
Verbetering van analysetechnieken van gecombineerde EMG-fMRI techniek

voor bepalen van doelstructuur voor diepe hersenelektroden bij
essentiële tremor

Technische Geneeskunde | Multi Disciplinaire Opdracht | 6 mei - 1 juli 2010

Studenten:

Nicole van Klink (s0179922)

David Meijer (s0126918)

Tom Konert (s0152153)

Eric Schat (s0127116)

Begeleiders:

Dr. Ir. L. Bour

Dr. A.F. van Rootselaar

Dr. Ir. T. Heida

Drs. M.F. Contarino

S. Sharifi

An abstract graphic in the bottom right corner consisting of overlapping, curved, translucent bands in shades of yellow, green, blue, and pink, creating a sense of depth and movement.

Voorwoord

‘Ik kon ineens niet meer mijn soep eten, omdat ik onwils zat te trillen. Later kreeg ik ook problemen met schrijven, drinken, make-up aanbrengen, op school doordat ik gepest werd et cetera. Eerst dacht ik dat de bevingen door de zenuwen kwamen, maar later bleek dat ik in het bezit was van het buitenaardse wezentje ET’, aldus een patiënt met essentiële tremor. Mensen met essentiële tremor hebben veel last van hun symptomen in het dagelijks leven. Nu zijn er al verschillende behandelingen die het voornaamste deel van de klachten verhelpen, maar de oorzaak van essentiële tremor is nog steeds onduidelijk. Daarom is er dringend behoefte aan meer onderzoek.

Na drie jaar (en voor sommigen zelfs langer) hard gestudeerd te hebben was het dan eindelijk tijd om al het geleerde te toetsen in de praktijk in de vorm van een Multi Disciplinaire Opdracht (MDO). De opdracht kwam vanuit het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam. Wij hebben hier lang naar uitgekeken en zijn met veel motivatie begonnen aan dit onderzoek op 6 mei 2010.

In dit verslag staat ons onderzoek beschreven dat gaat over een combinatietechniek die het mogelijk maakt de oorzaak van de essentiële tremor beter vast te stellen, waardoor een betere behandeling mogelijk is. Naast dit onderzoek hebben we ook een aantal dagdelen in de praktijk meegelopen, bij een poliklinisch spreekuur, bij een screening en bij een Deep Brain Stimulation operatie.

Met het MDO zijn wij acht weken druk bezig geweest waarbij vele lange reizen werden gemaakt naar Amsterdam. We zijn niet alleen bezig geweest met de technische kant van het onderzoek, maar we hebben ook meegekeken in de praktijk, wat als zeer interessant werd ervaren. Uiteindelijk heeft dit in zijn geheel geleid tot het verslag dat u nu voor u heeft. Wij wensen u veel leesplezier!

Enschede, 21 juni 2010

Nicole van Klink
David Meijer
Tom Konert
Eric Schat

Samenvatting

Doel: In het AMC te Amsterdam wordt een onderzoek uitgevoerd naar het vermogen van de EMG-fMRI techniek om hersengebieden te identificeren die gerelateerd zijn aan tremor. Er wordt gekeken in hoeverre deze techniek bruikbaar is bij de bepaling van het stereotactische gebied. Zo kan de meest optimale locatie voor thalamotomie of Deep Brain Stimulation worden bepaald, waarmee de tremor onderdrukt kan worden. Het doel van dit onderzoek is om binnen het overkoepelend onderzoek de laatste bewegingsartefacten uit de EMG data te verwijderen en het optimale model te vinden wat leidt tot een zo goed mogelijk te interpreteren resultaat.

Methode: Het overkoepelend onderzoek is een kleine prospectieve cohortstudie. De ruwe EMG-data is al voorbewerkt in MatLab, ook de fMRI data is al voorhanden. In dit onderzoek zijn zes patiënten met essentiële tremor geïnccludeerd. De bewerkte EMG-data wordt in MatLab (EEGLab) door semi-automatische filter correctiemethode ontdaan van de aanwezige bewegingsartefacten, die worden veroorzaakt door het magnetisch veld. Deze methode wordt geïmplementeerd in een nieuw ontwikkelde Graphical User Interface (GUI). Vervolgens worden modellen met dit verbeterde signaal verwerkt in Statistical Parametric Mapping (SPM) voor fMRI analyse. Er is gekeken naar vier modellen met verschillende regressoren bij twee verschillende protocollen (Tremor 1 en Tremor 2) per patiënt. Er zijn twee verschillende contrasten gebruikt.

Resultaten: Er is een semi-geautomatiseerde methode ontwikkeld om de bewegingsartefacten uit het voorbewerkte EMG-signaal te halen. De ontwikkelde GUI is succesvol geïmplementeerd in EEGLab en zorgt voor een efficiëntere artefactcorrectie. De methode laat minder artefacten in het EMG-signaal zien en er wordt meer data behouden dan de reeds bestaande methode. Deze verbetering zorgt voor een verbeterd blockdesign, wat gebruikt wordt in de modellen. Om de fMRI resultaten van de verschillende modellen te vergelijken is een puntensysteem ontwikkeld. Deze houdt rekening met het aantal metingen dat per model is verricht. Model 4, waarbij de condities links strekken, rechts strekken, beide strekken en rust zijn opgenomen, laat de beste resultaten zien.

Conclusie: Na onderzoek blijkt het vooralsnog niet mogelijk om de bewegingsartefacten volledig geautomatiseerd (met een filter) te verwijderen. Als resultaat is nu een goed werkende semi-automatische GUI ontwikkeld die geïmplementeerd is in EEGLab. Op deze manier wordt het blockdesign nauwkeuriger bepaald. Model 4 komt uiteindelijk als beste uit dit onderzoek naar voren, maar hierbij moet rekening gehouden worden met de kantlijnen die geplaatst worden in de discussie. Er zal nader onderzoek moeten worden gedaan naar het beste model.

Betekenis: In de toekomst zal de nieuwe GUI gebruikt kunnen worden binnen het overkoepelend onderzoek, dit is een stap dichterbij een signaal dat vrij is van artefacten. Ook is deze filtermethode eventueel geschikt voor het verwijderen van artefacten in andere medische signalen. In de toekomst is het ontwikkelde puntensysteem eventueel geschikt om de verschillende modellen met elkaar te kunnen vergelijken.

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenvatting.....	3
Inhoudsopgave	4
HOOFDSTUK 0: INTRODUCTIE	6
0.1 Leeswijzer	6
0.2 Inleiding	7
0.3 Doelen	8
0.3.1 Wetenschappelijk belang	8
0.3.2 Maatschappelijk belang.....	8
0.3.3 Klinisch belang.....	8
HOOFDSTUK 1: ACHTERGRONDINFORMATIE	9
1.1 Essentiële tremor	9
1.1.1 Prevalentie.....	9
1.1.2 Oorzaak.....	9
1.1.3 Symptomen	9
1.1.4 Diagnose	9
1.1.5 Behandeling.....	10
1.2 Electromyografie	11
1.3 Functionele MRI	13
1.4 EMG – fMRI	14
1.5 Onderzoek AMC.....	16
1.5.1 Doelen	16
1.5.2 Onderzoekspopulatie	16
1.5.3 Methode	17
1.5.4 Dataverzameling.....	17
HOOFDSTUK 2: PROBLEEMSTELLING	21
2.1 Probleemstelling.....	21
2.2 Hoofd- en deelvragen.....	22
2.3 Hypothesen	22
HOOFDSTUK 3: ARTEFACTEN	23
3.1 Methode.....	23
3.2 Resultaat.....	28
3.3 Discussie	29
3.4 Conclusie	30
3.5 Aanbevelingen.....	30
HOOFDSTUK 4: MODELLEN	32

4.1	Methode	32
4.2	Resultaat.....	37
4.3	Discussie	38
4.4	Conclusie	41
4.5	Aanbevelingen.....	41
HOOFDSTUK 5: DISCUSSIE, CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN		43
5.1	Discussie	43
5.2	Conclusie	43
5.3	Aanbevelingen.....	44
HOOFDSTUK 6: PATIËNTENTRAJECT.....		45
6.1	Screening	45
6.2	Thalamotomie en Deep Brain Stimulation	46
6.3	Deep Brain Stimulation operatie.....	46
6.4	Polikliniek	48
HOOFDSTUK 7: AFSLUITING		50
7.1	Nawoord	50
7.2	Lijst van afkortingen	51
7.3	Referenties	52
BIJLAGEN		

HOOFDSTUK 0: INTRODUCTIE

0.1 Leeswijzer

Het verslag van het onderzoek dat u voor u heeft liggen is opgedeeld in negen hoofdstukken. U bevindt zich nu in hoofdstuk 0, waarin de leeswijzer, de inleiding en de algemene doelen zijn opgenomen. Hierin kunt u een algemene indruk van het onderzoek krijgen.

In hoofdstuk 1 wordt de achtergrondinformatie aangereikt die binnen bereik moet zijn om het verslag te kunnen lezen. Het ziektebeeld essentiële tremor wordt besproken tezamen met haar behandeling, specifiek de Deep Brain Stimulation. De technieken EMG en fMRI worden kort uitgelegd en speciale aandacht gaat uit naar de combinatie hiervan, zoals deze gebruikt is in het onderzoek. Wellicht de meest belangrijke achtergrondinformatie om het onderzoek te begrijpen is de informatie over het overkoepelend AMC onderzoek, waar dit onderzoek deel van is.

Het tweede hoofdstuk beschrijft dit onderzoek. De probleemstelling wordt opgezet en de hoofdvraag en deelvragen met bijbehorende hypothesen worden geformuleerd. De wetenschappelijke, klinische en maatschappelijke belangen vallen onder de noemer doelen.

Hoofdstuk 3 en 4 behandelen de eerste en tweede deelvraag: het verwijderen van de piek artefacten en respectievelijk het testen van verschillende modellen van regressoren bij de analyse van de fMRI. De methodes, resultaten, discussies, conclusies en aanbevelingen van beide deelonderzoeken komen in deze volgorde aan bod.

Het volgende hoofdstuk geeft een terugblik op de hoofdvraag. Voordat een duidelijke conclusie geformuleerd kan worden, zullen discussiepunten die niet specifiek zijn opgenomen bij de behandeling van de deelvragen worden behandeld. Na de conclusie van dit onderzoek worden nog een aantal aanbevelingen gedaan voor vervolg studies.

In hoofdstuk 6 staat niet het onderzoek, maar de patiënt centraal. Naast het onderzoek is tijdens de MDO periode meegekeken met drie delen uit een typisch traject van een patiënt met essentiële tremor. Informatie hierover staat kort beschreven in dit hoofdstuk.

Het laatste hoofdstuk bevat het nawoord, een afkortingenlijst en de gebruikte referenties.

Tot slot bevat het verslag een vijftal bijlagen, waarin aanvullende informatie kan worden gevonden waarnaar eerder in het verslag is gerefereerd: de in- en exclusiecriteria bij het AMC onderzoek, de keuzes van gebruikte spieren voor het opstellen van de modellen, het MatLabscript waarmee het piek artefact weggefilterd wordt, een aangepaste versie van de EEGLab EMG_fMRI Manual voor verder gebruik in het AMC onderzoek en de resultaten van de analyse van de modellen bij de tweede deelvraag.

0.2 Inleiding

Sinds 2007 wordt er in het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam op de afdeling Klinische Neurofysiologie onderzoek gedaan naar patiënten met essentiële tremor (ET). Bij deze ziekte heeft men last van onwillekeurige ritmische bewegingen (tremor). Tremor kan optreden in verschillende lichaamsdelen, bijvoorbeeld de armen, handen, vingers, benen, voeten of het gezicht. Ook bij de ziekte van Parkinson treedt tremor op. Het verschil met ET ligt bij het moment van optreden van de tremor: bij de ziekte van Parkinson heeft men vooral last van tremor in rust, maar bij patiënten met essentiële tremor heeft men vooral bij inspanning last van tremor.

De symptomen bij essentiële tremor vormen een belemmering in het dagelijks leven. Om de klachten (de tremor) van de patiënten te verminderen kan er, wanneer medicatie niet voldoende meer werkt, worden gedacht aan een operatie. Er zijn twee vormen van operatie mogelijk waarbij een deel van de thalamus wordt beïnvloed:

- Ablatie van een deel van de thalamus (thalamotomie). Hierbij wordt opzettelijk schade aangebracht door met een elektrode stukjes weefsel kapot te branden;
- Deep Brain Stimulation (DBS). Hierbij wordt een soort pacemaker met elektroden geïmplantéerd die een deel van de thalamus continu stimuleert. Deze operatie is in principe reversibel en de pacemaker is na plaatsing bij te stellen.

Het probleem bij deze behandelingen is dat nog onbekend is welk deel van de thalamus bijdraagt aan het ontstaan van de tremor. Daarom wordt met een gecombineerde fMRI-EMG techniek onderzocht of men tremor bij patiënten met essentiële tremor kan relateren aan bepaalde activiteiten in de hersenen.

De analyse van de EMG data levert meerdere problemen op. Deze problemen uiteten zich in artefacten in het signaal die optreden wanneer men EMG gaat meten in het magnetische veld van de MRI scanner. De artefacten moeten eerst uit het signaal verwijderd worden, alvorens men verder kan werken met de verkregen data. De analyse van de fMRI-data op zich is ook een ingewikkeld proces waarbij keuzes gemaakt moeten worden over de te onderzoeken modellen, die elk bestaan uit verschillende variabelen. Het is nog onbekend welk model het beste kan worden gebruikt bij de analyse van de fMRI-resultaten bij patiënten met essentiële tremor.

In dit onderzoek, dat onderdeel is van het lopend onderzoek, is daarom tot de volgende onderzoeksvraag gekomen:

Welke regressoren kunnen het best gebruikt worden bij de analyse van het gecombineerde EMG-fMRI onderzoek bij patiënten met essentiële tremor bij bepaling van de doelstructuur voor behandeling met thalamotomie of Deep Brain Stimulation?

0.3 Doelen

0.3.1 Wetenschappelijk belang

Op dit moment is het nog niet bekend welk gedeelte in de thalamus verantwoordelijk is voor de tremor bij essentiële tremor en Parkinson patiënten. Als de hoofdvraag beantwoord kan worden, zal meer kennis over de functie van de thalamus gebruikt kunnen worden in wetenschappelijke onderzoeken, met name onderzoek naar de oorzaak en de origine van de tremor.

0.3.2 Maatschappelijk belang

De oplossing op de hoofdvraag zal leiden tot een efficiëntere manier van de fMRI-EMG data-interpretatie. Op deze manier kan deze techniek effectiever worden gebruikt. De sensitiviteit van de stereotactische ingrepen wordt verhoogd, doordat het verantwoordelijke gebied in de thalamus beter vooraf is vastgesteld. Dit leidt tot een meer accurate toepassing van DBS bij toekomstige patiënten en een afname van tremor bij de patiënten. Omdat minder patiënten door de tremor aangedaan zijn zal het de maatschappij minder kosten (minder arbeidsongeschikten en patiënten hebben minder hulpmiddelen nodig).

0.3.3 Klinisch belang

Voor de klinisch fysicus en de neuroloog wordt de interpretatie van de fMRI-EMG data eenvoudiger na filtering van de artefacten uit het EMG. Het wordt voor hen makkelijker zich te focussen op de relevante medische data. Als bekend wordt welke structuur in de basale ganglia, thalamus of cerebellum het beste gebruikt kan worden voor DBS zal dit de doelstructuur worden voor de neurochirurg. De operatie zal met meer succes kunnen worden uitgevoerd: betere symptoom bestrijding, minder bijwerkingen. Daarnaast zal door de juiste combinatie van regressoren te gebruiken de mate van effectiviteit van de DBS behandeling beter te meten zijn.

HOOFDSTUK 1: ACHTERGRONDINFORMATIE

1.1 Essentiële tremor

Essentiële tremor is een neurologische aandoening waarbij sprake is van ritmische beven van handen, hoofd en/of stem en (veel minder frequent) van benen of romp. ‘Essentieel’ wil zeggen dat de oorzaak onbekend is, de tremor is dus niet ontstaan door een bekende ziekte of als bijwerking van een medicijn.¹ De tremor wordt heftiger tijdens het aanspannen van de spieren. Als de spieren ontspannen zijn is de tremor minder aanwezig of soms helemaal afwezig. De tremor kan asymmetrisch voorkomen.

1.1.1 Prevalentie

Essentiële tremor komt veel voor: ongeveer vijf procent van de mensen boven de veertig jaar hebben er last van. Meestal beginnen de eerste klachten rond 45-jarige leeftijd. De ziekte is niet sex- of ras afhankelijk. De ziekte is wel overerfbaar. Het is een multifactoriele aandoening (er zijn meerdere genen en mogelijke omgevingsfactoren bij betrokken), die autosomaal dominant overerft.¹

1.1.2 Oorzaak

Op dit moment is er nog geen eenduidige oorzaak aan te wijzen voor het ontstaan van een essentiële tremor. Uit onderzoek blijkt dat een centrale oscillator in de hersenen hierbij betrokken is. Het cerebellum met zijn controlerende functie, zou hierbij een rol spelen. Ook de thalamus en de hersenstam zijn actief betrokken bij een essentiële tremor.^{2 3} Een verstoring bij de doorgave van neurotransmitters (onder andere dopamine) en beschadiging binnen de basale ganglia zorgen voor een oncontroleerbare tremor.¹

De genen die verondersteld worden betrokken te zijn bij de verstoringen in de neurotransmitters zijn een dopamine receptor (DRD3) en HS1BP3. Deze laatste zorgt ervoor dat het eiwit hematopoietisch specifiek proteïne 1 bindt met proteïne 3. Deze eiwitten zouden een rol spelen bij de regulatie van chemische signalen in het cerebellum (die de bewegingen coördineert) en in gespecialiseerde zenuwcellen (motorneuronen) in de hersenen en ruggenmerg (die voor controle van de spieren zorgen).⁴

1.1.3 Symptomen

De tremor wordt vaak voor het eerst zichtbaar als het handschrift slechter te lezen is. Fijne motorische bewegingen, vooral met de handen, worden moeilijker. Handen gaan ritmisch trillen en het hoofd maakt herhalende schudbewegingen (ja knikken of nee schudden). De stem kan gaan beven, net als de benen en romp, dit komt echter minder vaak voor. Essentiële tremor wordt vooral zichtbaar tijdens het aanspannen van spieren: in rust is de tremor minder, of zelfs helemaal afwezig. De lichamelijke klachten kunnen leiden tot onzekerheid, schaamte en sociale isolatie. Stress, angst en sociale interactie kunnen de tremor verergeren. Het beloop van de klachten is per patiënt erg verschillend.

1.1.4 Diagnose

De patiënt zal eerst met zijn klachten naar de huisarts treden. Hij wordt vervolgens doorverwezen naar de neuroloog die verscheidene tests afneemt. Bij deze tests wordt gekeken of er tremor aanwezig is en in welke mate. De patiënt wordt onder andere gevraagd cirkels te tekenen, een handtekening zetten, tussen twee lijnen te tekenen, een stukje te lopen en monotoon een letter uit

te spreken. Daarnaast wordt een anamnese afgenomen. Andere oorzaken en ziektes worden uitgesloten door middel van bloedtests en een CT-/MRI Scan.

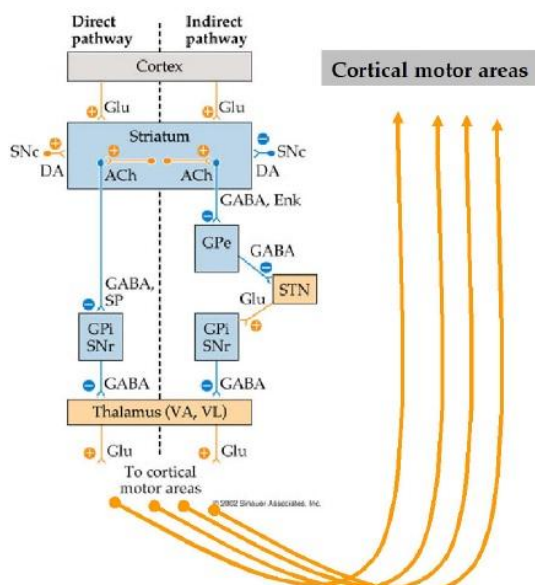
1.1.5 Behandeling

Als bij de patiënt essentiële tremor is vastgesteld zullen de klachten eerst door middel van medicatie worden bestreden. Hierin zijn twee soorten: (1) monotherapie; er wordt één soort medicijn gegeven, of als dit niet helpt (2) combinatietherapie; een combinatie van medicijnen wordt gegeven.⁵ Het geven van medicatie heeft als nadeel dat het veel bijwerkingen geeft en de werking ervan maar tijdelijk is. De volgende stap kan een botulinetoxine behandeling zijn. De patiënt krijgt hierbij een intramusculaire injectie, waarna de botuline A-toxine aan het presynaptische membraan bindt. Dit blokkeert het vrijkomen van acetylcholine en verhindert op deze manier de neuromusculaire prikkeloverdracht. Het gevolg is een lokale spierverslaving met reversibele atrofie. Een nadeel van deze behandeling is dat de patiënt na verloop van tijd weer terug moet komen voor een injectie.⁶ De laatste ingreep is het meest ingrijpend, namelijk de stereotactische neurochirurgische operaties. Hierin zijn twee methodes te onderscheiden: thalamotomie en Deep Brain Stimulation.

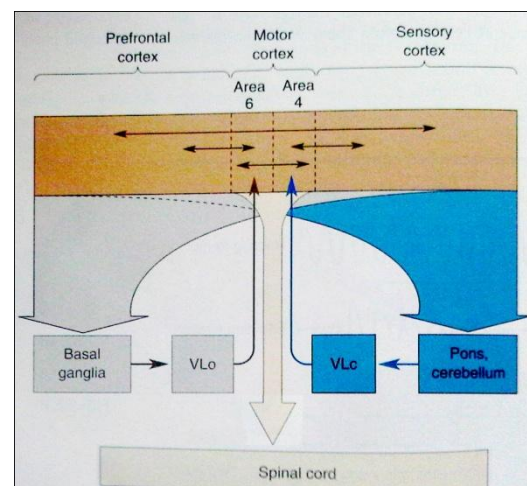
Fysiologie

Het controleren van bewegingen is een complex proces dat via vele paden in de hersenen loopt. De oorzaak van een tremor ligt vermoedelijk bij een defecte centrale oscillator. Hoewel het gehele proces nog niet precies bekend is, kan men wel zeggen dat het cerebellum en de basale ganglia hier in elk geval mee te maken hebben. Het cerebellum zorgt voor de terugkoppeling van geplande bewegingen en de gemaakte bewegingen. De basale ganglia zorgen voor fijn afgestelde, gecontroleerde bewegingen door samenspel van een direct en indirect pad. Zie figuur 1.1.⁷

Het regelsysteem van de basale ganglia en ook dat van het cerebellum hebben als laatste station de thalamus: de Nucleus Ventralis Lateralis pars Caudalis (VLc) danwel Oralis (VLo). De thalamus stuurt zo informatie over de lichaamshouding, coördinatie en spierspanning door naar de cortex. De cortex stuurt uiteindelijk via het ruggenmerg de spieren aan. Zie figuur 1.2.

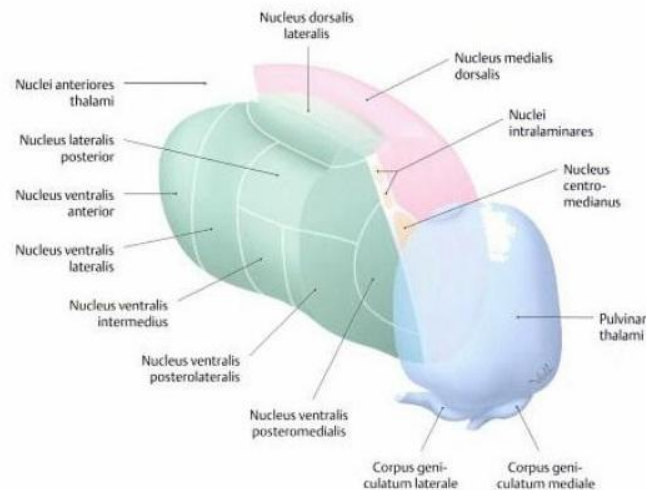


Figuur 1.1. De motorische zenuwbanen in de basale ganglia. Het samenspel van het directe en indirecte pad zorgt voor fijn afgestelde, gecontroleerde bewegingen



Figuur 1.2. Globaal overzicht van het regelmechanisme voor bewegingen in de hersenen. Beide controlerende routes via de basale ganglia en het cerebellum lopen via de thalamus (VLo en VLc) weer terug naar de cortex.

Hoewel thalamotomie en DBS twee verschillende operaties zijn, is bij beide het achterliggende idee om het tremorveroorzakende signaal in de thalamus te stoppen. Bij thalamotomie doet de chirurg dit door tijdelijk een elektrode in de thalamus te brengen en deze te verhitten tot 80 graden Celsius gedurende 60 seconden. Hierdoor brengt hij een laesie aan en wordt het signaal niet meer doorgegeven. Bij Deep Brain Stimulation brengt de chirurg een permanente elektrode aan in de thalamus die is gekoppeld aan een stimulator. Deze elektrode geeft elektrische signalen met een hoge frequentie ($>130\text{Hz}$). Hierdoor worden de 'normale' signalen verstoord en heeft het een sterk modulerend effect.



Figuur 1.3 Verschillende gebieden in de thalamus. In deze gebieden liggen soms weer meerdere kernen.

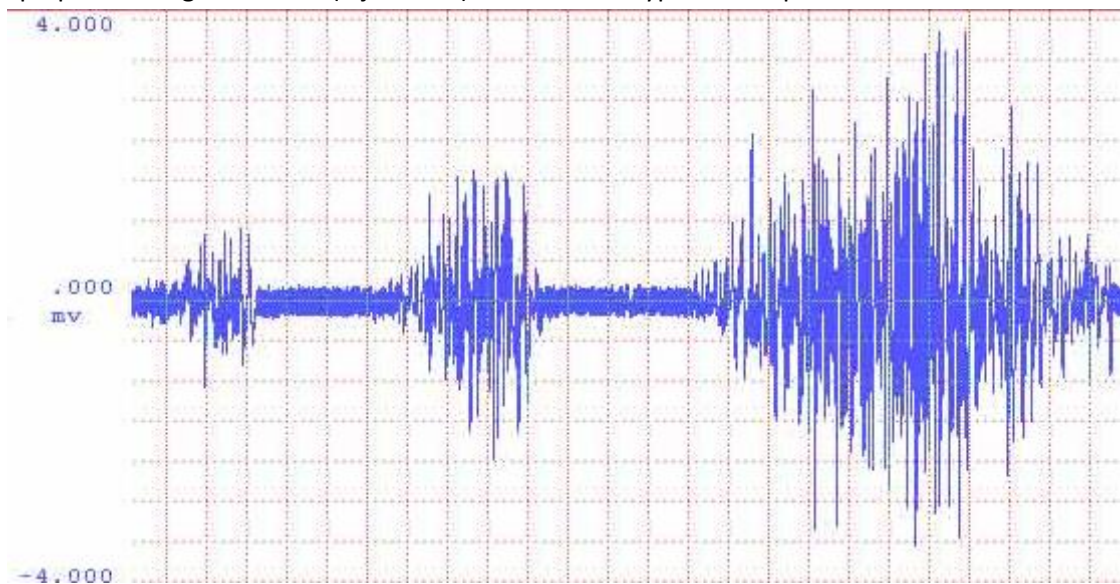
De exacte doelstructuur in de thalamus voor DBS of thalamotomie blijft onderwerp van discussie. Er wordt veel onderzoek gedaan (zowel empirisch als meer theoretisch) om deze locaties met meer zekerheid vast te stellen. Populaire onderzoekskernen in het ventrale laterale gebied zijn Vim (nucleus ventralis intermedius) en Vop/Voa (nucleus ventro-oralis posterior/anterior). Zie figuur 1.3⁸. In andere onderzoeken wordt ook wel gericht op geheel andere locaties zoals de nucleus subthalamicus of globus pallidus. DBS wordt behalve bij essentiële tremor ook als behandeling gebruikt bij de ziekte van Parkinson, dystonie, Gilles de la Tourette, depressie, epilepsie en andere ziektebeelden.

1.2 Electromyografie

Elektromyografie (EMG) is een techniek gericht op de analyse van myoelektrische signalen. Myoelektrische signalen zijn signalen gevormd door fysiologische veranderingen in de staat van spiervezelmembranen⁹. Door middel van EMG is het dus mogelijk om te zien wanneer een spier zich aanspannt en wanneer deze in rust is.

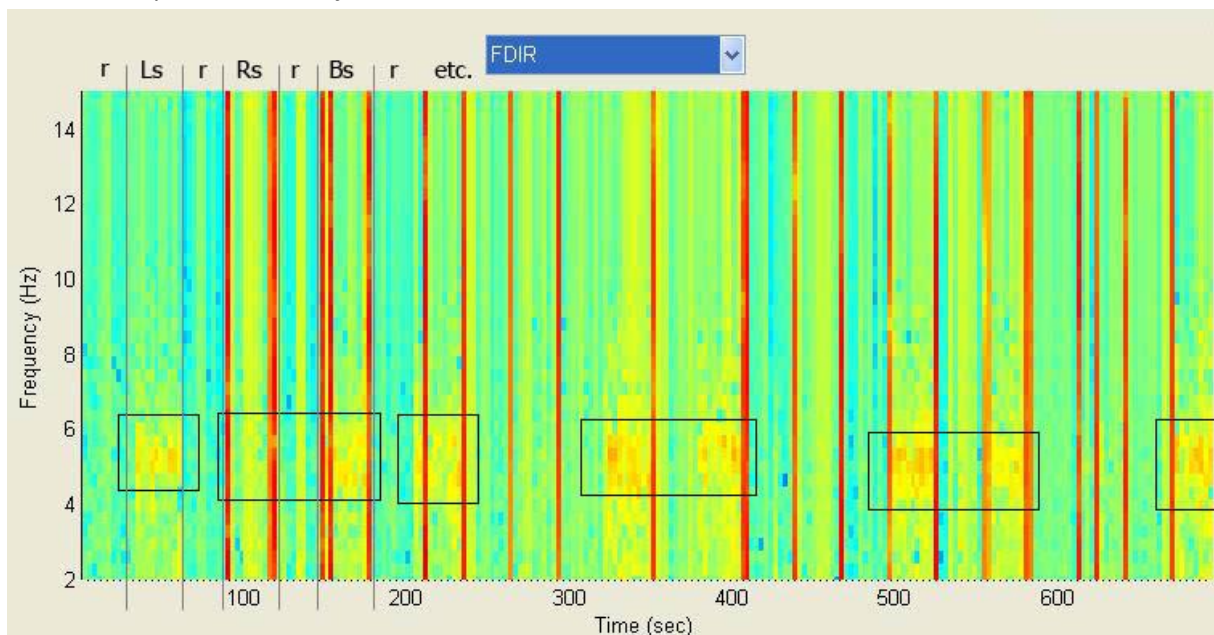
De signaaloverdracht tussen het brein en de spieren is zeer complex. Wanneer een motorische zenuw wordt geëxciteerd, zal dit een verandering teweeg brengen in het rust membraan potentiaal van het spiervezelmembraan⁹. Deze verandering in membraanpotentiaal wordt ook wel de actiepotentiaal genoemd. Deze actiepotentiaal plant zichzelf voort over het membraan van de spiervezel. Hierdoor ontstaat een reeks van veranderende membraanpotentialen. Door elektrodes op de huid te plakken, of naaldelektrodes in de spier te steken, kan het potentiaalverschil tussen twee verschillende elektrodes worden berekend. Dit is een maat voor de spiercontractie. Het signaal

wat ontstaat ziet eruit als in figuur 1.5. Bij de keuze voor het soort elektroden moet er rekening mee worden gehouden dat elektroden op de huid veel achtergrond ruis meenemen, terwijl een naald specifiek het potentiaalverschil over de motorunits meet.¹⁰ De grootte van het EMG signaal kan oplopen tot ongeveer 5mV (bij atleten) en heeft een typische frequentie tussen de 1 en 500Hz.⁹



Figuur 1.5. Een EMG signaal. De x-as is de tijd en de y-as de amplitude in millivolt. De proefpersoon heeft drie keer de spier aangespannen.

In dit onderzoek wordt het EMG opgenomen met een samplefrequentie van 1024Hz. Aan de hand van het EMG kan bepaald worden of er tremor aanwezig is. Tremor is op het EMG te zien als korte uitbarsting van activiteit met een typische frequentie tussen 3 en 7 Hz.¹¹ Dit is ook duidelijk te zien op een spectrogram, zie figuur 1.6. In een spectrogram wordt door middel van kleuring afgebeeld hoe vaak frequenties in de tijd voorkomen.



Figuur 1.6. Het spectrogram van een EMG signaal van een patiënt met tremor gemeten volgens protocol tremor1 van dit onderzoek. In de spier FDIR is duidelijk extra activiteit zichtbaar op de frequentie 5-6Hz (zie blokken). Dit is de tremor. Hoe roder de punten, hoe vaker de frequentie voorkomt. Ls = links strekken, Rs = rechts strekken, Bs = beide strekken, r = rust.

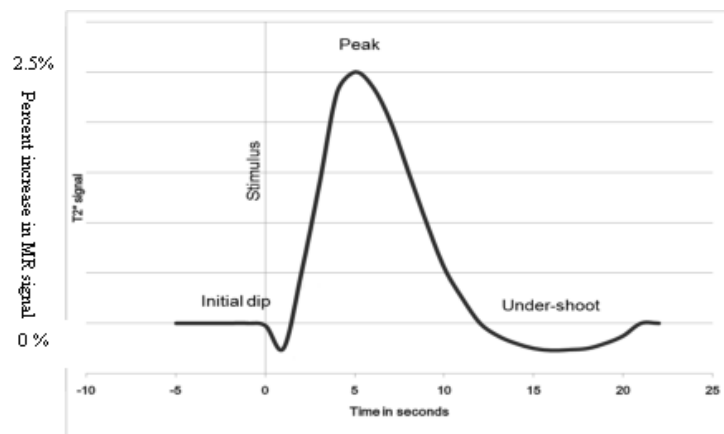
1.3 Functionele MRI

Functionele MRI (fMRI) is een speciale MRI-techniek die wordt gebruikt om hersengebieden die actief zijn, zichtbaar te maken. Als een hersengebied actief is treden er drie gebeurtenissen op:

1. het zuurstof metabolisme stijgt;
2. de bloedstroom neemt toe;
3. het bloedvolume stijgt.

Deze gebeurtenissen hebben invloed op de hoeveelheid oxyhemoglobine (hemoglobine gebonden met zuurstof) en deoxyhemoglobine (ongebonden hemoglobine) in het bloed in het actieve gebied. Vooral het verschil van deoxyhemoglobine is bij fMRI van belang. Als het zuurstofmetabolisme stijgt, zal het hemoglobine al zijn zuurstof afstaan en daarmee stijgt de hoeveelheid deoxyhemoglobine. Als de bloedstroom toeneemt zal de hoeveelheid deoxyhemoglobine weer afnemen, doordat de snelheid van de passerende hemoglobinemoleculen toeneemt. In een actief gebied zal het bloedvolume stijgen, wat resulteert in meer hemoglobine moleculen die hun zuurstof afstaan. Van deze drie gebeurtenissen heeft de toegenomen bloedstroom het meest effect op de hoeveelheid deoxyhemoglobine en de netto hoeveelheid neemt dan ook af.

Wat heeft deze netto afname voor een invloed op het fMRI signaal? De oorzaak zit in de magnetische eigenschap van hemoglobine. Deze zijn verschillend als zuurstof wel of niet gebonden is. Zo is oxyhemoglobine diamagnetisch (magnetisch niet actief) en deoxyhemoglobine paramagnetisch (met magnetisch actieve kern en/of elektronen)¹². Een diamagnetisch eigenschap heeft geen (of minimale) invloed op het lokale magnetische veld, terwijl een paramagnetische eigenschap een kleine invloed heeft op het lokale magnetische veld en daarmee de T2 relaxatietijd. De aangeslagen kernen zenden een signaal uit dat met de tijd zwakker wordt door het toenemende faseverschil tussen deze kernen. Deze tijd is afhankelijk van de inhomogeniteiten van het externe magnetische veld en van de inhomogeniteiten van de lokale magnetische velden in het weefsel. Als deze inhomogeniteiten zo klein mogelijk zijn, blijven de protonen langer in fase.¹³ In de actieve gebieden is de hoeveelheid deoxyhemoglobine lager dan in de gebieden waarin geen activatie is, dus hier is minder inhomogeniteit. Dit zorgt ervoor dat de T2 stijgt. Het verschil dat nu is verkregen wordt het BOLD-contrast genoemd. BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) maakt dus gebruik van de magnetische eigenschappen van bloedveranderingen afhankelijk van de oxygenatie om zo neuronale activiteiten weer te geven, zoals hierboven is beschreven.



Figuur 1.7 Hemodynamische responsfunctie.¹⁴

Hoe de hemodynamische veranderingen in het gebied plaatsvinden wordt beschreven door de BOLD Response. Deze bestaat uit drie fasen (figuur 1.7). Fase 1: ‘fast response’: 1-2 seconden na activatie stijgt het zuurstofmetabolisme. Fase 2: ‘main BOLD response’: de bloedstroom neemt toe, piek op ongeveer 5-8 s. Fase 3: ‘post stimulus undershoot’: het bloedvolume keert weer langzaam terug naar de baseline, dit duurt ongeveer 20 s.¹⁵

Bij functionele MRI wordt het T2 beeld gemaakt tijdens activatie afgetrokken van het T2 beeld gemaakt tijdens rust. Dit verschil wordt geïnterpreteerd als een maat voor de lokale activiteit. Om duidelijk te maken waar dit precies in de hersenen is, wordt dit verschil afgebeeld over een “gewone” MRI afbeelding, een T1 gewogen afbeelding.¹²

Vervolgens wordt in een statistisch programma (bijvoorbeeld Statistical Parametric Mapping) een statistische analyse uitgevoerd. Hierdoor wordt vastgesteld hoe de weergegeven activatie geïnterpreteerd moet worden.

Een essentieel onderdeel in SPM voor de analyse van de fMRI data is het General Linear Model. Hierin wordt multilineaire regressie toegepast, waarbij T-tests worden toegepast. Er wordt gebruikt gemaakt van onderstaande formule:

$$Y = \beta \cdot X + \varepsilon$$

Hierin is Y het BOLD-sigitaal van elk voxel opgeslagen als vector. Deze vector wordt geschat op basis van de design matrix X. X is de verklarende variabele, de *regressor*: een bepaalde conditie die invloed zal hebben op de hersenactiviteit. Dit kan informatie zijn over wanneer een activiteit juist wel of niet wordt uitgevoerd of door welke spier de beweging wordt uitgevoerd. Wanneer X uit meerdere kolommen bevat, is elke kolom een andere regressor en verandert de formule in:

$$Y = \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \dots + \beta_n \cdot X_n + \varepsilon$$

Er wordt verwacht dat elke regressor een andere uitkomst laat zien en dat de regressoren onafhankelijk van elkaar zijn. Wanneer de regressoren niet onafhankelijk zijn, kan namelijk niet geconcludeerd worden dat het effect (Y) wordt veroorzaakt door de variabele (X).

Hoe zwaar de verschillende regressoren meetellen tijdens de analyse wordt bepaald door de amplitude β . Deze wordt door SPM zo gekozen dat de errorvector ε zo klein mogelijk is. ε is niet taak gerelateerd en kan gezien worden als ruis.¹⁵

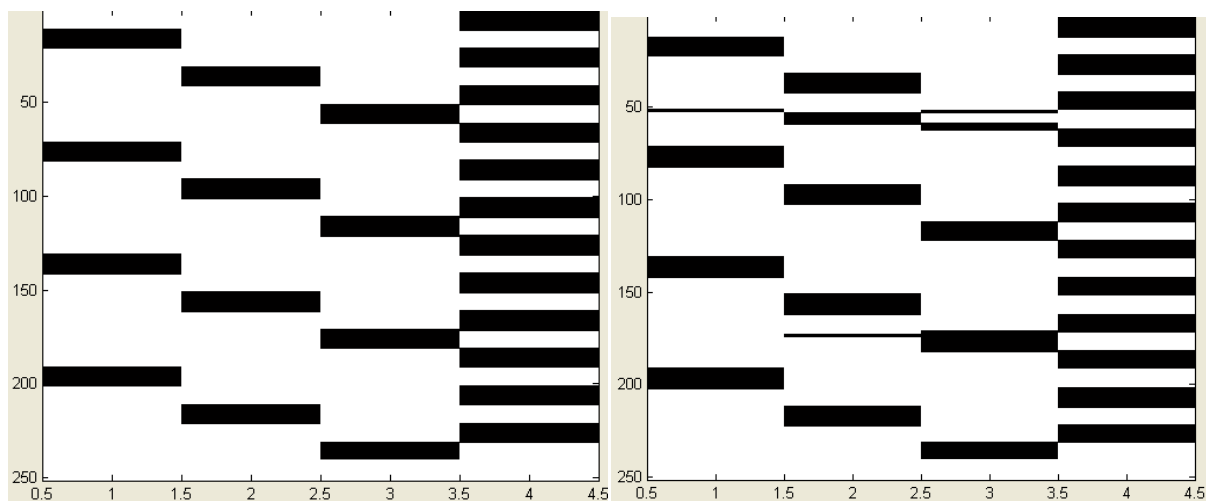
1.4 EMG – fMRI

Het combineren van fMRI met andere informatieve signalen is al sinds de opkomst van fMRI een interessegebied.^{16 17} Door de EMG en fMRI technieken te combineren, is het mogelijk om (onwillekeurige) bewegingen direct aan hersenactiviteit te relateren. Hierbij wordt de spieractiviteit gecorreleerd aan de BOLD respons.¹⁸ De informatie van het EMG kan als regressor meegenomen worden voor de fMRI. In 2006 hebben Richardson et al. aangetoond dat EMG als regressor gebruikt kan worden voor fMRI analyse bij patiënten met myoclonus. Het EMG correleert significant met de BOLD respons.¹⁹ In 2007 hebben van Rootselaar et al. vervolgens aangetoond dat EMG ook variaties correleren met hersengebieden die bekend zijn bij bewegingsregulering.²⁰

Het grootste probleem bij het gelijktijdig opnemen van EMG en fMRI data is het artefact op het EMG signaal veroorzaakt door het magnetisch veld. Doordat de draden van het EMG in een sterk magnetisch veld liggen, ontstaan er grote artefacten. Daarnaast bewegen tijdens de bewegingen van de patiënt, ook de draden mee in het veld, wat ook grote artefacten veroorzaakt. Pas na een uitgebreide artefactcorrectie is het signaal bruikbaar voor analyse.²¹ Er zijn verschillende onderzoeken geweest naar goede methoden voor EEG (elektroencefalografie) en EMG artefactcorrectie, onder andere door Allen et al. (2000)²², van Duinen et al. (2005)²³ en van der Meer et al. (2010).²⁴ Zo hebben Allen et al. een gemiddelde vorm van het artefact gemaakt en deze van het signaal afgetrokken, om het artefact te verwijderen. Van der Meer et al. hebben verscheidene filters gecombineerd, onder andere een hoogdoorlaatfilter met kantelfrequentie 30 Hz, bewerken van slice-markers en principal component analysis.

Bij fMRI wordt vaak gebruik gemaakt van *blockdesigns*. Dit is een model waarin wordt opgenomen wanneer welke conditie plaatsvindt. Het blockdesign horende bij het protocol wat wordt aangeboden aan de patiënt is te zien in figuur 1.8 (links). De kolommen zijn hier achtereenvolgend: links strekken, rechts strekken, beide strekken en rust. De y-as representeert de tijd. Een zwart blokje in een kolom wil dus zeggen dat de conditie op dat moment bezig was.

Door de EMG-fMRI techniek is het mogelijk om naar het event-related blockdesign te kijken, in plaats van het blockdesign zoals deze aan de patiënt is aangeboden. Het event-related blockdesign wordt gemaakt door te kijken wanneer de patiënt welke arm strekte (figuur 1.8 rechts). Hierbij kan gekeken worden naar de werkelijke start van de beweging en er kan gekeken worden naar de activiteit die specifiek wordt veroorzaakt door onwillekeurige bewegingen.¹⁸



Figuur 1.8. Blockdesigns die gebruikt worden voor fMRI analyse. *Links*: blockdesign zoals deze wordt aangeboden aan de patiënt. *Rechts*: blockdesign zoals de patiënt de taken heeft uitgevoerd. Voor beide figuren geldt: eerste kolom is links strekken, tweede kolom rechts strekken, derde kolom beide strekken, vierde kolom rust. De y-as is de tijdsschaal in MRI volumes.

Om het fMRI te kunnen analyseren zijn, zoals eerder genoemd, regressoren nodig. Deze regressoren worden gevormd door het EMG. Met het EMG kunnen verschillende bewerkingsstappen worden uitgevoerd om verschillende soorten EMG op te kunnen nemen in het model. Het hele EMG kan worden meegenomen, maar bijvoorbeeld ook het EMG geconvolveerd met de hemodynamische respons functie. Door het signaal te convolueren met de hemodynamische responsfunctie, kunnen de

BOLD-signalen beter worden verklaard. Dit convolueren is nodig omdat het BOLD-signaal een vertraging van ongeveer 6 seconden heeft in vergelijking met het starten van de beweging.

Ook kan het EMG worden georthogonaliseerd volgens de “Gram-Smidt orthogonalisation”²⁰. Het resultaat van deze orthogonalisatie wordt residueel-EMG (r-EMG) genoemd. Het r-EMG geeft de onbedoelde spieractiviteit weer die niet toe te schrijven is aan het uitvoeren van de taak, de tremor. Het r-EMG wordt verkregen door de volgende formule:

$$r\text{-EMG}_{\text{taak}} = \text{EMG}_{\text{taak}} - \frac{\text{EMG}_{\text{taak}} \cdot \text{block}_{\text{taak}}}{\text{block}_{\text{taak}} \cdot \text{block}_{\text{taak}}} \cdot \text{block}_{\text{taak}}$$

Hierbij wordt alle spieractiviteit die niet te maken heeft met de tremor afgetrokken van het gehele signaal, waardoor alleen de tremor activiteit overblijft. Dit wordt gedaan door per tijdsinterval waarin de patiënt eenzelfde handeling uitvoert, het gemiddelde te nemen en dit af te trekken van het signaal.

Verschillende regressoren samen met het event-related blockdesign worden opgenomen in een *model*. Aan de hand van dit model wordt in SPM de fMRI gemaakt.

1.5 Onderzoek AMC

Sinds 2007 is er in het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam een onderzoek gaande waarbij EMG en fMRI worden gecombineerd. Dit is een kleine, eerste prospectieve cohortstudie genaamd ‘Combined electromyography-functional MRI in patiënten with tremor for improvement of targeting in stereotactic surgery’. De gecombineerde EMG-fMRI techniek wordt gebruikt om tremor te bestuderen in patiënten die geschikt zijn voor stereotactische chirurgie²⁵.

1.5.1 Doelen

Het belangrijkste doel is het onderzoeken van het vermogen van de EMG-fMRI techniek om hersengebieden te identificeren die gerelateerd zijn aan tremor. Daarnaast wordt geprobeerd de rol van deze techniek te beoordelen om het stereotactische gebied voor tremor suppressie te bepalen.²⁵ Wanneer het hersengebied kan worden geïdentificeerd dat gelijktijdig met de tremor actief is, dan is dat waarschijnlijk ook de plaats waar thalamotomie of Deep Brain Stimulation effectief is.

1.5.2 Onderzoekspopulatie

Het onderzoek richt zich op patiënten met tremor. Deze tremor kan verschillende oorzaken hebben, waarvan essentiële tremor en de ziekte van Parkinson de meest voorkomende zijn. In het overkoepelend onderzoek worden patiënten met beide ziektebeelden meegenomen, maar voor het onderzoek dat in dit verslag beschreven is, zijn alleen patiënten met essentiële tremor meegenomen.

Het onderzoek wordt opgedeeld in twee delen, deel A en deel B. De onderzoekspopulatie van deel A bestaat uit 20 patiënten die een eenzijdige thalamotomie hebben ondergaan om tremor te behandelen aan de meest aangedane zijde. Het is de bedoeling dat deze patiënten hun eigen controlegroep vormen: de geopereerde zijde wordt vergeleken met de zijde die intact is.

De onderzoekspopulatie van deel B bestaat uit 20 patiënten die op de wachtlijst staan voor een DBS operatie. In deze groep zullen EMG-fMRI opnamen en een klinische evaluatie worden gemaakt voor de operatie. Na de operatie zal opnieuw een klinische evaluatie plaatsvinden en zal de

elektrodepositie worden gecontroleerd met gepaste beeldvorming.²⁵ Alle in- en exclusie criteria van het onderzoek zijn opgenomen in Bijlage 1.

Voor het onderzoek beschreven in dit verslag zijn zes patiënten uit deel A van het onderzoek meegenomen, te weten patiënt 6201, 6202, 6203, 6204, 6205 en 6401. Hierbij moet opgemerkt worden dat 6201 en 6401 dezelfde patiënt is, waarbij 6201 de test is van ná de thalamotomie en 6401 vóór de thalamotomie. Deze twee datasets worden wel als twee proefpersonen beschouwd.

1.5.3 Methode

Op dit moment zijn er alleen patiënten uit deel A van het onderzoek gemeten. Al deze patiënten hebben een thalamotomie aan de linkerzijde gehad. Één patiënt is zowel voor als na de thalamotomie gemeten. Van alle patiënten is er EMG en MRI data aanwezig. Het is nu de bedoeling dat deze data op de juiste manier bewerkt en verwerkt gaat worden. Het EMG wordt geconvolveerd met de hemodynamische responsfunctie en het EMG wordt ook georthogonaliseerd. Door de verschillende mogelijke condities en bewerkingen van het EMG signaal zijn er 64 regressoren die meegenomen kunnen worden in het maken van een model voor het fMRI. Een aantal van deze modellen zijn reeds getest en op deze manier is men erachter gekomen dat bepaalde regressoren geen specifieke resultaten laten zien. Daarbij zijn bepaalde regressoren op logische basis geëxcludeerd. Er is nog geen goede combinatie van regressoren gevonden die een betrouwbaar en bruikbaar beeld geven op het fMRI.

Daarnaast wordt ook gewerkt aan de manier waarop het EMG wordt bewerkt. Een moeilijkheid is dat het EMG wordt gemeten met een frequentie van 1024 Hz, maar het MRI maar één volledige scan van het hoofd maakt in 2,9 seconden. Het EMG en de MRI moeten dezelfde samplefrequentie krijgen, om spieractiviteit op één moment weer te kunnen geven in één volume van het hoofd. Per 2,9 seconden moet één EMG waarde gevormd worden. Hierbij gaat dus veel EMG data verloren.

Doordat de artefactcorrectie methode van het EMG nog niet voldoende werkt, moet veel EMG data worden weggegooid voordat er analyse plaats kan vinden. Omdat het EMG en de MRI dezelfde samplefrequentie moeten krijgen, heeft dit tot gevolg dat er hele MRI volumes moeten worden weggegooid. Dit proces wordt ‘chippen’ genoemd. Geschat wordt dat er ongeveer 20% van de verkregen data wordt weggegooid, omdat er artefacten in voorkomen.

In mei en juni 2009 heeft een eerdere groep studenten van de opleiding Technische Geneeskunde van de Universiteit Twente voor hun Multi Disciplinaire Opdracht al een deelopdracht voor dit onderzoek in het AMC uitgevoerd. Zij hebben destijds de eerste versie van een GUI geschreven, de huidige plug-in voor EEGLab. Daarnaast hebben zij ook een manier bedacht om het blockdesign te laten maken aan de hand van het EMG signaal in plaats van via een vooraf gesteld protocol.

1.5.4 Dataverzameling

Er zijn drie datastromen die gebruikt worden tijdens dit onderzoek: het protocol, EMG en fMRI. Voor het onderzoek beschreven in dit verslag was alle data reeds aanwezig en heeft er dus geen dataverzameling plaats hoeven vinden.

Protocol

Tijdens het onderzoek, wanneer de patiënt in de MRI ligt, wordt de patiënt gevraagd een aantal taken uit te voeren. Er wordt gebruik gemaakt van twee verschillende protocollen, tremor1 en tremor2. De protocollen zien er als volgt uit:

Tremor1 (4x)		Tremor2 (4x)	
29 s	Rust	29 s	Rust
29 s	Linkerarm strekken	29 s	Rechterarm op en neer bewegen (wapperen)
29 s	Rust	29 s	Rust
29 s	Rechterarm strekken	29 s	Linkerarm op en neer bewegen (wapperen)
29 s	Rust		
29 s	Beide armen strekken		

Bij beide protocollen wordt het proces vier keer herhaald.

EMG

De elektroden gebruikt voor de EMG meting zijn 12 zilver/zilverchloride elektroden, waarvan vier bipolaire elektrodes worden geplakt op de rechterarm en acht enkele elektrodes op de linkerarm. Tijdens de dataverwerking worden van de enkele elektrodes bipolaire signalen gemaakt. De spieren die gemeten worden zijn vaak de m. extensor carpi, m. flexor carpi, m. interosseus I-II en m. biceps brachii links en rechts. Bij een enkele patiënt worden andere spieren gebruikt. Het EMG wordt gesampled op 1024Hz (behalve 1 patiënt, hierover later meer). Via de MatLab applicatie EEGLab²⁶ met een door het AMC geschreven plug-in kan met deze data gewerkt worden.

fMRI

De fMRI data wordt verkregen van een 3T MRI scanner (Intra, Philips, Best, The Netherlands). Hierbij wordt gebruik gemaakt van een 8-kanaals SENSE head receive coil. De parameters die gebruikt worden zijn: Fast Field Echo (FFE), single shot EPI met repetitietijd (TR) 2,9 seconden, echotijd (TE) 30 ms en flip angle 90°. De field of view is 221x221 mm², de scanmatrix 96x96 en de slices zijn transversaal georiënteerd. In 50 slices wordt hele hoofd gescand, met een slice dikte van 3 mm en gevoeligheidsfactor 2,4. De totale scantijd voor protocol tremor1 is 12:30 minuten en voor tremor2 7:45 minuten.

Daarnaast wordt ook een T1 gewogen afbeelding gemaakt met de volgende parameters: field of view 256x256 mm² en scanmatrix 256x256. Het hoofd wordt gescand in 120 slices met een dikte van 1 mm, transversaal georiënteerd. TE is 4,6 ms, TR is 25 ms en flip angle is 30°.

Software

Om het onderzoek uit te kunnen voeren is gebruik gemaakt van de volgende software: MatLab2009b en plug-ins waaronder SPM8²⁷, EEGLab²⁶ en r2agui²⁸. SPM8 wordt gebruikt bij het kijken naar en bewerken van de fMRI beelden. Het AMC heeft, gebruikmakend van EEGLab als basis, al een aparte EMG-fMRI plug-in gemaakt die op dit moment wordt gebruikt om de EMG data in te lezen, te bewerken en de modellen te maken. De plug-in r2aGUI wordt gebruikt bij het converteren van Par/Rec MRI files van Philips naar Analyze 7,5 formaat zoals gebruikt wordt in SPM.

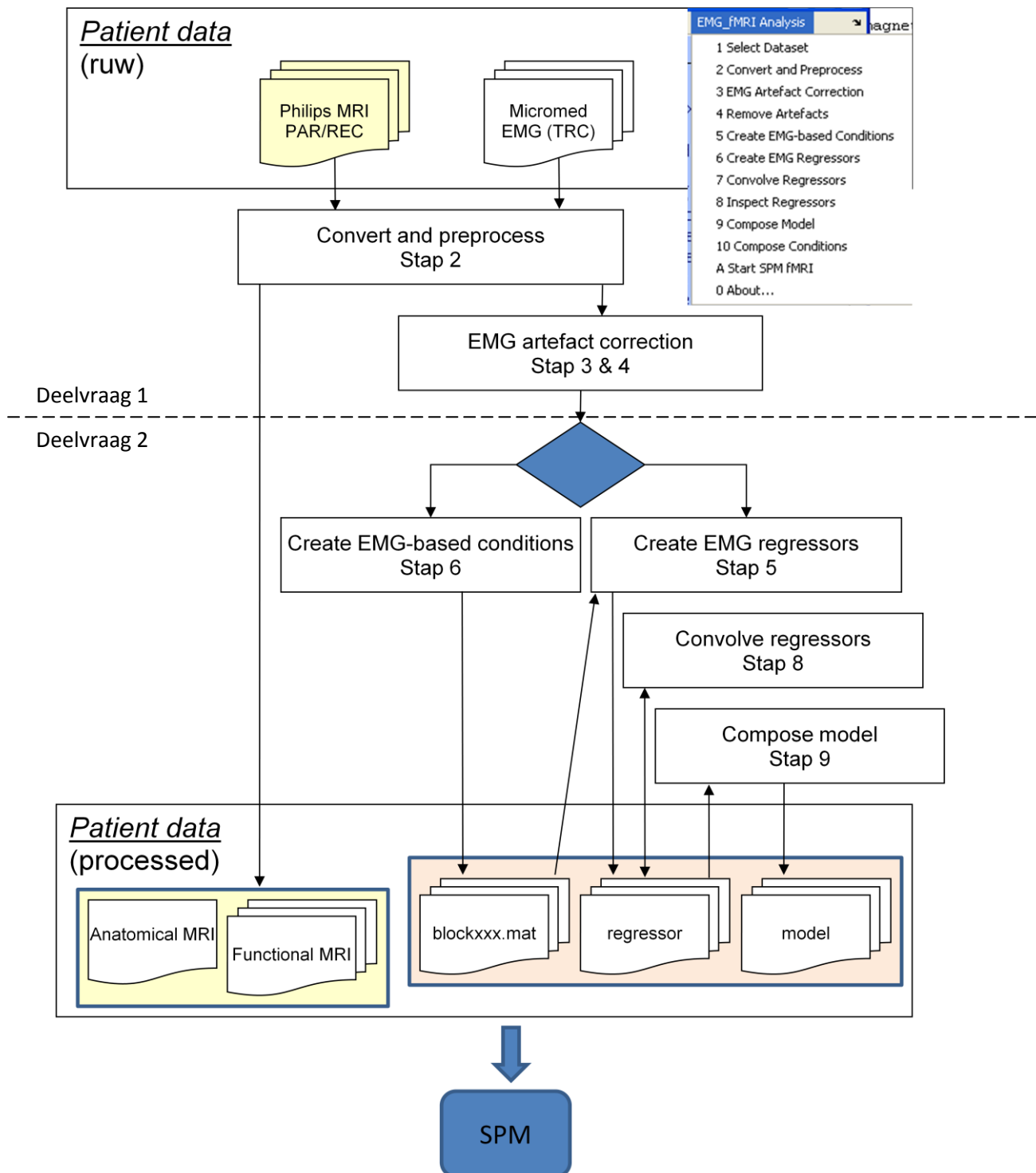
EEGLab

Om deze modellen te maken, die nodig zijn voor de fMRI analyse, wordt gebruik gemaakt van EEGLab. De stappen die in EEGLab moeten worden doorlopen staan in het flowdiagram in figuur 1.9. In dit programma wordt eerst het ruwe EMG signaal ingeladen en worden de artefacten verwijderd in stap 3 en 4. In deze stappen wordt gewerkt met de EMG data voordat deze is gedownsampled naar de frequentie van de MRI.

Vervolgens wordt het event-related blockdesign gemaakt. Vanaf dit moment wordt met het gedownsampled signaal gewerkt. Elke EMG bestaat nu uit 240 (tremor1) of 160 (tremor2) datapunten. In stap 5 ('Create EMG-based conditions') worden een linker- en rechterspier gekozen waarvan het blockdesign wordt gemaakt. Uit de informatie van de linkerspier wordt opgemaakt op welke tijdstippen de patiënt de linkerarm strekt en uit de informatie van de rechterspier wanneer de rechterarm strekt. Wanneer beide spieren gestrekt zijn, wordt de kolom 'beide strekken' gevuld. Zo ontstaat het blockdesign zoals te zien in figuur 1.8 (links).

In stap 6 worden de regressorspiers geselecteerd. In een spectrogram kan bekeken worden hoeveel tremor er in elke spier zichtbaar is. De georthogonaliseerde spieren (één linker en één rechter) met de meeste continue activatie in de tijd tussen 3 en 7 Hz worden meegenomen als regressor. Alle gekozen spieren zijn opgenomen in Bijlage 2.

Vervolgens worden de regressoren geconvolveerd met de hemodynamische respons functie, waarna de juiste regressoren in een model worden kunnen worden geplaatst. Als laatste stap moet nog bepaald worden welke condities (links strekken, rechts strekken, beide strekken en rust) meegenomen moeten worden in het event-related blockdesign. Er is voor gekozen om dezelfde condities mee te nemen in de regressoren en in het event-related blockdesign. Nu is het model compleet. Het model bestaat dus uit een blockdesign en in ieder geval twee regressoren met de gedownsampled EMG informatie.



Figuur 1.9 Flowmodel van alle stappen die in EEGLab gedaan worden.

SPM

In SPM wordt het model aan de MRI gelinkt. De ruwe MRI beelden kunnen en dienen hiervoor eerst bewerkt te worden met bijvoorbeeld 'slice timing correction', 'reorient image', 'slice timing', 'realignment', 'coregistration', 'normalise' en 'smoothing'. Deze stappen zijn al uitgevoerd in de data die wordt gebruikt voor deze opdracht, daarom worden deze bewerkingen niet verder bestudeerd. De berekeningen worden uitgevoerd middels 'Specify first level' en vervolgens 'Estimate'.

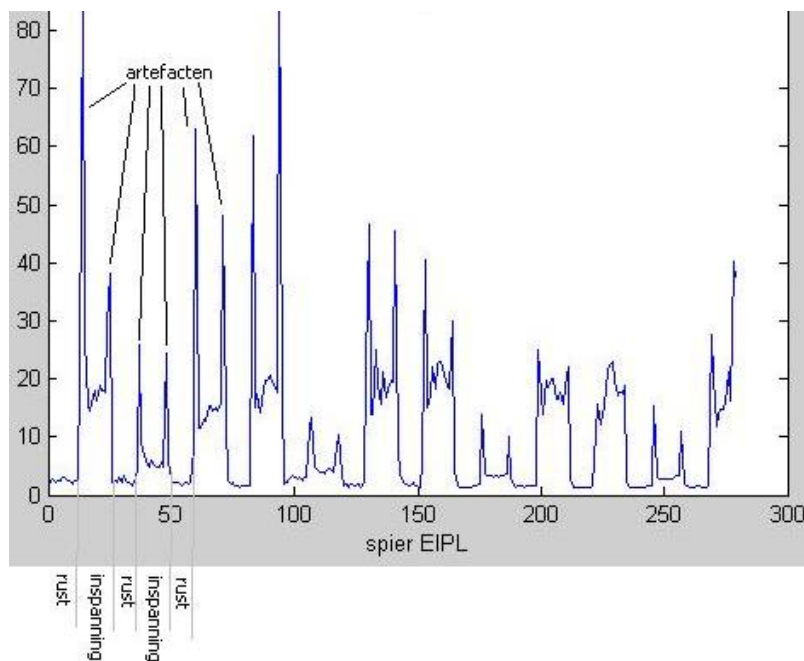
HOOFDSTUK 2: PROBLEEMSTELLING

Binnen het overkoepelend onderzoek van het AMC zijn nog een aantal problemen en vragen waar in dit onderzoek een antwoord op wordt geprobeerd te vinden.

2.1 Probleemstelling

Bewegingsartefact

Het grootste deel van de artefacten zijn al uit het EMG signaal gefilterd, echter is er nog een groot artefact over. Bij het begin en het eind van een beweging komen er in het signaal twee grote pieken voor. Deze pieken worden in de rest van dit verslag 'piekartfact' of 'bewegingsartefact' genoemd. De pieken zijn het gevolg van het bewegen van de draden van het EMG door het magnetische veld van de MRI en door de spierspanning die bij deze beweging plaatsvindt. Hoe de pieken eruit zien, is te zien in figuur 2.1. Deze pieken geven problemen bij het vervolgproces van het onderzoek. Door de pieken is het moeilijk om een goed event-related blockdesign te definiëren, omdat er ook aanspanning lijkt te zijn wanneer een spier contralateraal wordt aangespannen. Daarnaast kunnen de pieken problemen opleveren bij de analyse van de fMRI data, omdat het artefact eigenlijk valse EMG informatie is. Het is dus belangrijk een goede methode te vinden om de artefacten te verwijderen, zonder de rest van het EMG signaal aan te tasten.



Figuur 2.1. Het EMG, reeds gefilterd en naar de frequentie van de MRI volumes omgezet. Dit signaal laat duidelijke pieken zien aan het begin en einde van een beweging.

Modellen

Om de EMG data mee te nemen in het fMRI worden modellen gemaakt. Tijdens het maken van deze modellen moeten keuzes gemaakt worden over welke regressoren er opgenomen worden. In totaal zijn er in dit onderzoek 64 verschillende regressoren mogelijk. In het AMC zijn vijf verschillende combinaties van regressoren opgesteld, die de beste resultaten op zouden moeten leveren. In dit onderzoek zullen de verschillende modellen getest worden om er achter te komen welke combinatie van regressoren het beste is. Wanneer de beste combinatie van regressoren bekend is, kan de fMRI data het best geïnterpreteerd worden.

2.2 Hoofd- en deelvragen

Deze probleemstelling heeft geleid tot de volgende hoofdvraag:

Welke regressoren kunnen het best gebruikt worden bij de analyse van het gecombineerde EMG-fMRI onderzoek bij patiënten met essentiële tremor bij bepaling van de doelstructuur voor behandeling met thalamotomie of Deep Brain Stimulation?

Om deze hoofdvraag te kunnen beantwoorden zijn twee deelvragen opgesteld, elk gespecificeerd op één onderdeel van de probleemstelling.

1. Op welke manier kunnen bewegingsartefacten, gefilterd worden uit het EMG signaal bij patiënten met essentiële tremor gemeten in combinatie met fMRI?
2. Welke combinaties van regressoren kunnen het best gebruikt worden in een model voor de analyse van een gecombineerd EMG-fMRI onderzoek bij patiënten met essentiële tremor?

2.3 Hypothesen

Voor het oplossen van de hoofdvraag is het nodig de deelvragen te beantwoorden. Er zijn al een aantal ideeën over hoe de problemen, beschreven in de deelvragen, opgelost kunnen worden.

1. Door de waarden van het EMG op de pieken terug te zetten naar een gemiddelde EMG waarde, zullen de artefacten worden verwijderd en zal de rest van het signaal zo min mogelijk worden aangetast.
2. De verschillende modellen die getest worden staan genoemd in Hoofdstuk 4 (Modellen). Het is in ieder geval belangrijk om voor beide armen zowel het strekken van de desbetreffende arm als het strekken van de andere arm in het model mee te nemen, om activatie aan beide zijden van de hersenen te kunnen vergelijken. Ook is het van belang om de conditie 'rust' mee te nemen, waardoor er rekening gehouden kan worden met de 'normale' activatie van de hersenen. Tevens is het goed de regressoren te convolueren met de hemodynamische respons functie, zodat de tijdsvertraging van de BOLD repons wordt verwerkt. Door de regressoren ook te orthogonaliseren, kan gekeken worden naar de hersenactiviteit die gerelateerd is aan de tremor.

HOOFDSTUK 3: ARTEFACTEN

Met behulp van twaalf kanalen wordt het EMG van de armen gemeten: vier bipolaire kanalen aan de rechterarm en acht enkele kanalen aan de linkerarm. Dit omdat er maar één bipolaire meetset aanwezig is in het ziekenhuis. Voordat er gewerkt wordt met het signaal, worden de kanalen van de linkerarm ook bipolair gemaakt. Zo blijven er acht bipolaire kanalen over. Het signaal dat direct wordt verkregen na de EMG meting bevat verschillende artefacten die eruit gefilterd moeten worden voordat het signaal gebruikt kan worden voor inspectie. Het eerste artefact ontstaat doordat de draden waarmee het EMG gemeten wordt, door een 3T magneetveld bewegen. De andere artefacten die aanwezig zijn, ontstaan door de sequentie waarmee de MRI wordt gemaakt, de Echo Planar Imaging (EPI) sequentie. Hierdoor is er een snel veranderend 10mT veld aanwezig, wat zorgt voor een volume-artefact en een slice-artefact. De artefacten die zich hierin bevinden worden verwijderd volgens een handleiding die door het AMC is ontwikkeld. Volgens de handleiding wordt gebruik gemaakt van onder andere een hoogdoorlaat filter, een ontwikkelde filtermethode in EEGLab (FASTR) en een bandpass filter (20 - 250Hz)²⁴.

De bewerking van de EMG data op bovengenoemde wijze wordt gebruikt voor de analyse van de fMRI beelden. De verschillende filtermethodes zorgen ervoor dat meerdere artefacten uit het signaal worden verwijderd. Echter één artefact wordt niet verwijderd, namelijk een bewegingsartefact. In het signaal is een piek bij het begin en de beëindiging van elke beweging te zien. Deze piek wordt veroorzaakt door de beweging van de elektrodes door het magnetisch veld. Omdat voor de analyse alleen de tremor van de patiënt van belang is, is het gewenst dit artefact te verwijderen.

3.1 Methode

Voor het verwijderen van het artefact is het belangrijk eerst de eigenschappen van het artefact te bepalen. Door het EMG en het frequentiespectrum van het EMG te bestuderen, zijn de volgende specifieke eigenschappen van het artefact bepaald:

1. Het bestaat uit een aantal pieken met een hoge amplitude;
2. Deze pieken bevinden zich aan het begin en aan het einde van een beweging;
3. De pieken bevinden zich in elk van de acht spieren op hetzelfde moment.
4. De frequentie van de pieken ligt voornamelijk boven 20 Hz, terwijl de frequentie van de te onderzoeken tremor tussen 3 en 7 Hz ligt.

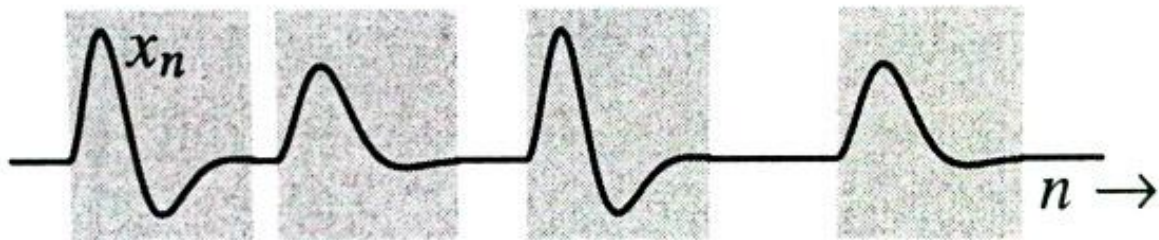
Voor de verdere EMG-fMRI analyse zijn verschillende componenten van het signaal van belang. De tijdsas van het EMG is van belang voor het bepalen van het blockdesign. De frequentie van het signaal is belangrijk om te bepalen wanneer er tremor in het signaal aanwezig is en de amplitude van het signaal is belangrijk om te bepalen hoe groot de spierspanning is. Het is dus belangrijk zo min mogelijk van deze informatie te verliezen. De meest ideale manier om dit artefact te verwijderen is door een automatisch filter te gebruiken die het artefact volledig verwijderd, zonder de originele data aan te tasten.

Filters

Het is echter lastig een filter te vinden die voldoende artefact verwijdert zonder te veel data aan te tasten. Dit filter moet de artefacten 'uit zichzelf' herkennen en deze op een accurate manier verwijderen uit het signaal. Enkele technieken die hiervoor in aanmerking zouden kunnen komen, zijn onderzocht en één daarvan, Principal Component Analysis is hieronder uitgewerkt.

Principal Component Analysis

Principal Component Analysis (PCA) is een methode die data (bestaande uit veel onafhankelijke variabelen) samenvat tot een kleinere set van afgeleide variabelen. Het signaal wordt opgedeeld in blokken en tussen de verschillende blokken wordt gezocht naar een overeenkomstig stuk signaal. De overeenkomstige stukken worden opgeslagen in verschillende componenten. Dit gebeurt zodanig dat de eerste component het meest voorkomt, gevolgd na de tweede, derde enzovoorts. Er bestaat geen covariantie tussen de componenten. PCA laat de component in de data zo zien dat de eerste x componenten het meest van de totale variatie verklaren. De methode doorloopt het signaal en selecteert dus op bepaalde patronen. PCA wordt gebruikt om random ongecorrleerde fouten te verwijderen zonder bijkomende artefacten te veroorzaken, bijvoorbeeld door het verlies van informatie²⁹. Op deze manier is PCA in staat om piek artefacten uit het signaal te halen. Deze pieken hoeven niet allemaal precies hetzelfde te zijn, zo kan de amplitude van het signaal verschillend zijn, maar moet de vorm van de pieken wel hetzelfde zijn. Als deze pieken zijn gegroepeerd kunnen deze verwijderd of op een bepaalde waarde gezet worden. Een voorbeeld hiervan is te zien in figuur 3.1.



Figuur 3.1. Het signaal van verschillende vurende neuronen. PCA is geschikt de verschillende neuronen te herkennen; dit zijn de blokken.

Deze methode is op dit moment niet geschikt voor de verwijdering van de piek artefacten aan het begin en einde van het EMG. Dit komt doordat de vorm van het signaal niet consistent en zeer complex is. Dit is te verklaren door de bewegingssnelheid van de arm die variabel is en de wisselende sterkte en richting van het magnetisch veld. Er is niet te zeggen dat hetzelfde signaal zich telkens herhaalt, waardoor PCA niet in staat is het patroon te herkennen.

Handmatig verwijderen

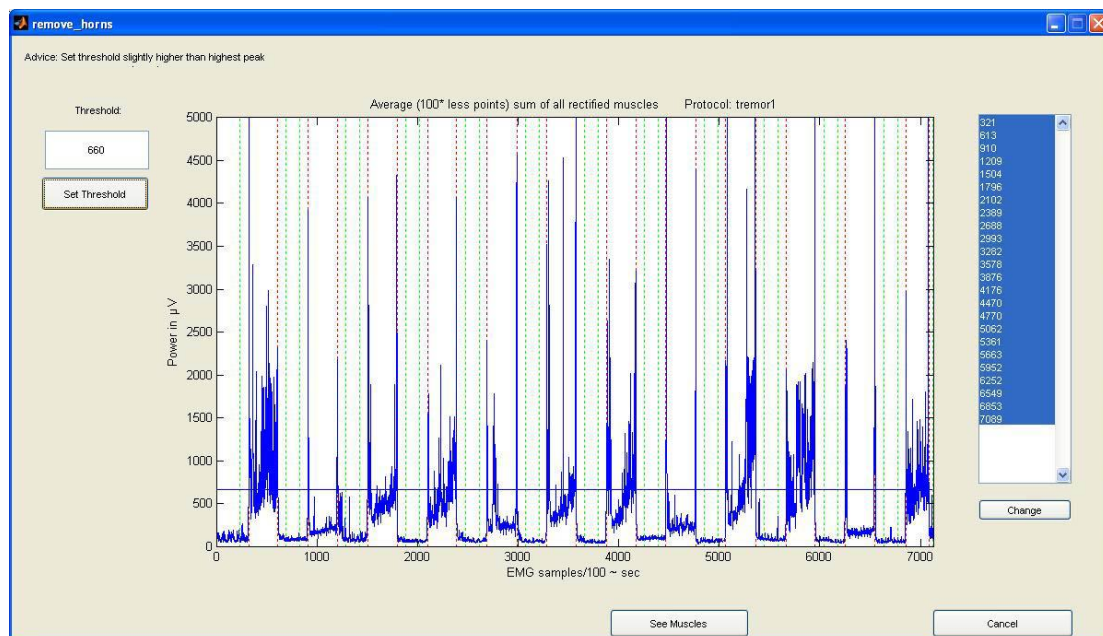
Doordat het artefact geen consistente vorm heeft en PCA dus niet eenvoudig toe te passen is, is ook geprobeerd zelf een methode te ontwikkelen om het artefact te verwijderen. Voor het handmatig verwijderen van de artefacten wordt voornamelijk gebruik gemaakt van het feit dat het pieken zijn met een hoge amplitude, die in alle spieren aan het begin en einde van een beweging plaatsvinden. Er zijn verschillende ideeën en scripts geweest waarmee is geprobeerd de pieken zo goed mogelijk te verwijderen.

Zo is er nagedacht over welke waarde de pieken moeten krijgen, nadat deze gedetecteerd zijn. Wanneer de waarde van de pieken op nul gezet wordt, zullen deze tijdstippen vallen onder 'rust', terwijl ze eigenlijk horen te vallen onder 'actie'. Daarom is ervoor gekozen uiteindelijk de modus te gebruiken om een nieuwe waarde aan de artefacten te geven. Voor de keuze van de methode was het nodig om een afweging te maken tussen 'veel klikken, tijdrovend en precies' of 'weinig klikken en snel maar niet precies'. Uiteindelijk is een methode ontwikkeld en toepasbaar gemaakt in de

bestaande EMG-fMRI plug-in in EEGLab. De ontwikkelde artefact correctie is stap 4 in de plug-in en ook in het blokschema in figuur 1.9.

De methode

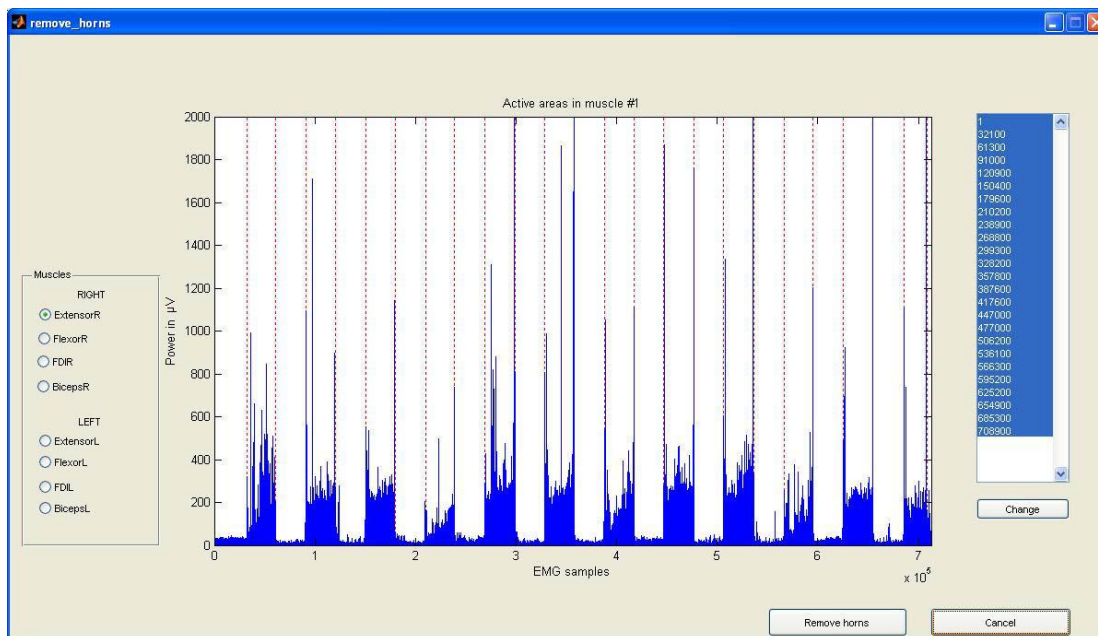
In de uiteindelijk ontwikkelde methode worden de blokken van actie automatisch bepaald na het plaatsen van één threshold op de y-as. Om dit mogelijk te maken moeten de pieken altijd duidelijk zichtbaar zijn. Helaas is dit niet in elke spier overal het geval. Daarom is er uitgegaan van het idee dat alle pieken op éénzelfde tijdstip plaatsvinden. Door alle spieren (absolute waarden) bij elkaar op te tellen, en dus ook alle pieken bij elkaar op te tellen, worden deze met grote zekerheid overal zichtbaar. Omdat er echter veel waarden in het emg signaal rond 0 liggen, en deze opgeteld met elkaar niet veel veranderen is het nodig om eerst gemiddelden te berekenen van kleine tijdsintervallen. Hiervoor gebruiken wij het running average filter ('smoothing'). Hierna wordt van elke 100 waarden één gemiddelde waarde genomen (downsampling).



Figuur 3.2. De absolute waarde van het opgetelde signaal van alle spieren in de nieuw ontwikkelde GUI. Links kan een threshold gezet worden voor het bepalen van de actieblokken. Rechts kunnen de verkregen x-waarden van het begin en einde van een actieblok nog worden aangepast.

Door de threshold dusdanig neer te zetten dat deze hoger ligt dan de hoogste piek in een rustperiode, maar lager dan de laagste piek die verwijderd moet worden, worden de actieblokken bepaald. De groene lijnen zijn een schatting van het blockdesign op basis van het protocol. Om de 29 seconden zou de patiënt van handeling moeten wisselen. Omdat de patiënt niet direct reageert op het protocol wordt daar een ruime marge op genomen: 600 samples links (6s) en 1000 samples rechts (10s). Wanneer de gebruiker een threshold bepaald heeft, zal het script in MatLab automatisch zoeken naar de daadwerkelijke actiegebieden. Dit wordt gedaan door vanaf elke groene lijn die het begin van een actie moet aangeven, naar rechts te lopen tot een y-waarde hoger dan de threshold gevonden wordt. Dit is het begin van de daadwerkelijke actie van de patiënt. Voor het einde van de daadwerkelijke actie loopt MatLab naar links vanaf elke groene lijn die het einde van een actie moet aangeven. Het daadwerkelijke begin en einde worden weergegeven met de rode lijnen.

Nu zijn dus alle actieblokken gedefinieerd op basis van het opgetelde EMG signaal. Door op ‘See Muscles’ te klikken, kan dit design voor alle spieren gecontroleerd worden, zie figuur 3.3. Wederom kunnen de blokken van actie worden aangepast. Vervolgens worden de actieblokken omgerekend naar de originele sample rate.



Figuur 3.3. De absolute waarde per spier. Links kunnen de verschillende spieren zichtbaar gemaakt worden, rechts kunnen de x-waarden van een actieblok worden aangepast.

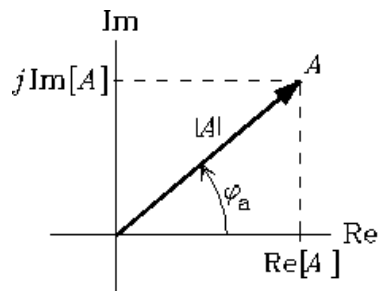
Wanneer alle blokken goed geplaatst zijn, kan op de knop ‘Remove Horns’ geklikt worden. Dit kan soms 20 seconden duren. Op dat moment wordt de zogenoemde *envelope-modus* berekend. Deze methode is ontwikkeld door Dolan et al (2009).³⁰ Dit gaat als volgt:

- Per actieblok wordt gekeken naar het gebied 3000 samples na het begin en 3000 samples voor de beëindiging van het actieblok zodat de piek artefacten dus niet worden meegenomen.
- Dit EMG signaal wordt omgevormd naar een *analytisch signaal*. Een analytisch signaal is een complex signaal dat bestaat uit een reëel deel en een imaginair deel. Er wordt dus een imaginair deel aan het EMG signaal toegevoegd door de Hilberttransformatie van het EMG te nemen. De Hilbert transformatie is een soort Fourier transformatie, maar dan per tijdseenheid. Per tijdseenheid wordt een passende sinus of cosinus bepaald met een bepaalde frequentie en fase.
- Van het analytisch signaal worden de momentane amplitudes berekend. Dit wordt gedaan door het analytische signaal in de complexe ruimte te bekijken (zie figuur 3.4) waardoor de fase als hoek te beschouwen is en de momentane amplitude $|A|$ te berekenen is met de stelling van Pythagoras.

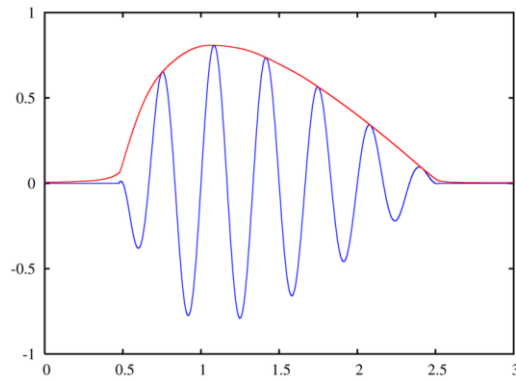
$$|A| = \sqrt{\text{Re}[A]^2 + \text{Im}[A]^2}$$

Deze momentane amplitudes zorgen voor een omhullende van het EMG signaal (zie figuur 3.5).

- De momentane amplitudes worden in een histogram met 100 ‘bins’ gezet en van dit histogram wordt het maximum bepaald, dat wil zeggen de meest voorkomende momentane amplitude. Dit heet de envelope modus.



Figuur 3.4. De complexe ruimte. Hier wordt met de stelling van Pythagoras de momentane amplitude berekend.

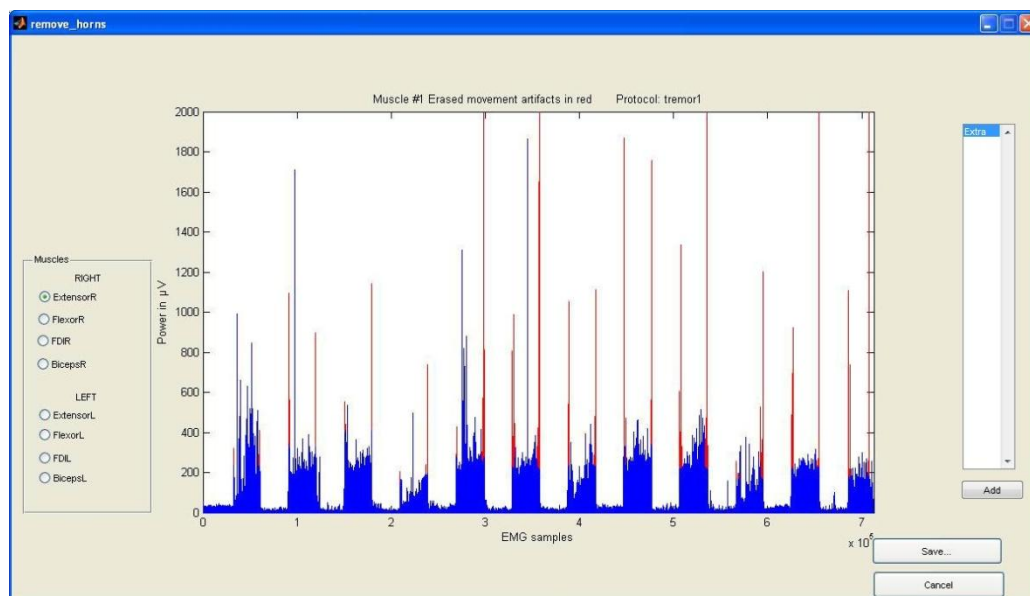


Figuur 3.5. Momentane amplitude. In the originele (blauwe signaal) is per sample de momentane amplitude berekend. Deze is terug te zien als de omhullende van het signaal (rode lijn).

Er wordt hier niet gekozen om de 'normale' modus te berekenen van het daadwerkelijke EMG signaal, omdat de amplitudes veelal rond de 0 uitvallen. Dit geeft later problemen bij het bepalen van de waarde waarboven het signaal als artefact gezien moet worden.

Alle pieken die binnen 3000 samples van het begin of einde van een actieblok liggen en hoger zijn dan een aantal keer de envelope-modus, worden nu als artefact gezien. Na experimenteren is bepaald dat het resultaat het beste is bij vier keer de envelope-modus. De waarde van 3000 samples (3s) is bepaald door een schatting van hoe breed het artefact maximaal zal zijn.

Als substitutie van de verwijderde pieken wordt de waarde van de eerder berekende envelope-modus genomen. Het resultaat kan per spier gecontroleerd worden, zie figuur 3.6. Daarnaast is het mogelijk om per spier nog extra artefacten aan te klikken die dan ook zullen worden verwijderd. Bij de extra aangeklikte spieren worden 1000 samples voor en na het aangeklikte punt bekeken. Wederom geldt: wanneer een sample groter is dan vier keer de envelope-modus van dat actieblok, wordt de waarde van de envelope-modus aangenomen. Door op 'Save' te klikken, zal de nieuwe data worden opgeslagen onder de naam `emg_corrected2.mat`. Met dit bestand kan de rest van de EMG-fMRI plug-in van EEGLab worden doorlopen.



Figuur 3.6. Controle voor spier 1. De verwijderde pieken zijn rood, het overgebleven signaal blauw.

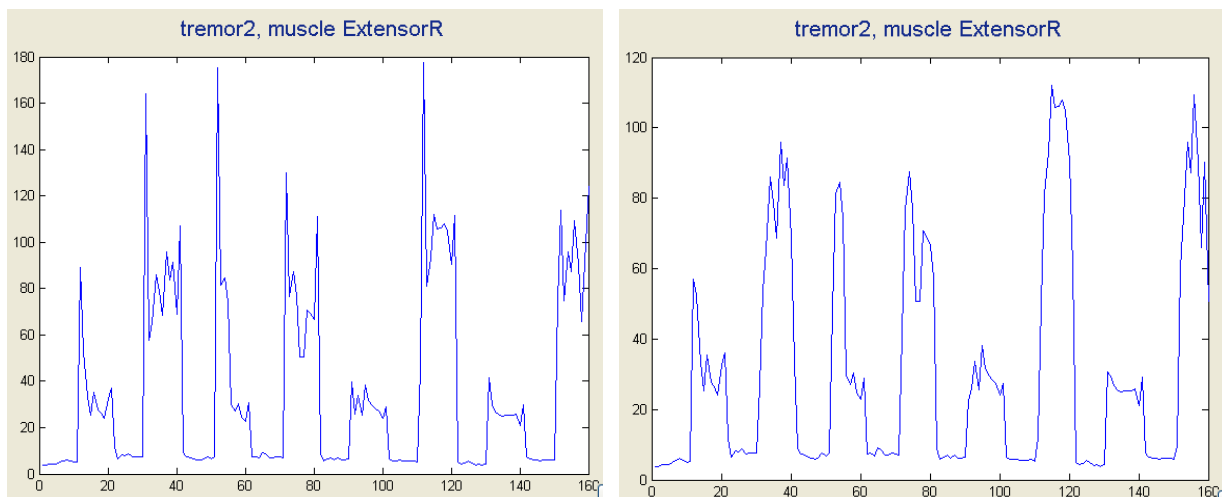
Zoals te zien is in figuur 3.6 worden de pieken aan het begin en einde van een actieblok goed verwijderd. De hoeveelheid data die te veel wordt verwijderd is zo klein mogelijk gemaakt. Verder wordt er geen data uit de rest van het blok verwijderd. Deze methode is niet arbeidsintensief, er hoeft maar één keer een threshold bepaald te worden, en is daardoor erg snel. Let wel: op het eind heeft de gebruiker wel de mogelijkheid om het bewerkte emg te controleren en zo nodig te verbeteren. De combinatie van ‘snel, precies en weinig arbeidsintensief’ hebben ertoe geleid dat deze methode de beste geacht wordt en dat deze methode is geïmplementeerd in de GUI als stap 4.

Graphical User Interface (GUI)

Voor het ontwerpen van de GUI is eerst een ontwerp gemaakt met daarin de benodigde functies. Vervolgens is de lay-out ontworpen met behulp van GUIDE (een optie in MatLab). Met behulp van de scripts die al bestaan voor de EEGLab plug-in, zijn de knoppen in de lay-out gekoppeld aan het script wat voor de methode geschreven is. Bij het ontwerpen is veel aandacht besteed aan het gebruikersgemak en de efficiëntie van de te doorlopen stappen. Het script horende bij de GUI is opgenomen in dit verslag als Bijlage 3. De aangepaste handleiding horende bij de gehele GUI is als Bijlage 4 opgenomen in dit verslag.

3.2 Resultaat

Figuur 3.7 laat het resultaat van de artefactcorrectie met de hierboven ontwikkelde methode zien in de volgende stap, stap 5, in de EMG-fMRI plug-in in EEGLab. In deze stap is het EMG signaal gedownsampled naar één waarde per 2,9 seconden (1 volume slice). Met dit beeld (figuur 3.7 rechts) zal worden verder gewerkt. Het is duidelijk te zien dat de hoge pieken aan het begin en einde van de actieve gebieden zijn verwijderd. De methode is getest bij twaalf verschillende EMG datasets. Bij alle sets is het nieuwe signaal duidelijk beter dan het niet-gecorrigeerde signaal.



Figuur 3.7. Patiënt 6203. *Links:* het oude EMG signaal in EEGLab. De pieken zijn duidelijk te zien. *Rechts:* het artefact gecorrigeerde signaal in EEGLab. Het is duidelijk te zien dat de hoge pieken zijn verwijderd. (Let ook op de y-as.)

Naast dat de artefacten nu kunnen worden verwijderd, is er een GUI geschreven die volledig toepasbaar is in de bestaande EEGLab plug-in. De implementatie kan dus direct gebruikt worden in het verdere onderzoek.

3.3 Discussie

Identificatie van het artefact

Bij het verwijderen van een artefact is het belangrijk om te weten welke mate van precisie vereist is om het signaal verder te kunnen gebruiken. In vergelijking met het niet verwijderen van de pieken levert de ontwikkelde methode een goed resultaat in de verdere stappen in de plug-in van EEGLab. Het maken van het event-related blockdesign gaat duidelijk beter. Voor de verdere analyse van het gecombineerde EMG-fMRI is het op dit moment moeilijk te zeggen hoeveel invloed het verwijderen van de pieken heeft. Hiervoor zou een vergelijking gemaakt moeten worden tussen een model met de nieuwe artefact correctie en één zonder de nieuwe artefactcorrectie. Deze modellen zouden getest moeten worden in SPM8, om te kijken welke het beste, meest betrouwbare fMRI beeld oplevert.

Om het verwijderen van de pieken nog minder arbeidsintensief en persoonsgebonden te maken, zou het nog beter zijn om een automatisch filter te vinden die de artefacten goed verwijdert. Een dergelijke filtermethode moet de eigenschappen van de piek artefacten herkennen en vervolgens kunnen verwijderen. PCA zou in de toekomst mogelijk toch geschikt kunnen zijn, maar hiervoor is verdere interpretatie van het artefact nodig: in de artefacten zal een terugkomende signaalvorm gedetecteerd moeten worden. Als dit is gevonden, zal PCA geschikt zijn, maar voor alsnog zijn de bestudeerde automatische filtermethodes onvoldoende om het artefact goed te verwijderen.

Voor het beantwoorden van deze deelvraag is slechts oppervlakkig gekeken naar de eigenschappen van de pieken. Er is geen eenduidige (kwantitatieve) omschrijving van hoe het artefact eruit ziet en er kan dus niet met zekerheid gezegd worden of de artefacten goed verwijderd zijn. Daarnaast bestaat er in de ontwikkelde methode een optie om niet alleen pieken aan het begin en einde van een actief blok te verwijderen, maar ook midden in zo'n blok. Dit is wenselijk, omdat hier soms ook erg hoge pieken in te vinden zijn die niet in het signaal thuis lijken te horen. Het is echter, door de gebrekkige kennis over het artefact, niet met zekerheid te zeggen of een piek een artefact is of dat het bij het signaal hoort. Men moet daarom terughoudend zijn in het verwijderen van pieken midden in een blok.

Nieuwe waarde

Naast de gebruikte methode met de envelope-modus is er ook nagedacht om de waarde van de pieken nog gelijk te stellen aan nul. Hierdoor worden de pieken niet meer tot het actieve gebied gerekend, maar in de rustperiode meegenomen. Dit kan een vals resultaat in het blockdesign opleveren. In de uiteindelijk gekozen methode wordt de waarde van die pieken gelijk gesteld aan de envelope-modus van dat actieve gebied. Dit is niet noodzakelijkerwijs de exacte amplitude die het meest voorkomt, omdat de omhullende een schatting is van de voorkomende amplitudes. Door de envelope-modus als nieuwe waarde voor de pieken te nemen, wordt dus de amplitude-informatie van het actieve gebied beïnvloed. Het is maar de vraag of dit geen effect zal hebben op de verdere analyse, omdat amplitude-informatie later gebruikt wordt bij het analyseren van het fMRI.

Naast de amplitude-informatie verandert ook het frequentiespectrum op de tijdstippen dat pieken worden verwijderd. Doordat in een latere fase gefilterd wordt met een bandpass filter, zouden hier ook valse resultaten uit kunnen komen. Vooral bij pieken midden in een blok moet er rekening mee

gehouden worden dat het veranderen van de waarde van de pieken effect kan hebben op de amplitude- en frequentie-informatie.

Een andere manier van pieken verwijderen zou kunnen zijn om de tijdstippen waarop zich een piek bevindt niet mee te nemen in de fMRI analyse. Dit werd tot nu toe in het AMC ook gedaan: het ‘chippen’ (Zie hoofdstuk 1.5.3 Methode bij Onderzoek AMC). Hierdoor is het zeker dat het artefact geen effect zal hebben in de analyse. Er moet alleen wel in de gaten gehouden worden dat er op deze manier niet te veel data verloren gaat. Door het weggooien van EMG materiaal moet er direct (minstens) één MRI volumeslice (ongeveer 3 seconden) van het materiaal worden weggegooid. Om te voorkomen dat het weggooien van kleine stukken data een grote uitwerking heeft op de verdere analyse zou het protocol misschien langer moeten duren. Wanneer het protocol langer duurt en de patiënt dus vaker links of rechts strekt, zal het weggooien van EMG data minder ernstig zijn: er wordt procentueel minder weggegooid. Hierbij dient dus ook een maat gesteld te worden voor hoeveel weggegooid data toelaatbaar is. Als laatste moet ook in de gaten gehouden worden dat de tijdsas van de MRI en het EMG gelijk gehouden moeten worden, zodat rust in het EMG ook altijd rust in de MRI is.

3.4 Conclusie

De artefactcorrectie van de nieuw ontwikkelde methode levert een goed resultaat op. De pieken aan het begin en einde van een beweging kunnen worden verwijderd en pieken tussenin kunnen naar eigen inzicht ook worden verwijderd. Hiervoor zijn slechts een paar klikken met de muis voldoende. De resultaten in het vervolg van de plug-in van EEGLab zijn in ieder geval veel beter dan wanneer deze artefact correctie niet wordt uitgevoerd, maar het algehele effect van de correctie op de fMRI is niet bepaald.

3.5 Aanbevelingen

Ondanks dat de methode blijkt te werken, kunnen er nog steeds kanttekeningen geplaatst worden bij het proces dat de pieken uit het signaal haalt. Om echt goed te kunnen definiëren waar het artefact uit bestaat is extra onderzoek nodig. Ter aanbeveling zou bijvoorbeeld een nep (of robot) arm met elektrodes in de MRI scanner geplaatst kunnen worden die de exact dezelfde oefeningen doet als de patiënten. Het EMG signaal zal hierdoor geen spieractiviteit meten, maar puur de artefacten die door de beweging van de elektrodes wordt veroorzaakt.

Daarnaast is het goed om het effect van de nieuwe correctiemethode te testen in SPM door twee modellen op te stellen: één met regressoren zonder de nieuwe artefact correctie en één met regressoren met de nieuwe artefact correctie. Op deze manier kan worden getest of het verwijderen van het artefact zinvol is geweest en of er niet te veel informatie verloren is gegaan.

Er kan ook een tool worden ontwikkeld waarmee het aantal samples wat wordt gecontroleerd kan worden aangepast. Op die manier kan makkelijk gespeeld worden met de hoeveelheid te verwijderen informatie. Tevens zou het goed zijn om de delen van het signaal die verwijderd zijn, toch op te slaan in een tekstbestand. Zo kan achteraf berekend worden welk percentage van het signaal is bewerkt.

Wat verder nog aangepast dient te worden in de GUI is de sample rate van het EMG. Alle EMG data die momenteel getest is, had een sample rate van 1024 Hz. In het overkoepelende onderzoek komen echter ook datasets voor met een sample rate van 2048 Hz.

HOOFDSTUK 4: MODELLEN

Het doel van het overkoepelend onderzoek is om de doelstructuur voor Deep Brain Stimulation (DBS) te bepalen en hierdoor de tremor beter te kunnen behandelen. In deze tweede deelvraag worden verschillende modellen met regressoren onderzocht en wordt bepaald welk model het voornaamst de activiteit laat zien, specifiek in de ‘areas of interest’ zoals het cerebellum, de basale ganglia, maar vooral de thalamus. Dit model wordt geacht het juiste model te zijn om de doelstructuur voor DBS te bepalen.

4.1 Methode

Met behulp van 8 van de 64 beschikbare regressoren worden 4 modellen opgesteld, te weten:

1. *conv_freqreg_L.txt*

conv_freqreg_R.txt

‘Freqreg’ staat voor frequency regressor: het hele EMG (frequentieband 1-200 Hz) wordt gebruikt, zonder te orthogonaliseren en zonder te verdelen per conditie. Van beide armen wordt van één spier EMG gebruikt, geconvolveerd met de hemodynamische respons functie.

2. *block_emg-ls-rs.mat*

conv_ortho_emg_L_ls.txt

conv_ortho_emg_R_rs.txt

Hierbij wordt het event-related blockdesign gebruikt waarbij de artefacten eruit gehaald zijn op basis van de methode ontwikkeld in hoofdstuk 3. Daarnaast wordt het geconvolveerde en georthogonaliseerde EMG (frequentieband 3-7 Hz) van de linker arm tijdens links strekken en van de rechterarm tijdens rechts strekken meegenomen.

3. *block_emg-ls-rs-bs.mat*

conv_ortho_emg_L_ls_bs.txt

conv_ortho_emg_R_rs_bs.txt

Hierbij wordt het event-related blockdesign gebruikt waarbij de artefacten eruit gehaald zijn op basis van de methode ontwikkeld in hoofdstuk 3. Daarnaast wordt het geconvolveerde en georthogonaliseerde EMG genomen van de linker arm tijdens links strekken en beide strekken en van de rechterarm tijdens rechts strekken en beide strekken.

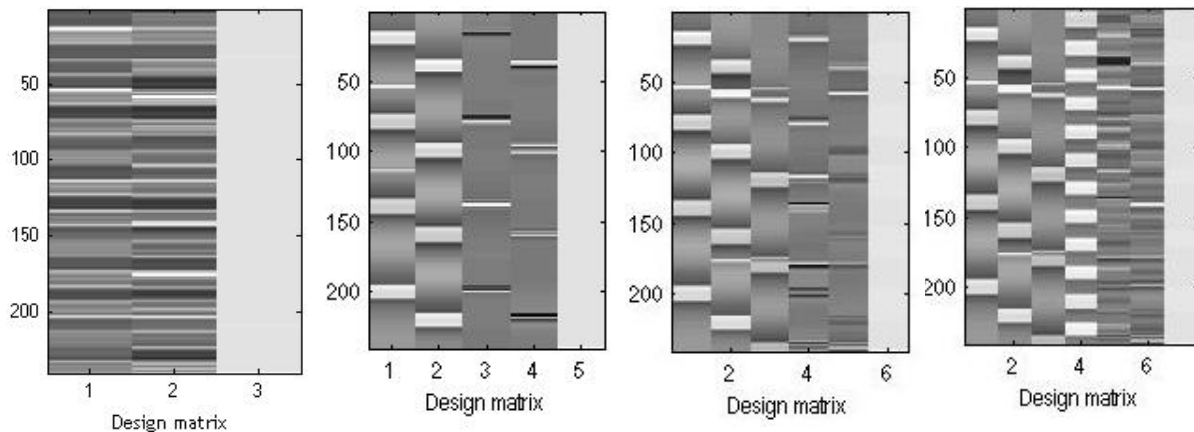
4. *block_emg-ls-rs-bs-rest.mat*

conv_ortho_emg_L_ls_rs_bs_r.txt

conv_ortho_emg_R_ls_rs_bs_r.txt

Hierbij wordt het event-related blockdesign gebruikt waarbij de artefacten eruit gehaald zijn op basis van de methode ontwikkeld in hoofdstuk 3. Daarnaast wordt het geconvolveerde en georthogonaliseerde EMG genomen van de linker arm tijdens links strekken, beide strekken en rust en van de rechterarm tijdens rechts strekken, beide strekken en rust.

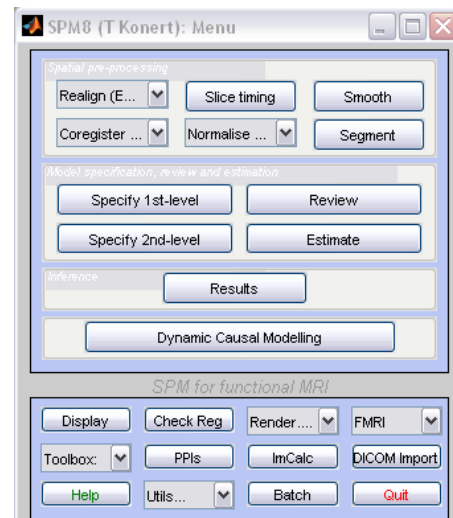
Deze modellen zijn aangereikt door het AMC. Het grootste verschil tussen de modellen zit in welke condities er mee worden genomen in het event-related blockdesign.



Figuur 4.1 De modellen 1 t/m 4. De y-as is gegeven als de tijd in volume-slices. (Patiënt 6201, tremor1)

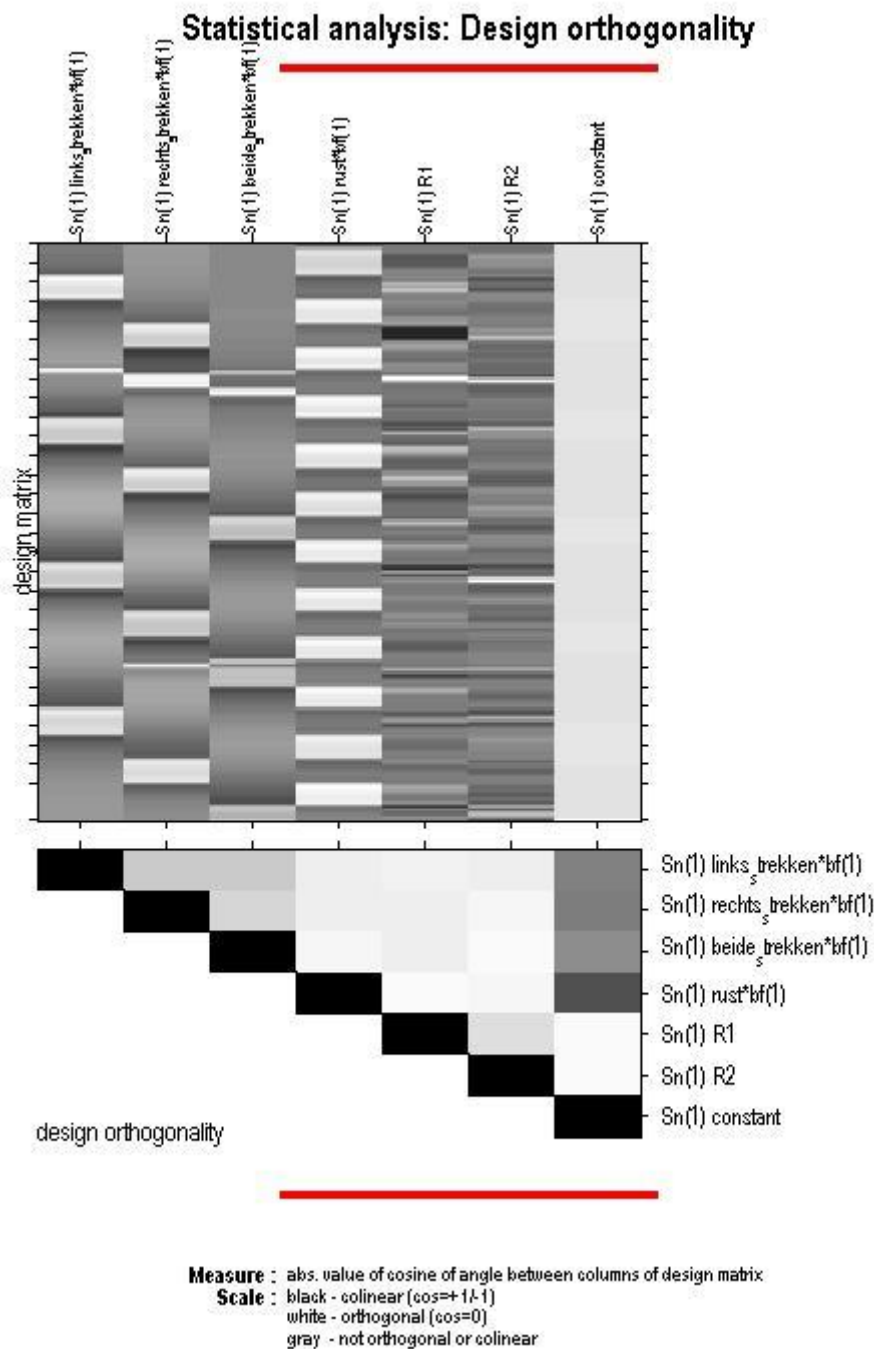
In figuur 4.1 zijn de verschillende modeldesigns horende bij de vier verschillende modellen zichtbaar. De verschillende kolommen zijn de verschillende regressoren. Bij model 1 zijn alleen twee regressoren met EMG informatie meegenomen. Om toch blockinformatie mee te nemen, zijn de regressoren in dit model niet georthogonaliseerd. In het niet georthogonaliseerde signaal is nog duidelijk zichtbaar wanneer de spier aangespannen of in actie was en wanneer niet. Bij modellen 2 tot en met 4 zijn de een-na-laatste en twee-na-laatste kolom de EMG informatie. De kolommen daarvoor geven informatie over het event-related blockmodel. Bij model 2 zijn er twee kolommen voor het blockdesign: links strekken en rechts strekken. Bij model 3 komt daar ‘beide strekken’ bij en bij model 4 komt daar nog ‘rust’ bij. Voor alle kolommen in figuur 4.1 geldt: hoe lichter de blokken in de kolommen, hoe hoger de spierspanning. De laatste kolom is de baseline. Deze laatste kolom wordt altijd automatisch door SPM aangemaakt.

De modellen worden samengesteld in EEGLab zoals beschreven in Hoofdstuk 1.5.4. (dataverzameling) en zijn te zien in figuur 1.9. Een model en een MRI beeld worden in SPM aan elkaar gekoppeld. Er wordt gebruik gemaakt van de MRI die bewerkt is met ‘Reorient image’, ‘Slice timing’ en ‘Smoothing’. Dit zijn technieken die het MRI bewerken (zie figuur 4.2). Vervolgens kan geanalyseerd worden welke hersenactivatie hoort bij welke actie.



Figuur 4.2. Het menu in SPM waarmee de MRI data bewerkt en gekoppeld aan een model kan worden.

In het figuur genaamd ‘design orthogonality’ (figuur 4.3) staat het model zoals in deze figuur 4.1 (model 4) ook te zien is. Daarnaast is in figuur 4.3 te zien in hoeverre de verschillende kolommen (regressoren) van elkaar afhankelijk zijn. Wanneer het blokje wit is, zijn de twee totaal van elkaar onafhankelijk en wanneer het blokje zwart is, zijn de twee totaal van elkaar afhankelijk. Het is belangrijk dat de verschillende regressoren niet van elkaar afhankelijk zijn, omdat een effect anders niet aan één variabele toe te schrijven is. Indien ze wel afhankelijk van elkaar zijn, kunnen lagere significanties in het fMRI ontstaan, omdat SPM het effect verdeeld over de afhankelijke regressoren.



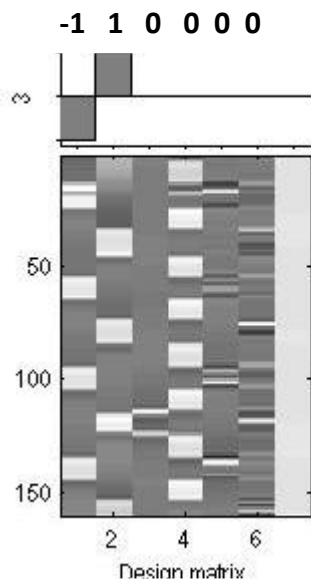
Figuur 4.3. Afhankelijkheid van bewegingsparameters van patiënt 6201, protocol tremor1, model 4.

Contrasten

Tijdens het uitvoeren van de berekeningen moet een contrast worden meegegeven aan het model. Een contrast bepaalt welke conditie wordt weergegeven, waarbij gekeken wordt naar de kolommen uit het design. Zo geeft het contrast '1 0 0 0 0 0' het fMRI beeld wat hoort bij links strekken (eerste kolom). De activatie die te zien is, zijn de hersengebieden die actief zijn tijdens links strekken. Contrast '0 1 0 0 0 0' geeft op die manier de activatie die hoort bij rechts strekken (tweede kolom). Doordat er gekeken wordt naar de kolommen uit het model, kan het aantal nullen per model verschillen. Niet elk model bevat namelijk de condities 'beide strekken' en 'rust' (zie figuur 4.1).

Er kunnen ook combinaties gemaakt worden van deze contrasten. Zo geeft contrast '1 -1 0 0 0 0' de hersengebieden die actief zijn bij links strekken, maar die niet actief zijn bij rechts strekken. Op deze manier kunnen dus vele combinaties gemaakt worden. Tijdens het proces zijn 7 verschillende contrasten getest:

1 0 0 0 0	1 -1 0 0 0	2 -1 0 -1 0 0	1 1 0 0 0
0 1 0 0 0	-1 1 0 0 0	-1 2 0 -1 0 0	



Figuur 4.4. Contrasten

Voor de uiteindelijke analyse is echter alleen gekeken naar de contrasten '1 -1 0 0 0 0' en '-1 1 0 0 0 0' (zie figuur 4.4) Afgekort: '1 -1' en '-1 1'.

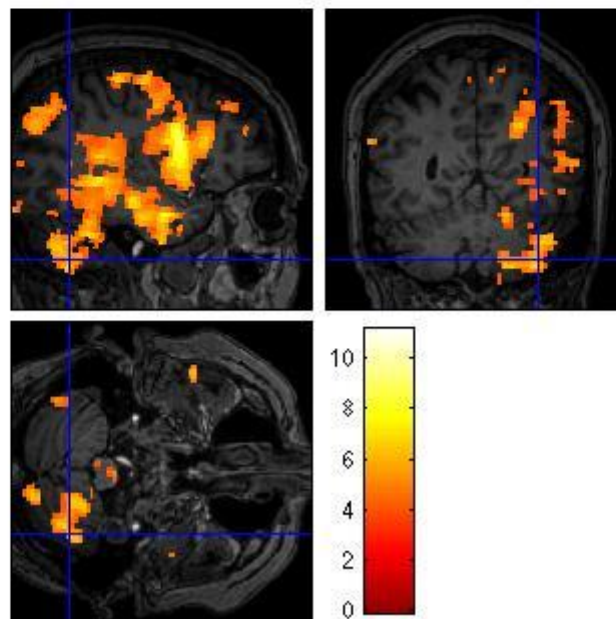
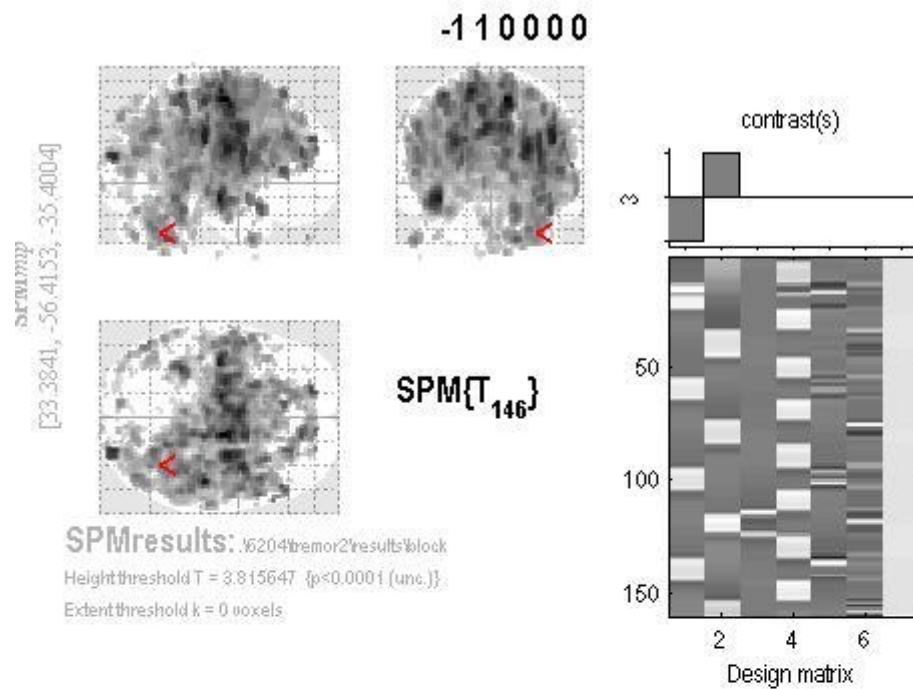
Er wordt verwacht dat deze contrasten een goed resultaat moeten geven: activatie veroorzaakt bij het links strekken minus de activatie veroorzaakt bij het rechts strekken en andersom. Op deze manier wordt verwacht dat de cocontractie verdwijnt in het resultaat.

Daarnaast gaven deze contrasten bij elk model een redelijk resultaat, waar bijvoorbeeld '0 1 0 0 0 0' en '1 0 0 0 0 0' vaak te veel activatie lieten zien, ook na aanpassing van de p-waarde waarmee er wordt aangegeven welk significantieniveau men wilt gebruiken bij de statistische analyse. Verder zijn contrasten '2 -1 0 -1 0 0' en '-1 2 0 -1 0 0' alleen toepasbaar op model 4, omdat dit het enige model is waarbij rust als conditie wordt meegenomen.

Door het gebruik van alleen de eerste twee kolommen van het design, wordt bij model 2 tot en met 4 dus niet direct gebruik gemaakt van de EMG informatie in de regressoren. De kolommen van het event-related blockdesign bevatten voor model 2 tot en met 4 dezelfde informatie. Toch zullen de uitkomsten van de modellen wat verschillen, omdat door SPM de statistische weging van elke kolom wordt bepaald door de combinatie van alle kolommen. Het verschil tussen de modellen zou nu dus alleen kunnen ontstaan door de verschillen in de regressoren.

Het uiteindelijke resultaat van de berekening ziet eruit als in figuur 4.5. Hierin worden de activatiegebieden bestudeerd. De structuren die interessant zijn voor het interpreteren van de tremor zijn de thalamus en het cerebellum. Wanneer een persoon tremor aan de linker lichaamshelft vertoont, wordt er verwacht activatie te zien in de rechter thalamus (contralateraal) en in het linker cerebellum (ipsilateraal). Wanneer een persoon tremor aan de rechter lichaamshelft vertoont, wordt dus activatie in de linker thalamus en het rechter cerebellum verwacht.

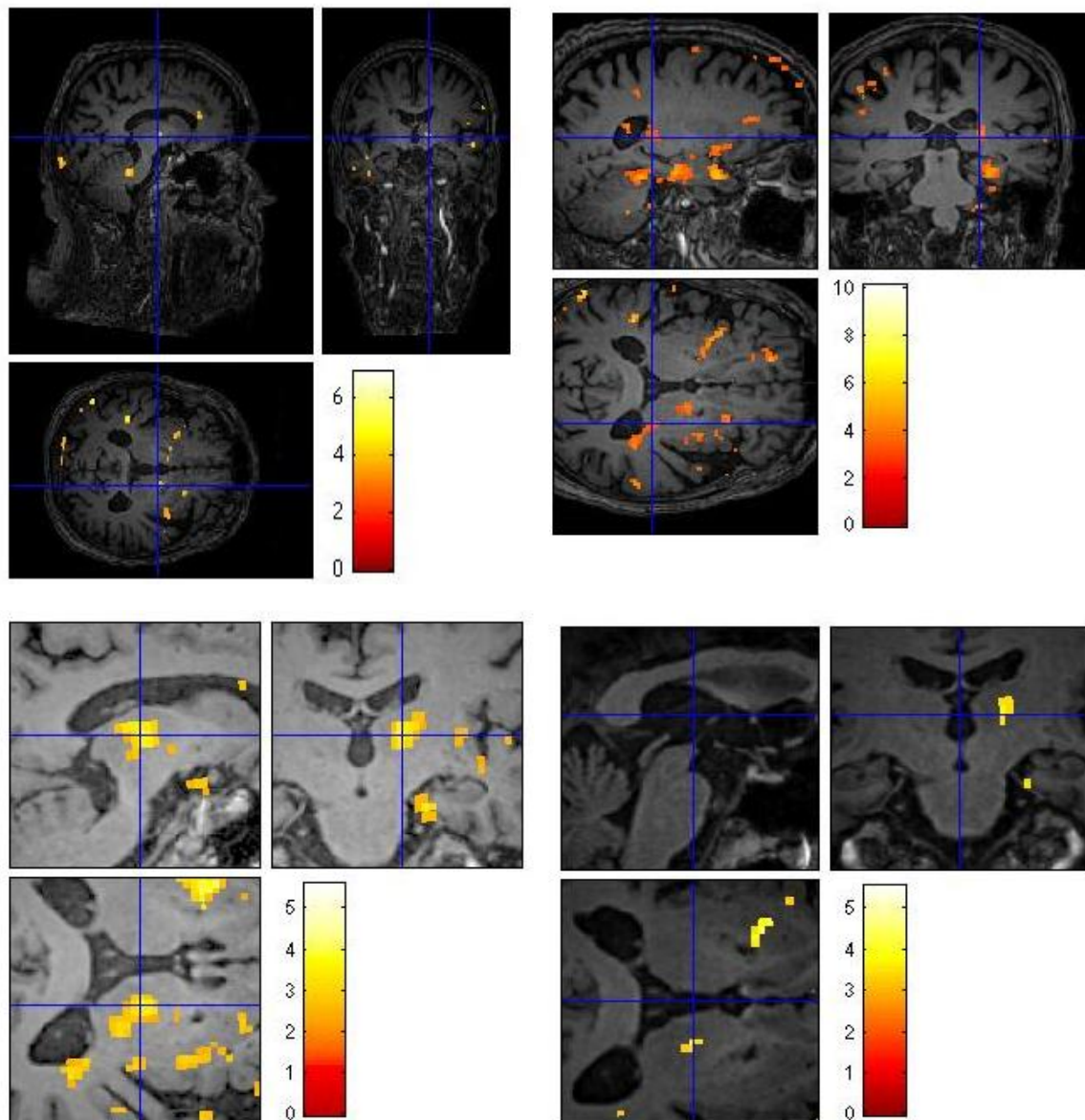
Het beoordelen van de fMRI beelden is dusdanig onder de groepsleden verdeeld dat elk groepslid van één model alle fMRI beelden heeft bekeken en beoordeeld. Van te voren is overlegd waarop gelet moet worden en wat wel en wat niet als activatie van de thalamus of het cerebellum gezien kan worden. Ook achteraf is samen gekeken naar een aantal beelden van elk model. Per patiënt, model en contrast is opgeschreven waar de activatie gevonden is.



Figuur 4.5. Resultaten van patiënt 6204, protocol tremor 2, contrast '-1 1'. In deze figuur kan de activatie in de thalamus en het cerebellum worden bekeken. Wat rechts in de fMRI afbeelding rechtsboven wordt weergegeven, bevindt zich ook daadwerkelijk rechts in de hersenen.

4.2 Resultaat

Een overzicht van alle resultaten van de bestudeerde modellen van contrasten '1 -1' en '-1 1' zijn opgenomen in Bijlage 5. Hierin is per patiënt, per protocol en per contrast in een tabel gezet welke activaties er in de thalamus en in het cerebellum zichtbaar zijn, met bijbehorende p-waarden. In figuur 4.6 is een voorbeeld te zien van de resultaten.



Figuur 4.6. Verschil tussen modellen. Patiënt 6201, tremor2, contrast -11. Linksboven staat model 1, rechtsboven model 2, linksonder model 3 en rechtsonder model 4. Model 1 en 2 laten geen activatie in de thalamus zien. In model 3 is rechts activatie in de thalamus zichtbaar (bij $p = 0,01$) en in model 4 ook (bij $p = 0.001$).

Om te bepalen welk model het beste is, is gekozen voor een puntensysteem. Dit is gedaan om veel subjectieve waarnemingen om te zetten in kwantificeerbare eenheden. Wanneer een model activatie weergeeft in een deel van de thalamus of het cerebellum waar de activatie ook verwacht wordt, krijgt het model 2 punten. Wanneer de activatie aan de verwachte kant, maar ook aan de andere kant zichtbaar is, krijgt het model 0,5 punten.

Bij model 3 en 4 kwamen er bij een paar metingen foutmeldingen in beeld in SPM, waardoor het resultaat niet berekend kon worden. Tijdens het uitvoeren van ‘Specify First Level’ in SPM werd gevraagd om de ‘Vector of onsets’, terwijl dit normaal gesproken niet hoeft. Ook na het opnieuw maken van de modellen kwam dezelfde foutmelding in beeld. Daarom is er bij het uiteindelijke resultaat een correctie uitgevoerd voor het aantal metingen dat met een model gedaan is. Het totaal aantal punten wordt gedeeld door het aantal metingen, wat een gemiddeld aantal punten per meting oplevert (zie tabel 4.1).

Resultaten	Totaal ptn	Aant. Metingen	Gemiddeld
Model 1	25,5	10	2,6
Model 2	28,5	10	2,9
Model 3	18	7	2,6
Model 4	29	8	3,6

Tabel 4.1. Resultaten van het vergelijken van de verschillende modellen. De kolom ‘Gemiddeld’ laat zien wat het beste model is.

Uit de tabel 4.1 blijkt dat model 4 het beste resultaat oplevert, wanneer gekeken wordt naar contrasten ‘1 -1 0 0 0 0’ en ‘-1 1 0 0 0 0’. In model 4 zijn alle condities (links strekken, rechts strekken, beide strekken en rust) meegenomen.

Exclusie patiënt

Tijdens het analyseren van de fMRI beelden in SPM werd ook een fout ontdekt. Bij patiënt 6203 bleek dat de figuur met de activatiegebieden en de figuur met het MRI niet goed over elkaar lagen. Hierdoor was activatie buiten de schedel te zien. Dit komt waarschijnlijk door een fout tijdens de bewerking van de MRI beelden met de functie ‘Reorient Image’. De data verkregen uit analyse van patiënt 6203 is dus onbruikbaar. Er kan niet gesteld worden dat de activatie die in de thalamus gezien wordt, ook echt van de thalamus afkomstig is. Daarom is besloten de data van patiënt 6203 niet mee te nemen in het berekenen van het resultaat.

4.3 Discussie

Tijdens de analyse is er veel geleerd over de ligging van verschillende structuren in de hersenen. Bij het analyseren van de fMRI beelden was het moeilijk om in het begin goed in te schatten of er activiteit te zien was in de thalamus of net er buiten. Naarmate de analyse vorderde werden de doelstructuren steeds sneller gevonden en kon men ze ook steeds beter herkennen. Hierdoor is de kwaliteit van interpretatie van de later beoordeelde beelden toegenomen.

Er zijn meerdere aspecten uit dit onderzoek die aandacht verdienen. Hieronder worden enkele punten uitgelicht.

Berekening

Één van de belangrijkste punten die de betrouwbaarheid van het resultaat beïnvloed is het feit dat de modellen zijn gemaakt in een verouderd script van de nieuwe artefactcorrectie methode. In deze verouderde methode werd de envelope-modus op een verkeerde manier berekend. Er werd niet gekeken naar de waarde van de envelope-modus, maar naar de hoeveelste staaf dit was van het

histogram. Deze fout werd pas ontdekt toen de modellen al gemaakt waren en door gebrek aan tijd is besloten toch door te rekenen met de gemaakte modellen. Daarbij zagen de resultaten van het gecorrigeerde EMG signaal met de verkeerde methode er ook goed uit, alleen hele lage pieken werden soms gemist. De hoogste pieken werden goed verwijderd, alleen de threshold en de substitutie waarde werden niet goed berekend. Uiteindelijk wordt verwacht dat deze fout weinig tot geen effect heeft op het fMRI beeld, omdat het EMG niet als regressor wordt gebruikt.

Frequentieband

Er is bij zowel protocol tremor1 als protocol tremor2 een frequentieband van 3 tot 7 Hz voor de regressoren gebruikt bij het maken van de modellen in EEGLab. Voor tremor1, model 2-4, is dit de juiste methode, omdat men hier geïnteresseerd is in de amplitude en frequentie van de tremor. Tijdens protocol tremor2 is de arm van de patiënt echter voortdurend in beweging, waardoor de tremor in het EMG signaal niet goed te herkennen zal zijn. Voor tremor2 is het dus wellicht beter om een grotere frequentieband, van bijvoorbeeld 1 tot 200 Hz, mee te nemen voor de regressoren bij model 2-4. Hoeveel invloed het nemen van de verkeerde frequentieband heeft, is onbekend.

Verschillende spieren als regressor

Bij het maken van de modellen in de EEGLab plug-in moet op twee plaatsen een set spieren gekozen worden (een rechter- en een linkerspier) die mee worden genomen in het model. De gemaakte keuzes staan in Bijlage 2. In stap 5 dienen deze spieren alleen voor het maken van het event-related blockdesign. In stap 5 maakt het dus niet uit of voor de linker- en rechterspier twee verschillende spieren gekozen worden. Echter in stap 6 worden de spieren geselecteerd die als regressor worden opgenomen in het model. Hier worden de spieren gekozen die de meeste tremor vertonen. Door hier twee verschillende spieren voor links en rechts te selecteren, is het wellicht mogelijk dat de linker en rechter spierinformatie niet met elkaar te vergelijken is. Wanneer bij de ene arm bijvoorbeeld de biceps wordt gekozen (een grote spier) en bij de andere arm de flexor digitorum (een kleine spier), is het wellicht logisch om te denken dat de activiteit van de biceps veel groter is dan de activiteit van de flexor digitorum. Dit kan effect hebben op de grootte van de activatiegebieden in de hersenen. Echter wordt in dit onderzoek alleen contrast gelegd op de kolommen van het blockdesign, dus wordt verwacht dat het kiezen van twee verschillende spieren geen groot effect zal hebben op het uiteindelijke fMRI beeld.

Contrasten

Voor dit onderzoek is ervoor gekozen om alleen contrast op de kolommen uit het blockdesign te leggen. Een begeleider uit het AMC herkende nog steeds artefacten in de regressoren wat misschien betekent dat de filtermethode nog niet goed werkt. Daarnaast moest er een selectie gemaakt worden, omdat er geen tijd was om alle mogelijke combinaties van contrasten te testen voor alle modellen voor beide protocollen. Uiteindelijk is gekozen voor een aantal contrasten die een duidelijke uitwerking zouden moeten hebben op het fMRI. Dit zijn de zeven contrasten genoemd onder 'Methode'. Na het bekijken van al deze contrasten bleek het wederom nodig om een selectie te maken voor de uiteindelijke resultaten, vanwege tijdgebrek en de enorme hoeveelheid data die deze zeven contrasten in vier modellen opleverde. Dit alles heeft tot gevolg dat voornamelijk gekeken is naar het effect van de regressoren op het blockdesign en niet naar het effect van de regressoren zelf.

Verschillen

Met verschillen in het fMRI beeld wordt bedoeld de verschillen in hoeveelheid activatie. Bij sommige patiënten, protocollen en contrasten is er in het hele hoofd activatie te zien, terwijl bij andere patiënten, protocollen en contrasten (bijna) geen activatie gevonden wordt. Door de p-waardes te veranderen kan de zichtbaarheid van de activatie verkleind of vergroot worden, maar hierbij wordt ook de significantie van die activatie veranderd. Het verschijnsel dat de activiteit zo verschilt tussen verschillende patiënten, protocollen en contrasten is niet makkelijk te verklaren. Mogelijke verklaringen zouden kunnen zijn dat er per patiënt verschil zit in de gekozen spieren als regressor, de tremor niet in elke patiënt hetzelfde was (verschil in power, patroon, aangedane spier) of dat de patiënt tijdens het uitvoeren van het protocol nog met andere dingen bezig was. Gedachten en emoties veroorzaken bijvoorbeeld extra hersenactiviteit. Echter verklaart dit niet de grote verschillen in activatie binnen één patiënt, binnen één protocol met verschillende contrasten.

Beoordeling

De manier van beoordelen zoals beschreven in de methode kan snel leiden tot persoonlijke verschillen in het interpreteren van de data. Er kan discussie bestaan over verschillende situaties: wanneer er een klein stipje activatie in de linker thalamus is en een groot actief gebied in de rechter thalamus, moet dit dan worden beoordeeld als 'beiderzijds actief' of 'rechts actief'? Over het algemeen is in een dergelijke situatie gekozen voor 'rechts actief', maar twijfelgevallen en persoonlijke verschillen kunnen op deze manier een grote rol spelen in het resultaat. In hoeverre persoonlijke verschillen een rol hebben gespeeld tijdens dit onderzoek is lastig te bepalen.

Door een communicatiefout is bij model 3 vergeten ook naar de activatie in het cerebellum te kijken. Hier is tijdens de berekening van het resultaat verder geen rekening mee gehouden, er is geen correctie voor uitgevoerd. Alle activaties in het cerebellum bij model 3 zijn ingedeeld bij 'Geen activatie' en hebben dus score 0 gekregen. Wanneer het cerebellum bij model 3 wel bestudeerd zou zijn, zou het dus kunnen zijn dat model 3 een veel hogere score behaalt dan de huidige score.

Daarnaast is de berekening van de score voor de keuze van het juiste model hoe dan ook in twijfel te trekken. Er wordt geen rekening gehouden met de grootte van een actief gebied of hoe actief een gebied is, er wordt geen kwantitatieve maat aan gegeven. Zo wordt een stipje activatie in de thalamus gelijk gesteld aan een groot actief gebied. Daarnaast wordt er ook geen rekening gehouden met de verschillende p-waardes waarbij de waarnemingen zijn gedaan. Er is dus geen rekening gehouden met het statistische gewicht van de waarnemingen: sommige gebieden kleuren op bij een p-waarde van 0.1, terwijl andere gebieden al opkleuren bij 0.00001. Bij een goede analyse zal een p-waarde van maximaal 0.01 toelaatbaar zijn. Dit zou eigenlijk meegenomen moeten worden in de berekening van het beste model.

Vervolgens wordt de score berekend aan de hand van een nieuw ontwikkeld systeem. Wellicht bestaan er meer onderbouwde methodes om dit soort data te vergelijken. Ook is het niet zeker of het delen door het aantal metingen een juiste methode is om te corrigeren voor het feit dat model 3 en model 4 bij een aantal protocollen niet gemeten zijn.

De oorzaak van de foutmelding bij drie metingen van model 3 en twee metingen van model 4 is nog altijd onbekend. De modellen zijn opnieuw gemaakt, dus het is onwaarschijnlijk dat de fout in het

aanmaken van de modellen zit, ook omdat er bij de andere metingen geen problemen optraden. De fouten zouden software technisch kunnen zijn of kunnen zijn ontstaan door verschillende computerinstellingen.

Links/rechts vergelijken

Tijdens het analyseren van de fMRI beelden is veel discussie geweest over wat links en wat rechts is op de MRI. Niemand kon hier uitsluitsel over geven. Uiteindelijk zijn de ruwe MRI beelden bekeken, waarop is gezocht naar de laesie van de thalamotomie. Van elke patiënt was bekend aan welke zijde de thalamotomie was gedaan. Hier kwam uit dat wat rechts op de afbeelding staat, ook rechts in het echt is. Deze verwarring heeft ertoe geleid dat de resultaten van de analyse één keer allemaal verkeerd om waren gemaakt.

Controlepatiënten

Alle patiënten die mee zijn genomen in dit onderzoek hebben essentiële tremor, minimaal aan één zijde van het lichaam. Het doel van het onderzoek is uiteindelijk om de rechter en linker thalamus activiteit met elkaar te vergelijken. De activatie in de hersenen van deze patiënten is waarschijnlijk afwijkend van gezonde controle patiënten. Tijdens dit onderzoek zijn echter geen gezonde controle patiënten meegenomen, omdat dit niet noodzakelijk is. Door het georthogonaliseerde EMG signaal mee te nemen in het model, is alleen de hersenactiviteit zichtbaar die de tremor veroorzaakt. Om te controleren of het georthogonaliseerde EMG signaal valide is zouden er eventueel metingen met gezonde patiënten kunnen worden gedaan. In de resultaten in SPM, waarbij het georthogonaliseerde EMG signaal in het model is meegenomen, zou dan geen activiteit in de thalamus zichtbaar moeten zijn.

4.4 Conclusie

Model 4 is het model dat uiteindelijk als beste uit dit onderzoek naar voren komt. Dit model levert de meeste activatie gebieden op in de hersengebieden waar deze activatie verwacht wordt. Dit model bestaat uit twee spieren (een linker- en rechterspier) en een event-related blockdesign waarbij alle condities worden meegenomen: links strekken, rechts strekken, beide strekken en rust. Dit is dus de combinatie van regressoren die het beste gebruikt worden.

Opvallend is, dat dit het enige model is waarbij rust in het model wordt meegenomen. Tussen de verschillende medewerkers van het AMC bestaat een discussie of het nodig is om rust mee te nemen in het model. Deze resultaten laten zien dat het dus goed zou zijn om rust mee te nemen.

Echter door de punten onder het kopje ‘Discussie’ in het achterhoofd te houden, is deze conclusie sterk in twijfel te trekken.

4.5 Aanbevelingen

Er is nog veel ander onderzoek op dit gebied mogelijk. Doordat de modellen zijn gemaakt met behulp van een verouderd script van de artefactcorrectie methode, kloppen de modellen niet helemaal. Dit heeft tot gevolg dat de pieken niet op alle plekken volledig verwijderd zijn. Om de nieuwe artefactcorrectie methode echt te testen zouden de modellen opnieuw kunnen worden gemaakt en getest in SPM.

Wanneer de modellen opnieuw worden gemaakt, dient ook rekening gehouden te worden met de frequentieband die wordt gebruikt in EEGLab. Bij zowel tremor1 en tremor2 is nu 3 tot 7 Hz gebruikt, terwijl het waarschijnlijk beter is om bij tremor2 groter frequentiebereik mee te nemen.

Van te voren was er door het AMC een vijfde model opgesteld dat getest zou moeten worden. Door tijdgebrek heeft de analyse van het vijfde model niet plaatsgevonden. Het vijfde model ziet er als volgt uit:

Model 5:

```
| block_emg-ls-rs-bs.mat
| conv_ortho_emg_L_ls_rs_bs.txt
| conv_ortho_emg_R_ls_rs_bs.txt
```

Hierbij wordt het event-related blockdesign gebruikt waarbij de artefacten eruit gehaald zijn op basis van de methode ontwikkeld in Hoofdstuk 3. Daarnaast wordt het geconvolueerde en georthogonaliseerde EMG genomen van de linker en de rechter arm gebruikt tijdens links strekken, rechts strekken en beide strekken.

Dit model is wellicht een goede optie om te testen, omdat bij de linker- en de rechterspier de condities links strekken, rechts strekken en beide strekken wordt meegenomen. Rust wordt in dit model niet meegenomen. Aangezien model 4 (die als beste uit dit onderzoek naar voren kwam) erg lijkt op dit nieuwe model 5, met als verschil de rust, zou het testen van dit model meer informatie kunnen geven over of het goed is om rust op te nemen in het model.

Door tijdsgebrek is er besloten om tijdens dit onderzoek maar twee contrasten voor de resultaten mee te nemen. Het is belangrijk in het vervolg goed te onderzoeken welke contrasten het meest bruikbaar zijn voor de analyse van de modellen. Zo kan voorkomen worden dat er een hele stroom data ontstaat, waarin de rode draad zoek is.

Als laatst is het belangrijk om het probleem van de vergelijkingsmethode op te lossen. Het is belangrijk om een kwantitatieve maat voor de fMRI beelden vast te stellen, zodat de verschillende beelden objectiever met elkaar vergeleken kunnen worden. Door eventueel het EMG of de video opname naast het fMRI beeld te leggen, kan worden vastgesteld of er tijdens de desbetreffende conditie wel daadwerkelijk tremor was. Op die manier is het zeker dat er niet gezocht wordt naar iets wat er niet is.

Voordat men in gaat op bovenstaande aanbevelingen moet er eerst goed gekeken worden naar hoe SPM exact werkt. Welke signalen worden gebruikt, wat gebeurt ermee en waaruit bestaat de baseline? Dit soort vragen moeten eerst beantwoord worden wil er met de data verder gewerkt worden.

HOOFDSTUK 5: DISCUSSIE, CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

5.1 Discussie

Het onderzoek heeft ervoor gezorgd dat er een filtermethode in de GUI is verwerkt, die gelijk gebruikt kan worden voor vervolgonderzoek. Hierover kan worden gezegd dat de nieuwe methode beter artefacten filtert dan de oude methode, wat ook te zien is in de resultaten. Dit is niet gedaan volgens de Principle Component Analysis, want deze bleken de piek artefacten niet goed te verwijderen. Wel is er gekozen voor de eerder in dit verslag beschreven artefactcorrectie methode, waarbij de pieken automatisch worden gedetecteerd en verwijderd, na het zetten van één threshold.

Doordat de modellen uiteindelijk gemaakt zijn met een verkeerde versie van de artefact filter methode, kan verder getest worden of de nieuwe methode in SPM werkt en of de regressoren hiermee wel kunnen worden onderzocht.

Door een tekort aan tijd is tweede deelvraag enigszins aangepast. Uiteindelijk zijn de regressoren op basis van het EMG niet onderzocht, omdat hierin nog artefacten waren te zien wanneer deze werden ingeladen in SPM. Daarom is per model alleen gekeken naar de regressoren die gemaakt zijn door met het event-related blockdesign. Hierop zijn verschillende contrasten getest om te kijken welk model het meest reëel de activatie van de hersenen in beeld brengt. Bij het testen van verschillende contrasten bij het blockdesign zijn de regressoren wel meegenomen, maar is er geen contrast op gelegd.

Opvallend is dat model 4 het enige model is waarin rust is meegenomen. Het is vreemd dat er nog geen literatuur over te vinden is, waarom de conditie rust in een model beter zou kunnen werken. Hierover zijn de meningen binnen het AMC verdeeld, waarbij wetenschappelijke onderbouwing vaak ontbreekt. Een argument om rust wel mee te nemen is omdat het goed zou zijn om de baseline te bepalen.

Als blijkt welke regressoren het best gebruikt kunnen worden om de fMRI data te kunnen interpreteren, kan de focus worden gelegd op het bepalen van de doelstructuur voor thalamotomie. Er dient dan gezocht te worden naar een methode waardoor de linker en rechter thalamus met elkaar te vergeleken kunnen worden.

5.2 Conclusie

Aan het einde van het onderzoek gekomen, is het tijd om terug te gaan naar de hoofdvraag:

Welke regressoren kunnen het best gebruikt worden bij de analyse van het gecombineerde EMG-fMRI onderzoek bij patiënten met essentiële tremor bij bepaling van de doelstructuur voor behandeling met thalamotomie of Deep Brain Stimulation?

Tijdens het onderzoek zijn de doelen bijgesteld, waardoor de hoofdvraag niet volledig beantwoord kan worden. Er is uiteindelijk geen aandacht meer besteed aan de doelstructuur voor de DBS.

Het is gelukt om de bewegingsartefacten goed uit het signaal te verwijderen. Dit is getest op twaalf verschillende sets van EMG data en in al deze data is duidelijk te zien dat het gecorrigeerde signaal duidelijk beter is dan het ongecorrigeerde signaal.

Bij het testen van de modellen bleek het model waarin alle condities (links strekken, rechts strekken, beide strekken en rust) zijn meegenomen het beste resultaat te geven. Dit model gebruikt ook het geconvolueerde en georthogonaliseerde EMG signaal als regressor. Als beantwoording van de hoofdvraag zou dus gesteld kunnen worden dat het goed is om bovenstaande condities mee te nemen bij het interpreteren van de fMRI data. Echter door de vele discussiepunten kan dit niet met zekerheid gezegd worden.

5.3 Aanbevelingen

De meeste aanbevelingen staan bij de verschillende deelvragen beschreven. De belangrijkste hiervan worden hieronder nog kort genoemd:

- Om de ontwikkelde artefactcorrectie methode te testen, zouden de modellen gemaakt moeten worden met en zonder deze methode. De verschillen van deze modellen tijdens de fMRI analyse zijn het gevolg van de nieuwe methode.
- Voor het vervolg van het onderzoek, of voor een andere groep die verder gaat met dezelfde onderwerpen, is het belangrijk om een aantal punten beter uit te zoeken dan voor dit onderzoek gedaan wordt. Voor betere interpretatie van het bewegingsartefact zou het goed zijn om uitgebreidere kennis te hebben van de artefactcorrectie die het EMG ondergaat voordat het bewerkt wordt met de nieuw ontwikkelde methode. Zo wordt waarschijnlijk duidelijk wat er met de frequentiebanden gebeurt waarvan later gebruik wordt gemaakt. Daarnaast zou het goed zijn om een betere (kwantitatieve) analyse van het bewegingsartefact te maken, in plaats van de analyse op het oog.
Voor het maken en analyseren van de modellen is het belangrijk om (naast het begrijpen van de gemaakte stappen in EEGLab) ook te begrijpen wat er precies in SPM gebeurt met het model. Pas dan kan beredeneerd worden of de resultaten in SPM logisch zijn.
- Door een EMG meting in de MRI scanner te doen met een kunst- of robotarm, die hetzelfde protocol volgt als de patiënten, kan beter achterhaald worden welke signalen afkomstig zijn van het magnetisch veld van de scanner.
- Ook zou het wellicht goed zijn om een gezonde controlepatiënt mee te nemen in het onderzoek, zodat onder andere het georthogonaliseerde signaal gevalideerd kan worden. Bij een gezonde controlepatiënt zou er namelijk geen hersenactivatie te zien moeten zijn die te relateren is aan tremor.

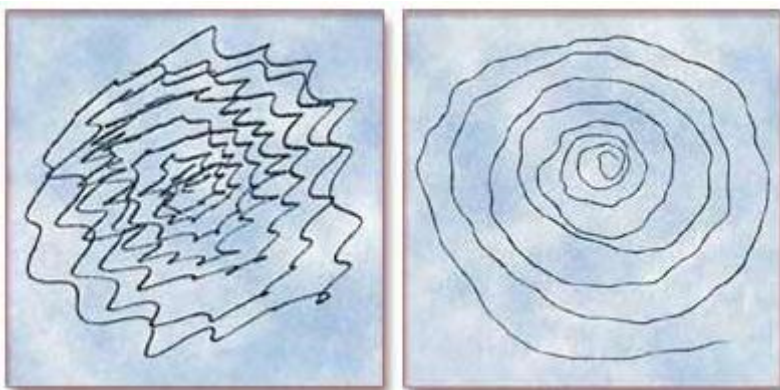
HOOFDSTUK 6: PATIËNTENTRAJECT

In dit hoofdstuk staan de drie aspecten van het patiëntentraject omschreven, waarbij tijdens de MDO periode is meegelopen.

6.1 Screening

Mensen die een bewegingsstoornis (essentiële tremor) of ziekte van Parkinson hebben en waarvan de klachten met medicatie niet meer in bedwang kunnen worden gehouden komen in aanmerking voor Deep Brain Stimulation behandeling. Om te beoordelen of de medicatie voldoende werkt, er een aanpassing van de medicatie nodig is, of er overgegaan moet worden tot een operatie wordt er bij de patiënten een screening gemaakt. Alle stappen van de screening worden opgenomen op video zodat ze later zijn terug te kijken.

Een dag voor de screening moet de patiënt zijn medicatie in de avond overslaan, zodat hij in een 'off' periode aan de screening begint. In deze periode heeft de patiënt last van de klachten die bepalend zijn voor bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson: rusttremor, bradykinesie (bewegingstraagheid), rigiditeit (stijfheid). Op dat moment wordt de test afgenomen. Daarna neemt de patiënt iets meer dan zijn gebruikelijke medicatie in, zodat het een sneller en duidelijker resultaat geeft. Ongeveer een uur later, wanneer de patiënt in de 'on' fase is, wordt exact dezelfde test opnieuw afgenomen. De scores worden met elkaar vergeleken.



Figuur 6.1 Het tekenen van een spiraal is een onderdeel van de test. L een heftige tremor, R een lichte tremor.

Wereldwijd wordt dezelfde standaard test gedaan: de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) en de Essential Tremor Rating Scale (ETRS). De test bestaat uit een aantal oefeningen en vragen (zie figuur 6.1). Aan de hand van bepaalde oefeningen wordt de ernst van de ziekte beoordeeld. De oefeningen zijn opgezet volgens een protocol waar een zekere score uit komt. In de test wordt de patiënt vragen

gesteld over de ernst van de klachten en welke klachten er precies zijn. Er worden verschillende oefeningen gedaan, waarbij de klachten worden uitgelokt en er wordt vooral gelet op alledaagse handelingen die, indien deze niet goed gaan, sterk belastend zijn voor de patiënt.

De uitslagen, scores en videos, worden bekeken door de neuroloog en deze overlegt met de neurochirurg over een mogelijke operatieve ingreep of een aanpassing van de medicatie. Als de patiënt in aanmerking komt voor operatie (wanneer medicatie niet meer afdoende is of te veel bijwerkingen geeft), heeft de patiënt de keuze tussen thalamotomie en DBS. De neuroloog en neurochirurg besluiten vervolgens welke doelstructuur wordt genomen. Bij de ziekte van Parkinson is, anders dan bij essentiële tremor, de thalamus niet de enige mogelijke doelstructuur. Er kan ook gekozen worden tussen de Subthalamische Nucleus (STN) of de Globus Pallidus internus (GPi).

6.2 Thalamotomie en Deep Brain Stimulation

Bij thalamotomie wordt in een bepaald deel van de linker of rechter thalamus een kleine laesie gemaakt door de punt van een stereotactische naald enkele tientallen seconden te verhitten. Er ontstaat dan rondom de punt een klein litteken van ongeveer een halve centimeter doorsnede. Hierdoor komen er geen elektrische signalen meer door dit gebied en wordt de tremor gestopt. Een thalamotomie kan echter maar in één hersenhelft worden uitgevoerd, waardoor de symptomen ook maar in één lichaamshelft verbeteren. Een dubbelzijdige operatie geeft een groot risico op complicaties, zoals spraakproblemen en loopstoornissen. Een thalamotomie heeft voornamelijk effect op de tremor. De medicatie kan meestal niet worden verlaagd in verband met de symptomen van de niet-geopereerde lichaamshelft.

Bij Deep Brain Stimulation wordt de thalamus gestimuleerd door op dezelfde plaats als bij thalamotomie een elektrode blijvend in te brengen. Deze elektrode wordt gestimuleerd door een stimulatorkastje, die meestal onder de borstspier wordt geplaatst. Via draden die onderhuids lopen staan ze met elkaar in verbinding. De batterij van de stimulator heeft een levensduur van ongeveer 5 jaar. De stimulatie heeft een modulerend effect op de neuronen waardoor het effect vergelijkbaar is met de laesie die gemaakt wordt bij een thalamotomie. Met behulp van een magneetconnectie kan de stimulator aan- en uitgeschakeld worden en de instellingen kunnen altijd aangepast worden zodat het de beste resultaten geeft voor de patiënt. Aangezien stimulatie een reversibele en bij te stellen techniek is, heeft deze minder risico's wat betreft bijwerkingen. Echter geeft het aanbrengen van de stimulator kastjes (één of twee) in de borst en de onderhuidse bedrading wel risico op infecties en problemen van de hardware. Deze complicaties vereisen soms zelfs een nieuwe operatieve ingreep.

De laatste tijd wordt steeds vaker gekozen voor een DBS operatie. Nog slechts een enkele keer wordt gekozen voor een thalamotomie, bijvoorbeeld bij ouderen waarbij het risico op infecties groter is en bij patiënten waar sowieso maar één zijde is aangedaan.

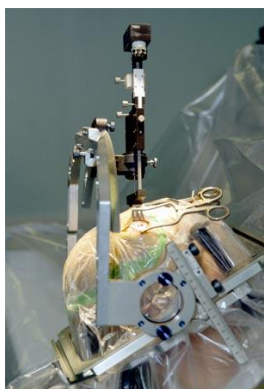
6.3 Deep Brain Stimulation operatie

Tijdens de MDO periode is meegekeken bij DBS operaties. De patiënten uit het onderzoek hebben echter allemaal een thalamotomie gehad, omdat DBS nog niet zo lang op grote schaal wordt uitgevoerd. Voor de operatie wordt er een MRI-scan gemaakt van het hoofd van de patiënt. De operatie begint met het aanbrengen van een raamwerk, een "frame" op de schedel. Vervolgens wordt er een MRI-scan gemaakt van het hoofd met het frame. In deze MRI-scan markeert de neurochirurg de doelstructuur en berekent op de millimeter nauwkeurig onder welke hoek en welke lengtes de elektrodes ingebracht moeten worden, ten opzichte van referentiepunten van het frame (stereotactische methode).

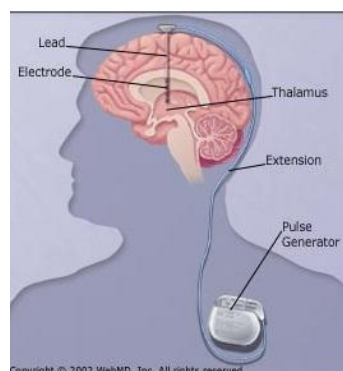
Het hoofd van de patiënt wordt met het frame op de operatie tafel gefixeerd (zie figuur 6.2). De patiënt blijft het eerste deel van de operatie bij bewustzijn. Door een opening die onder plaatselijke verdoving in de schedel wordt gemaakt, worden eerst vijf tijdelijke micro-elektrodes parallel van elkaar ingebracht. Door de elektrodes telkens een halve millimeter te verplaatsen en de elektrische signalen op die plekken te meten, kan exact bepaald worden waar de doelstructuur zich bevindt. De elektrodes die in de doelstructuur zitten zouden het meest effectief moeten zijn. Door deze elektrodes op verschillende dieptes te stimuleren, met oplopende stroomsterktes, kan de neuroloog zien hoe de patiënt reageert op de stimulatie op die plek. Hiervoor moet de patiënt dus bij

bewustzijn zijn. Het effect van stimulatie is al na 1-2 seconden te zien. Het beste is als bij de patiënt de symptomen snel verdwijnen en pas last heeft van bijwerkingen bij een hoge stroomsterkte. Dat betekent namelijk dat andere structuren op een voldoende grote afstand van de elektrode liggen. Zo wordt dus de elektrode en diepte gekozen die de grootste speelruimte (therapeutic window) heeft. Op die plaats wordt de echte elektrode ingebracht en nadat de micro-elektrodes zijn verwijderd.

Het bovenstaande gebeurt wordt ook aan de andere zijde gedaan. Als de elektrodes aan beide zijden naar wens geplaatst zijn, wordt de patiënt onder narcose gebracht en kan de rest van de apparatuur worden ingebracht. Onderhuids worden draden gelegd naar de borst waar de stimulatorkastjes (één of twee) worden ingebracht (zie figuur 6.3). De operatie duurt in totaal ongeveer zes uur. Na drie dagen mag de patiënt vaak weer naar huis. De operatie wordt ongeveer honderd keer per jaar in Nederland uitgevoerd, in het AMC ongeveer één keer per week.



Figuur 6.2 Fixatie van het hoofd tijdens de operatie.

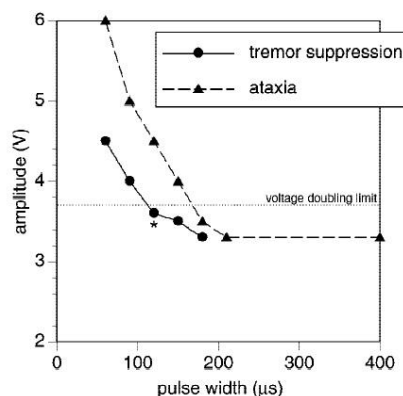


Figuur 6.3 Plaats van elektrode in de thalamus.

Afstellen van de stimulatie

Bij het afstellen van de stimulatie weegt men altijd de suppressie van de symptomen (tremor, rigiditeit) af tegen de negatieve bijwerkingen (wanneer verkeerde zenuwbanen worden gestimuleerd). Daarnaast moet, wanneer mogelijk, rekening worden gehouden met een zo lang mogelijke levensduur van de batterij.³¹ Verschillende grootheden kunnen worden afgesteld bij een DBS: de amplitude, de pulsduur en de frequentie.

De DBS is gebaseerd op de elektrische signalen die een complexe fysiologische reactie veroorzaken in de axonen van omliggende zenuwcellen. De amplitude van het signaal (in volt of ampere; met vaste impedantie zijn deze rechtevenredig) bepaalt de afstand die het signaal aflegt vanaf de elektrode.³² Ofwel: het voltage bepaalt de grootte van het gestimuleerde gebied. Meestal wordt gekozen voor een voltage tussen 1 en 5 volt, waarbij opgemerkt moet worden dat boven 3,6 V (wegens technische redenen) de batterij twee keer sneller leeg is en de patiënt dus al na drie jaar (in plaats van vijf tot zes jaar) opnieuw een operatie moet ondergaan. Daarom probeert men eerst de pulsduur te verhogen. Pas wanneer dat geen gewenst effect heeft, wordt het voltage hoger dan 3,6 V gemaakt.



Figuur 6.4. Wanneer de pulsduur wordt verhoogd, komen de optimale afstelling en de ongewilde effecten dicht bij elkaar te liggen. In dit figuur wordt ataxie behandeld met DBS.

Pas wanneer het potentiaalverschil in de axonen boven een bepaalde grenswaarde komt, wordt een actiepotentiaal gevormd. Deze grenswaarde ligt lager voor axonen met een grote diameter. Door de pulsduur te vergroten, is een lagere threshold nodig om een actiepotentiaal te creëren. Echter bij een langere pulsduur komen de positieve en negatieve effecten ook dicht bij elkaar te liggen (zie figuur 6.4). Daarom zijn bij een geringe verhoging van de pulsduur al meer bijwerkingen zichtbaar. Daarnaast kan, wegens technische redenen, de pulsduur alleen in vrij grote stappen worden verhoogd (stappen van 30 μs).

Een celmembraan heeft een bepaalde tijd nodig om te repolariseren na een actiepotentiaal: de membraan tijd constante (mtc). Door de frequentie (f) te verhogen ($1/f < mtc$), kan men gebruik maken van het sommatie effect van de potentiaalverschillen. Kleine potentiaal verschillen veroorzaakt door verschillende pulsen, tellen bij elkaar op en bereiken zo alsnog de vereiste grenswaarde om een actiepotentiaal te vormen. Door experimentele studies heeft men gevonden dat boven 130 Hz geen extra effect meer wordt waargenomen³¹. Daarom wordt vrijwel altijd gekozen voor een frequentie van 130 Hz. Dit geeft het maximale effect, bij een zo laag mogelijke frequentie om de batterij te sparen.

6.4 Polikliniek

Twee weken na de operatie moet de patiënt voor het eerst terugkomen naar het ziekenhuis. De stimulatie wordt nu voor het eerst aangezet. Voor die tijd kan het al zijn dat de patiënt (positief) effect heeft van de operatie door oedeemvorming. Dit oedeem is ook een storende factor op de geleiding van de signalen in de doelstructuur. Bij het afstellen van de stimulatie kan men letten op vier verschillende instellingen: de stroomsterkte van de impulsen, de frequentie en de pulsduur zoals eerder in het verslag is uitgelegd. De vierde is het gekozen contactpunt. De elektrode heeft vier contactpunten, waarmee de exacte locatie van de stimulatie nog iets veranderd kan worden na de operatie.

Patiënten moeten in de eerste paar maanden geregeld terugkomen om de stimulatie af te stellen (zie figuur 6.5). Geleidelijk wordt de sterkte van de stimulatie verhoogd en de medicatie afgebouwd. Na zes maanden tot een jaar hebben de meeste patiënten een goede afstelling gevonden en komen zij elke zes maanden terug voor controle. Na ongeveer vijf jaar is de batterij van de stimulator leeg en

moet de patiënt een nieuwe operatie ondergaan om het stimulatorkastje te vervangen. Tegenwoordig komen er steeds meer modellen met oplaadbare batterijen op de markt. De elektrode wordt in principe nooit vervangen.



Figuur 6.5 De stimulator wordt ingesteld.

HOOFDSTUK 7: AFSLUITING

7.1 Nawoord

Na het lezen van dit verslag heeft u een idee van waar wij ons de afgelopen twee maanden in hebben verdiept. Vele uren hebben wij achter onze laptops doorgebracht; in het AMC in Amsterdam, in de trein en in ons kamertje in Carré, waar we fijn de ruimte hadden om ongestoord te kunnen werken. De reisjes naar Amsterdam waren een erg leuke afwisseling op het voortdurend achter MatLab zitten, ook al was de treinreis zelf vermoeiend. Doordat de data al aanwezig was, viel er niets meer te meten, maar door het meelopen op de polikliniek, tijdens de screening en de DBS operaties kregen we wel het idee met een belangrijk onderzoek bezig te zijn.

Het onderzoek heeft ons een hoop frustraties over MatLab codes, niet werkende GUI's en verkeerd aangemaakte modellen opgeleverd, maar was bovenal ook een erg leuke en leerzame tijd. Het is verrassend om te merken hoe je je in zo'n korte tijd kan verdiepen in een onderwerp. Stukje bij beetje werden steeds meer details uit het overkoepelend onderzoek duidelijk, waar wij weer ons voordeel mee konden doen.

Graag willen wij onze begeleiders en anderen bedanken voor hun goede adviezen en behulpzaamheid gedurende het onderzoek. Door hun hulp kwamen we steeds weer verder, wanneer we het even niet meer zagen zitten. In het bijzonder willen wij bedanken:

Dr. Ir. L. Bour als technisch en klinisch begeleider vanuit het AMC voor zijn hulp en kritische opmerkingen bij het maken van de artefactcorrectie en de bijbehorende GUI.

Dr. A.F. van Rootselaar als klinisch begeleider vanuit het AMC voor haar ondersteuning, onderbouwde commentaar en het beschikbaar stellen van haar kamer gedurende twee weken.

Drs. M.F. Contarino als klinisch begeleider vanuit het AMC voor alle informatie over het onderzoek, de modellen en de programma's, alle hulp bij de analyses en het regelen van de poli, screening en operatie dagen.

Drs. P. Groot voor zijn hulp met de MatLabscripts en het opstarten van de GUI.

Dr. Ir. T. Heida als technisch begeleider vanuit de Universiteit Twente voor haar kritische opmerkingen over het geleverde werk en het verslag.

S. Sharifi voor haar ondersteuning bij het groepsproces en de rol van elk individu binnen onze groep.

Dr. Ir. G. Meinsma voor de wiskundige ondersteuning bij PCA als filtermethode en signaalbewerking.

We hebben de samenwerking binnen het onderzoek als zeer goed ervaren en we zullen ook de wekelijkse bijeenkomsten in het AMC niet snel vergeten.

Eric,
Tom,
Deef,
Nicole

7.2 Lijst van afkortingen

AMC	Academisch Medisch Centrum
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
CT	Computertomografie (afbeeldingstechniek)
DBS	Deep Brain Stimulation
EEG	Electroencephalografie
EMG	Electromyografie
EPI	Echo Planar Imaging
ET	Essentiële tremor
ETRS	Essential Tremor Rating Scale
FFE	Fast Field Echo
fMRI	Functionele MRI
GPI	Globus Pallidus internus
GUI	Graphical User Interface
GUIDE	GUI Developer
MDO	Multidisciplinaire Opdracht
MRI	Magnetic resonance imaging
Mtc	Membraan tijdsconstante
PCA	Principal Component Analysis
r-EMG	Residueel – EMG
SPM	Statistic Parametric Mapping
STN	Subthalamische nucleus
TE	Echotijd
TR	Repetitietijd
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
Vim	Nucleus ventralis intermedius
Voa	Nucleus ventro-oralis anterior
Vop	Nucleus ventro-oralis posterior

7.3 Referenties

- 1 Hersenstichting Nederland, Essentiele tremor, cited 22-06-2010 from <http://www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/hersenaandoeningen/essentiele-tremor.html>
- 2 N. Nagaratnam, G. Kalasabail, Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke. *J Neurol Sci*, (1997). 149(2): p. 195-6.
- 3 R. Duncan, I. Bone, I.D. Melville, Essential tremor cured by infarction adjacent to the thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, (1988). 51(4): p. 591-2.
- 4 Genetics Home Reference, Reviewed: February 2008, Published: June 13, 2010, cited 22-06-2010 from <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=essential-tremor>
- 5 T.A. Zesiewicz et al., Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* (2005) 64(12): p. 2008-20
- 6 CVZ, Farmacotherapeutisch Kompas, Botulinetoxine A. cited 16-06-2010 from <http://www.fk.cvz.nl/Preparaatteksten/B/botulinetoxine%20a.asp>.
- 7 H. Blumenfeld, *Neuroanatomy through Clinical Cases*, Sinauer Associates 2002; 1st edition
- 8 M. Schünke, *Prometheus Anatomische atlas*, Bohn Stafleu van Lochem, NL editie 2007 pag 216
- 9 P. Konrad, The ABC of EMG, in *A practical introduction to Kinesiological Electromyography*, 2005.
- 10 M. B. I. Reaz, M. S. Hussain, F. Mohd-Yasin, Techniques of EMG signal analysis: detection, processing, classification and applications, *Biol. Proced. Online* 2006; 8(1): 11-35.
- 11 J.R. Daube, D.I. Rubin, *Clinical Neurophysiology*, Oxford University Press 2009, third edition
- 12 Prof. Dr. Ing. M.J.A.M. Van Putten, Universiteit Twente, HC7_fMRI.pdf, published februari 2009, <https://teletop.utwente.nl/083302300.nsf>
- 13 A. van Oosterom, T.F. Oostendorp, *Medische fysica*, Elsevier gezondheidszorg 2001, tweede druk
- 14 M. Heijblom, Finding the neural correlates of tinnitus: an fMRI study comparing normal hearing, hearing impaired and tinnitus subjects by applying subject specific stimuli, 2009
- 15 M.Barth, FC Donders, HC4.1-fMRI-Barth.pdf, published februari 2009, <https://teletop.utwente.nl/083302300.nsf>,
- 16 J.R. Ives, S. Warach, F. Schmitt, R.R. Edelman, D.L. Schomer, Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* (1993) 87 (6), 417–420.
- 17 S. Warach, J.R. Ives, G. Schlaug, M.R. Patel, D.G. Darby, V. Thangaraj, R.R. Edelman, D.L. Schomer, EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* (1996) 47 (1), 89–93.
- 18 A.F. van Rootselaar, N.M. Maurits, R. Renken, J.H.T.M. Koelman, J.M. Hoogduin, K.L. Leenders, M.A.J. Tijssen, Simultaneous EMG-Functional MRI Recordings Can Directly Relate Hyperkinetic Movements to Brain Activity, *Human Brain Mapping* (2008) 29:1430–1441
- 19 M.P. Richardson, P. Grosse, P.J. Allen, R. Turner, P. Brown, BOLD correlates of EMG spectral density in cortical myoclonus: description of method and case report. *NeuroImage* (2006) 32 (2), 558–565.
- 20 A.F. van Rootselaar, R. Renken, B.M. de Jong, J.M. Hoogduin, M.A.J. Tijssen, N.M. Maurits, fMRI Analysis for Motor Paradigms Using EMG-Based Designs: A Validation Study, *Human Brain Mapping* (2007) 28:1117–1127
- 21 H. Laufs, J. Daunizeau, D.W. Carmichael, A. Kleinschmidt, Recent advances in recording electrophysiological data simultaneously with magnetic resonance imaging, *NeuroImage* (2008) 40 515–528
- 22 H. van Duinen, I. Zijdwind, H. Hoogduin, N. Maurits, Surface EMG Measurements during fMRI at 3T: Accurate EMG recordings after artifact correction, *Neurologie* (2005) 27: 240:246
- 23 P.J. Allen, O. Josephs, R. Turner, A Method for Removing Imaging Artifact from Continuous EEG Recorded during Functional MRI, *NeuroImage* (2000) 12, 230–239
- 24 J.N. van der Meer, M.A.J. Tijssen, L.J. Bour, A.F. van Rootselaar and A.J. Nederveen, Robust EMG–fMRI artifact reduction for motion (FARM), *Clinical Neurophysiology Volume 121, Issue 5, May 2010, Pages 766-776*
- 25 M.F. Contarino, A.F. van Rootselaar, J.H.T.M. Koelman, Combined electromyography-functional MRI in patients with tremor for improvement of targeting in stereotactic surgery, 2007. p. 67.
- 26 Swartz Centre for Computational Neuroscience, EEGLab, cited 18-06-2010 from <http://scn.ucsd.edu/EEGLab>
- 27 Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, SPM, published 02-04-2009, cited 18-06-2010 from <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- 28 Sourceforge, r2aGUI, published 12-10-2009, cited 22-06-2010 from <http://r2agui.sourceforge.net/>

-
- 29 C. Lo, D.D. Turner, and R.O. Knuteson, A Principal Component Analysis Noise Filter Value-Added Procedure to Remove Uncorrelated Noise from Atmospheric Emitted Radiance Interferometer (AERI) Observations, January 2006, ARM TR-071
- 30 K. Dolan, H.C.F. Martens, P.R. Schuurman, L.J. Bour, Automatic noise-level detection for extra-cellular micro-electrode recordings, *Med Biol Eng Comput* (2009) 47 791-800
- 31 J. Volkmann, Introduction to the Programming of Deep Brain Stimulators, *Movement Disorders* (2002), Vol. 17, Suppl. 3, pp. S181–S187
- 32 J.B. Rank, Which Elements are Excited in Electrical Stimulation of Mammalian Central Nerve System: a Review, *Brain Research* (1975) 98 417~40