheven hand^(9,10). Bij stimulatie vertonen de romp en de onderste extremiteiten bilaterale synergetische contracties. De distale handspieren worden daarentegen maar zeer weinig gerepresenteerd in de SMA. De SMA is dus ook niet betrokken in het uitlokken van geïsoleerde bewegingen van de vingers, die wel makkelijk worden uitgelokt door de stimulatie van M1. Een voorbeeld van een dergelijke samenwerking tussen de primaire motorcortex en de SMA zijn de bewegingen nodig om te schrijven. De stabilisatie van de romp, schouders en elleboog gebeurt door de SMA voordat de primaire motorcortex de fijne handbewegingen uitvoert.

Een tweede voorbeeldfunctie van de SMA is het anticiperen van een houdingsverandering en het corrigeren van de houding tijdens motorische bewegingen. De SMA zorgt zo bijvoorbeeld voor het op voorhand optreden van een verandering van houding wanneer men een zwaar object van de ene hand in de andere neemt.

Stimulatie van de SMA leidt dus tot een neiging om actie te ondernemen of tot een anticipatie van een komende actie. Op deze manier is de SMA betrokken bij de planning tot beweging⁽¹¹⁾. Dit werd gedemonstreerd door Tanji et al.^(12, 13) door middel van intracellulaire metingen bij apen. Hij vond dat 38% van de SMA cellen een actiepotentiaal afvuren voordat er enige echte actie ondernomen wordt.

Een vierde en vijfde voorbeeldfunctie van de SMA is zijn betrokkenheid in het kiezen van de lateralisatie van de taak en zijn assistentie bij de coördinatie en coöperatie tussen beide bovenste extremiteiten en beide onderste extremiteiten. Zo is de SMA bijvoorbeeld noodzakelijk voor bimanuele coördinatie. De zesde en laatste voorbeeldfunctie van de SMA is zijn betrokkenheid bij het leren en het genereren van opeenvolgingen van acties en het uitvoeren van acties waarbij gelijktijdig beide zijden van het lichaam betrokken zijn^(14, 15, 16). Dit leren en genereren van bewegingen gebeurt via het motorische of non-declaratieve geheugen waarvan de SMA dus deel uitmaakt. In deze context kan de SMA zorgen voor de selectie van een specifieke actie tussen een groep van taken uit het geheugen. De SMA is dan vooral cruciaal voor de planning en initiatie van zulke gememoriseerde opeenvolgingen en minder cruciaal voor de uitvoering van de bewegingen op zich^(10, 17). De uitvoering van de bewegingen valt onder de taakbeschrijving van de primaire cortex.

Deze diverse functies van de SMA leiden tot overeenkomstige deficiëten bij schade aan dit gebied. De meeste van deze functiestoornissen zijn van voorbijgaande aard dankzij de bilaterale connectie van de SMA via het corpus callosum.

Eerst zijn er de functiestoornissen die optreden bij unilaterale verstoringen van de SMA. Zo veroorzaakt een epilepsie aanval die ontstaat in de SMA dezelfde karakteristieke houding als hierboven beschreven bij de eerste voorbeeldfunctie van de SMA⁽¹⁸⁾.

Verder veroorzaken unilaterale laesies die optreden bij mensen na een operatie of na een ischemisch letsel in het perfusiegebied van de arterie cerebri anterior een transiënte vermindering in de spontane motorische activiteit (akinesie). Deze vermindering zal meer uitgesproken zijn aan de contralaterale zijde. De frequentie en de ernst van deze transiënte deficiëten correleert met de grootte van de laesie. De transiënte aard van de unilaterale deficiënties is een weerspiegeling van de sterk bilaterale organisatie van de SMA⁽¹⁸⁾. De contralaterale, nog intacte SMA zal de functie van de deficiënte helft overnemen via connecties in het corpus callosum.

Ook de tweede en de derde voorbeeldfunctie van de SMA zijn verstoord bij een unilaterale laesie. Zo zullen patiënten die een unilaterale SMA laesie hebben de anticipatie en de daaropvolgende correctie van een houdingsverandering verliezen⁽¹⁹⁾. Maar ook dit is van voorbijgaande aard⁽²⁰⁾.

Verder zullen unilaterale SMA laesies consistent zorgen voor een vermindering in de bimanuele coördinatie en een verstoring van de samenwerking tussen beide handen of voeten. Dit wijst op een verstoring van de vierde en vijfde voorbeeldfunctie van de SMA. Bij mensen komt deze verstoring vooral tot uiting als een verminderde mogelijkheid om snelle en afwisselende handbewegingen uit te voeren. Dit defect is wel van blijvende aard en blijft zelfs na het verdwijnen van de akinesie⁽⁶⁾.

Een laatste stoornis bij patiënten met SMA laesies is dat deze moeilijkheden hebben bij het aanleren van nieuwe temporele patronen van motorische activiteit, zoals bijvoorbeeld het reproduceren van een bepaald ritme met de handen⁽¹⁰⁾. Er tredt een gelijkaardige stoornis op bij patiënten met laesies in de premotor regio⁽¹⁰⁾.

Naast de deficiëten die optreden bij unilaterale laesies van de SMA zijn er ook de deficiëten die optreden bij bilaterale laesies. Deze werden vooral bestudeerd in apen waarbij er, na bilaterale resectie van de SMA, gezien werd dat er een blijvende partiële akinesie optrad. Dit werd gekenmerkt door het verlies of de verstoring van de mogelijkheid om vrijwillige acties te ondernemen of beslissingen te maken, door een verlies in spraak, beweging, gedachten en emotionele reactie⁽³⁾. De effecten van bilaterale defecten van de SMA werden niet grondig bestudeerd bij de mens wegens het zeldzaam optreden ervan.

1.2.3. Het motorgebied in het cingulum (CMA)

Het motorgebied in het cingulum of de 'cingulate motor area' (CMA) ligt in het mediale oppervlak van de cerebrale hemisfeer, diep in de sulcus cinguli en de onmiddellijk omliggende hersengebieden. (zie figuur 1) Dit deel van de motorcortex komt overeen met BA 6, 23 en 24⁽⁴⁾. (zie bijlage 1)

De CMA is gelokaliseerd in een corticale regio die beschouwd wordt als deel van het limbische systeem, hetwelke belangrijk is voor emoties en geheugen⁽⁴⁾. Dit motorische gebied kan dus een belangrijke rol spelen bij de **planning van motorisch gedrag bij emotionele reacties**.

De precieze taak van de CMA is nog niet gekend maar er worden vanuit de CMA rechtstreekse zenuwuitlopers naar M1 uitgestuurd met een somatotopische organisatie. Verder projecteert de CMA ook rechtstreeks naar het ruggenmerg⁽²¹⁾.

Stimulatie van de CMA veroorzaakt contralaterale en bilaterale bewegingen van de onderste en de bovenste ledematen⁽¹⁰⁾. Verder reageert de CMA over het algemeen niet op visuele, auditieve, of tast stimuli, het lijkt er dus op dat de CMA vooral significant is voor het op eigen tempo uitvoeren van intern gegeneerde (uit het geheugen), vrijwillige motor taken.

Volgens Paus et al.⁽²²⁾ neemt de CMA deel in de motorische controle door de uitvoering van gepaste reacties te vergemakkelijken of van ongepaste reacties te onderdrukken bij een emotionele stimulus.

De CMA lijkt daarenboven betrokken bij bepaalde autonome functies. Deze regio projecteert namelijk ook naar de hypothalamus en de periaqueductale grijze stof en stimulatie ervan veroorzaakt schrikreacties waarbij het hart, de darmen, de blaas en de genitaliën betrokken zijn⁽²³⁾.

Samen met de SMA zijn laesies aan de CMA geassocieerd met zogenaamde 'alien'-hand syndromen (AHS). Men onderscheidt 2 types AHS namelijk het frontale AHS en het AHS-corporis callosum.

Bij het frontale AHS zal de hand van de patiënt op een oncontroleerbare manier werken. Dit deficiet is van voorbijgaande aard en duurt langer bij bilaterale laesies dan bij unilaterale laesies^(14, 24).

Het AHS-corporis callosum wordt gekenmerkt door een intermanueel conflict: de 2 handen lijken op een gelijkaardige manier te werken in plaats van de taak tussen elkaar te verdelen. In normale omstandigheden zijn er verbindingen tussen de SMA in de linker en de rechter hemisfeer via het corpus callosum. Het AHS-corporis callosum is te wijten aan het feit dat bij laesie het intacte deel van de SMA via het corpus callosum signalen stuurt naar het contralaterale defecte deel. Dit syndroom verdwijnt bij sectie van het corpus callosum^(14, 24).

1.2.4. Het premotor gebied (PMA)

Het premotor gebied is het motorische gebied in de frontale lob van de hersenen, gelokaliseerd anterior van M1. Dit gebied wordt ook wel PMA of M2 genoemd en komt overeen met het laterale deel van BA 6 in de frontale gyrus en precentrale gyrus. De PMA loopt langs de frontale convexiteit en neemt zo aangrenzende delen van de superieure, de middelste, de inferieure frontale gyrus en de precentrale gyrus in. Net zoals bij M1 wordt de PMA naar inferior toe progressief smaller (*zie figuur 1*).

Zoals vermeld werd in hoofdstuk 1.1.2. speculeerde Campbell rond 1900 voor het eerst dat BA 6 een gebied is dat zou kunnen gespecialiseerd zijn in het plannen van vrijwillige nauwkeurige bewegingen. In de studies van Penfield werd dit gebied benoemd als een 'hoger' motorisch gebied⁽²⁾.

De PMA is verantwoordelijk voor **sensorische begeleiding van beweging** en controle van proximale en rompspieren. Stimulatie van de PMA veroorzaakt reacties gelijkaardig aan deze uitgelokt door stimulatie van M1, maar er is een sterkere stimulatie nodig om deze reactie uit te lokken.

In contrast tot de SMA die vooral input krijgt van de basale ganglia, krijgt de PMA zijn input vooral van het cerebellum. De PMA oefent zijn invloed op beweging uit via M1 of via rechtstreekse connecties naar de pyramidale of extrapyramidale systemen⁽⁶⁾.

Net zoals de SMA bevat de PMA cellen die een actiepotentiaal afvuren voordat er een beweging wordt geïnitieerd en die blijkbaar zorgen voor de planning van welke extremiteiten er gebruikt worden: rechts, links of beide⁽¹³⁾. In dit opzicht oefent de PMA een gelijkaardige functie uit als de SMA.

De PMA reageert sterk op visuele signalen en is actief bij visueel begeleidde sequentiële bewegingen. Verder is de PMA actief bij de planning van motoractiviteit die wordt begeleid door verbale instructies, tijdens vrijwillige bewegingen die uitgevoerd worden onder somatosensorisch, auditieve of visuele begeleiding, en wanneer er sensorische input nodig is voor het uitvoeren van de taak. Bijvoorbeeld bij het identificeren van een object door tast of bij het gevolg geven aan een verbaal commando⁽⁶⁾. De PMA is ook zeer actief wanneer er een nieuw motorprogramma wordt geleerd of wanneer een bestaand motorprogramma wordt aangepast op basis van nieuwe sensorische input⁽⁶⁾.

Patiënten die laesies hebben in de PMA maar waarvan de SMA onaangetast is, vertonen verstoringen in het leren van motortaken die opgelegd worden via sensorische stimuli^(8,11). Verder vertonen ze een verstoring in het sensorisch uitlokken van beweging, of de sensorische prikkel nu visueel, auditief of somatosensorisch is^(7, 14, 25). Ze hebben ook moeite met kleine temporele aanpassingen in beweging en ze kunnen geen ritmische sequenties reproduceren vanuit het geheugen. Deze defecten in verband met het aanhouden van een bepaald ritme lijken op deze die geïnduceerd worden door SMA laesies⁽²⁵⁾.

Beschadigingen aan de PMA die niet samengaan met beschadigingen aan M1 of aan de SMA zullen geen parese, verstoringen in grijpreflexen of hypotonie veroorzaken. Unilaterale defecten van de PMA zullen weinig of zelfs geen motordeficiëten veroorzaken. Bilaterale verstoringen van de PMA veroorzaken daarentegen wel meer ernstige deficiëten, met ernstige verstoringen van houding en voortbewegingsvermogen die gepaard gaan met een onvermogen om te wandelen of te schrijven. Deze bilaterale PMA deficiëten blijven bestaan op een gelijkaardige manier als partiële akinesie die persistent is na bilaterale SMA schade⁽²⁵⁾.

1.3. Functionele anatomie van de hersenen: De taalgebieden

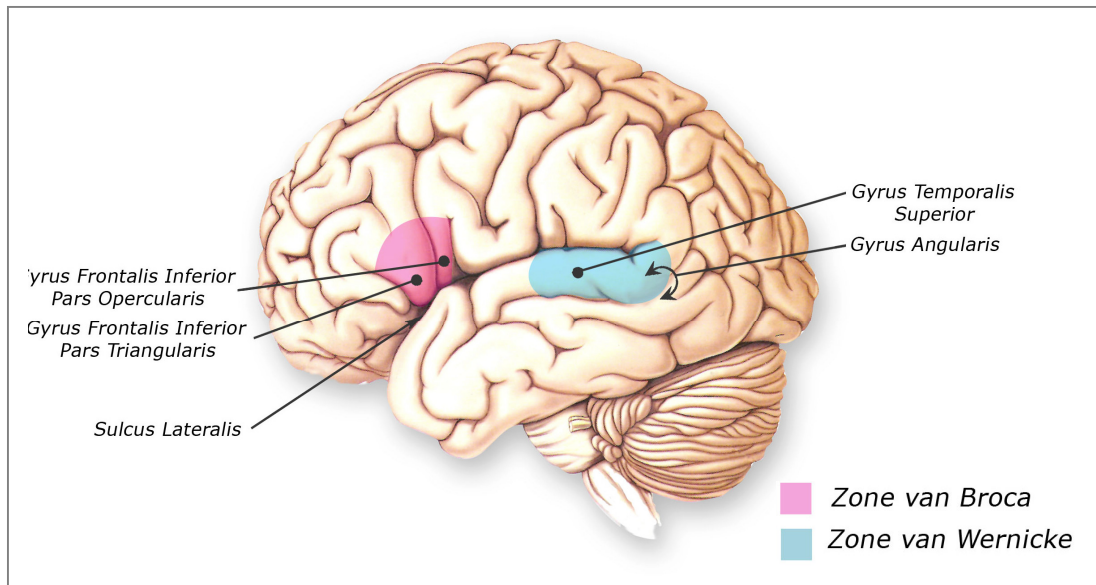
De taalgebieden worden in het kort besproken omdat deze gevisualiseerd worden met het woordvindingsparadigma tijdens de eerste studie.

De cortex verantwoordelijk voor taal bestaat uit vele componenten in verschillende hersengebieden. De meeste van deze componenten zijn gelokaliseerd in de linker hemisfeer. Bij ongeveer 95% van de mensen is de linker hemisfeer de taaldominante hemisfeer⁽⁶⁾. Het voorkomen van taaldominantie in de rechter hemisfeer is frequenter bij linkshandige mensen als bij rechtshandigen.

De 2 belangrijkste taalgebieden zijn de zones van Wernicke en Broca (*zie figuur 4*). Het zijn ook deze gebieden die gevisualiseerd worden wanneer er een f-MRI onderzoek specifiek voor de detectie van taalactivatie wordt uitgevoerd.

Het gebied van Wernicke werd vernoemd naar de Duitse neuroloog Karl Wernicke en bestaat uit het posterieure deel van de gyrus temporalis superior (BA 22) inclusief de cortex diep in de Sylvische fissuur, en uit het pariëto-ocipitotemporale junctiegebied, inclusief de gyrus angularis (BA 39)⁽⁶⁾ (*zie figuur 4, bijlage 1*). Het gebied van Wernicke is betrokken in het begrijpen van gesproken en geschreven taal. Laesies in dit gebied zijn dan ook geassocieerd met een type van afasie waarbij patiënten moeilijkheden hebben om gesproken taal te verstaan⁽⁶⁾. Dit wordt sensorische afasie genoemd.

Het gebied van Broca werd vernoemd naar de Franse patholoog Pierre Paul Broca en bestaat uit het posterieure deel van de gyrus frontalis inferior pars triangularis (BA 45) en pars opercularis (BA 44) in de taaldominante hemisfeer (*zie figuur 4, bijlage 1*). Het gebied van Broca staat in communicatie met het gebied van Wernicke via de fasciculus arcuatus longitudinalis superior. Het gebied van Broca staat in voor de uitvoering van spraak door het genereren van een gecoördineerd programma voor vocalisatie en de transmissie hiervan naar de motorcortex gebieden die betrokken zijn bij het motorische aspect van spraak⁽⁶⁾. Laesies in de zone van Broca worden geassocieerd met een type afasie dat gekenmerkt wordt door het onvermogen van de patiënt om zich uit te drukken met spraak⁽⁶⁾. Dit wordt motorische afasie genoemd.



Figuur 4: Ligging van de 2 belangrijkste taalgebieden in de cerebrale cortex aangeduid in de laterale zijde van de hersenen.

1.4. Functionele anatomie van de hersenen: De sensorische gebieden

Alle prikkels vanuit de buitenwereld die inwerken op het lichaam worden verwerkt door de sensorische cortex die vooral gelokaliseerd is in 3 hersenlobben: de pariëtale, occipitale en temporale lob. Er liggen zes primaire sensorische gebieden in de cortex: het primair somatosensorische gebied in de postcentrale gyrus van de pariëtale lob, het primair visueel gebied in de gebieden rond de sulcus calcarinus van de occipitale lob, het primair auditief gebied in de gyri transversi van Heschl in de temporale lob, het primair smaakgebied in het meest ventrale deel van de postcentrale gyrus van de pariëtale lob, het primair olfactorisch gebied in de gyrus piriformis en de periamygdaloid regio's van de temporale lob en het primair vestibulair gebied in de temporale lob⁽⁶⁾.

Enkel de primaire visuele en somatosensorische cortex zullen hier verder besproken worden omdat ook enkel deze twee corticale gebieden gevisualiseerd werden met het visueel-motorische paradigma.

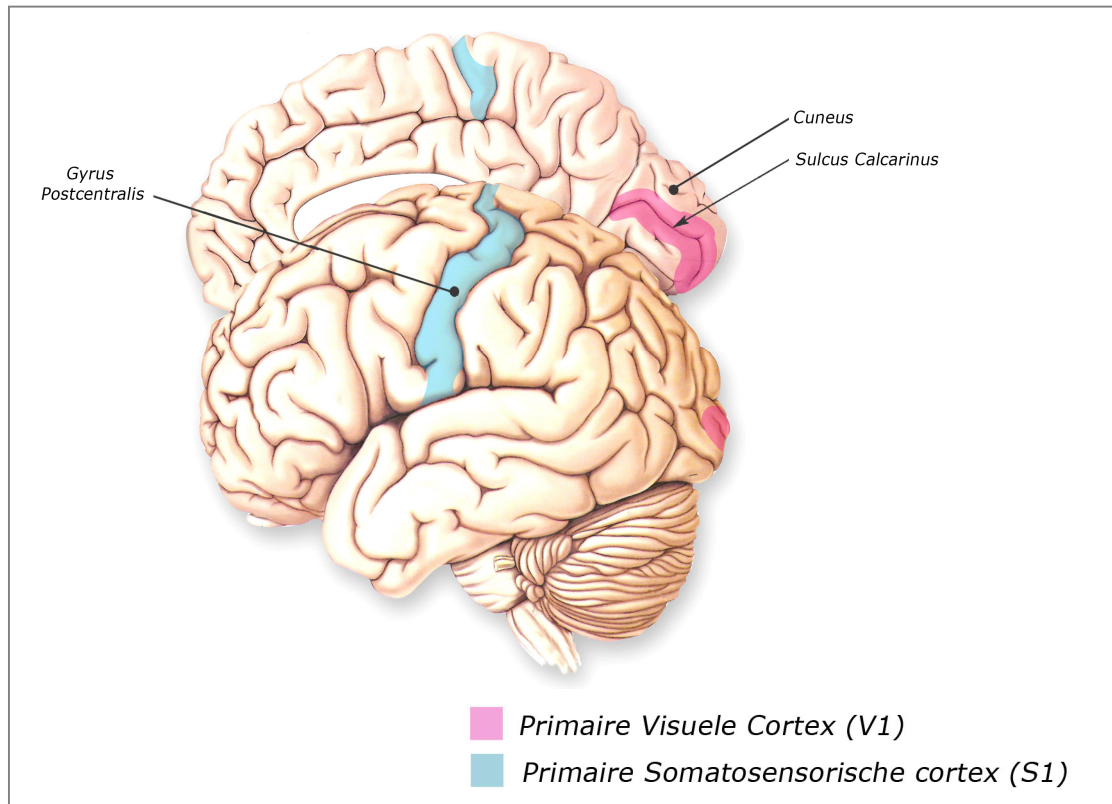
De primaire visuele cortex (V1) is het belangrijkste gebied voor de visuele waarneming, het ligt in de sulcus calcarinus en de aangrenzende zones op het mediale oppervlak van de occipitale lob, dit komt overeen met BA17. Verder reikt V1 aan de ventrale zijde tot in de gyrus lingualis en naar craniaal tot in de cuneus (BA 18 en 19) (zie figuur 5, bijlage 1).

Elke visuele cortex ontvangt visuele informatie afkomstig van het contralaterale gezichtsveld: elke visuele cortex ontvangt zenuwvezels van de ipsilaterale helft van elke retina die informatie overdragen van de contralaterale helft van het gezichtsveld. Laesies aan de visuele cortex aan één kant van de hersenen zullen zich dan ook manifesteren door verlies van zicht in de contralaterale zijde van het gezichtsveld⁽⁶⁾. Naast de primaire

visuele cortex bestaan er nog visuele gebieden van hogere orde die ook in de mediale en laterale oppervlakten van de occipitale lob liggen.

De primaire somatosensorische cortex (S1) ligt in de postcentrale gyrus van de pariëtale lob (BA 1, 2 en 3) en staat in voor de verwerking van somatische informatie (zie *figuur 5, bijlage 1*). Hier worden dus ondermeer tast-, pijn-, temperatuur- en proprioceptie prikkels ontvangen en verwerkt. Net zoals de motorcortex heeft de somatosensorische cortex een somatotopische organisatie. Ook hier is er dus een proportionele verhouding tussen de omvang van het cortexgebied toegewijd aan een bepaald lichaamsdeel en de densiteit van de sensorische input ontvangen van dit lichaamsdeel. Dit gebied werd ontdekt in 1916 door Dusser de Barenne die strychnine aanbracht op de postcentrale gyrus van apen en vervolgens waarnam dat de apen aan hun huid begonnen te krabben. Stimulatie van deze cortex in patiënten bij bewustzijn lokt sensaties van doofheid en tinteling uit, verder treedt er een gevoel van elektriciteit op en een gevoel van beweging zonder dat er beweging plaatsvindt. Deze sensaties situeren zich aan de contralaterale zijde van het lichaam, tenzij het gebied wat correspondeert met het gelaat, wordt gestimuleerd. Het aangezicht en de tong worden in de somatosensorische cortex namelijk bilateraal gerepresenteerd⁽⁶⁾.

Deze somatosensorische cortex werd vaak samen met de motorische en de visuele cortex gevisualiseerd bij gebruik van het visueel-motorisch paradigma omdat de patiënt ook sensorische stimulatie veroorzaakt bij het drukken van de vingers op het klavier.



Figuur 5: Ligging van de primaire visuele en primaire somatosensorische cortex aangeduid in de mediale en laterale zijde van de hersenen.

2. Studie 1: De klinische toepassing van functionele magnetische resonantiebeeldvorming voor de preoperatieve lokalisatie van eloquente hersenzones ten opzichte van hersentumoren: patiëntenstudie

2.1. Inleiding

De neurochirurgische resectie van hersentumoren beoogt een maximale resectie van de tumor en minimale permanente schade aan het omgevende normale hersenweefsel. Centraal in deze minimaal morbide chirurgische aanpak staat een goed begrip van de anatomische en fysiologische relatie van de tumor tot de omgevende eloquente hersenzones⁽²⁶⁾.

Onder eloquente hersenzones worden primaire, functionele hersengebieden verstaan, zoals bijvoorbeeld de motorcortex, de visuele cortex en de taalgebieden. Preoperatief kan het tumorale proces meestal goed afgelijnd worden door middel van conventionele beeldvormingstechnieken, maar het is evenzeer van belang om de eloquente gebieden te lokaliseren ten opzichte van het tumorale proces. Het identificeren van eloquente cortex louter op basis van anatomische herkenningspunten op structurele MR-beelden is niet betrouwbaar omdat frequent anatomische variaties in de hersenen aanwezig zijn en omdat het mogelijk is dat deze herkenningspunten verplaatst worden door het massa-effect van de tumor⁽²⁷⁾.

Een f-MRI onderzoek daarentegen geeft wel op een niet-invasieve manier de correcte anatomische lokalisatie weer van hersenfuncties zoals beweging, gevoel, spraak en geheugen. De combinatie van f-MRI met conventionele beeldvormingstechnieken maakt de preoperatieve lokalisatie van eloquente hersenzones ten opzichte van hersentumoren dus mogelijk. Deze preoperatieve lokalisatie heeft zijn weerslag op de keuze van de therapie en het plannen van de chirurgische of niet-chirurgische aanpak. Bovendien kan de duur van de operatie in vele gevallen verkort worden omdat preoperatieve corticale stimulatie vaak overbodig wordt.

Gezien het grote aanbod van patiënten met hersentumoren in de dienst neurochirurgie van het Ziekenhuis Oost-Limburg te Genk, heeft de dienst medische beeldvorming het initiatief genomen om f-MRI onderzoeken aan te bieden voor deze patiënten. Deze eerste studie van deze thesis is de voortzetting van een patiëntenstudie over het klinisch gebruik van f-MRI bij de lokalisatie van eloquente hersenzones ten opzichte van hersentumoren. Het doel van deze studie was de preoperatieve besluitvorming, die gebeurt door middel van f-MRI onderzoeken, te evalueren op basis van de postoperatieve neurologische toestand van de patiënt.

2.2. Materialen en methoden

Dit hoofdstuk geeft een overzicht van de geïnccludeerde patiënten, het verloop van het f-MRI onderzoek met de patiëntenvoorbereiding, de opgelegde paradigma's, de gebruikte hardware en MR-sequenties evenals de postprocessing en verwerking van de f-MRI data met behulp van het software programma Brainvoyager QX.

2.2.1. Geïnccludeerde patiënten

In de periode januari 2006 tot mei 2007 werden 56 patiënten (33 mannen en 23 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van 57 jaar, gaande van 15 tot 75) geïnccludeerd in deze studie, waarvan 23 tijdens de stageperiode van Geerts Joëlle (*zie bijlage 2*) en 33 tijdens mijn stageperiode (voor een uitgebreide beschrijving van deze 33 patiënten zie hoofdstuk 2.3.). Al deze patiënten hadden een hersentumor of een angiomateuze malformatie in de nabijheid van een eloquente hersenzone waarvoor een preoperatieve oppuntstelling door middel van f-MRI werd aangevraagd door een neurochirurg. Van deze patiënten werd een uitgebreide beschrijving van hun symptomen en pathologie verkregen op basis van anamnese en van het patiëntendossier. Ook hun postoperatieve status werd nauwkeurig bijgehouden.

2.2.2. Het f-MRI onderzoek: de patiëntenvoorbereiding

Het was van essentieel belang dat de patiënten goed voorbereid waren op de taken die zij tijdens het f-MRI onderzoek dienden uit te voeren. Het onderzoek had dan een hogere slagingskans omdat de patiënt op een rustige, zelfstandige en correcte manier de hersenzones van interesse activeerde door middel van de opgelegde taken.

Deze voorbereiding gebeurde tijdens een kort consultatiegesprek onmiddellijk voorafgaand aan het onderzoek. De patiënt werd ingelicht over wat er zou gebeuren tijdens het onderzoek en er werd gewezen op wat belangrijk was voor het slagen van het onderzoek: het minimaliseren van hoofdbewegingen, het maximaliseren van inzet en concentratie op de taak en het volledig onbelangrijk zijn van het maken van fouten. Dan werden de taken gezamenlijk met de patiënt inge oefend aan de hand van een powerpointpresentatie en werden alle resterende vragen van de patiënt beantwoord. Patiënten met een minder goed zicht kregen een aangepaste, niet ferromagnetische bril. Tenslotte werd de patiënt geïnstalleerd op de tafel van het MR-toestel die voorzien was van een achtkanaals-hoofdantenne met daarop gemonteerd het videoscherm, waarop de taken werden geprojecteerd. De patiënt kreeg aan elke hand een klein klavier met 5 toetsen dat op de buik werd gelegd. De videoapparatuur gemonteerd op de hoofdantenne werd zodanig geplaatst dat de patiënt de instructies op het videoscherm duidelijk kon lezen. Tenslotte werd het hoofd van de patiënt zo goed mogelijk gefixeerd waarna de patiënt in het MR-toestel werd geschoven om het onderzoek te starten.

2.2.3. Het f-MRI onderzoek: opgelegde paradigma's

In de filosofie wordt een paradigma (Gr. παράδειγμα/*parádeigma*, "patroon") beschreven als een samenhangend stelsel van modellen en theorieën die een denkkader vormen waarmee de 'werkelijkheid' geanalyseerd wordt. In het vakgebied f-MRI is een paradigma een bepaald model, het zogenaamde design van de taak, dat gebruikt wordt om een denkkader, de zogenaamde taak of oefening, aan te bieden aan de patiënt om de functionele veranderingen in de hersenen die men wenst te analyseren uit te lokken. De keuze van het paradigma is belangrijk om een goed BOLD-contrast te genereren van een bepaald eloquent hersengebied⁽²⁸⁾.

Voor de activatie van de visueel-motorische cortex of van de cortex verantwoordelijk voor taal werd er gebruik gemaakt van 2 verschillende paradigma's: het visueel-motorisch paradigma en het woordvindingsparadigma.

Het visueel-motorisch paradigma, dat gebruikt werd wanneer de tumor in de buurt van de visuele of van de motorische cortex lag, bestond uit een blokdesign met afwisselend motorische activatieblokken en visuele activatieblokken. In totaal bestond het design uit acht blokken, vier motorische en vier visuele activatieblokken, die elk 30 seconden duurden zodat het design in totaal over 4 minuten gespreid werd. De dia die de patiënt kreeg aangeboden tijdens het onderzoek en die samenvat wat de taken van dit paradigma inhielden staat weergegeven in *figuur 6*.

De visueel-motorische taak bestond uit twee delen: één deel verantwoordelijk voor de motorische activatie en één deel verantwoordelijk voor de visuele activatie.

De *taak verantwoordelijk voor de motorische activatie* bestond uit een vingerdruk-oefening. Tijdens deze oefening werden er willekeurige cijfers van 1 tot en met 5 aangeboden afgewisseld met een kruisje. Bij het cijfer 1 moest de patiënt met de duimen op de knopjes van het klavier duwen, bij het cijfer 2 was dit met de wijsvingers, 3 met de middelvingers, 4 met de ringvingers en 5 met de pinken. De *taak verantwoordelijk voor de visuele activatie* bestond uit een knipperend zwart-wit ruiten bord met in het midden een rood kruisje dat af en toe verdween. Wanneer het kruisje verdween werd er van de patiënt verwacht dat deze met beide wijsvingers op de knopjes duwde. Het kruisje zorgde ervoor dat de aandacht van de patiënt in het midden van het scherm gevestigd bleef en dat de patiënt niet de neiging kreeg om weg te kijken of zijn ogen te sluiten. Het resultaat van dit paradigma na het doorlopen van de hieronder besproken noodzakelijke stappen is een statistische kaart waarbij de motorische activatie met behulp van een gedefinieerd contrast vergeleken werd met de visuele activatie om deze eloquente hersenzones in beeld te brengen.

Het woordvindingsparadigma, dat gebruikt werd indien de tumor zich in de buurt van de taalgebieden bevond, bestond eveneens uit een blokdesign. Hier werd een blok verantwoordelijk voor de activatie van de taalgebieden afgewisseld met een rustblok. Elk blok duurde 30 seconden zodat datacollectie van dit design eveneens 4 minuten bedroeg.

De dia die de patiënt kreeg aangeboden tijdens het onderzoek en die samenvat wat de taken van dit paradigma inhielden staat weergegeven in *figuur 6*.

De *taak verantwoordelijk voor de activatie van de taalgebieden* bestond uit een woordvindingsoefening. De patiënt kreeg om de twee seconden een zelfstandig naamwoord aangeboden waarbij hij/zij dan telkens een werkwoord moest bedenken en dit in gedacht moest uitspreken. Om hoofdbewegingen te vermijden was het belangrijk dat de patiënt dit werkwoord enkel in gedachten uitsprak, en niet hardop. Tijdens het rustblok kreeg de patiënt vier opeenvolgende haakjes (####) te zien, wat betekende dat de patiënt niets moest doen en zich zoveel mogelijk moest ontspannen. Het uiteindelijke resultaat van dit paradigma na het doorlopen van de hieropvolgende noodzakelijke stappen is een statistische kaart die weergeeft waar de activatie hoger is dan in de rusttoestand, om zo een beeld weer te geven van de locatie van de taalgebieden.

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 

Woordvindings oefening

- Fixeer je ogen op de “+”.
- Er worden woorden getoond. Denk aan een werkwoord dat past bij dit woord. Bijvoorbeeldm 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

Druk op een knop om verder te gaan

Figuur 6: Dia's die samenvatten welke taken de patiënten dienden uit te voeren bij elk paradigma. Deze dia's werden tijdens het onderzoek aan de patiënten aangeboden via de videoapparatuur. Links: dia van het visueel-motorisch paradigma. Rechts: dia van het woordvindingsparadigma.

2.2.4. Het f-MRI onderzoek: de gebruikte hardware

Het toestel verantwoordelijk voor het genereren van de MR-data was een conventionele 1.5T MR-eenheid (Symphony, Siemens, Erlangen, Duitsland). Verder was er voor het onderzoek ook nog een 'Integrated Functional Imaging System – Stand Alone' (IFIS-SA)-toestel (Invivo Corporation, Orlando, Florida) vereist voor de transmissie van de paradigma's naar het videoscherm van de patiënt in de MR-eenheid, voor de synchronisatie van deze transmissie met de sequenties van de MR-scanner, en na het f-MRI-onderzoek voor het verzamelen van alle MR-data, tijdsgegevens, en paradigmakeuzes.

Dit IFIS-SA-toestel (*zie figuur 7*) bestond uit 2 computereenheden, voorzien van de noodzakelijke software, die met behulp van een aangepaste console in de controlekamer van de MR-eenheid werden geïnstalleerd. Voor het onderzoek was er verder hardware

nodig binnenin de Faraday kooi van de MR-eenheid. Zo maakte de patiënt tijdens het onderzoek bij sommige oefeningen gebruik van een klein klavier met 5 drukknoppen wat aan elke hand bevestigd werd. Deze klavieren stonden via glasvezelkabels in verbinding met de zogenaamde "golden box", onderdeel van de IFIS-SA-opstelling binnenin de Faraday kooi van de MR-eenheid. Deze "golden box" stond via een optische kabel in verbinding met het IFIS-SA toestel zodat het mogelijk was om in de controlekamer de reacties van de patiënt te volgen.

De achtkanaals-hoofdanenne van de MR-eenheid werd voorzien van een speciale videoconsole (Invivo Corporation, Orlando, Florida) die instond voor het projecteren van de paradigma's naar het schermje van de patiënt. Ook deze videoconsole stond in verbinding met de "golden box" zodanig dat het IFIS-SA-toestel in staat was om de gewenste paradigma's door te zenden.



Figuur 7: Het IFIS-SA-toestel.

2.2.5. Het f-MRI onderzoek: de gebruikte MR-sequenties

Vooreerst werd een zogenaamde 'localiser' sequentie uitgevoerd om het hoofd op de juiste plaats in de MR-scanner te positioneren. Hierna werden de anatomische data gegenereerd met een (driedimensionele) magnetization-prepared rapid-acquired gradient-echo (MPRAGE)-sequentie bij voorkeur met inbegrip van de volledige schedel en het aangezicht tot aan de kin. De MPRAGE-sequentie is een snelle acquisitie van een driedimensionele dataset van T1-gewogen beelden. De sequentie werd uitgevoerd met de volgende kenmerken: TR/TE 1950/4.17 msec, flip angle 12°, snededikte 1mm, sagittale oriëntatie. Vervolgens werden de functionele data gegenereerd met behulp van de BOLD-techniek gecombineerd met een echo planar imaging (epi)-sequentie met de volgende kenmerken: TR/TE 3000/40 msec, flip angle 90°, snededikte 3mm, transversale oriëntatie. Epi is een ultra-snelle MRI methode die voor een sterk T2-contrast zorgt.

Deze ultra-snelle data-acquisitie is noodzakelijk omdat de veranderingen in bloedoxygenatie die gemeten worden zeer klein zijn en het gevolg zijn van de hemodynamische respons die twee à drie seconden na het starten van de taak reeds in werking treedt en al piekt na 5 seconden. De epi-BOLD sequentie duurde 3 seconden en diende dus 10 maal herhaald te worden per blok van het paradigma. Dit komt neer op 80 epi-BOLD sequenties gedurende het volledige paradigma.

2.2.6. De postprocessing en verwerking van de f-MRI data met behulp van Brainvoyager QX

Na afloop van het onderzoek werden de anatomische data, gegenereerd door de MPRAGE-sequentie, en de functionele data, gegenereerd door de epi-BOLD-sequentie, via een file transferprotocol van de MR-eenheid naar het IFIS-SA-toestel gestuurd. Hier werden ze vervolgens samengevoegd met de tijdsdata en paradigmakeuze van dit IFIS-SA-toestel. Deze data werden van het IFIS-SA-toestel op een cd-rom geschreven zodat ze konden worden gebruikt voor de postprocessing. Deze gebeurde elders op een standaard computer, voorzien van de noodzakelijke software en hardware. De software voor de verwerking van de data bestond uit het programma Brainvoyager QX (Brain Innovation, Maastricht, Nederland). De hardware bestond uit een licentiestick van dit Brainvoyager QX programma (Brain Innovation, Maastricht, Nederland). Brainvoyager QX werd gebruikt om de anatomische data, de BOLD-signaaldata, en de noodzakelijke statistische bewerking van het f-MRI-onderzoek in Brainvoyager QX te integreren tot een bruikbaar beeld van de onderzochte hersenfuncties⁽²⁹⁾.

De eerste stap in de verwerking van de data was was het **hernoemen van de zogenaamde DICOM-files** met behulp van de 'rename DICOM files' functie in Brainvoyager QX. DICOM staat voor Digital Imaging and Communication in Medicine en is een globaal informatie-technologie beeldbestand-formaat dat wereldwijd in bijna alle ziekenhuizen wordt gebruikt⁽³⁰⁾. De anatomische data en de BOLD-signaaldata werden in dit formaat gegenereerd via de MR-eenheid. De nieuwe naamgeving zorgde voor het vermijden van potentiële problemen tijdens het importeren van de data in de zogenaamde "mosaic layout", gebruikt door Brainvoyager QX. Bovendien werden de namen van de bestanden ook gemakkelijker leesbaar en begrijpbaar⁽³⁰⁾.

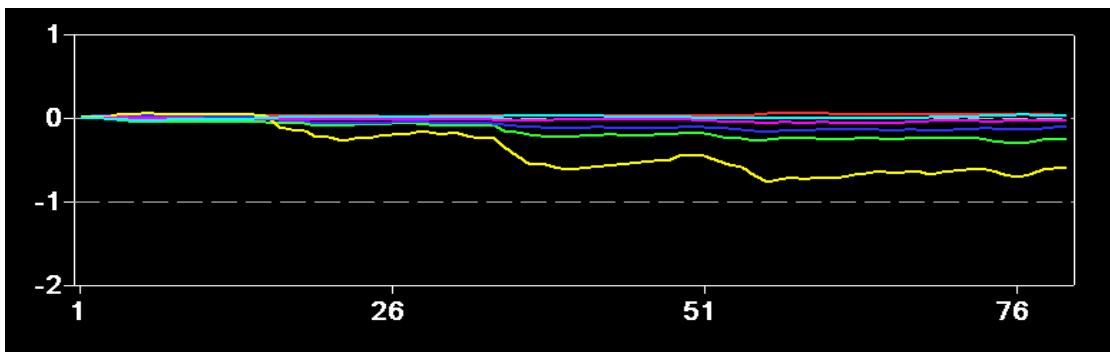
De volgende stap in de postprocessing was het **creëren van een nieuw functionele MRI-dataset (FMR) project** in deze mosaic layout. Dit gebeurde in Brainvoyager QX automatisch nadat de functionele DICOM bestanden waren geïmporteerd. Wanneer het FMR project aangemaakt was, moesten de tijdsdata van de stimulaties dewelke afkomstig zijn van het gekozen paradigma, ingegeven worden in Brainvoyager QX. Deze tijdsdata werden tijdens het onderzoek automatisch opgeslagen in de zogenaamde "t-dat" bestanden gecreëerd door het IFIS-SA-toestel en werden hierna samen met de DICOM bestanden gebrand werden op de cd-rom. Deze tijdsdata werden geïmporteerd en vervolgens aan het FMR project gekoppeld via de "stimulation protocol" functie in Brainvoyager QX.

Hierna vond de **preprocessing van het FMR project** plaats. Deze stap in de verwerking was belangrijk om het resultaat van de statistische testen, die de uiteindelijke map van de hersenfuncties genereerden, te verbeteren omdat ze afwijkingen in het signaaltijdsverloop en artefacten door hoofdbewegingen verwijderden. Er bestaan

verschillende preprocessing opties in Brainvoyager QX. Volgende 3 opties werden standaard toegepast bij de verwerking van de data: 3D-bewegingscorrectie, slice-scan-time correctie en temporele filtering. Deze keuze werd gemaakt omdat dit een goed evenwicht biedt tussen de verwerkingstijd en de verbetering van de statistische verwerking.

De *3D-bewegingscorrectie* corrigeerde voor hoofdbewegingen gedetecteerd tijdens de epi-BOLD-metingen. Deze correctie werd uitgevoerd door middel van rigide lichaamstransformaties van alle volumes ten opzichte van het eerste volume. De gedetecteerde hoofdbeweging van een volume ten opzichte van het referentievolume resulteerde in 3 translatie en 3 rotatie parameters. Deze werden gebruikt om het respectievelijke volume te transleren en roteren en zo de gedetecteerde hoofdbewegingen ongedaan te maken⁽³⁰⁾.

Tijdens de 3D-bewegingscorrectie werden deze 6 parameters weergegeven in een grafiek die hun tijdsverloop weergaf (zie *figuur 8*). Dit maakte het mogelijk om visueel te beslissen of er eventueel teveel bewegingsartefacten waren om de statistische map nog te aanvaarden.



Figuur 8: Grafiek 3D-bewegings correctie. De 6 verschillende kleuren stellen de 3 translatie en 3 rotatie parameters voor. Deze dienen binnen de range van +1 en -1 te blijven om de statistische map gegenereerd door Brainvoyager QX te aanvaarden. Als er een lineaire drift van 1 parameter is, zoals hier weergegeven met de gele lijn, is dit makkelijk corrigeerbaar. X-as = tijdsverloop gedurende het paradigma. Y-as = afwijking van 0.

De *slice-scan-time correctie* zette de timing van de epi-BOLD-meting precies gelijk met het begin en het einde van de epochs binnen het aangeboden paradigma.

Ten slotte gaf de *temporele filtering* optie een substantiële verbetering van de kwaliteit van de f-MRI data omdat het zorgde voor een toename van de functionele signaal-ruis verhouding, en omdat het de bijdrage van ruis van een bepaald frequentiebereik te wijten aan ritmische fysiologische processen (zoals de ademhaling en de hartslag) verminderde⁽³¹⁾.

Na de creatie en de preprocessing van het FMR project was de volgende stap in Brainvoyager QX de **creatie van een anatomische 3D-MRI-dataset (VMR)** met de geïmporteerde anatomische DICOM bestanden. Deze VMR werd vervolgens gebruikt voor de co-registratie met het FMR-project hetgeen de lage spatiële resolutie en het gebrek

aan anatomisch contrast van de functionele beelden compenseerde. Door de combinatie van functionele data met anatomische beelden met een hoge spatiële resolutie en contrastresolutie werd het gemakkelijker om de onderzochte hersenactiviteit te relateren aan een precieze anatomische lokalisatie. Omdat de functionele en de anatomische dataset in dezelfde MRI-sessie werden verkregen was het mogelijk om beide automatisch en op een mathematische manier te co-registreren door gebruik te maken van snedepositie informatie opgeslagen in de benaming van de beeldbestanden. Dergelijke mathematische co-registratie gaf optimale resultaten wanneer er tussen beide metingen geen hoofdbewegingen plaatsvonden. Wanneer er toch kleine hoofdbewegingen plaatsvonden konden deze in een extra stap gecorrigeerd worden door manuele aanpassingen⁽²⁹⁾.

Een volgende stap in de verwerking van de f-MRI data was de **transformatie naar de Talairach ruimte**. Dit gebeurde om een normalisatie van de anatomische data te verkrijgen. De Talairachruimte is een vaak gebruikte standaard stereotactische ruimte voor het rapporteren van locaties van geactiveerde hersenzones⁽²⁹⁾. Deze transformatie gebeurde door 8 standaard anatomische punten van de hersenen manueel aan te duiden en op te slaan in een nieuw gecreëerd Talairach bestand. Ook de functionele data werden in deze Talairach ruimte getransformeerd, dit door de creatie van een zogenaamd volume time course (vtc) bestand. Dit bestand bevat de intra-sessie anatomische en functionele co-registratie transformatiematrix samen met de Talairach punten die werden bepaald tijdens de anatomische transformatie naar deze ruimte. Dit vtc bestand werd vervolgens gekoppeld aan de eerder getransformeerde anatomische data om een volledig getransformeerd 3D-functioneel project te verkrijgen.

Tenslotte gebeurde een **statistische analyse** van dit 3D-functioneel project om het uiteindelijke resultaat van het f-MRI onderzoek te verkrijgen: een statistische map van de meest waarschijnlijke lokalisatie van de onderzochte eloquente hersenzones. Deze statistische analyse verliep geautomatiseerd in Brainvoyager QX en was gebaseerd op het "general linear model" (GLM) dat met behulp van de Bonferronicorrectie voor multipale vergelijkingen type I-fouten (vals positieve activatie in een voxel) minimaliseerde. Het GLM laat toe om geavanceerde statistische modellen op te stellen die meerdere predictoren bevatten. De combinatie van dit GLM met het tijdsverloop van de verschillende predictoren (visuele stimulatie, motorische stimulatie of stimulatie van de taalgebieden) werd de designmatrix genoemd. Een dergelijk model werd aangemeten aan het tijdsverloop van elke voxel. Dit resulteerde in een bepaalde waarde die aangaf hoe goed dit algemene model in staat was het tijdsverloop te verklaren en dus hoe waarschijnlijk het was dat er werkelijk significante activatie was en geen ruis. Het contrast van het GLM werd vervolgens voor deze studie zo gedefinieerd dat voor het visueel-motorisch paradigma de motorische activatie vergeleken werd met de visuele activatie en voor het woordvindingsparadigma de activatie tijdens de taaltaak vergeleken werd ten opzichte van de rusttoestand. Voor een uitgebreide handleiding van de toe te passen basisstappen in Brainvoyager QX wordt er verwezen naar bijlage 3.

2.2.7. Interpretatie van het resultaat van het f-MRI onderzoek

Aan de hand van het uiteindelijke resultaat van het f-MRI onderzoek werd er een interpretatie uitgevoerd. Er werd nagegaan of de activatiezones en dus de onderzochte eloquente hersenzones zich op meer of minder dan 2 cm van de tumor bevonden.

In het geval van de spraakzones werd er nagegaan of deze zich lateraal of contralateraal van de tumor bevonden.

Wanneer het eloquente hersengebied zich op meer dan 2 cm, of in het geval van de taalzones zich contralateraal van de tumor bevond was de kans op een neurologisch deficiet na een operatie klein. Hier werd dan het advies tot heekunde met volledige resectie van de tumor gegeven.

Wanneer het eloquente hersengebied zich op minder dan 2 cm van de tumor bevond was de kans op een neurologisch deficiet na operatie hoog. Er werd er dan ook in samenspraak met de neurochirurg besloten of een heekundige ingreep haalbaar was zonder beschadiging van eloquente hersenzones, of een volledige of partiële resectie mogelijk was, en of corticale stimulatie tijdens de operatie gewenst was.

2.3. Resultaten

2.3.1. Uitgebreid overzicht van de symptomen, pathologie en resultaten van het f-MRI onderzoek en postoperatieve evaluatie van de patiënten geïnccludeerd tijdens de periode juni 2006 – mei 2007

Om een beeld van de toestand van de patiënt te krijgen en zo het uit te voeren paradigma te bepalen en de interpretatie van het f-MRI onderzoek te vergemakkelijken was een gedetailleerde beschrijving van de symptomen en pathologie die aanleiding gaven tot het f-MRI onderzoek nodig. Verder was het ook nodig om de postoperatieve toestand van de patiënt te evalueren en een gedetailleerde beschrijving van het resultaat van het f-MRI onderzoek bij te houden. Dit omdat het doel van deze studie was om de preoperatieve besluitvorming, die gebeurt door middel van f-MRI onderzoeken, te evalueren op basis van de postoperatieve neurologische toestand van de patiënt.

Buiten enkele details rond de pathologie en de symptomatologische voorgeschiedenis van enkele patiënten konden al deze gegevens verzameld worden (zie tabel 1). Tabel 1 bevat de gegevens van de patiënten geïnccludeerd tijdens de periode van begin juni 2006 tot eind mei 2007. Voor een dergelijke uitgebreide beschrijving van de patiënten geïnccludeerd tijdens de voorgaande periode van de studie wordt verwezen naar bijlage 2.

Tabel 1: overzicht van de patiënten geïncludeerd in de periode van juni 2006 tot mei 2007 met een uitgebreide beschrijving van de symptomen, pathologie, resultaat van het f-MRI onderzoek en de postoperatieve evaluatie.

Pt.	Geslacht en leeftijd	Symptomen	Pathologie	F-MRI onderzoek: Gebruikte paradigma en resultaat	Postoperatieve evaluatie
24	Mannelijk, / 70 jaar.		Tumoraal proces hoog frontaal, prerolandisch rechts. Waarschijnlijk een oligodendroglioma (graad 2).	<u>Visueel-motorische taak:</u> De tumor lag anterior van de motorcortex op minder dan 1 cm. <u>Woordvindingsoefening:</u> De taalactivatie was sterk naar links gelateraliseerd, contralateraal van de tumor. < 2cm	Er werd een biopsie genomen maar er werd nog niet geopereerd. <i>Niet geopereerd</i>
25	Vrouwelijk, / 28 jaar.		Cystisch letsel met murale aankleurende nodulus, onmiddelijk posterieur van de pariëto-occipitale sulcus aan de linkerzijde.	<u>Visueel-motorische taak:</u> De visuele cortex bevond zich op meer dan 2 cm posterieur van de tumor. > 2cm	Nog niet geopereerd. <i>Niet geopereerd</i>
26	Mannelijk, 57 jaar.	Woordvindingsstoornissen: moeilijkheden om dingen te begrijpen en met het volgen van gesprekken. Hoofdpijn en emotionele incontinentie	Cerebraal glioblastoma multiforme (graad 4), links pariëto-occipitaal.	<u>Visueel-motorische taak:</u> Significante bewegingsartefacten waardoor geen significante activatiezones konden waargenomen worden. De ligging van de motorcortex was niet af te leiden uit dit onderzoek maar afgaande op anatomische kenmerken leek de tumor en het omgevende oedeem zich onmiddellijk posterieur van de Rolandische zone te bevinden. <u>Woordvindingsoefening:</u> De tumor lag vermoedelijk in de zone van Wernicke. De zone van Broca lag op meer dan 2 cm van de tumor. <i>Niet bruikbare f-mri</i>	Er kon volledige exeresis van het letsel bekomen worden. Postoperatief herstel verliep vlot zonder neurologische uitvalsverschijnselen/spraakstoornissen. Woordvindingsmoeilijkheden werden onderzocht adhv. de Boston Naming test en waren postoperatief duidelijk verbeterd. <i>Ok</i>
27	Mannelijk, 65 jaar.	Globaal sterk somnolent met een belangrijke component motorische afasie.	Rechts frontaal astrocytoma (graad 4) / glioblastoma multiforme.	<u>Woordvindingsoefening:</u> De taalactivatie bevond zich controlateraal van de tumor. > 2cm	Quasi totale verwijdering van het letsel. ongecompliceerd postoperatief verloop met verbetering van de neurologische functies. <i>Ok</i>

Pt.	Geslacht en leeftijd	Symptomen	Pathologie	F-MRI onderzoek: Gebruikte paradigma en resultaat	Postoperatieve evaluatie
28	Mannelijk, 46 jaar.	Hoofdpijn, epileptische aanval.	Zeer groot, rechts hoog tegenaan de falx frontopariëtaal gelegen meningioma. Beperkt omgevend oedeem en massa-effect met verstrijken van de corticale sulci en lichte deviatie van de middellijn.	<u>Visueel-motorische taak:</u> De motorcortex reikte tot op ongeveer 1 cm van de onderzijde van het meningeoma. De SMA bevond zich mediaal en anterior van de tumor tot op ongeveer 1 cm. < 2cm	Het meningioma werd in toto geresecteerd zonder post-operatieve neurologische uitvalsverschijnselen, wel pijnklachten ter hoogte van de linkerarm. Ok
29	Mannelijk, 41 jaar.	Recidiverende partiële epileptische insulten.	Rechts frontotemporaal gelegen goedaardig caverneus angioom, gecombineerd met een veneus angioom.	<u>Visueel-motorische taak:</u> De tumor lag vrij diep en in de motorcortex. < 2cm	Er kon volledige resectie bereikt worden, zonder neurologische deficieten. Ok
30	Vrouwelijk, 30 jaar.	Veralgemeende epileptische insult.	Vermoedelijk caverneus angioom ter hoogte van de pariëtale cortex, vrij oppervlakkig links.	<u>Woordvindingsoefening:</u> De tumor vertoonde geen verband met de zone van Wernicke. <u>Visueel-motorische taak:</u> Het letsel bevond zich op meer dan 2 cm posterieur van de motorische zone. > 2cm	Er werd nog geen operatie uitgevoerd, gezien de lokalisatie (net posterieur van de sensibele cortex) en het volume van het letsel en gezien de recente bevalling werd een afwachtende houding aangenomen. Niet geopereerd
31	Mannelijk, 61 jaar.	Lichte paresthesie van het linker been.	Rechts, anterior van de Rolandische zone gelegen groot glioblastoma multiforme met veel necrose gepaard met multiple kleine satelliet nodules.	<u>Visueel-motorische taak:</u> Het tumorale proces reikte tot op minder dan 1cm van de motorische cortex. < 2cm	Het letsel werd partieel verwijderd. De bevindingen bij corticale stimulatie tijdens operatie waren niet compatibel met de f-MRI bevindingen. Gunstige postoperatief verloop. Ok
32	Mannelijk, 15 jaar.	/	Angiomateus letsel in de sulcus anterior van de Rolandische sulcus en ook in het hersenparenchym anterior van de pre-Rolandische sulcus.	<u>Visueel-motorische taak:</u> Er werd geen direct verband met de motorcortex aangetoond, De motorcortex bevond zich op meer dan 2 cm van het letsel. <u>Woordvindingsoefening:</u> De taalfuncties (Broca en Wernicke) zijn sterk naar links gelateraliseerd, er werd dus geen verband met het letsel rechts aangetoond. > 2cm	Het letsel kon verwijderd worden zonder neurologisch deficiet. Ok

Pt.	Geslacht en leeftijd	Symptomen	Pathologie	F-MRI onderzoek: Gebruikte paradigma en resultaat	Postoperatieve evaluatie
33	Mannelijk, 53 jaar.	Hoofdpijn, Vergeetachtig.	Rechtsfrontaal gelegen gemengd oligoastrocytoma (graad 3) met posterieur van het letsel de precentrale gyrus welke aan de caudale zijde betrokken is in het perilesioneel oedeem.	<u>Visueel-motorische taak:</u> De motorcortex bevond zich op meer dan 2 cm posterieur van het toegevoegde letsel. <u>Woordvindingsoefening:</u> Dominante taal lateralisatie aan de linkerzijde, contralateraal van het letsel. > 2cm	Na de resectie verdwenen de neurologische klachten. <i>Ok</i>
34	Mannelijk, 22 jaar.	/	Rechts, frontaal gelegen oligodendroglioma (graad 2).	<u>Visueel-motorische taak:</u> De motorcortex bevond zich beiderzijds op de verwachte locatie, op meer dan 2 cm van het letsel. <u>Woordvindingsoefening:</u> De zones van Broca en Wernicke waren nagenoeg volledige gelateraliseerd naar de linkerzijde, controlateraal van het tumorale proces. > 2cm	Na resectie was er een gunstig postoperatief verloop. <i>Ok</i>
35	Mannelijk, 48 jaar.	Partiële epilepsieaanvallen gepaard met woordvindingsstoornissen.	Maligne astrocytoma (graad 4) ventraal links en links rolandisch gelegen.	<u>Visueel-motorische taak:</u> F-MRI onderzoek met veel ruis. De motorische zone was naar anterior verplaatst en bevond zich op meer dan 2 cm van het letsel. <u>Woordvindingsoefening:</u> De zone van Broca werd niet gevisualiseerd. De zone van Wernicke bevond zich bilateraal, links op meer dan 2 cm van het letsel. > 2cm	Er kon een volledige resectie uitgevoerd worden met een klein neurologische deficiet: een beperkte transiënte faciobrachiale parese die snel recupereerde. <i>Niet ok</i>
36	Mannelijk, 64 jaar.	Fatische problemen en parese van de rechterarm.	Glioblastoma multiforme gelegen in de gyrus frontalis inferior en het frontale operculum van de insula, gepaard met minstens 3 satelietletsels posterieur en superieur van dit letsel.	<u>Visueel-motorische taak:</u> Bewegingsartefacten, de motorcortex bevond zich posterieur van de tumor op minder dan 1 cm. <u>Woordvindingsoefening:</u> De zone van Broca bevond zich bilateraal en links anterior van de tumor op meer dan 2 cm. < 2cm	Na stereotactische biopsie was er sprake van een stijging van de fatische problemen, vooral apraxie. Verder was er sprake van afasie en paresthesiën van de rechterarm. Na resectie was er nog steeds sprake van de gekende motorische afasie en er was een bijkomende plegie van de rechterarm. <i>Niet ok</i>

Pt.	Geslacht en leeftijd	Symptomen	Pathologie	F-MRI onderzoek: Gebruikte paradigma en resultaat	Postoperatieve evaluatie
37	Vrouwelijk, 44 jaar.	/	Vergroeide ventrikeldrain.	Het f-MRI onderzoek was niet bruikbaar. <i>Niet bruikbare f-mri</i>	Er werd een ventriculoscopie uitgevoerd met kort na de ingreep manifeste uitval van de linker lichaamshelft. <i>Niet ok</i>
38	Mannelijk, 40 jaar.	Sinds 1 jaar periodische hoofdpijn en intermitterende afwezigheden, epilepsie-aanvallen en gezichtsverlies met progressieve toename van de symptomatologie.	Links frontaal en vooraan temporaal gelegen laaggradig microcystisch glioma, (graad 2).	<u>Woordvindingsoefening:</u> Het tumorale proces bevond zich caudaal van de regio van Broca, maar de solide component reikte tot op minder dan 1 cm tegen de regio van Broca. Linkszijdige dominantie wat Wernicke en Broca betreft. < 2cm	Er werd een partiële exeresis uitgevoerd met een gunstig postoperatief verloop. <i>Ok</i>
39	Vrouwelijk, 43 jaar.	Sinds 2-tal maanden recidiverende stereotiep verloopende episodes gekenmerkt door een plots controleverlies in het linkerbeen, bewustzijn blijft hierbij steeds intact.	Dikwandig onregelmatig afgelijnd astrocytoma (graad 2), rechts paramediaan hoger frontopariëtaal tegenaan het schedeldak gelegen en gepaard met beperkt perilesionaal oedeem.	<u>Visueel-motorische taak:</u> Moeilijk interpreteerbaar f-MRI onderzoek doordat de tumor verplaatsing van de motorcortex veroorzaakte. De motoractivatie bevond zich vermoedelijk vooral anterior van het letsel, op minder dan 1 cm. Activatie aan de posterieure zijde van het letsel, dit was mogelijk sensorische activatie. <i>Niet bruikbare f-mri</i>	Na resectie was er een lichte hypoësthesie van het linkeronderbeen. <i>Niet ok</i>
40	Vrouwelijk, 56 jaar.	12 jaar geleden van trap gevallen, sinds klachten van hoofdpijn en duizeligheid. De hoofdpijn is een drukkende linker hemicranie vergezeld van nausea, braken, fotofobie maar zonder fosfenen. Regelmatig druk achter beide ogen, niet gepaard met autonome stoornissen. Sinds enkele maanden fluittoon linkeroor en een bilaterale visusdaling.	Vrij groot glioma (graad 2) parasagitaal pariëtaal links, corticaal en subcorticaal gelegen.	<u>Visueel-motorische taak:</u> Er kon maar een matige activatie bereikt worden met het f-MRI onderzoek. De SMA bevond zich aan de anterieure zijde tegenaan tot in het tumorale letsel. < 2cm	Na resectie was er neurologische uitval: geen beweging in het rechterbeen, verminderde beweging van de rechterarm. <i>Niet ok</i>

Pt.	Geslacht en leeftijd	Symptomen	Pathologie	F-MRI onderzoek: Gebruikte paradigma en resultaat	Postoperatieve evaluatie
41	Mannelijk, 36 jaar.	Blijvende klachten (gedaalde concentratie en minimale hoofdpijn) na een mineur schedeltrauma.	Pariëto-occipitaal gelegen caverneus haemangioma.	Het f-MRI onderzoek was mislukt. <i>Niet bruikbare f-mri</i>	Er werd een totale resectie uitgevoerd waarna de patiënt enkele lichte sensibele stoornissen vertoonde, er werd echter een snelle en vermoedelijk volledige recuperatie verwacht. <i>Niet ok</i>
42	Mannelijk, 23 jaar.	Abnormale vermoeidheid gepaard gaande met diplopie.	Rechts frontaal gelegen angioom.	<u>Woordvindingsoefening:</u> De taalregio's van Broca en Wernicke werden moeilijk gevisualiseerd. Beide regio's bevonden zich aan de rechterzijde en er was mogelijk een beperkte Wernicke activatie aan de linkerzijde. De Broca activatie aan de rechterzijde reikte vrij hoog, tot onmiddelijk posterieur van het boorgat. <u>Visueel-motorische taak:</u> De motorcortex bevond zich op meer dan 2 cm van het letsel. > 2cm	Na resectie was er geen neurologisch deficit. <i>Ok</i>
43	Vrouwelijk, 61 jaar.	Recent herhaaldelijke aanvallen van paresthesiën ter hoogte van de linker gelaatshelft, focale cloniën met speekselverlies.	Astrocytoma (graad 4) / glioblastoma multiforme in de rechter hemisfeer ter hoogte van het frontale operculum van de insula, voornamelijk suprainulair gelegen.	<u>Woordvindingsoefening:</u> Broca activatie was sterk links gelateraliseerd, geen significante Broca activiteit aan de rechterzijde. Ook de zone van Wernicke werd aan de linkerkant gevisualiseerd. <u>Visueel-motorische taak:</u> De motorcortex aan de rechterzijde eindigde caudaal in de posterosuperieure uitloper van het tumorale proces. Het tumorale proces vertoonde dus beginnende invasie van de motorcortex, vermoedelijk ter hoogte van de motorische regio van het aangezicht. < 2cm	Na resectie was er sprake van een discrete anisocorie die rechts groter was dan links. Verder was er ook sprake van een lichte apraxie in de linker arm en een discrete linker facialisparesse. <i>Niet ok</i>

Pt.	Geslacht en leeftijd	Symptomen	Pathologie	F-MRI onderzoek: Gebruikte paradigma en resultaat	Postoperatieve evaluatie
44	Mannelijk, 15 jaar.	Sinds enkele maanden sensorische epilepsie aanvallen, voornamelijk ter hoogte van de rechter hand.	Pilocytair astrocytoma (graad 1), fronto-pariëtaal links gelegen.	<u>Visueel-motorische taak:</u> Verplaatsing van de motorcortex naar anterior. De activatie van de handregio in de motorcortex bevond zich anterior van het tumorale proces tot op minder dan 2 cm. Het tumorale proces bevond zich dus aan de posterieure zijde van of tot in de sensorische cortex. < 2cm	Na resectie klaagde de patiënt van een vreemd gevoel in de rechterhand. <i>Niet ok</i>
45	Vrouwelijk, 52 jaar.	/	Tumoraal proces diep temporaal links ter hoogte van de uncus.	<u>Visueel-motorische taak:</u> De tumor was meer dan 2 cm verwijderd van de motorcortex. <u>Woordvindingsoefening:</u> Taal was volledig links gelateraliseerd, op minder dan 2cm van de tumor. < 2cm	Er werd een biopsie uitgevoerd zonder peri- en postoperatieve problemen. <i>Ok</i>
46	Mannelijk, 24 jaar.	Hoofdpijnklachten.	Rechts, pariëtaal tot pariëtotemporaal gelegen oligodendroglioma (graad 1-2).	<u>Visueel-motorische taak:</u> Tumor lag op meer dan 2cm posterieur van de motorische cortex > 2cm	De tumor werd partiëel verwijderd zonder neurologisch deficit. <i>Ok</i>
47	Mannelijk, 24 jaar	Hoofdpijnklachten.	Rechts, pariëtaal tot pariëtotemporaal gelegen residu van oligodendroglioma (graad 1-2).	<u>Visueel-motorische taak:</u> De tumor lag op meer dan 2 cm posterieur van de motorische cortex. <u>Woordvindingsoefening:</u> De zone van Wernicke werd niet duidelijk in beeld gebracht maar was links gelateraliseerd, contralateraal van het letsel. Er werd geen Wernicke activatie aangetoond aan de rechterzijde. > 2cm	Er kon een volledige resectie uitgevoerd worden waarna de patiënt enkele dagen last had van hoofdpijn, zonder verdere neurologische deficieten. <i>Ok</i>
48	Mannelijk, 60 jaar.	Hoofdpijnklachten.	Frontaal, prerolandische gelegen tumor.	<u>Visueel-motorische taak:</u> De motorcortex bevond zich posterieur van het letsel en werd hiervan gescheiden door een sulcus. In deze sulcus verliep het biopsie traject. < 2cm	De tumor werd volledig geresecteerd zonder neurologisch deficit. <i>Ok</i>
49	Vrouwelijk, 83 jaar.	Moeilijkheden om de handen te bewegen.	Grote tumor frontaal links.	Niet bruikbaar f-MRI onderzoek wegens bewegingsartefacten. <i>Niet bruikbare f-mri</i>	Geopereerd, overleden door bloeding. <i>Niet ok</i>

Pt.	Geslacht en leeftijd	Symptomen	Pathologie	F-MRI onderzoek: Gebruikte paradigma en resultaat	Postoperatieve evaluatie
50	Mannelijk, 54 jaar.	Doof gevoel in 2 vingers van de linkerhand, wel nog gewone bewegingsmogelijkheden.	Nodulair tumoraal letsel frontopariëtaal rechts gelegen.	<u>Visueel-motorische taak:</u> De tumor bevond zich onmiddellijk posterieur van de sulcus centralis met name in de postrolandische gyrus en dus in de primaire sensorische cortex. De motorcortex bevindt zich dan ook anterior van de tumor op minder dan 2 cm. < 2cm	Niet geopereerd wegens de aanwezigheid van meerdere metastasen. <i>Niet geopereerd</i>
51	Mannelijk, 34 jaar.	Intermittente fatische stoornissen: Spraakstoornissen, soms moeilijkheden met begrijpend lezen.	Caverneus angioom links temporo-occipitaal gelegen en geassocieerd met een veneus angioom.	<u>Woordvindingsoefening:</u> De tumor bevond zich posterieur en op minder dan 2 cm van de zone van Wernicke. < 2cm	De patiënt werd nog niet geopereerd wegens risico op oedeem door het veneuze angioom met kans op verdere spraakstoornissen. Er werd ook een aanvullende tractografie aangevraagd. <i>Nog niet geopereerd</i>
52	Mannelijk, 70 jaar.	/	Tumorale massa pariëtotemporaal rechts met perilesioneel oedeem met matig massa-effect. Vermoeden van subarachnoïdale drop metastasen.	<u>Woordvindingsoefening:</u> Taalactivatie is sterk naar links gelateraliseerd, contralateraal van de tumor. <u>Visueel-motorische taak:</u> De sensorimotorische cortex bevindt zich anterior van het tumorale proces met aanwezigheid van 1 tussenliggende gyrus en sulcus. < 2cm	De tumor werd volledig geresecteerd zonder neurologisch deficit. <i>Ok</i>
53	Vrouwelijk, 73 jaar.	Tintelend gevoel ter hoogte van de wijsvinger en de middelvinger van de rechterhand, gepaard met krachtsverlies. Woordvindingsstoornissen: scheef trekken van de mond en daardoor moeilijkheden met het vormen van woorden.	Glioblastoma multiforme pariëtaal links.	<u>Visueel-motorische taak:</u> f-MRI onderzoek met matig veel ruis maar er werd vermoed dat het tumorale letsel zich ter hoogte van de postrolandische gyrus bevond, met name in de sensorische cortex, er werd dan ook peroperatieve corticale stimulatie aangevraagd. <u>Woordvindingsoefening:</u> Bilaterale taalactivatie in de zone van Broca, licht naar links gelateraliseerd, de taalactivatie in de zone van Wernicke was onduidelijk. < 2cm	Na resectie was er sprake van 2 episodes van woordvindingsproblemen en enig krachtsverlies in de rechterarm, maar beide recupereerden volledig. <i>Niet ok</i>

Pt.	Geslacht en leeftijd	Symptomen	Pathologie	F-MRI onderzoek: Gebruikte paradigma en resultaat	Postoperatieve evaluatie
54	Mannelijk, 55 jaar.	Weinig en soms geen controle over het linkerbeen.	Multifocaal tumoraal proces hoog parietaal rechts.	<u>Visueel-motorische taak:</u> De motorcortex bevond zich op minder dan 1 cm anterior van de tumor. Gezien de nabijheid van de motorcortex en de compressie van de gyri werd er preoperatieve corticale stimulatie aangevraagd. < 2cm	Na partiële resectie was er geen bijkomstige neurologische uitval, wel nog een doof gevoel aan de linker laterale rand van de voet, doch minder intens als pre-operatief. Ok
55	Vrouwelijk, 47 jaar.	Zeer sterke spraakstoornissen. Sterk verstoorde motoriek, vooral ter hoogte van de linkerarm en het linkerbeen.	Recidief tumoraal proces frontopariëtaal links met grote cystische componenten.	<u>Visueel-motorische taak:</u> Motorische oefening bestond uit quadriceps contracties gezien parese rechterarm en hand, dit zorgde voor bewegingsartefacten en een suboptimaal onderzoek. Er werd geconcludeerd dat de motorcortex op minder dan 2 cm posterieur van de tumor lag. <u>Woordvindingsoefening:</u> De taallateralisatie kon niet bepaald worden. < 2cm	Na trepanatie geen stijging in de neurologische uitval: gekende rechter hemiparese en gekende motorische afasie met nog steeds ernstige woordvindingsstoornissen. Ok
56	Vrouwelijk, 62 jaar.	Verlies motorcontrole arm, misselijkheid, duizeligheid.	Tumorale massa hoog pariëtaal paramediaan rechts met perilesioneel oedeem.	<u>Visueel-motorische taak:</u> Motorcortex bevond zich op meer dan 2 cm maar de SMA bevond zich op minder dan 2cm onmiddellijk posteromediaal van de tumor. > 2cm	Geen bijkomende neurologische deficieten na trepanatie van de tumor. Ok

2.3.2. Overzicht van de resultaten van het f-MRI onderzoek en de postoperatieve evaluatie van de volledige patiëntenpopulatie

Om de preoperatieve besluitvorming, die in het ZOL gebeurt aan de hand van f-MRI onderzoeken, te evalueren aan de hand van postoperatieve neurologische toestand van de patiënt was het verder nodig om een overzicht te maken van alle resultaten van de f-MRI onderzoeken en de postoperatieve evaluaties in de *volledige patiëntenpopulatie*.

Het eigenlijke f-MRI onderzoek (de patiëntenvoorbereiding, het uitvoeren van de opgelegde paradigma's, het genereren van de MR-beelden) en de postprocessing werden volledig afgerond in alle zesenvijftig patiënten. Bij de interpretatie van het f-MRI onderzoek werd er echter bij negen van de zesenvijftig patiënten besloten dat het f-MRI resultaat niet interpreteerbaar en dus klinisch niet bruikbaar was (patiënt 1, 5, 17, 20, 26, 37, 39, 41, 49).

Bij twintig van de zesenvijftig patiënten werd er aan de hand van het f-MRI resultaat geconcludeerd dat de tumor zich op meer dan 2 cm van de activatiezone en dus van het eloquente hersengebied bevond (patiënt 3, 9, 10, 11, 12, 14, 19, 22, 23, 25, 27, 30, 32, 33, 34, 35, 42, 46, 47, 56). Drie van deze twintig patiënten hadden bij het afronden van deze studie nog geen operatie ondergaan (patiënt 22, 25, 30), vijftien van deze twintig patiënten ondergingen een operatie en dit zonder neurologisch deficiet (patiënt 3, 9, 10, 12, 14, 19, 23, 27, 32, 33, 34, 42, 46, 47, 56). Twee van de twintig patiënten hadden echter wel een (tijdelijk) neurologisch deficiet (patiënt 11 en 35).

Het postoperatief resultaat van deze laatste twee patiënten werd dus niet verwacht op basis van het f-MRI onderzoek

Bij zevenentwintig van de zesenvijftig patiënten werd er aan de hand van het f-MRI resultaat geconcludeerd dat de tumor zich op minder dan 2 cm van de activatiezone bevond (patiënt 2, 4, 6, 7, 8, 13, 15, 16, 18, 21, 24, 28, 29, 31, 36, 38, 40, 43, 44, 45, 48, 50, 51, 52, 53, 54, 55). Bij vier van deze zevenentwintig patiënten werd er besloten om niet tot chirurgie over te gaan of was er nog geen chirurgische ingreep uitgevoerd bij het afronden van deze studie (patiënt 13, 24, 50, 51). Drieëntwintig van deze zevenentwintig patiënten ondergingen echter wel chirurgie. Hiervan hadden vijftien patiënten postoperatief geen neurologisch deficiet (patiënt 2, 4, 8, 15, 18, 21, 28, 29, 31, 38, 45, 48, 52, 54, 55) en acht patiënten vertoonden wel een neurologisch deficiet (patiënt 6, 7, 16, 36, 40, 43, 44, 53).

In tabel 2 wordt er een overzicht gegeven van deze resultaten.

Tabel 2: Overzicht van de resultaten van het f-MRI onderzoek en de postoperatieve evaluatie van de volledige patiëntenpopulatie.

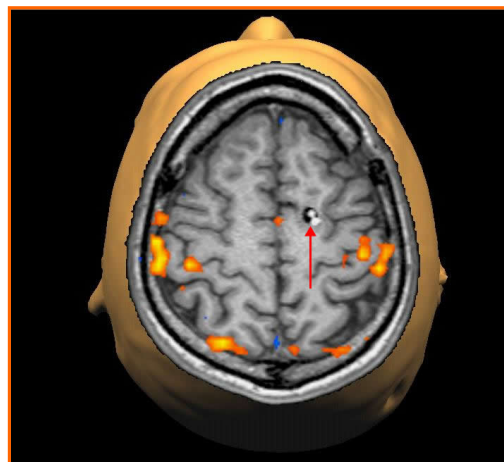
Patiënten met een hersentumor	Resultaat f-MRI: klinisch niet bruikbaar	Resultaat f-MRI: activatie zone > 2cm van tumor *	Resultaat f-MRI: activatie zone < 2cm van tumor **	Totalen
Geen chirurgie	2	3	4	9
Chirurgie, geen neurologische deficiet	2	15	15	32
Chirurgie, (tijdelijk) neurologisch deficiet	5	2	8	15
Totalen	9	20	27	56

Het resultaat van het f-MRI onderzoek werd verkregen na het uitvoeren van het f-MRI onderzoek gevolgd door de postprocessing en de interpretatie van de verkregen data. De postoperatieve toestand van de patiënt werd verkregen door bevraging van de neurochirurg. *Besluit op basis van het f-MRI resultaat is heekunde met volledige resectie van de tumor. **Besluit op basis van het f-MRI resultaat is heekunde met volledige of partiële resectie van de tumor onder begeleiding van peroperatieve corticale stimulatie (tumorresidu tegenaan het eloquente hersengebied).

Ter illustratie van bovenstaande resultaten worden hieronder voor elke eloquente hersenzone enkele voorbeelden van een klinisch bruikbaar onderzoek met een activatiezone op meer of minder dan 2 cm verder uitgewerkt.

2.3.3. Een illustratie van patiënten met een letsel ter hoogte van de motorcortex

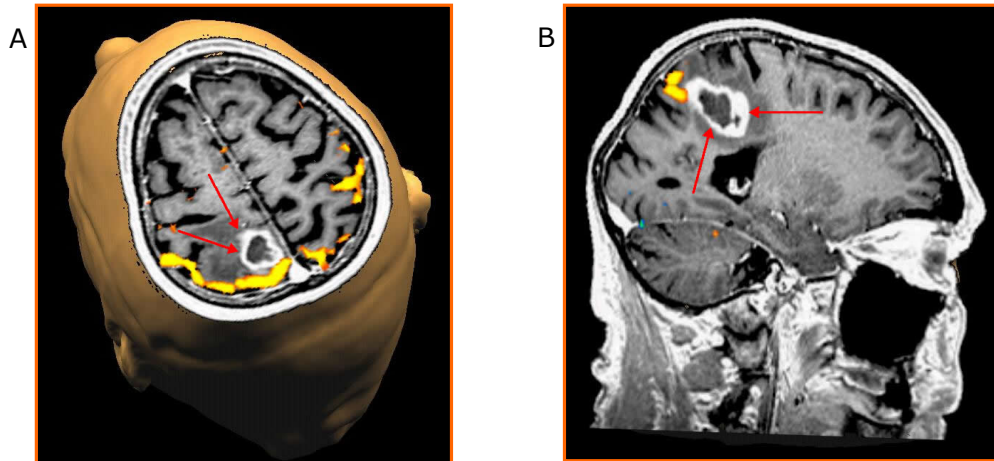
Een eerste voorbeeld van een patiënt met een letsel ter hoogte van de motorcortex is patiënt 42 (zie figuur 9). Dit was een mannelijke patiënt van 23 jaar met klachten van abnormale vermoeidheid met diplopie. Naar aanleiding van deze klachten werd een MRI-onderzoek uitgevoerd, dit onderzoek toonde rechts frontaal in de hersenen een caverneus angioom. Het f-MRI onderzoek lokaliseerde deze vasculaire tumor op meer dan 2 cm anterior van de motorische en de sensorische activatie. Ook de visuele activatiezone bevond zich op meer dan 2 cm van de tumor (zie hoofdstuk 2.3.4.). Op basis van deze f-MRI bevindingen kon deze patiënt geopereerd worden zonder risico om deze eloquente hersengebieden te beschadigen en dus ook zonder peroperatieve corticale stimulatie. Na chirurgische resectie ondervond de patiënt geen sensorimotorische uitval.



Figuur 9: f-MRI onderzoek bij een patiënt met een caverneus angioom frontaal (pijl). Deze vasculaire tumor bevond zich op meer dan 2 cm anterior van de sensorimotorische activatie zone, weergegeven in geel-oranje kleur.

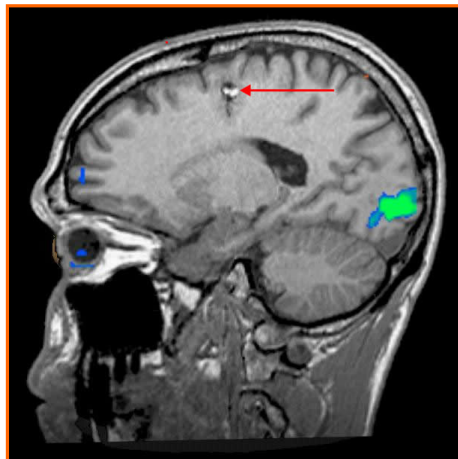
Een tweede patiënt met een tumor in de buurt van de motorcortex is patiënt 18 (zie figuur 10). Het betreft een mannelijke patiënt van 65 jaar met een parese van het rechterbeen. MRI-onderzoek onthulde een ruimte innemend proces parasagittaal links in de precentrale gyrus. Aangezien dit MRI-onderzoek deed vermoeden dat de tumor zich zeer dicht bij de motorcortex bevond werd een f-MRI onderzoek uitgevoerd met gebruik van het visueel-motorisch paradigma.

Het f-MRI onderzoek bevestigde dat de tumor op minder dan 2 cm van de motoractivatie lag. Daardoor kon er slechts een partiële resectie van de tumor worden uitgevoerd. Het tumorresidu tegenaan de motorisch zone werd peroperatief behandeld met gen-therapie. Postoperatief ondervond deze patiënt geen motorisch deficit.



Figuur 10: f-MRI onderzoek bij een patiënt met een gliomateuze tumor (pijlen) (patiënt 18). Deze tumor bevond zich onmiddellijk anterior (< 2 cm) van de activatiezone van de motorcortex, weergegeven in geel-oranje kleur op deze axiale (A) en sagittale sneden (B).

2.3.4. Een illustratie van patiënten met een letsel ter hoogte van de visuele cortex



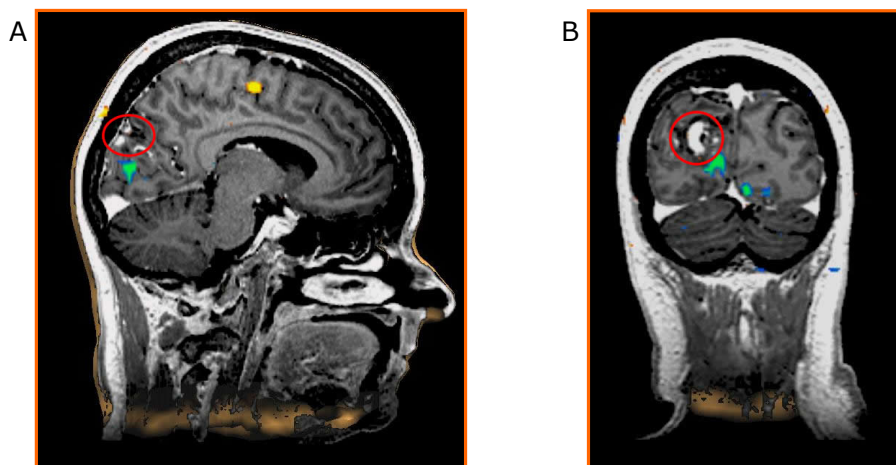
Figuur 11: f-MRI onderzoek bij een patiënt met een cavernous angioom frontaal (pijl). Deze vasculaire tumor bevond zich op meer dan 2 cm van de visuele activatie zone, weergegeven in groen-blaauwe kleur.

Patiënt 42 werd reeds besproken in hoofdstuk 2.3.3. als patiënt waarbij de motoractivatie zich op meer dan 2 cm van de tumor bevond. Bij deze patiënt lag ook de visuele activatie op meer dan 2 cm van de tumor (zie figuur 11), dit verklaart het gunstige postoperatieve verloop (zie hoofdstuk 2.3.3.).

Een tweede voorbeeld van een patiënt met een tumor in de buurt van de visuele cortex is patiënt 16 (zie figuur 12). Het betrof een vrouwelijke patiënt van 59 jaar die werd onderzocht voor klachten van vertigo. Bij MRI- en MR-angiografie-onderzoek werd er een arterioveneuze malformatie (AVM) parieto-occipitaal rechts ontdekt. Aangezien de

vermoedelijke nabijheid van de visuele cortex werd een f-MRI onderzoek uitgevoerd met gebruik van het visueel-motorisch paradigma. Het resultaat van dit f-MRI onderzoek bevestigde dat de visuele activatie aan de rechterzijde vlak tegen de tumor lag, op minder dan 2 cm. Gezien de relatief hoge kans op plotse bloeding van het AVM werd er ondanks de nabijheid van de visuele cortex beslist om over te gaan tot volledige extirpatie van het letsel. Dit dus met hoge kans op partiële of volledige blindheid. De chirurgische verwijdering werd voorafgegaan door een partiële embolisatie.

Postoperatief ondervond de patiënt een beperkte anopsie in het linker onderste kwadrant van het gezichtsveld. Deze partiële blindheid kon vooraf worden verwacht aan de hand van het f-MRI resultaat.



Figuur 12: f-MRI onderzoek bij een patiënt met een arterioveneuze malformatie (AVM) in de occipitale regio (cirkel). Deze malformatie bevond zich op minder dan 2 cm van de activatiezone van de primaire visuele cortex, weergegeven in een groene kleur op deze sagitale (A) en coronale beelden (B).

2.3.5. Een illustratie van patiënten met een letsel ter hoogte van de taalgebieden

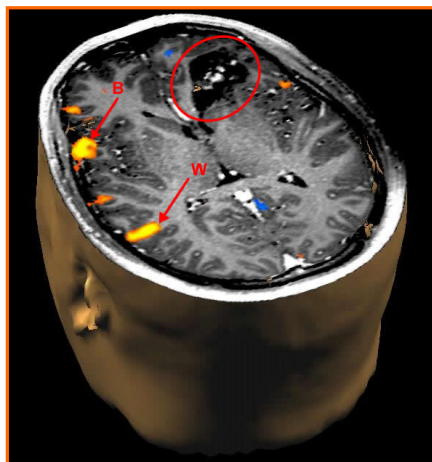
Patiënt 34 (zie figuur 13) is een linkshandige 22-jarige man met een frontaal oligodendroglioma (graad 2) aan de rechterzijde. Gezien de linkshandigheid van de patiënt, was er een grotere kans op rechterlokalisatie van de taalgebieden.

Het f-MRI onderzoek toonde aan de hand van het woordvindingsparadigma aan dat de zones van Wernicke en Broca nagenoeg volledig linkszijdig en dus contralateraal van de tumor waren gelokaliseerd. Wegens de vermoedelijke nabijheid van de motorische cortex werd er bij deze patiënt ook gebruik gemaakt van het visueel-motorisch paradigma. Dit concludeerde dat de motoractivatie zich op meer dan 2 cm van de tumor bevond. Het f-MRI onderzoek toonde dus geen contra-indicaties voor chirurgische verwijdering van het letsel.

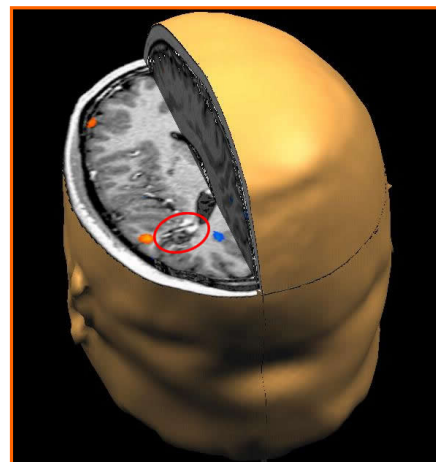
De tumor werd volledig geresecteerd en de patiënt vertoonde een gunstig postoperatief herstel, zonder neurologische deficieten.

Een tweede voorbeeld van een patiënt met een tumor in de buurt van de eloquente taalgebieden is patiënt 51 (zie *figuur 14*). Deze patiënt onderging een MRI onderzoek naar aanleiding van intermitterende fatische stoornissen, namelijk spraakstoornissen en moeilijkheden met begrijpend lezen. De moeilijkheden met begrijpend lezen kunnen een indicatie zijn voor aantasting van de zone van Wernicke die verantwoordelijk is voor het begrijpen van gesproken en geschreven taal. De spraakstoornissen duiden dan weer op een mogelijke aantasting van de zone van Broca die betrokken is bij de uitvoering van spraak. Het MRI onderzoek onthulde een caverneus temporo-occipitaal gelegen angioom aan de linkerzijde dat geassocieerd was met een veneus angioom.

De patiënt onderging een f-MRI onderzoek met gebruik van het woordvindingsparadigma. Dit f-MRI onderzoek wees uit dat de tumor zich posterieur en op minder dan 2 cm van de zone van Wernicke bevond. Deze patiënt werd bij het afronden van deze studie nog niet geopereerd omdat het risico op oedeemvorming door het veneuze angioom een verhoogde kans gaf op spraakstoornissen na de chirurgie. Er werd verder een aanvullende tractografie aangevraagd voor deze patiënt.



Figuur 13: f-MRI onderzoek bij een patiënt met een vasculaire tumor links, diep pariëtotemporale gelegen (cirkel). De activatie afkomstig van het taalgebied van Wernicke (oranje kleur links achteraan) bevindt zich eveneens aan de linkerzijde, op minder dan 2 cm van deze tumor.



Figuur 14: f-MRI onderzoek bij een linkshandige patiënt met een linkshandig frontaal oligodendroglioma rechts frontaal (cirkel). De eloquente taalgebieden van Broca (B) en Wernicke (W), weergegeven in geel-oranje kleur, waren bij deze patiënt sterk linkszijdig gelateraliseerd (ondanks de linkshandigheid).

2.4. Discussie

F-MRI is een techniek die het mogelijk maakt om op een niet-invasieve manier bepaalde hersenfuncties te bestuderen. In deze studie werd f-MRI toegepast om de anatomische locatie van een hersenfunctie in beeld te brengen. Het belang hiervan bij patiënten met hersentumoren is dat de chirurg die tijdens de operatie enkel de anatomische structuur van de hersenen, inclusief de tumorale structurele veranderingen, kan zien, pre-operatief naburige functionele hersengebieden kan visualiseren ten opzichte van de te verwijderen tumor. F-MRI is een techniek met vele variabelen (fysiologie van patiënt en van tumor, patiënt concentratie en inzet, parameters van het MRI toestel, paradigma keuze), en de accuraatheid van dit experiment dient te worden getoetst aan de resultaten in de klinische praktijk. Verder moeten de limitaties van deze onderzoeken en de condities waaronder deze limitaties zich voordoen gedefinieerd worden.

In de huidige studie werden zesenvijftig patiënten geïnccludeerd. De praktische uitvoering van het onderzoek kon bij alle patiënten met succes worden afgerond. Er waren echter negen patiënten waarvan het f-MRI experiment een klinisch niet bruikbaar resultaat genereerde. De oorzaak hiervan kan bij meerdere factoren liggen.

Een eerste oorzaak kan de overdreven aanwezigheid van bewegingsartefacten zijn. Deze kunnen te wijten zijn aan hoofdbewegingen gecombineerd met magnetische en fysiologische ruis (ademhaling en hartslag van de patiënt). Dit was het geval bij patiënt 26 en 49. Het resultaat kan ook niet bruikbaar zijn door een verminderde inspanning van de patiënt, te wijten aan de symptomen of aan andere patiënt-gebonden redenen. Ook de pathologie (tumoraal proces) van de patiënt kan een invloed uitoefenen op het resultaat. Twee voorbeelden hiervan zijn patiënt 5 en patiënt 39. Het niet interpreteerbare resultaat van patiënt 5 was te wijten aan de verstoorde bloedstroom ten gevolge van het AVM (waarbij de autoregulatie van de bloedvaten geen effect meer kon hebben op de bloeddoodstroming en er geen zichtbare hemodynamische respons kon ontstaan). Bij patiënt 39 was er sprake van een moeilijk interpreteerbaar f-MRI onderzoek doordat het massa-effect van de tumor voor belangrijke compressie van de motorcortex zorgde, en vermoedelijk eveneens de hemodynamische respons verstoorde.

Het resultaat van het f-MRI onderzoek had in deze studie als doel een antwoord te vinden op de volgende klinische vragen. Is een volledige resectie van de tumor mogelijk? Indien ja, welke is dan de meest veilige chirurgische benadering om de tumor te verwijderen zonder beschadiging van eloquente gebieden? Indien nee, is partiële resectie mogelijk en welke invasieve testen zijn er dan vereist om een betere aflijning van de tumor ten opzichte van de eloquente zones te verkrijgen?⁽³²⁾

De invasieve test die in deze studie het meest werd toegepast wanneer het f-MRI onderzoek klinisch niet bruikbaar was of wanneer de tumor op minder dan twee centimeter van de eloquente zone lag was peroperatieve corticale stimulatie. Dit hield in dat de cortex van de patiënt tijdens de operatie rechtstreeks doorheen het geopende botluik werd gestimuleerd om op deze manier de precieze lokalisatie van de motorcortex te achterhalen. Peroperatieve corticale stimulatie heeft voordelen ten opzichte van f-MRI wat betreft accuraatheid en spatiële resolutie. Anderzijds kan het enkel de lokale cortex beoordelen omwille van de kleine chirurgische trepanatie-opening in de schedel. De resultaten van deze studie tonen aan dat het beantwoorden van de voorgaande klinische vragen mogelijk is aan de hand van de f-MRI onderzoeken verricht in het ZOL.

Er werd bij twintig patiënten aan de hand van het f-MRI onderzoek besloten dat de tumor zich op een veilige afstand van de eloquente zones bevond (meer dan twee centimeter). Van deze twintig patiënten vertoonden er vijftien na de operatie geen enkel neurologisch deficiet. Drie werden (nog) niet geopereerd. Bij vijftien van deze twintig patiënten was de besluitvorming op basis van het f-MRI onderzoek dus correct. Twee van deze twintig patiënten ondervonden echter wel een (tijdelijk) neurologisch deficiet: patiënt 11 en patiënt 35. Deze twee f-MRI onderzoeken met een onverwacht postoperatief neurologisch deficiet werden opnieuw geëvalueerd.

Patiënt 11 vertoonde postoperatief een tijdelijk discrete toename van zijn woordvindingsstoornissen. Er worden twee mogelijkheden weerhouden als verklaring voor deze onjuiste interpretatie. De eerste was dat de zone van Wernicke in werkelijkheid uitgebreider was dan de activatiezone zichtbaar bij het f-MRI onderzoek en dat deze gedeeltelijk gereseceerd werd. De tweede verklaring was dat de zone van Broca zich inderdaad op meer dan 2 centimeter van de tumor bevond, maar dat deze activatiezone duidelijk gelegen was ter hoogte van drainerende corticale venen. Dit is een probleem intrinsiek aan beeldvorming met BOLD-contrast. BOLD-contrast ontstaat door een stijging in de verhouding van oxyhemoglobine ten opzichte van deoxyhemoglobine bij stijgende bloedtoevoer naar een anatomische plaats met verhoogde neuronale activiteit. De vervanging van deoxyhemoglobine door oxyhemoglobine bij stijgende bloedtoevoer leidt tot een verandering van het MR-sigitaal (zie hoofdstuk 1.1.). Deze zone met veranderd MR-sigitaal wordt beschouwd als de plaats van neuronale activiteit. Maar omwille van de overmaat aan geoxygeneerd bloed wordt slechts een deel van de zuurstofmoleculen opgenomen waardoor het overblijvende oxyhemoglobine-rijke bloed het veneuze systeem bereikt.

Het deoxyhemoglobine wordt ook hier vervangen door oxyhemoglobine met als gevolg een gewijzigd BOLD-sigitaal 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^(33, 34). De activatie in drainerende venen kan dus misleidend zijn bij interpretatie van f-MRI beelden. In de toekomst is het

dus nuttig om in deze gevallen het hersenparenchym dat draineert via deze venen mee te beschouwen als geactiveerde zone.

Patiënt 35 was een tweede patiënt waarbij het postoperatief neurologisch onderzoek een afwijking vertoonde, ondanks dat het tumorale proces op meer dan 2 cm lag van de motorcortex bij het pre-operatieve f-MRI onderzoek. Deze 48-jarige man vertoonde na volledige resectie van de tumor een beperkte transiënte faciobrachiale parese. Deze parese recupereerde snel en betrof een tijdelijk neurologisch deficit, als gevolg van een tijdelijk letsel aan de motorcortex of corticospinale banen. Gezien dit een tijdelijk letsel betrof (en gezien motorcortex en corticospinale banen niet recuperen na resectie), was dit vermoedelijk niet het gevolg van chirurgische resectie van motorcortex. Tijdelijk postoperatief oedeem of een zeer klein infarctje zouden deze tijdelijke parese kunnen verklaren. Anderzijds dient rekening gehouden te worden met een onvolledige visualisatie van de motorcortex door middel van het pre-operatieve f-MRI onderzoek, dat bovendien van mindere kwaliteit was.

Van de zevenentwintig patiënten waarvan de tumor zich volgens het f-MRI onderzoek op minder dan twee centimeter van de eloquente hersengebieden bevond, hadden vijftien patiënten geen neurologisch deficit. Bij deze patiënten werd als gevolg van de bevindingen van het f-MRI onderzoek vaak peroperatieve corticale stimulatie gebruikt en/of slechts een partiële resectie van de tumor uitgevoerd. Dit omwille van het grote risico op verlamming, zichtverlies en spraakstoornissen. Vier van deze patiënten werden niet geopereerd omwille van een mogelijk groot risico op verlamming. De overige acht patiënten werden wel geopereerd en hadden postoperatief een neurologisch deficit. Deze postoperatieve deficieten konden verwacht worden op basis van het f-MRI-onderzoek, maar er werd toch beslist tot heerkunde over te gaan om de overlevingskansen van de patiënt te vergroten.

De accuraatheid van f-MRI voor plaatsbepaling van eloquente cortex in de hersenen werd reeds door verschillende onderzoekers getest met verificatie van de f-MRI resultaten door middel van corticale stimulatie. Deze onderzoekers concludeerden uit hun studies dat de geactiveerde gebieden, verkregen door middel van f-MRI onderzoeken, overeenkwamen met de functionele gebieden, bepaald door de corticale stimulatie(35).

In deze studie werd de accuraatheid van het f-MRI onderzoek enkel indirect beoordeeld aan de hand van het optreden van postoperatieve klinische deficieten. Dit is echter geen perfecte vergelijking. De postoperatieve toestand van de patiënt kan namelijk afhankelijk zijn van andere klinische complicaties (vb: complicatie tijdens de operatie, zwelling of infarct na de operatie). De meest nauwkeurig vergelijking zou kunnen verkregen worden door de activatiezones verkregen door het f-MRI onderzoek te incorporeren in het neuronavigatiesysteem tijdens de operatie. Op deze manier zouden de f-MRI bevindingen nauwkeurig kunnen vergeleken worden met de bevindingen van peroperatieve corticale stimulatie. Deze techniek kon echter nog niet toegepast worden aangezien de f-MRI

beelden gegenereerd met Brainvoyager QX niet compatibel waren met het neuronavigatiesysteem gebruikt tijdens de operatie. Het compatibel maken van deze beelden gegenereerd met Brainvoyager QX was dan ook een belangrijk doel, waarin we recent ook geslaagd zijn (juni 2007).

2.5. Conclusie

F-MRI is in staat de anatomische locatie van de motorcortex, de visuele cortex en de cortex verantwoordelijk voor spraak correct te bepalen ten onzichte van een tumoraal proces in de hersenen in de klinische omgeving⁽³⁶⁾. Deze f-MRI onderzoeken spelen een belangrijke rol in de preoperatieve evaluatie en chirurgische planning van patiënten met een hersentumor⁽³⁶⁾.

3. Studie 2: Reproduceerbaarheid van de motorcortex activatie

3.1. Inleiding

F-MRI is een betrouwbare niet-invasieve techniek om de motorcortex te lokaliseren. De kwalitatieve interpretatie van het f-MRI onderzoek voor het bepalen van de lokalisatie van de motorcortex (M1) leidt tot een goed reproduceerbaar resultaat⁽³⁷⁾. De kwantitatieve reproduceerbaarheid van het f-MRI onderzoek (reproduceerbaarheid van motoractivatie op voxel niveau) is echter laag: de precieze positie van de geactiveerde voxels is niet gelijk tussen opeenvolgende f-MRI onderzoeken⁽³⁸⁾.

Vanuit de klinische research is er vraag naar een niet-invasieve reproduceerbare test voor het bepalen van neuronale activiteit in de motorcortex. Kinesitherapie en medicamenteuze therapie bij multiple sclerose patiënten leidt vermoedelijk tot recruterende van nieuwe neuronen in de motorcortex. Heelkunde voor stenose ter hoogte van de arteria carotis interna (carotis endarterectomie of endovasculair plaatsen van carotis stent) bij patiënten met hypoperfusie van de motorcortex leidt tot verhoogde perfusie van de hersenen en vermoedelijk tot een verhoogde activiteit van de nog bestaande neuronen in de motorcortex. Een niet-invasieve test met reproduceerbare kwantificatie van neuronale activiteit zou nuttig zijn om deze veronderstellingen te evalueren.

Het doel van deze studie is de kwantitatieve reproduceerbaarheid van het f-MRI onderzoek te bepalen en daarna verschillende parameters te evalueren om deze reproduceerbaarheid te verbeteren.

3.2. Materialen en methoden

De kwantitatieve reproduceerbaarheid van een f-MRI experiment werd geëvalueerd aan de hand van twee parameters: de locatie van de geactiveerde voxels enerzijds en de intensiteit van de activatie in deze voxels anderzijds.

De reproduceerbaarheid de locatie van geactiveerde voxels werd geëvalueerd aan de hand van overlap van geactiveerde voxels tussen twee f-MRI experimenten bij dezelfde patiënt. Deze overlap werd berekend volgens een overeenkomstigheids of 'concurrance' ratio (CR).

Vervolgens werden veranderingen aangebracht in de berekening van de voxel activatie, met name spatial smoothing, vergroting van het betrouwbaarheidsinterval (grotere p-waarde), en sommatie van twee opeenvolgende f-MRI experimenten.

De reproduceerbaarheid van de intensiteit in alle geactiveerde voxels werd vergeleken tussen twee f-MRI experimenten bij dezelfde patiënt.

Een overzicht van de toegepaste berekeningsmethoden wordt weergegeven in onderstaande tabel.

Tabel 3: Overzicht van de achtereenvolgens toegepaste berekeningsmethoden bij het nagaan van de reproduceerbaarheid van het aantal en de locatie van de geactiveerde voxels enerzijds en de intensiteit van de activatie van deze voxels anderzijds.

	Groep	f-MRI onderzoek	Berekening activatie	Reproduceerbaarheid parameter
1	A	2 x VM	Klassiek	locatie voxels
2	A	2 x VM	Spatial smoothing	locatie voxels
3	A	2 x VM	Verhoogde p-waarde	locatie voxels
4	A	2 x VM	Spatial smoothing + Verhoogde p-waarde	locatie voxels
5	B	2 x (VM+VM)	Paarsgewijze optelling met spatial smoothing + Verhoogde p-waarde	locatie voxels
6	A	2 x VM	Event related averaging + Spatial smoothing + Verhoogde p-waarde	intensiteit voxels

Groep van testpersonen A bestaat uit 10 patiënten met elk 2 herhalingen van de visueel-motorische taak. Groep van testpersonen B bestaat uit 4 testpersonen en 1 patiënt met elk 4 herhalingen van de visueel-motorische taak. Er werden achtereenvolgens 4 berekeningsmethodes toegepast op groep A voor het nagaan van de reproduceerbaarheid van locatie: eerst de klassieke, hierna deze met spatial smoothing, vervolgens deze met verhoogde p-waarde, ten slotte de combinatie van de 3. Deze combinatie werd verder toegepast bij de paarsgewijze optellingsmethode met testgroep B en bij de evaluatie van de reproduceerbaarheid van de intensiteit van de voxels met testgroep A. De reproduceerbaarheid werd geëvalueerd aan de hand van 2 parameters: de locatie van de geactiveerde voxels en de intensiteit van deze voxels. VM = visueel-motorische taak.

3.2.1. Groepen testpersonen

In deze studie werden twee groepen van testpersonen geïnccludeerd. Groep A bestond uit 10 patiënten en groep B uit 4 testpersonen en 1 patiënt.

De mensen geïnccludeerd in **groep A** ondergingen hun f-MRI onderzoek tussen januari 2006 en februari 2007. Ze werden geïnccludeerd op voorwaarde dat ze minstens 2 visueel-motorische taken van interpreteerbare kwaliteit uitvoerden. Deze groep bestond volledig uit patiënten met hersentumoren op meer of minder dan 2 cm van de motorcortex. Ze ondergingen allen een f-MRI onderzoek voor de preoperatieve lokalisatie van de motorcortex ten opzichte van de hersentumor. Deze patiënten werden dus ook geïnccludeerd in studie 1. De totaal geïnccludeerde studiedata betrof 10 patiënten tussen de 15 en 70 jaar oud.

De mensen geïnccludeerd in **groep B** ondergingen hun f-MRI onderzoek in april en mei van 2007. Deze groep bestond uit 4 gezonde proefpersonen en 1 hersentumorpatiënt tussen de 25 en 47 jaar oud die elk 4 visueel-motorische taken uitvoerden.

3.2.2. Het f-MRI onderzoek

De beelden van het f-MRI onderzoek werden verkregen 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 gebeurde met een IFIS-SA-toestel (Invivo corporation, Orlando, USA). Het gewenste gebied, in dit geval de motorcortex, werd geactiveerd met behulp van het visueel-motorisch paradigma aangeboden in vier visuele activatie- en vier motorische activatieblokken van dertig seconden elk.

Het f-MRI experiment in deze studie bestond steeds uit dezelfde visueel-motorische taak. Deze taak werd tweemaal opeenvolgend uitgevoerd bij dezelfde proefpersoon in dezelfde onderzoekssessie, genoemd VM1 en VM2. De geactiveerde voxels van VM1 en VM2 werden per patiënt met elkaar vergeleken op gebied locatie en intensiteit.

Voor testgroep B werd deze visueel-motorische f-MRI taak viermaal opeenvolgend uitgevoerd, genoemd VM1 - VM4. Eerst werden de resultaten van VM1 vergeleken met deze van VM3 door gebruik van CR. Vervolgens werden de resultaten van VM1 en VM2 opgeteld (genoemd VM12), en werden de resultaten van VM3 en VM4 opgeteld (genoemd VM34). Hierna werden de geactiveerde voxels van VM12 en VM34 per patiënt met elkaar vergeleken door gebruik van CR. De CR van VM1 en VM3 werd tenslotte vergeleken met deze van VM12 en VM34.

Voor een uitgebreide bespreking van het gebruikte paradigma en de uitvoering van het f-MRI experiment wordt er verwezen naar de hoofdstukken 2.2.2. tot en met 2.2.5.

3.2.3. Berekening activatie: De postprocessing en verwerking van de f-MRI data met behulp van Brainvoyager QX

De klassieke berekening van significante activatie in de voxels werd uitgevoerd zoals beschreven in hoofdstuk 2.2.6.

Vervolgens werden er drie stappen ondernomen met het aanpassen van verschillende parameters in Brainvoyager QX om de reproduceerbaarheid trachten te verhogen: berekening van de activatie met toepassing van spatial smoothing, berekening van de activatie met verhogen van de p-waarde en berekening van de activatie met toepassing van spatial smoothing en verhoging van de p-waarde.

a. Berekening motoractivatie met spatial smoothing

Hiervoor werd er na de klassieke berekening van significantie activatie in brainvoyager QX nog een extra stap toegevoegd: spatial smoothing. Spatial smoothing komt neer op het verspreiden van de activatie over voxels die zich binnen een bepaalde afstand van de significant geactiveerde voxels bevinden, met toepassing van een normaalverdeling.

In het GLM werd het contrast zodanig gedefinieerd dat de motorische activatie niet langer vergeleken werd ten opzichte van de visuele activatie maar dat enkel gebieden met alleen motorische activatie werden weergegeven. Deze motorische activatiegebieden waren echter kleiner en de kans op overlap werd miniem. Na vergelijking van locatie en intensiteit van deze activatiegebieden werd besloten om spatial smoothing toe te passen op het vtc bestand.

Spatial smoothing van het vtc bestand kwam neer op het toepassen van een zogenaamde 'low-pass' spatiële filter op de functionele data, dit om de hoge frequentie spatiële componenten te verminderen. De weergave van de functionele activatie werd hierdoor 'wazig' gemaakt omdat de voxels in de buurt van significant actieve voxels ook als significant werden beschouwd. Er werd bij deze spatiale smoothing een Gaussiaanse filter toegepast. Dit is een filter met een normaal verdeling die ervoor zorgt dat de activatie van elke voxel in het beeld op een effectieve manier verspreid wordt over de nabijgelegen voxels⁽²⁸⁾. De breedte van de filter bepaalde de afstand waarover het verspreidingseffect werd toegepast. In deze studie werd de filter ingesteld op een breedte van 4mm.

Deze spatial smoothing was dus de eerste parameter die werd aangepast om de reproduceerbaarheid van de activatie te verbeteren. Deze techniek werd toegepast omdat het verschil in locatie en intensiteit tussen de verschillende functionele runs ook het gevolg kon zijn van kleine verstoringen (vb: hoofdbewegingen tussen de verschillende functionele runs of ritmische fysiologische verstoringen die niet konden gecorrigeerd worden door temporele filtering). De locatie en de activiteit van de voxels werd dus verspreid over de nabijgelegen voxels om zo een groter actief gebied te verkrijgen en de kans op verschillen te wijten aan dergelijke kleine verstoringen te verminderen en om de kans op overlap te vergroten.

Voor een gedetailleerde handleiding van de toe te passen stappen nodig voor de extra optie spatial smoothing in Brainvoyager QX wordt er verwezen naar bijlage 4.

b. Berekening motoractivatie met verhogen van p-waarde

Een tweede parameter die werd aangepast om de reproduceerbaarheid van de activatie te verbeteren was het verhogen van de p-waarde. Dit werd gedaan door het betrouwbaarheidsinterval breder in te stellen in de optie 'overlay maps' van Brainvoyager QX. Brainvoyager QX maakt gebruik van dit betrouwbaarheidsinterval om te beslissen welke voxels significant actief zijn.

Het betrouwbaarheidsinterval dat toegepast werd in de klassieke berekening van activatie ging van 8 tot 4 en kwam overeen met een maximum p-waarde van 0,000098 van de actieve voxels. Dit was een zeer strenge p-waarde, hetgeen de kans op overlap dus zeer klein maakte. Het verhogen van de p-waarde was dus een verantwoorde stap in het trachten verbeteren van de reproduceerbaarheid. Het betrouwbaarheidsinterval werd breder gemaakt en ging nu van 8 tot 3, wat overeenkwam met een maximum p-waarde van 0,003150 van de actieve voxels. Dit was nog steeds een significante p-waarde.

c. Berekening motoractivatie met spatial smoothing en verhogen van p-waarde

Beide aanpassingen werden vervolgen gelijktijdig toegepast in de 4^e berekeningsmethode. De motoractivatie werd dus berekend met toepassing van spatial smoothing en met een betrouwbaarheidsinterval gaande van 8 tot 3. Dit kwam overeen met een maximum p-waarde van 0,003150 in groep A.

Bij de paarsgewijze optelling die toegepast werd bij de data van testgroep B werden er meerdere herhalingen van de taak in het GLM opgenomen. Dit kwam overeen met een p-waarde van 0,002920 bij een betrouwbaarheidsinterval van 8 tot 3.

3.2.4. Berekening reproduceerbaarheid

Om de reproduceerbaarheid van de motoractivatie bij elke hiervoor beschreven berekeningsmethode na te gaan werd er gebruik gemaakt van twee functies in Brainvoyager QX: de multi-study GLM analyse en de volume-of-interest analyse.

De **multi-study GLM analyse** maakt een gezamenlijke multi-study design matrix van de verschillende uitvoeringen van de visueel-motorische taak.

Het opstellen van de multi-study design matrix vereiste de single-study design matrixen en vtc bestanden van alle runs. Deze werden gecreëerd in het deel van de postprocessing dat besproken werd in punt 5.2.6.

Een multi-study GLM analyse werd gedefinieerd door de vtc bestanden van de aparte runs samen te voegen met de design-matrixen van de aparte runs in een multi-study GLM. Deze analyse werd vervolgens automatisch uitgevoerd in Brainvoyager QX zodat er op basis van de ingevoerde informatie van de aparte runs een juiste multi-study design matrix werd gegenereerd en opgeslagen. Er konden vtc bestanden toegevoegd worden met of zonder spatial smoothing.

Om verschillende runs met elkaar te kunnen vergelijken op gebied van motoractivatie, werd gekozen voor een aparte set van predictoren voor elke functionele run.

In de overlay GLM contrast functie van Brainvoyager QX werd vervolgens het contrast van de statistische map gedefinieerd. Op deze manier kon de motor activatie van een

enkele run, van de som van verschillende runs of van de overlap van verschillende runs onderzocht worden, afhankelijk van hoe men het gewenste contrast definieerde.

De volgende stap was het toepassen van een **volume-of-interest analyse** in Brainvoyager QX. Met deze functie kon met de voxels selecteren waarvan men de locatie of intensiteit wou onderzoeken.

Er werden automatische Volumes-of-interest (VOI's) gecreëerd met de 'create volumes-of-interest of map' functie in Brainvoyager QX. Dit kwam erop neer dat alle aangrenzende geactiveerde voxels binnen het gedefinieerde contrast werden samengenomen in groepjes. Deze konden dan worden bekeken als één geheel binnen de region-of-interest (ROI) analyse optie van Brainvoyager QX, dit doordat al deze groepjes van geactiveerde voxels werden samengenomen en beschouwd als één ROI.

Wanneer vervolgens de details van de gecreëerde ROI werden opgevraagd kon hierin teruggevonden worden hoeveel voxels er binnen het gedefinieerde contract actief waren. Dit was de informatie nodig voor het berekenen van CR.

Voor een gedetailleerde handleiding van de toe te passen stappen nodig voor de extra opties multi-study analyse en volume-of-interest analyse wordt er verwezen naar bijlage 4.

a. Berekening reproduceerbaarheid van de locatie van de geactiveerde voxels.

De reproduceerbaarheid van de locatie werd nagegaan bij testgroep A en B voor de methodes 1 tot en met 5 van berekening van activatie in tabel 3.

Het aantal geactiveerde voxels werd teruggevonden in de opgevraagde details van de ROI. Aan de hand van het aantal geactiveerde voxels werd de reproduceerbaarheid van locatie nagegaan door gebruik te maken van CR. CR werd berekend door het aantal geactiveerde voxels in de map van de overlappende activatie tussen beide herhalingen van de taak te delen door het gemiddeld aantal voxels geactiveerd in de map van elke aparte herhaling van de taak. CR werd dus berekend volgens de volgende formule: $C / [(A+B)/2]$. Waarbij A gelijk is aan het aantal geactiveerde voxels in VM1, B gelijk is aan het aantal geactiveerde voxels in VM2 en C gelijk is aan het aantal geactiveerde voxels in de overlap tussen VM1 en VM2.

Voor de paarsgewijze optelling die toegepast werd bij testgroep B kwam A overeen met het aantal geactiveerde voxels in VM12, B met het aantal geactiveerde voxels in VM34 en C met het aantal geactiveerde voxels in de overlap tussen VM12 en VM34.

b. Berekening reproduceerbaarheid van de intensiteit van de geactiveerde voxels.

De reproduceerbaarheid van intensiteit werd enkel nagegaan voor groep A en met toepassing van spatial smoothing en verhoging van de p-waarde (methode 6 tabel 3).

Voor het nagaan van de reproduceerbaarheid van de intensiteit of het percentage signaalverandering van de motoractivatie werd gebruik gemaakt van de **event-related averaging** functie in Brainvoyager QX. Deze functie berekende het gemiddelde percentage BOLD-sigitaal verandering per seconde uitgelokt door de motoractivatie gemiddeld over de vier verschillende blokken (of epochs) van motoractivatie tijdens één run van het visueel-motorisch paradigma.

De eerste stap hierin was de creatie van een zogenaamd 'avg'-bestand in de event-related averaging functie door het correcte vtc bestand van de gewenste run te koppelen en door vervolgens de juiste conditie te selecteren, in dit geval de motorconditie. Er werd gekozen voor een epoch-gebaseerde referentiewaarde om het percentage BOLD-sigitaal verandering te berekenen. Een epoch is een blok van een bepaalde conditie in het experimentele design. Het percentage signaalverandering in een voxel werd met deze referentiewaarde telkens berekend ten opzichte van de beginwaarde van deze epoch en dit werd vervolgens gemiddeld over de 4 epochs van de motorconditie in het experimentele design.

Het avg-bestand werd in de ROI-analyse optie van Brainvoyager QX gekoppeld aan de ROI gecreëerd van de gehele motoractivatie. Dit maakte een epoch-based event-related averaging van het signaaltijdsverloop van de gehele motoractivatie mogelijk.

Na het koppelen van het avg-bestand werd er een event-related averaging curve verkregen die het percentage signaalverandering per seconde van de volledige motoractivatie gemiddeld over de 4 epochs weergaf. Van deze curve kon tenslotte een datatabel verkregen worden zodat het gemiddelde kon genomen worden over de 30 seconden van deze gemiddelde signaalverandering per seconde gemiddeld over de 4 epochs en dit voor VM1 en VM2 van elke testpersoon uit groep A.

Voor een gedetailleerde handleiding van de toe te passen stappen nodig voor de extra optie event-related averaging in Brainvoyager QX wordt er verwezen naar bijlage 4.

De reproduceerbaarheid van intensiteit werd uiteindelijk nagegaan door gebruik te maken van een gepaarde t-test op het verschil tussen de gemiddelde percentages signaalverandering in VM1 en VM2. Er werd gebruik gemaakt van een gepaarde t-test omdat VM1 en VM2 verkregen werden van dezelfde patiënt in dezelfde onderzoekssessie en omdat deze dus als gepaarde gegevens kunnen beschouwd worden. De nulhypothese die werd geverifieerd met deze t-test was dat het verschil tussen de gemiddelde percentages signaalverandering in VM1 en VM2 verschillend was van nul.

3.3. Resultaten

3.3.1. Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij testgroep A

Om de reproduceerbaarheid van de motoractivatie op voxelniveau na te gaan werd eerst nagegaan of de locatie van deze voxels reproduceerbaar was. Hiervoor werden zowel testgroep A als B gebruikt.

In eerste instantie werd de locatie van de motoractivatie op voxelniveau vergeleken tussen VM1 en VM2 in testgroep A, bij een betrouwbaarheidsinterval gaande van 8 tot 4 en zonder de toepassing van spatial smoothing. Dit zorgde ervoor dat de onderzochte voxels een maximum p-waarde hadden van 0,000098 en dus zeer significant geactiveerde voxels waren. Deze vergelijking gebeurde aan de hand van het CR (zie tabel 4).

Het gemiddeld aantal geactiveerde voxels van groep A in VM1 was 50376, in VM2 was dit 41336 en in de overlap tussen VM1 en VM2 was dit 7891. Het gemiddelde CR van deze tien patiënten was 0,06334, overeenkomend met een reproduceerbaarheid van locatie van motoractivatie van 6,33% bij deze klasieke manier van het uitrekenen van de data (methode 1 tabel 3).

Tabel 4: Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van de 2 herhalingen van het onderzoek, zonder toepassing van spatial smoothing en bij een maximum p-waarde van 0,000098.

Patiënt	A: Aantal geactiveerde voxels in VM1	B: Aantal geactiveerde voxels in VM2	C: Aantal geactiveerde voxels in de overlap tussen VM1 en VM2	CR
1	10898	7803	38	0,00406
2	26529	91196	1305	0,02217
3	6869	8675	497	0,06395
4	54175	5317	103	0,00346
5	134028	38327	8324	0,09659
6	3756	1284	0	0
7	188114	211883	66179	0,33090
8	37654	2006	65	0,00328
9	5755	13509	532	0,05523
10	35978	33360	1865	0,05380
Gemiddelde:	50376	41336	7891	0,06334

Het aantal geactiveerde voxels werd verkregen door na de normale postprocessing van de f-MRI data met brainvoyager QX nog een Multi-study general linear model (GLM) analyse en een Volume-of-interest analyse toe te passen. Het CR werd als volgt berekend: $C / [(A+B)/2]$. VM1 = de 1^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, VM2 = de 2^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, CR = overeenkomstigheidsratio.

Om de reproduceerbaarheid van deze motoractivatie te verbeteren werd een extra stap toegevoegd aan de verwerking van de data in Brainvoyager QX, met name de spatial smoothing (*methode 2 tabel 3*). Na toepassing van spatial smoothing werd het CR van de 2 herhalingen opnieuw berekend (*zie tabel 5*).

Door met spatial smoothing de naburige voxels ook in rekening te brengen als significante voxels werd het gemiddeld aantal geactiveerde voxels van groep A in VM1 verhoogd van 50376 tot 115021. In VM2 werd dit van 41336 verhoogd tot 82664 en in de overlap tussen VM1 en VM2 was dit een verhoging van 7891 tot 22460 voxels. Het gemiddelde CR van testgroep A steeg dus van 0,06334 tot 0,09294, en de reproduceerbaarheid van locatie van motoractivatie steeg dus met 2,96% van 6,33% naar 9,29% door het toepassen van de spatial smoothing verwerkingsstap (zie tabel 4 en 5).

Tabel 5: Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van 2 herhalingen van het onderzoek, met toepassing van spatial smoothing en bij een maximum p-waarde van 0,000098.

Patiënt	A: Aantal geactiveerde voxels in VM1	B: Aantal geactiveerde voxels in VM2	C: Aantal geactiveerde voxels in de overlap tussen VM1 en VM2	CR
1	28978	31257	935	0,03105
2	38914	161314	3549	0,03545
3	12769	9907	764	0,06738
4	120318	2346	61	0,00010
5	242651	100062	34052	0,19872
6	4461	1484	0	0
7	382024	415413	173449	0,43502
8	93221	10031	517	0,01001
9	153095	30157	3173	0,03463
10	73776	64671	8104	0,11707
Gemiddelde:	115021	82664	22460	0,09294

Het aantal geactiveerde voxels werd verkregen door na de normale postprocessing van de f-MRI data met brainvoyager QX nog een spatial smoothing, een Multi-study general linear model (GLM) analyse en een Volume-of-interest analyse toe te passen. Het CR werd als volgt berekend: $C / [(A+B)/2]$. VM1 = de 1^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, VM2 = de 2^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, CR = overeenkomstigheidsratio.

Volgens de derde methode werd het betrouwbaarheidsinterval voor statistisch significant actieve voxels in Brainvoyager QX breder gemaakt (*methode 3 tabel 3*). Hierdoor kregen de onderzochte voxels een maximum p-waarde van 0,003150. De data werden verder op dezelfde manier verwerkt door het toepassen van multi-study GLM analyse en VOI analyse maar zonder toepassing van spatial smoothing (*zie tabel 6*).

Door de stijging van de p-waarde steeg het gemiddeld aantal geactiveerde voxels in groep A in VM1 van 50376 tot 154942. In VM2 steeg dit van 41336 tot 129095 en in de overlap tussen VM1 en VM2 was dit een verhoging van 7891 tot 38007 voxels. Het gemiddelde CR in groep A steeg van 0,06334 tot 0,12063 hetgeen betekende dat door de veranderde p-waarde de reproduceerbaarheid van locatie van motoractivatie gestegen was met 5,73% van 6,33% naar 12,06% (*zie tabel 4 en 6*).

Tabel 6: Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van 2 herhalingen van het onderzoek, zonder toepassing van spatial smoothing en bij een maximum p-waarde van 0,003150.

Patiënt	A: Aantal geactiveerde voxels in VM1	B: Aantal geactiveerde voxels in VM2	C: Aantal geactiveerde voxels in de overlap tussen VM1 en VM2	CR
1	63020	64714	2294	0,03594
2	110181	276643	10513	0,05436
3	35363	38775	1642	0,04430
4	196647	39989	2708	0,02289
5	301880	148108	42478	0,18880
6	15030	12954	0	0
7	442484	466171	298211	0,65638
8	170800	26642	1938	0,01963
9	62760	66908	5612	0,08656
10	151253	150049	14672	0,09739
Gemiddelde:	154942	129095	38007	0,12063

Het aantal geactiveerde voxels werd verkregen door na de normale postprocessing van de f-MRI data met brainvoyager QX nog een Multi-study general linear model (GLM) analyse en een Volume-of-interest analyse toe te passen. Het CR werd als volgt berekend: $C / [(A+B)/2]$. VM1 = de 1^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, VM2 = de 2^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, CR = overeenkomstigheidsratio.

Vervolgens werd spatial smoothing en het aanpassen van het betrouwbaarheidsinterval gelijktijdig toegepast (*methode 4 tabel 3, zie tabel 7*). Hierna werd CR opnieuw berekend. Door combinatie van deze 2 stappen steeg het gemiddeld aantal geactiveerde voxels in groep A in VM1 van 50376 tot 276663, in VM2 steeg dit van 41336 tot 220592 en in de overlap tussen VM1 en VM2 was er een stijging van 7891 tot 65943. Dit resulteerde in een stijging van het gemiddelde CR in groep A van 0,06334 tot 0,15577. Dit betekende dus dat de reproduceerbaarheid van locatie van motoractivatie door combinatie van de verwerkingsmethoden (*methode 4 tabel 3*) gestegen was tot 15,58% hetgeen overeenkwam met een stijging van 9,24% ten op zichte van de oorspronkelijke verwerking (*methode 1 tabel 3*).

Tabel 7: Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van 2 herhalingen van het onderzoek, met toepassing van spatial smoothing en bij een maximum p-waarde van 0,003150.

Patiënt	A: Aantal geactiveerde voxels in VM1	B: Aantal geactiveerde voxels in VM2	C: Aantal geactiveerde voxels in de overlap tussen VM1 en VM2	CR
1	148206	187720	17700	0,10538
2	166195	422474	28835	0,09797
3	59769	46103	3227	0,06096
4	406050	23807	2922	0,01360
5	478245	300576	113986	0,29271
6	18739	16119	230	0,01320
7	744363	747869	403712	0,54109
8	324050	88668	15435	0,07480
9	153095	122935	22225	0,16033
10	267917	249646	51159	0,19769
Gemiddelde:	276663	220592	65943	0,15577

Het aantal geactiveerde voxels werd verkregen door na de normale postprocessing van de f-MRI data met brainvoyager QX nog een spatial smoothing, een Multi-study general linear model (GLM) analyse en een Volume-of-interest analyse toe te passen. Het CR werd als volgt berekend: $C / [(A+B)/2]$. VM1 = de 1^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, VM2 = de 2^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, CR = overeenkomstigheidsratio.

3.3.2. Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij testgroep B

Er werd geëvalueerd of het uitvoeren van meerdere herhalingen en het vervolgens twee aan twee optellen van deze herhalingen resulteerde in een gestegen reproduceerbaarheid. Het optellen van de data van twee herhalingen kon namelijk leiden tot het verdwijnen van een groot deel van de ruis op de functionele beelden en bijgevolg tot een stijging van de significantie van de werkelijk functionele gebieden. Om deze assumpties na te gaan werd een nieuwe groep testpersonen gebruikt: groep B. Op de data van deze groep werd berekeningsmethode 5 uit tabel 3 gebruikt.

Hierbij hadden de onderzochte voxels een maximum p-waarde van 0,002920. Eerst werden enkel de functionele data van VM1 en VM3 uitgerekend volgens methode 4 uit tabel 3 maar dan met de data van testgroep B (zie tabel 8). Op deze manier waren er data ter beschikking om de data verkregen door de methode van paarsgewijze optelling van de herhalingen mee te vergelijken. Zo werd in groep B een gemiddelde CR van 0,12118 bepaald, wijzend op een gemiddelde reproduceerbaarheid van locatie van motoractivatie van 12,18% bij het toepassen van spatial smoothing en bij een betrouwbaarheidsinterval gaande van 8 tot 3.

Tabel 8: Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van 2 herhalingen van het onderzoek, met toepassing van spatial smoothing en bij een maximum p-waarde van 0,002920.

Testpersoon	A: Aantal geactiveerde voxels in VM1	B: Aantal geactiveerde voxels in VM3	C: Aantal geactiveerde voxels in de overlap tussen VM1 en VM3	CR
1	147900	122811	12573	0,09289
2	69716	47617	3078	0,05247
3	339735	250371	38236	0,12959
4	289072	112084	31023	0,15467
5	110393	60006	15021	0,17630
Gemiddelde:	191363	118578	19986	0,12118

Het aantal geactiveerde voxels werd verkregen door na de normale postprocessing van de f-MRI data met brainvoyager QX nog een spatial smoothing, een Multi-study general linear model (GLM) analyse en een Volume-of-interest analyse toe te passen. Het CR werd als volgt berekend: $C / [(A+B)/2]$. VM1 = de 1^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, VM3 = de 3^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, CR = overeenkomstigheidsratio.

Vervolgens werd VM1 opgeteld met VM2 en VM3 met VM4. Deze opgetelde functionele data werden beschouwd als zijnde één functionele map van één herhaling van de taak (VM12 en VM 34) en werden met elkaar vergeleken volgens methode 5 uit tabel 3 (zie tabel 9). Door toepassing van deze paarsgewijze optelling van de functionele data steeg het aantal significant geactiveerde voxels in de 1^e herhaling van de taak van 191363 naar 346234. In de 2^e herhaling steeg dit van 118578 naar 253550 en in de overlap tussen beide herhalingen was er sprake van een stijging van 19986 voxels naar 83207 voxels (zie tabel 8 en 9).

De gemiddelde CR bij de paarsgewijze optelling was 0,26280 hetgeen betekende dat de gemiddelde reproduceerbaarheid van locatie van motoractivatie bij deze methode van verwerking van de resultaten (methode 5 tabel 3) 26,28% bedroeg.

Dit kwam overeen met een stijging van 14,10% ten opzichte van de verwerking van de resultaten van dezelfde personen zonder paarsgewijze optelling.

Tabel 9: Reproduceerbaarheid van locatie van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van 4, 2 aan 2 opgetelde herhalingen van het onderzoek met toepassing van spatial smoothing bij een maximum p-waarde van 0,002920.

Testpersoon	A: Aantal geactiveerde voxels in VM1 + VM2	B: Aantal geactiveerde voxels in VM3 + VM4	C: Aantal geactiveerde voxels in de overlap tussen VM1 + VM2 en VM3 + VM4	CR
1	285587	247933	79576	0,29831
2	195706	150367	27558	0,15926
3	424552	480465	134366	0,29694
4	575362	252530	124585	0,30097
5	249965	136455	49952	0,25854
Gemiddelde:	346234	253550	83207	0,26280

Het aantal geactiveerde voxels werd verkregen door na de normale postprocessing van de f-MRI data met brainvoyager QX nog een spatial smoothing, een Multi-study general linear model (GLM) analyse en een Volume-of-interest analyse toe te passen. Het CR werd als volgt berekend: $C / [(A+B)/2]$. VM1 = de 1^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, VM2 = de 2^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, VM3 = de 3^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, VM4 = de 4^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, CR = overeenkomstigheidsratio.

3.3.3. Reproduceerbaarheid van intensiteit van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij testgroep A

Om de reproduceerbaarheid van motoractivatie op voxelniveau na te gaan werd er na de reproduceerbaarheid van locatie de reproduceerbaarheid van intensiteit van deze voxels nagegaan. Hiervoor werd er gebruik gemaakt van de data van testgroep A met berekeningsmethode 6 uit tabel 3. Het resultaat van deze bewerkingen (zie tabel 10) was het gemiddeld percentage signaalverandering per seconde gemiddeld over de 4 epochs van de visueel-motorische taak en dit apart VM1 en VM2. Wanneer dit gemiddeld percentage signaalverandering gemiddeld werd voor groep A werd er een gemiddeld percentage signaalverandering van 0,41214 gevonden tijdens VM1, tijdens VM2 was dit 0,47754 (tabel 10).

Tabel 10: Reproduceerbaarheid van intensiteit van de geactiveerde voxels in de motorische activatie bij vergelijking van 2 herhalingen van het onderzoek, met toepassing van spatial smoothing en bij een maximum p-waarde van 0,003150.

Patiënt	Gemiddeld % signaalverandering in VM1	Gemiddeld % signaalverandering in VM2
1	0,26476	0,41776
2	0,11284	0,49996
3	0,41773	0,33742
4	0,24168	0,30335
5	0,61240	0,63651
6	-0,24572	0,73990
7	0,77476	0,72725
8	0,40028	0,22393
9	0,86873	0,36211
10	0,67390	0,52724
Gemiddelde:	0,41214	0,47754

De intensiteit van de geactiveerde voxels werd verkregen door na de normale postprocessing van de f-MRI data met brainvoyager QX nog een spatial smoothing, een Multi-study general linear model (GLM) analyse, een Volume-of-interest analyse en een event-related averaging toe te passen. VM1 = de 1^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma, VM2 = de 2^e herhaling van het visueel-motorisch paradigma.

Om te kijken of deze gemiddelde percentages signaalverandering verschillend waren tussen VM1 en VM2 werd er een gepaarde t-test op het feitelijke verschil tussen deze gemiddelden uitgevoerd (zie figuur 15).

Paired Samples Test							
		Paired Differences				t	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		
					Lower		Upper
Pair 1	vm1 - vm2	-,0654070	,3978136	,1257997	-,3499857	,2191717	-,520

		df	Sig. (2-tailed)
Pair 1	vm1 - vm2	9	,616

Figuur 15: output SPSS van de gepaarde t-test op het feitelijke verschil tussen de gemiddelde percentages signaalverandering in VM1 en VM2.

Hieruit bleek dat het gemiddelde feitelijke verschil tussen de gemiddelde percentages signaalverandering $-0,0654070$ was. Dit getal is negatief omdat er een feitelijk verschil (VM1 min VM2) werd gebruikt. Het gemiddelde percentage signaalverandering lag dus hoger in VM2. De standaard afwijking op dit gemiddeld feitelijk verschil was volgens de SPSS output $0,3978136$.

De p-waarde verkregen met deze t-test was $0,616$ wat wil zeggen dat het verschil tussen de gemiddelde percentages signaalverandering in VM1 en VM2 niet significant verschillend is van 0. De nulhypothese die met deze test wordt nagegaan is namelijk dat het verschil tussen de gemiddelde percentages signaalverandering verschillend is van nul. En $0,616$ is een niet significante p-waarde.

Volgens het 95% betrouwbaarheidsinterval is er 95% kans dat het werkelijke verschil tussen de gemiddelde percentages signaalverandering in VM1 en VM2 tussen $0,3499857$ en $0,2191717$ lag.

3.4. Discussie

Vanuit de klinische research is er vraag naar een niet-invasieve reproduceerbare test voor het bepalen van neuronale activiteit in de motorcortex.

Het doel van deze studie was de kwantitatieve reproduceerbaarheid van het f-MRI onderzoek uitgevoerd in het ZOL te bepalen en daarna verschillende parameters te evalueren om deze reproduceerbaarheid te verbeteren. De reproduceerbaarheid werd geëvalueerd voxel per voxel wat betreft locatie en intensiteit.

Er bestaan reeds studies die getracht hebben om de accuraatheid en de betrouwbaarheid van f-MRI onderzoeken na te gaan met gebruik van motorparadigma's⁽³⁹⁾. Een voorbeeld van een dergelijke studie is deze van Yetzin et al.⁽⁴⁰⁾. Zij besloten aan de hand van twee ratio's dat er een relatief hoge test-retest precisie verkregen kan worden met f-MRI. Er bestaat echter geen consistente methode voor het bepalen van de reproduceerbaarheid van een f-MRI onderzoek.⁽³⁹⁾ De twee ratio's die Yetzin et al.⁽⁴⁰⁾ gebruikten waren: 1) de pixels geactiveerd in beide herhalingen van de taak in proportie tot de pixels geactiveerd in elke aparte herhaling van de taak, en 2) dezelfde ratio maar zodanig aangepast dat naburige pixels ook in rekening werden gebracht.

In deze studie werd gebruik gemaakt van een gelijkaardig overlapproportio, namelijk de 'concurrency ratio' of CR.

Aan de hand van deze CR werd de reproduceerbaarheid van locatie van de f-MRI onderzoeken onderzocht. De reproduceerbaarheid van het f-MRI onderzoek met de klassieke berekening van activatie was zeer laag: 6,33%. De verklaring voor deze lage reproduceerbaarheid kon gevonden worden bij het beperkt aantal voxels met motoractivatie bij deze klassieke postprocessing. Bij deze klassieke postprocessing werd de gebruikte p-waarde bewust zeer laag gehouden. Op deze wijze werden enkel die voxels als actief weerhouden, die met zekerheid op de motorcortex gelokaliseerd waren, en aanliggende voxels op de motorcortex werden samen met ruis-activiteit elders in de hersenen genegeerd. Om deze reden was de kwalitatieve interpretatie van het f-MRI onderzoek voor de bepaling van de lokalisatie van de anatomische gyrus die de motorcortex bevat goed reproduceerbaar. Overlap van geactiveerde voxels in de motorcortex zelf was hierdoor echter erg klein, hetgeen resulteerde in de lage kwantitatieve reproduceerbaarheid van het f-MRI onderzoek.

De eerste stap in het verbeteren van de reproduceerbaarheid was gelijkaardig aan het tweede ratio gebruikt door Yetzin et al.⁽⁴⁰⁾ Er werd door het gebruik van spatial smoothing een filter toegepast op de data die ervoor zorgde dat de naburige pixels ook in rekening werden gebracht. Door het gebruik van dergelijke filtering worden kleine artefacten veroorzaakt door beweging of herpositionering verminderd. Met het gebruik van deze filtering steeg de reproduceerbaarheid met 2,96% tot 9,29%.

De tweede stap in het verbeteren van de reproduceerbaarheid was het toepassen van een minder strenge p-waarde. De p-waarde gebruikt in de klassieke postprocessing was 0,000098 hetgeen een zeer lage p-waarde was. Het verhogen van de p-waarde tot 0,003150 door gebruik te maken van een breder betrouwbaarheidsinterval werd beschouwd als een verantwoorde stap. De vraag bij deze stap was echter 'welke p-waarde is de ideale p-waarde?'. Bij een te lage p-waarde was er weinig activatie, weinig kans op overlap en dus een lage reproduceerbaarheid. Een hoge p-waarde geeft meer activatie, meer kans op overlap tussen de herhalingen en dus een hogere reproduceerbaarheid. Een extreem voorbeeld van een hoge p-waarde is deze waarbij alle voxels in de hersenen geactiveerd zijn. Dit zou een reproduceerbaarheid van 100% geven maar dit heeft geen enkele waarde voor het lokaliseren van de activatie op de juiste anatomische plaats.

Een gelijkaardige vraag betrof: 'welk percentage van reproduceerbaarheid wordt gedefinieerd als hoog?' Is 50% acceptabel of hebben we 95% nodig? Dit is natuurlijk ook afhankelijk van de toepassing waarvoor het f-MRI onderzoek uitgevoerd wordt. Een f-MRI onderzoek voor de preoperatieve lokalisatie van eloquente hersenzones vereist een accurate lokalisatie van de anatomische gyrus welke de activatie bevat, waarbij de reproduceerbaarheid van activatie in elke voxel van weinig belang is. Bij een f-MRI onderzoek uitgevoerd voor het evalueren van intervalsverandering van neuronale activiteit is de anatomische lokalisatie echter van minder cruciaal belang, maar wel de reproduceerbaarheid voxel per voxel.

De hoogst bereikte reproduceerbaarheid in de eerste testgroep was 15,58%, deze werd verkregen met het toepassen van spatial smoothing samen met het aanpassen van de p-waarde. Omdat dit nog steeds een laag percentage was werd een andere methode geëvalueerd. Er gebruik gemaakt van vijf nieuwe testpersonen die elk vier herhalingen uitvoerden van het visueel-motorisch paradigma. Op deze vier herhalingen werd vervolgens de methode van paarsgewijze optelling toegepast. Het samenvoegen van twee herhalingen van het paradigma zorgde voor het wegvallen van een groot deel van de ruis, omdat de significantie van de werkelijke activatie door optelling groter werd bij dezelfde p-waarde.

Deze methode leverde in testgroep B een stijging van reproduceerbaarheid op van 14,10%, namelijk van 12,12% naar 26,28%. Dit percentage is het hoogste percentage reproduceerbaarheid van locatie wat er behaald werd, maar blijft nog steeds relatief laag.

De reproduceerbaarheid van intensiteit werd geverifieerd door na te gaan of het verschil tussen VM1 en VM2 van het gemiddelde percentage signaalverandering tijdens de 30 seconden van elke epoch significant verschillend was van 0. Door de toepassing van een gepaarde t-test werd er gevonden dat dit verschil niet significant verschillend was van 0, en dat de intensiteit van activatie reproduceerbaar was in opeenvolgende f-MRI onderzoeken. Dit wil echter niet zeggen dat het intensiteitsverschil tussen opeenvolgende f-MRI onderzoeken gelijk is aan nul. In deze pilootstudie was de samplesize te klein om te beslissen dat er geen verschil is. Deze kleine samplesize zorgt namelijk voor een lage power van de t-test. Verder wil het afwezig zijn van een significant verschil nooit zeggen dat er geen verschil is.

De uitgevoerde t-test was echter maar een preliminaire test om te kijken hoe er best verder gewerkt werd. Een toekomstperspectief is het uitwerken van een uitgebreide statistische analyse.

Bij gebruik van een t-test werd een normaalverdeling verondersteld. Dit was echter niet zeker. Het toepassen van een niet parametrische test die niet uitgaat van deze normaalverdeling zou dus aan te raden zijn. Hierbij kan er dan best gebruik gemaakt worden van de mediaan van de 30 waarden in plaats van het gemiddelde. Hierdoor zouden de uitschieters in de dataset genegeerd worden wat niet het geval is wanneer er met het gemiddelde wordt gewerkt.

Een nog betere statistische analyse zou gebruik maken van alle 30 waarden in plaats van een samenvattende waarde. Bij gebruik van een samenvattende waarde zoals het gemiddelde of de mediaan gaat er namelijk veel informatie verloren.

Samenvattend is de reproduceerbaarheid van intensiteit klinisch aanvaardbaar terwijl de reproduceerbaarheid van locatie klinisch niet aanvaardbaar is.

De reproduceerbaarheid van locatie bleef laag ondanks het gebruik van verschillende berekeningsmethodes voor activatie. F-MRI is een techniek met vele variabelen (fysiologie van patiënt en van tumor, patiënt concentratie en inzet, parameters van het MRI toestel, paradigma keuze) en de reproduceerbaarheid van het f-MRI experiment is afhankelijk van deze variabelen. Zo vormen de hersenen een complex systeem, dit systeem is op verschillende tijdstippen in verschillende toestanden. Zelfs het gebruik van hetzelfde paradigma kan in dit systeem dus op verschillende tijdstippen verschillende resultaten geven. Deze verschillende resultaten zijn dus onafhankelijk van het experiment. Ook de bijdrage van bewegingsartefacten en herpositioneringsfouten kan zorgen voor een daling van de reproduceerbaarheid. De bijdrage van deze factoren kan nooit volledig bepaald worden: er kan geen onderscheid gemaakt worden tussen echte verschillen in de fysiologische respons tussen de sessies en errors door ruis of bewegingsartefacten en herpositionering.

Een toekomstperspectief voor het verbeteren van de reproduceerbaarheid van locatie is het toepassen van segmentatie op de data met behulp van Brainvoyager QX. Deze segmentatie zou ons in staat stellen om de reproduceerbaarheid van locatie in één bepaalde gyrus na te gaan. In het geval van reproduceerbaarheid van motoractivatie zou best gebruik gemaakt worden van de gyrus precentralis waar de motorcortex M1 zich bevindt. Wanneer de reproduceerbaarheid van locatie in één enkele gyrus wordt nagegaan zal een zeer groot deel ruis elders in de hersenen wegvallen, en relatief gezien zal de mate van overlap groter zijn, en dus ook de reproduceerbaarheid hoger zijn.

3.5. Conclusie

In de onderzochte kleine studiepoppulaties was de kwantitatieve reproduceerbaarheid van de f-MRI onderzoeken op voxel niveau aanvaardbaar op gebied van intensiteit en niet aanvaardbaar voor klinisch gebruik op gebied van locatie. Spatial smoothing, vergroten van het betrouwbaarheidsinterval met hogere p-waarden, en paarsgewijs optellen van opeenvolgende f-MRI onderzoeken werden als gunstige parameters bevonden om de reproduceerbaarheid van de voxel locatie te verhogen.

Literatuurlijst

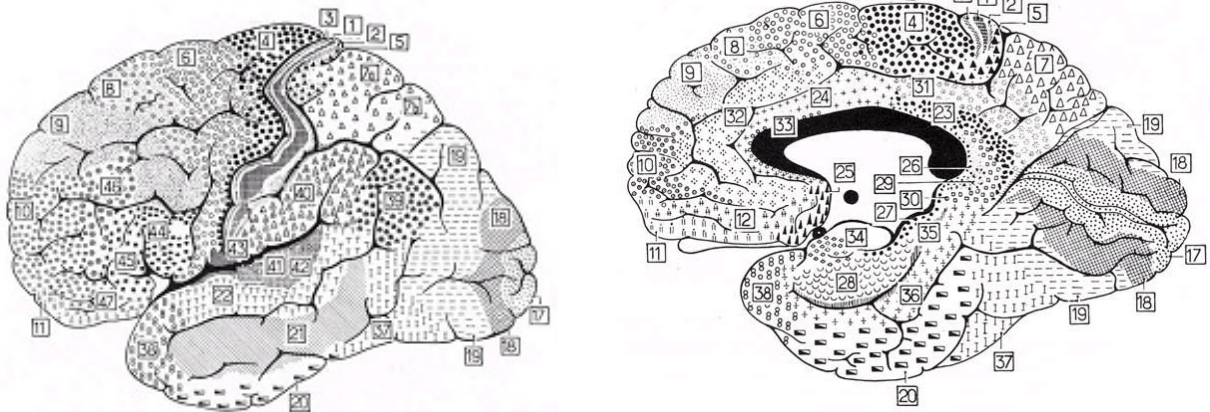
- (1) Tharin S, Golby A: Functional Brain Mapping and Its Applications to Neurosurgery. *Neurosurgery* 60:185-201, 2007
- (2) Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience Exploring the brain. The somatic sensory system / Brain control of movement.* ed 2. Baltimore (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p 397-435 / 465-493.
- (3) Naidich TP, Hof PR, Yousry TA, Yousry I. The motor cortex, Anatomic substrates of function. *Anatomic basis of functional magnetic resonance imaging.* Volume 11, nr. 2: 171-193, 2001.
- (4) Martin JH. *Neuroanatomy Text and atlas. Descending projection systems and the motor function of the spinal cord.* ed 2. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange; 1996. p 249-289.
- (5) Penfield W, Welch K. The supplementary motor area of the cerebral cortex. A clinical and experimental study. *Arch Neurol Psychiatry* 66:289-317, 1951.
- (6) Afifi AK, Bergman RA. *Functional neuroanatomy text and atlas. Cerebral Cortex.* ed 2. U.S.A.: the McGraw-Hill Companies; 1998. p 229-257.
- (7) Zilles K, Schlaug G, Geyer S, et al. Anatomy and transmitter receptors of the supplementary motor areas in the human and nonhuman primate brain. *Adv Neurol* 70:29-43, 1996.
- (8) Fried I. Electrical stimulation of the supplementary sensorimotor area. *Adv Neurol* 70:177-185, 1996.
- (9) Carpenter MB, Sutin J. *Human neuroanatomy. In the cerebral cortex.* ed 8. Baltimore: Williams and Wilkins; 1983. p. 643-705.
- (10) Freund HJ. Historical overview. *Adv Neurol* 70:17-27, 1996.
- (11) Fried I, Katz A, McCarthy G, et al. Functional organization of human supplementary motor cortex studies by electrical stimulation. *J Neurosci* 11:3656-3666, 1991.
- (12) Talairach J, Tournoux P. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System. An Approach to Cerebral Imaging.* New York: Thieme; 1988.
- (13) Tanji J, Okano K, Sato KC. Relation of neurons in the nonprimary cortex to bilateral hand movement. *Nature* 327:618-620, 1987.
- (14) Gilman S, Newman SW. *Manter and Gatz's essentials of clinical neuroanatomy and neurophysiology. In the cerebral Cortex.* ed 9. Philadelphia: Pa, FA Davis; 1996. p. 219-235.
- (15) Passingham RE. Functional specialization of the supplementary motor area in monkeys and humans. *Adv Neurol* 70:105-116, 1996.
- (16) Shibasaki H, Sadato N, Lyshkwo H, et al. Both primary motor cortex and supplementary area play an important role in complex finger movement. *Brain* 116:1387-1398, 1993.
- (17) Burton DB, Chelune GJ, Naugle RI, et al. Neurocognitive studies in patients with supplementary sensorimotor area lesions. *Adv Neurol* 70:249-261, 1996.

- (18) Olivier A. Surgical strategies for patients with supplementary sensorimotor area epilepsy. The Montreal experience. *Adv Neurol* 70:429-443, 1996.
- (19) Burst JCM. Lesions of the supplementary motor area. *Adv Neurol* 70:237-243, 1996.
- (20) Carpenter MB, Sutin J. Human Neuroanatomy. In the Cerebral Cortex. ed 8. Baltimore: Williams and Wilkins; 1983. p. 643-705.
- (21) Shima K, Aya K, Mushiaki H, et al. Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. *J Neurophysiol* 65:118-202, 1991.
- (22) Paus T, Petrides M, Evans AC, et al. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual and speech responses: A positron emission tomography study. *J Neurophysiol* 70:453-469, 1993.
- (23) Nimchinsky EA, Vogt BA, Morrison JH, et al. Neurofilament and calcium-binding proteins in the human cingulate cortex. *J Comp Neurol* 384:597-620, 1997.
- (24) Bleasel A, Comair Y, Luders HO. Surgical ablations of the mesial frontal lobe in humans. *Adv Neurol* 70:217-236, 1996.
- (25) Freund HJ. Functional organisation of the human supplementary motor area and dorsolateral premotor cortex. *Adv Neurol* 70:263-269, 1996.
- (26) Tharin S, Golby A. Functional Brain Mapping and Its Applications to Neurosurgery. *Neurosurgery* 60:185-201, 2007.
- (27) Moritz C, Haughton V. Functional MR imaging: paradigms for clinical preoperative mapping. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 11: 529-542, 2003.
- (28) Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Experimental design. Functional magnetic resonance imaging. Massachusetts U.S.A: Sinauer Associates; 2004. p. 283-319.
- (29) Goebel R, Jansma H. Brainvoyager QX: Getting started Guide version 2.3. Brain Innovation; 2006.
- (30) NEMA. Brochure DICOM. URL: <http://medical.nema.org/dicom/geninfo/Brochure.pdf>.
- (31) Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Preprocessing of fMRI data. Functional magnetic resonance imaging. Massachusetts U.S.A: Sinauer Associates; 2004. p. 253-281.
- (32) Lee CC, Ward HA, Sharbrough FW, Meyer FB, Marsh WR, Raffel C, et al. Assessment of functional MR imaging in neurosurgical planning. *Am J NeuroRadiol* 20: 1511-1519, 1999.
- (33) Huettel SA, Song AW, McCarthy G. BOLD fMRI. Functional magnetic resonance imaging. Massachusetts U.S.A: Sinauer Associates; 2004. p.159-183.
- (34) Huettel SA, Song AW, McCarthy G. From neuronal to hemodynamic activity.. Functional magnetic resonance imaging. Massachusetts U.S.A: Sinauer Associates; 2004. p. 127-148.
- (35) FitzGerald DB, Cosgrove GR, Ronner S, et al. Location of language in the cortex: a comparison between MR imaging and electrocortical stimulation. *Am J NeuroRadiol* 18: 1529-1539, 1997.
- (36) Vandevenne JE, Martens M, Geerts J. Functionele MR beeldvorming bij patiënten met hersentumoren. *Zolarium, tijdschrift van de wetenschappelijke raad: jaargang 7 – nr. 24 – april / mei / juni 2007. p 4-7.*

- (37) Krings T, Reinges MH, Erberich S, et al. Functional MRI for presurgical planning: problems, artefacts, and solution strategies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70(6): 749-60, 2001.
- (38) Voyvodic JT. Activation mapping as a percentage of local excitation: fMRI stability within scans, between scans and across strenghts. *Magn Reson Imaging* 24(9): 1249-61, 2006.
- (39) Maldjian JA, Laurienti PJ, Driskil L, et al. Multiple reproducibility indices for evaluation of cognitive functional MR imaging paradigms. *Am J Neuroradiol* 23: 1030-1037, 2002.
- (40) Yetkin FZ, McAuliffe TL, Cox R, et al. Test-retest precision of functional MR in sensory and motor task activation. *Am J Neuroradiol* 17: 95-98, 1996.

Bijlagen

Bijlage 1: Area's van Brodmann



Tabel: Overzicht van de area's van Brodmann met de overeenkomende functionele gebieden, anatomische locaties en functies.

Area van Brodmann	Functioneel gebied	Anatomische locatie	Functie
1, 2, 3	Primaire somatosensorische cortex (S1)	Gyrus postcentralis	Verwerking somatische info (gevoel)
4	Primaire motorcortex (M1)	Gyrus precentralis	Vrijwillige controle over beweging
5	Tertiaire somatosensorische cortex; posterieur pariëtaal associatiegebied	Lobus pariëtalis superior	Stereognosie
6	Supplementair motorgebied (SMA); supplementair oogveld; premotor gebied; frontale oogvelden	Gyrus precentralis en rostaal aanliggende cortex	Planning van beweging van de ledematen en ogen
7	Posterieur pariëtaal associatiegebied	Lobus pariëtalis superior	Visuomotorische functie, inzicht
8	Frontale oogvelden	Gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius, lobus frontalis medius	Saccadische oogbewegingen
9, 10, 11, 12	Prefrontale associatiecortex; frontale oogvelden	Gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius, lobus frontalis medius	Gedachten, cognitie, planning van beweging
17	Primaire visuele cortex (V1)	Gebieden onmiddellijk rond de sulcus calcarinus	Zicht
18	Secundaire visuele cortex	Gyrus occipitalis medius, gyrus occipitalis lateralis	Zicht, dieptezicht
19	Tertiaire visuele cortex, middelste temporeel visueel gebied	Gyrus occipitalis medius, gyrus occipitalis lateralis	Zicht, kleur, beweging, dieptezicht
20	Visueel inferotemporaal gebied	Gyrus temporalis inferior	Zicht, vormherkenning
21	Visueel inferotemporaal gebied	Gyrus temporalis medius	Zicht, vormherkenning
22	Auditieve cortex van hogere orde	Gyrus temporalis superior	Gehoor, spraak

Area van Brodmann	Functioneel gebied	Locatie	Functie
23, 24, 25, 26, 27	Limbische associatiecortex	Gyrus cinguli, gebied onder het corpus callosum, gebied achter het splenium, gyrus parahippocampalis	Emoties
28	Primaire olfactorische cortex; limbische associatiecortex	Gyrus parahippocampalis	Geur, emoties
29, 30, 31, 32, 33	Limbische associatiecortex	Gyrus cinguli, gebied achter het splenium	Emoties
34, 35, 36	Primaire olfactorische cortex; limbische associatiecortex	Gyrus parahippocampalis	Geur, emoties
37	Pariëtale-temporale-occipitale associatiecortex; middelste temporeel visueel gebied	Gyrus temporalis medius en gyrus temporalis inferior rond het temporo-occipitaal junctiegebied.	Perceptie, zicht, lezen, spraak
38	Primaire olfactorische cortex; limbische associatiecortex	Polus temporalis	Geur, emoties
39	Pariëtale-temporale-occipitale associatiecortex	Lobus temporalis inferior (gyrus angularis)	Perceptie, zicht, lezen, spraak
40	Pariëtale-temporale-occipitale associatiecortex	Lobus parietalis inferior (gyrus supramarginalis)	Perceptie, zicht, lezen, spraak
41	Primaire auditieve cortex	Gyri temporales transversari en de gyrus temporalis superior	Gehoort
42	Secundaire auditieve cortex	Gyri temporales transversari en de gyrus temporalis superior	Gehoort
43	Gustatorische cortex	Cortex in de insula, operculum frontoparietale	Tast
44	Gebied van Broca; laterale premotor cortex	Gyrus frontalis inferior	Spraak, planning van beweging
45	Prefrontale associatiecortex	Gyrus frontalis inferior	Gedachten, cognitie, planning van gedrag
46	Prefrontale associatiecortex (dorsolaterale prefrontale cortex)	Gyrus frontalis medius	Gedachten, cognitie, planning van gedrag, aspecten van controle over oogbeweging
47	Prefrontale associatiecortex	Gyrus frontalis inferior	Gedachten, cognitie, planning van gedrag

Bijlage 2: Tabel van de patiënten geïnccludeerd in de periode januari – mei 2006.

Tabel: Overzicht van de patiënten geïnccludeerd tussen januari en mei 2006 met symptomatologie en aard van het letsel, het resultaat van het f-MRI-experiment en de postoperatieve evaluatie.

Pt	Geslacht, Leeftijd	Symptomen	Pathologie anatomische ligging	F-MRI: paradigma en resultaat	Post-operatieve evaluatie
1	Mannelijk, 15 jaar.	Sinds 2-jarige leeftijd minder goed functionerende linker arm. Sinds 8-jarige leeftijd epileptische insulten.	Epileptische rechterhemisfeer (EEG): Vermoeden van corticale dysplasie.	<u>Visueel-motorische taak:</u> niet bruikbaar resultaat.	Geen operatie
2	Mannelijk, 48 jaar.	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.	Epileptische insulten met onvolledig herstel van bewustzijn.	Laaggradig oligodendroglioma rechts parietotemporaal met uitbreiding tot in de basale ganglia.	<u>Woordvindingsoefening:</u> Zone van Broca en Wernicke sterk links gelateraliseerd.	Geen epileptische insulten, geen hoofdpijn, normale spraakfunctie.
4	Vrouwelijk, 59 jaar.	Spraakstoornis	Hersentumor links temporo-occipitaal: glioblastoom met twee lokalisaties.	<u>Woordvindingsoefening:</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 deficit.
5	Vrouwelijk, 60 jaar.	Hoofdpijn	Arterioveneuze malformatie (AVM) links frontotemporaal.	<u>Woordvindingsoefening:</u> Bizarre functionele activatie, vermoedelijk te wijten aan verstoorde bloedflow als gevolg van het AVM.	Operatie uitgesteld omwille van ander klinisch probleem.

Pt	Geslacht, Leeftijd	Symptomen	Pathologie anatomische ligging	F-MRI: paradigma en resultaat	Post-operatieve evaluatie
6	Mannelijk, 32 jaar.	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.	Residu en recidief tumor met progressief toenemende hoofdpijn.	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>Woordvindingsoefening:</u> Zone van Broca unilateraal links, zone van Wernicke anterolateraal van tumor (<1cm).	Eerste dag na operatie: lichte woordvindingsmoeilijkheden met wat parafrasiën, maar dit klaarde snel op.
8	Mannelijk, 42 jaar.	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>Woordvindingsoefening:</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 deficit.
9	Vrouwelijk, 51 jaar.	Hoofdpijn, braken, duizeligheid, woordvindingsstoornissen en incontinentie.	Oligodendroglioom graad III links frontaal.	<u>Woordvindingsoefening:</u> Zone van Broca bilateraal, links aan caudale zijde van het tumorale letsel.	Eerste dagen na ingreep emotioneel labieler, geen spraakstoornis.
10	Mannelijk, 68 jaar.	Hoofdpijn	Graad III – graad IV glioma links frontaal.	<u>Woordvindingsoefening:</u> Zone van Broca bilateraal, links posterieur van het tumorale letsel.	Geen spraakstoornis.
11	Mannelijk, 75 jaar.	Epilepsie en sensorische spraakstoornis.	Oligodendroglioma graad II links temporaal.	<u>Woordvindingsoefening:</u> Zone van Broca links, geen rechtstreeks verband met het tumoraal letsel anterior temporaal links. Zone van Wernicke links, posterosuperieur van het letsel.	Tijdelijk discrete toename van de woordvindingsstoornissen.

Pt	Geslacht, Leeftijd	Symptomen	Pathologie anatomische ligging	F-MRI: paradigma en resultaat	Post-operatieve evaluatie
12	Mannelijk, 43 jaar.	Epileptische aanval.	Laaggradige gliomatueze tumor hoog links frontaal.	<u>Visueel-motorische taak:</u> Motorische activatie duidelijk posterieur van het tumorale letsel (>2cm).	Geen motorisch deficiet.
13	Vrouwelijk, 40 jaar.	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 motorcortex bevindt.
14	Vrouwelijk, 44 jaar.	Hoofdpijn	Metastase temporaal rechts.	<u>Woordvindingsoefening:</u> Bilaterale Broca activatie, links dominant over rechts.	Radio- en chemotherapie, geen spraakstoornis.
15	Mannelijk, 22 jaar.	Epileptisch insult.	Oligodendroglioma graad II links frontotemporaal.	<u>Woordvindingsoefening:</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.	Klachten van vertigo.	Arterioveneuze malformatie (AVM) parietaal rechts.	<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.	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.	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 motorisch deficiet.
19	Vrouwelijk, 54 jaar.	Epilepsie, hoofdpijn, vermoeidheid.	Tumorrecidief graad II rechts frontotemporaal: diffuse laaggradige tumorale infiltratie rond de tumorectomie.	<u>Woordvindingsoefening:</u> Bilaterale Broca-activatie, links dominant Broca-activatie rechts in een insulaire sulcus posterieur van het tumorale proces.	Geen spraakstoornis.
20	Vrouwelijk, 54 jaar.	Hoofdpijn	Aneurysma dissecans van een temporale tak van de rechter arteria cerebri posterior met risico op ruptuur met bloeding.	Niet bruikbaar.	Vorbijgaande beperkte parese en gevoelsstoornissen in de vingers rechts.

Pt	Geslacht, Leeftijd	Symptomen	Pathologie anatomische ligging	F-MRI: paradigma en resultaat	Post- operatieve evaluatie
21	Mannelijk, 40 jaar.	Sinds een jaar periodische hoofdpijn en intermittente afwezigheden, soms ook gepaard met fatische stoornissen.	Groot ruimte- innemend proces links frontaal: Glioma graad II.	<u>Woordvindingsoefening:</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.	Epileptisch insult.	Tumoraal letsel occipitotemporaal links.	<u>Woordvindingsoefening:</u> Broca-activatie links. Wernicke-activatie craniaal van het tumorale letsel.	Operatie wordt nog gepland.
23	Vrouwelijk, 53 jaar.	Epileptisch insult.	Glioblastoma multiforme, rechts temporaal tot insulair gelegen.	<u>Woordvindingsoefening:</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.

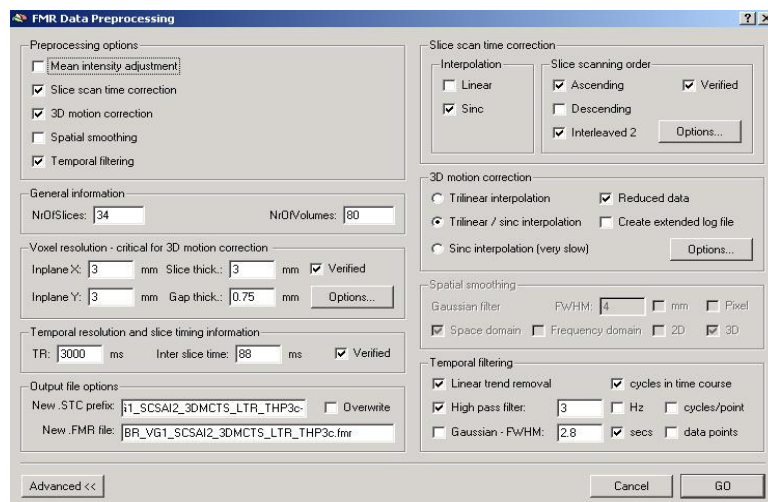
Bijlage 3: Handleiding basisverwerkingsstappen Brainvoyager QX

I. Voorbereiding

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.

II. Verwerking van de functionele data

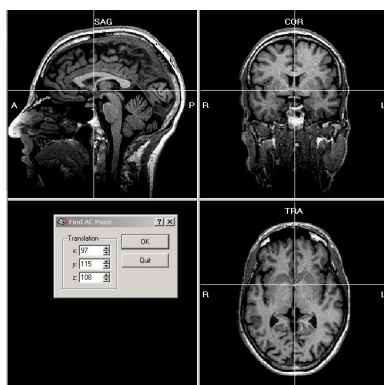
1. **File: 'New project'** → Functional MRI data set (FMR) → select first source file → Kies in de gewenste folder het eerste bestand en druk op openen → NrOfSlices = 34, NrOfVolumes = 80 en SkipNVols = 0 → klik op advanced en zorg dat Mosaic image geselecteerd is → GO → 34 beeldjes + kader met FMR project 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 bestand → Save prt (Subject_object) → Klik op save icoontje (Dit is belangrijk om FMR data te linken aan de tijdscondities weergegeven in de TDAT bestanden en dus het stimulatie protocol).
3. **Analysis: 'FMR data preprocessing'** → advanced → Zorg dat volgende parameters aangeduid zijn:



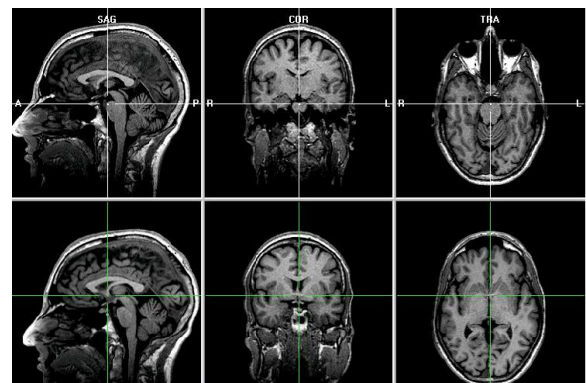
4. **Analysis: 'General linear Model: Single Study'** → Klik met rechtermuisknop in één van de gekleurde blokken (niet in de grijze: rust) → klik op HRF → Indien er meer gekleurde blokken zijn, druk dan op 'Add pred' en herhaal de laatste 2 stapjes → Save : ObjectsDesignMatrix → GO.
5. Wanneer er te 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.

III. Verwerking van de anatomische data

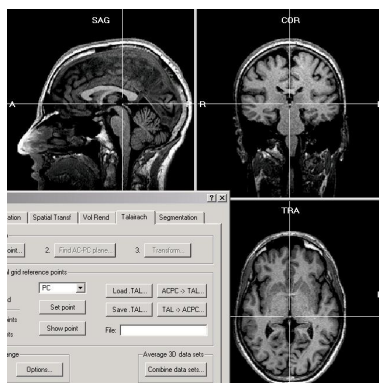
1. **File: 'New project'** → Duidt Anatomical 3D data set (VMR) aan → Select first source file → Open het 1e bestand van de MPRAGE folder → NrOfSlices = 192 → GO → eventueel "Contrast and Brightness" aanpassen → File: Save as (Subject_3DT1MPR).
2. **Open '3D Volume Tools: Segmentation'** → Value range: Min = 35 & Max = 255 → klik op Grow region → klik op 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) → klik 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 klik 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



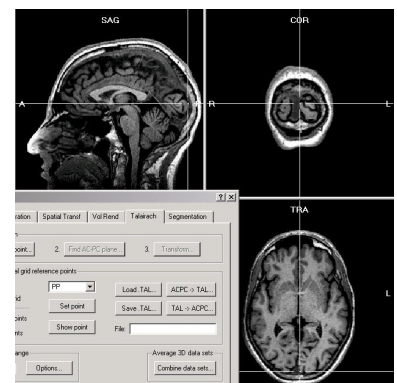
AC-PC plane



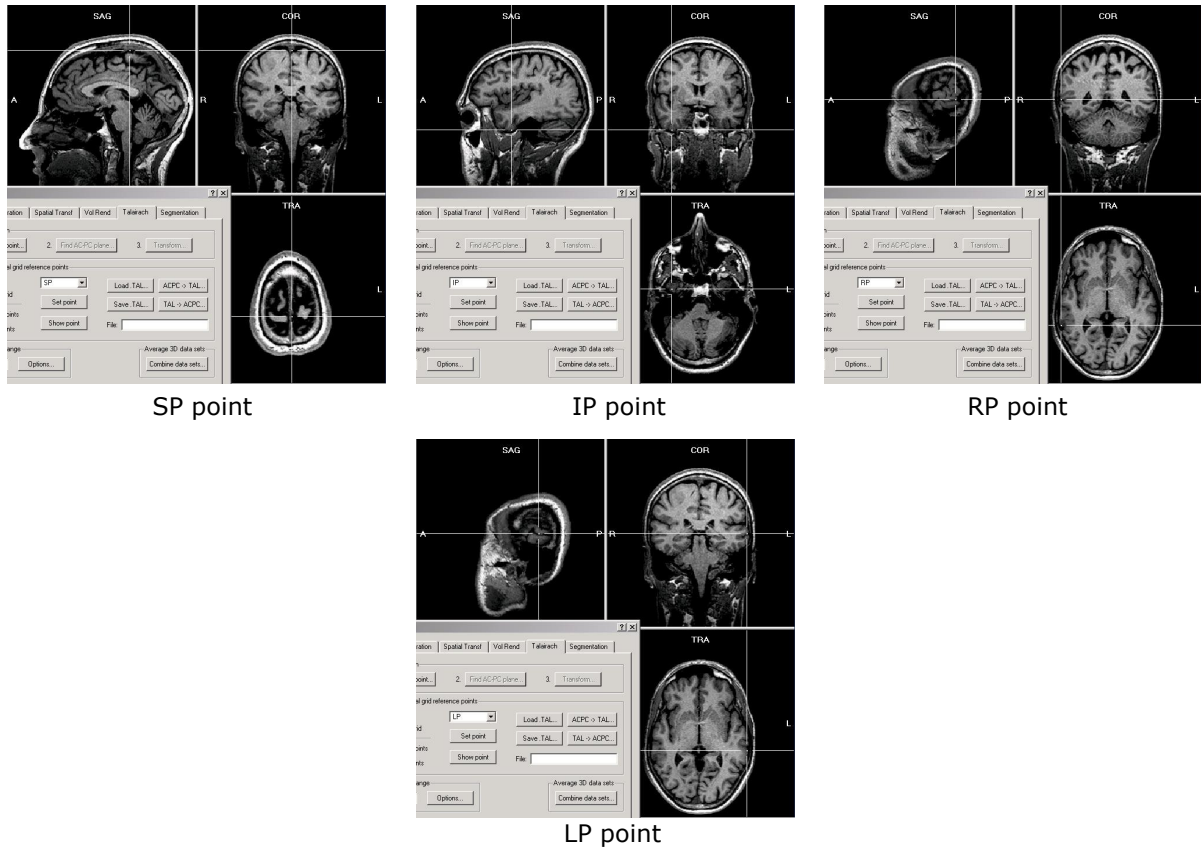
PC point



AP point



PP point



IV. 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) → klik op GO.

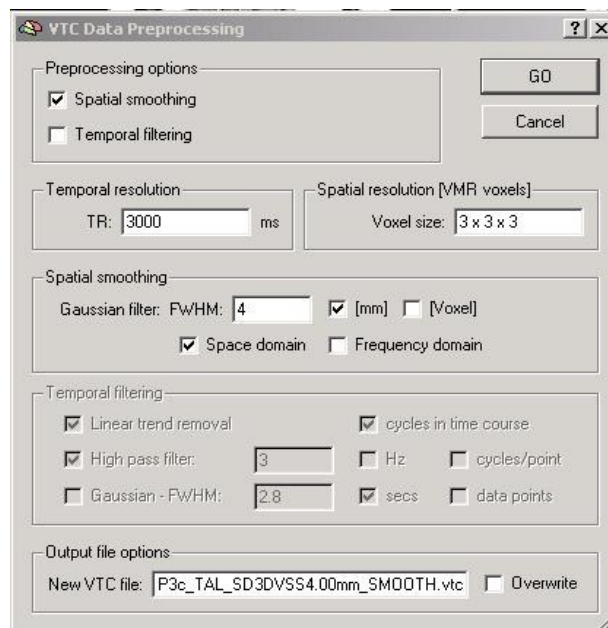


3. Sluit Subject_3DT1MPR_CLEAN en open Subject_3DT1MPT_CLEAN_TAL → **Analysis: 'Link 3D Time Course (VTC) file'** → Browse & open het juiste bestand → klik op OK.
 4. **Analysis: 'General Linear Model Single study'** → Load: ObjectsDesignMatrix → Opties: correct serial correlation (mag eventueel weggelaten worden) → klik op OK → klik op 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 → klik op OK.
- Geactiveerde functionele gebieden zijn zichtbaar.

Bijlage 4: Handleiding extra opties Brainvoyager QX

I. Spatial smoothing

1. Open Subject_3DT1MPR_CLEAN_TAL.
2. **Analysis: link 3D time course (vtc) file:** selecteer het vtc bestand waar de spatial smoothing dient op uitgevoerd te worden.
3. **Analysis: VTC data preprocessing:** zorg dat de volgende parameters zijn aangeduid en klik op Go:

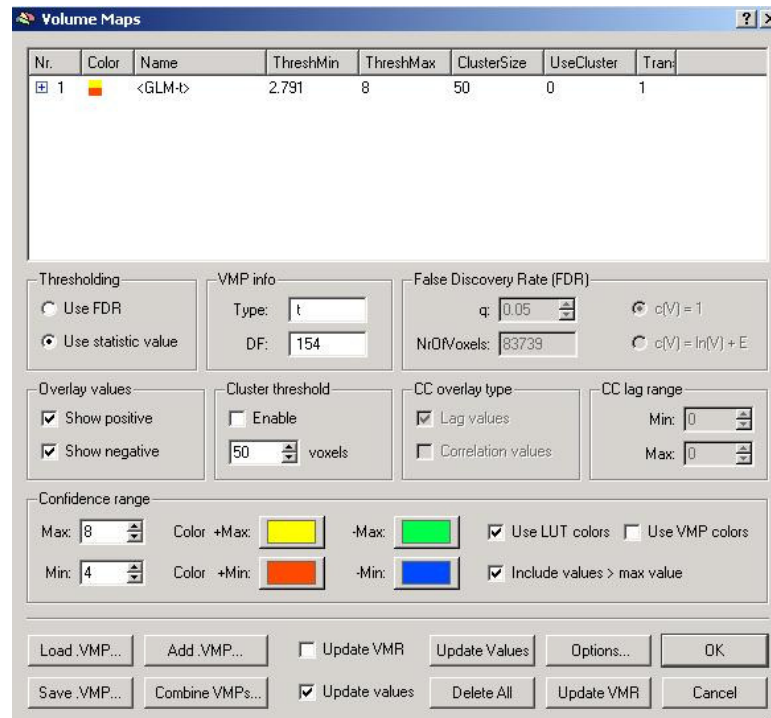


OPMERKING: De naam van het nieuwe VTC bestand wordt automatisch gevormd, er kan eventueel nog SMOOTH achter gezet worden zodat de volgende naam verkregen wordt: Subject_Object_SCSAI2_3DMCTS_LTR_THP3c_TAL_SD3DVSS4.00mm_SMOOTH.vtc

I. Multi-Study design

1. Open Subject_3DT1MPR_CLEAN_TAL.
2. **Analysis: General Linear Model:** Multi Study design:
 - a. Klik op 'Add to list' en selecteer het eerste vtc bestand van de eerste run (deze zonder of met toepassing van spatial smoothing, afhankelijk van het multi-study design dat er gevormd dient te worden).
 - b. Selecteer de DesignMatrix in het nieuwe verkregen venster.
 - c. Voeg op de manier beschreven in stap II.2.a. en II.2.b. de vtc bestanden toe van alle runs die dienen opgenomen te worden in het multi-study design.
 - d. Duidt de opties '%-transform' en 'Seperate study predictors' aan.
 - e. Klik op 'Save MDM', gebruik een nuttige naam: vb: Subject_Objects_MSD(_SMOOTH):
 - f. Klik op 'Go' en wacht.
3. **Analysis: overlay general linear model:**
 - a. Duidt het contrast aan van de activatie die men wenst te onderzoeken.

- b. Indien er een overlap onderzocht wordt, duidt dan de optie 'conjunction analysis' aan en klik op 'Add contrast'. Duidt weer het contrast aan dat men wenst te onderzoeken.
 - c. Save GLM: geef een nuttige naam: vb: CV_MSD_VM1+_SMOOTH.glm.
 - d. Kijk het aangeduide contrast na.
 - e. Klik op 'OK'.
4. **Analysis: overlay maps:**
- a. Duidt de volgende parameters aan en klik 'OK':



Stel het betrouwheidsinterval in zoals gewenst, meestal MAX: 8 en MIN: 4/3.

II. Volume-of-interest analyse

1. Na het openen van de map waarvan men de activatie wenst te onderzoeken, met behulp van de Multi-Study design functie, ga naar **Options: 'create Volumes-of-interest from map'**.
2. Klik in het volgende, automatisch geopende venster op 'No'.
3. Selecteer alle clusters en klik 'a OR b', geef de nieuw gecreëerde VOI een nuttige naam: vb: Subject_all_motor_object(_SMOOTH)_tem250.
 - a. men kan maximum 250 clusters per keer selecteren dus doe dit tot alle clusters geselecteerd zijn en selecteer vervolgens de nieuw gecreëerde VOI's onderaan de lijst en klik opnieuw 'a OR b', geef een nuttige naam: vb: Subject_all_motor_object(_SMOOTH).
4. Klik op 'Save': geef een nuttige naam: vb: subject_all_motor_object(_SMOOTH). Deze gecreëerde Volume-of-interest analyse kan op elk moment terug opgeladen worden in de 'region-interest-analysis' functie.
5. Selecteer nu de nieuw gecreëerde VOI die alle clusters bevat en klik op 'options', selecteer vervolgens de 'VOI functions'-tab, klik op 'VOI details' en wacht.
6. Er verschijnt nu een tabel met de opgevraagde details, klik op 'Save' en geef een nuttige naam: vb: Subject_voidetails_all_motor_object.

III. Event related averaging

1. **Analysis: event related averaging:**

- a. Selecteer het gewenste vtc bestand: deze van de run waarvan men het percentage signaalverandering wilt berekenen.
 - b. Duidt visual, motor, beide of verbgeneration aan, afhankelijk van welke activatie men wenst te onderzoeken.
 - c. Duidt bij 'Resolutions of data points' de optie 'seconds' aan.
 - d. Duidt bij 'Number of data points before and after onset of event' bij 'pre' 0 aan en bij 'post' 31. Zie getting started guide (p. 34) voor meer details rond het instellen van deze optie.
 - e. Selecteer 'epoch-based' en 'average from 0 to 0'.
 - f. Klik op 'create AVG': geef een nuttige naam: vb: Subject_ERA_object_SEC(_SMOOTH).
2. Ga nu terug naar de gecreëerde Volume-of-interest analyse:
- a. Klik aan de rechter kant van het venster op het vtc bestand, klik vervolgens op 'show time course' en wacht.
 - b. Klik willekeurig ergens in het verkregen venster.
 - c. Klik in het verkregen venster op 'Browse' onder de 'Event-related averaging' functie en selecteer het net gecreëerde avg-bestand.
 - d. Klik willekeurig ergens in het nieuw verkregen venster en vervolgens op 'data tabel'.
 - e. De tabel die vervolgens verschijnt bevat de gewenste informatie: klik op 'Save' en geef een nuttige naam: vb: Subject_datatabel_ERA_VM1_SEC(_SMOOTH).

IV. Visualiseren van een overlappend gebied

1. Zorg dat beide mappen waarvan men de overlap wil visualiseren apart uitgerekend zijn.
2. Open de uitgerekende map van de eerste run.
3. Ga naar **Analysis: Overlay Maps**.
4. Selecteer bovenaan in het venster de huidige map en klik op 'Options'.
5. Geef de map een nuttige naam: vb: <GLM_Subject_object>.
6. Klik op 'Ok'.
7. Klik op 'Save VMP' en geef opnieuw dezelfde naam als in stap V.5.
8. Open nu de uitgerekende map van de tweede run.
9. Herhaal stap V.2. tot en met V.7.
10. Klik op 'Add VMP' en voeg de VMP van de uitgerekende map van de eerste run toe.
11. Selecteer bovenaan de map van de tweede run en schakel de optie 'Use LUT colors' uit.
12. Klik op 'Ok'. De map van de tweede run wordt nu overlappend weergegeven met deze van de eerste run maar met donkerdere kleuren.

OPMERKING: statistische bewerkingen zijn niet mogelijk in deze visualisatie, zorg dus op voorhand dat de p-waarde van de beide mappen gelijk staan. Dit kan gedaan worden door in de optie 'Overlay Maps' 'use statistic value' aan te duiden en vervolgens zelf het betrouwbaarheidsinterval in te stellen.

V. Functionele gebieden in 3D hoofd aanbrengen

Normale methode

1. Start met de vmr waar de functionele gebieden in 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**.
 - a. Klik op 'create SMP'.
 - b. Klik op 'save SMP'.

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

VI. Functioneel gebied(en) in ruimte inbrengen

1. Ga op een functioneel gebied staan → rechtermuisknop → klik op show ROI time course → klik op 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,...).

VII. 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,...).

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, de gevraagde informatie in te vullen (en de overeenkomst te ondertekenen en af te geven).

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

Functionele MR-beeldvorming van de hersenen - klinische toepassing bij hersentumoren - reproduceerbaarheid van motorcortex activatie

Richting: **Master in de biomedische wetenschappen**

Jaar: **2007**

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

Niet tegenstaand deze toekenning van het auteursrecht aan de Universiteit Hasselt behoud ik als auteur het recht om de eindverhandeling, - in zijn geheel of gedeeltelijk -, vrij te reproduceren, (her)publiceren of distribueren zonder de toelating te moeten verkrijgen van de Universiteit Hasselt.

Ik bevestig dat de eindverhandeling mijn origineel werk is, en dat ik het recht heb om de rechten te verlenen die in deze overeenkomst worden beschreven. Ik verklaar tevens dat de eindverhandeling, naar mijn weten, het auteursrecht van anderen niet overtreedt.

Ik verklaar tevens dat ik voor het materiaal in de eindverhandeling dat beschermd wordt door het auteursrecht, de nodige toelatingen heb verkregen zodat ik 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 mij als auteur(s) van de eindverhandeling identificeren en zal geen wijzigingen aanbrengen aan de eindverhandeling, uitgezonderd deze toegelaten door deze overeenkomst.

Ik ga akkoord,

Mieke Martens

Datum: **19.06.2007**