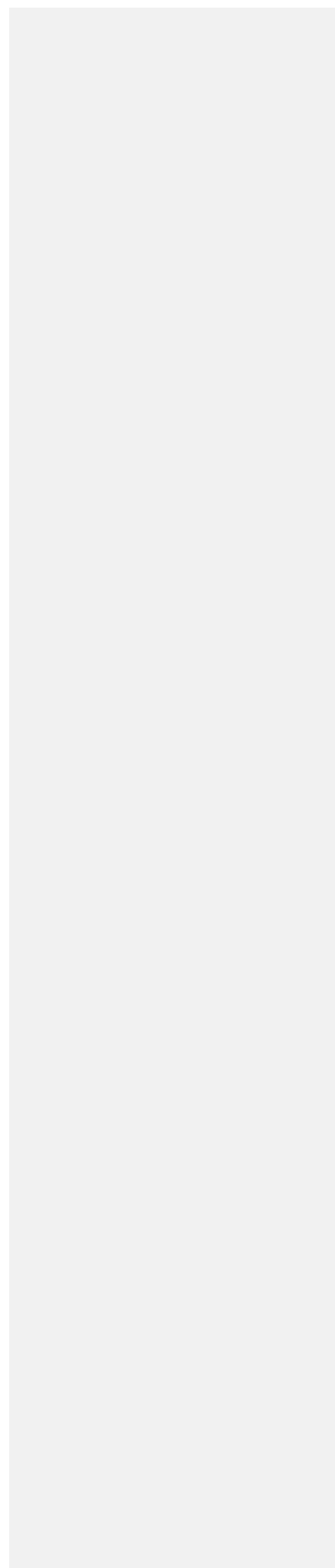


Titelpagina



Voorwoord

Stelt U zich eens voor dat U niet goed in staat bent Uw handtekening te zetten, dat U veel drinken knoeit tijdens het inschenken of het opdrieken ervan, dat een tweede glas alcohol makkelijker is vast te houden dan het eerste glas, kortom dat U last heeft van vervelende trillingen die optreden tijdens een activiteit en dan vooral in de onderarmen en handen. Dit zou kunnen wijzen op essentiële tremor wat op allerlei manieren een leven ingrijpend kan beïnvloeden.

Dit verslag gaat over een nieuwe combinatietechniek die het mogelijk maakt de oorzaak van die desbetreffende trillingen beter vast te stellen. Waardoor een betere behandeling mogelijk is. De opdracht kwam van uit het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam en met vier technische geneeskunde (TG) studenten is er aan dit verslag begonnen op 7 mei 2009.

Het was ergens in de middag en de TG-zaal zat vol met studenten. Buiten scheen de zon volop, maar binnen was het erg aangenaam waaruit blijkt dat de zweetdruppeltjes op eenieders voorhoofd duiden op een spannend moment! Eindelijk was het zover de start van de multidisciplinaire opdracht (MDO), waar iedere derdejaars technische geneeskunde student het afgelopen jaar naar uit heeft gekeken. Na wat bemoedigende woorden van aanwezige docenten, konden meteen erg nuttige workshops gevolgd worden, waarmee vaardigheden, zoals vergadertechnieken, conflicthantering, mindmappen, kernkwaliteiten herkennen en literatuur zoeken, konden worden eigen gemaakt.

Na twee dagen intensief bezig te zijn met elkaar leerden we onze groepsleden goed kennen. We hebben verwachtingen en doelen opgesteld en met de komende acht weken voor de boeg met vele snoeprisjes naar Amsterdam belooft het een leerzame, leuke, maar ook erg drukke periode te worden!

Achteraf kunnen we terugkijken op een mooie tijd, die fluctuerend hoogtepunten en dieptepunten kende. Uiteindelijk zijn wij tevreden over het behaalde resultaat en ligt er volgens ons een goed en leesbaar verslag voor U. Wij wensen U veel leesplezier en hopelijk steekt u er nog wat van op.

Enschede, 24 juni 2009

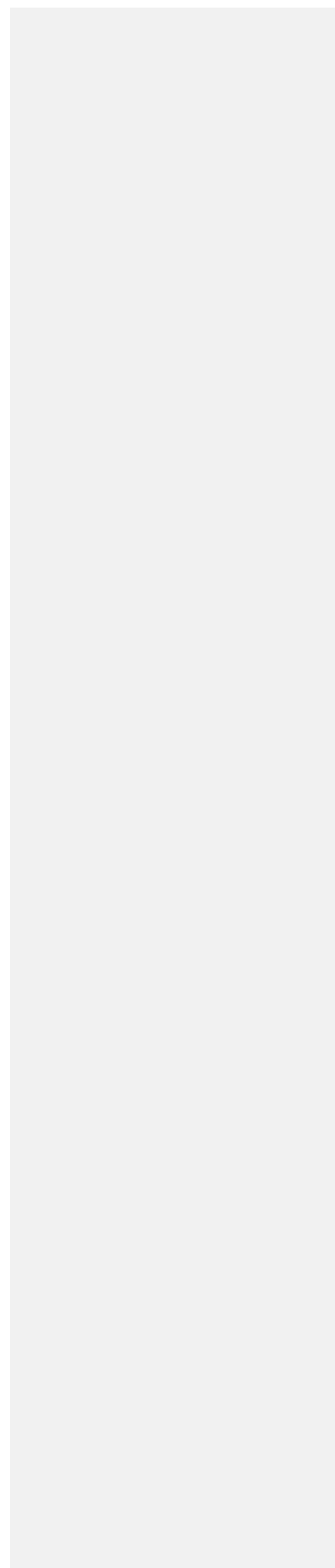
Marjanne Bom; s0152196
Caroline Mattijssen; s0126527
Bauke Kogelman; s0152145
Merijn Eskes; s0156167

Inhoud

Titelpagina	1
Voorwoord	2
HOOFDSTUK 0: ALGEMEEN	5
0.1 Inleiding	6
0.2 Samenvatting.....	7
HOOFDSTUK 1: ACHTERGROND	8
1.1 Essentiële Tremor.....	9
1.1.1 Ziektebeeld.....	9
1.1.2 Pathofysiologie	9
1.1.3 Diagnostiek.....	9
1.1.3 Behandelingen.....	10
1.2 Functionele Magnetische Resonantie Beeldvorming (fMRI).....	11
1.2.1 De basisprincipes van MRI.....	11
1.2.2 Wat meet MRI?	11
1.2.3 Het vullen van de K-ruimte.....	12
1.2.4 Wat is T2?	12
1.2.5 Gradiënt echo	13
1.2.6 Het BOLD signaal	13
1.3 Elektromyografie	14
1.3.1 Motor eenheden	14
1.3.2 Actie potentiaal	14
1.3.3 Registratie van elektrische activiteit	15
HOOFDSTUK 2: LOPEND ONDERZOEK AMC	16
2.1 Introductie	17
2.2 Ziektebeelden en populatie.....	17
2.3 Methode	17
2.3.1 Primaire uitkomstmaten	17
2.3.2 Studieprocedure.....	17
2.4 Dataverzameling.....	18
2.4.1 EMG	18
2.4.2 fMRI	18
2.4.3 Blokinformatie.....	18
2.5 Resultaten tot nu toe	18

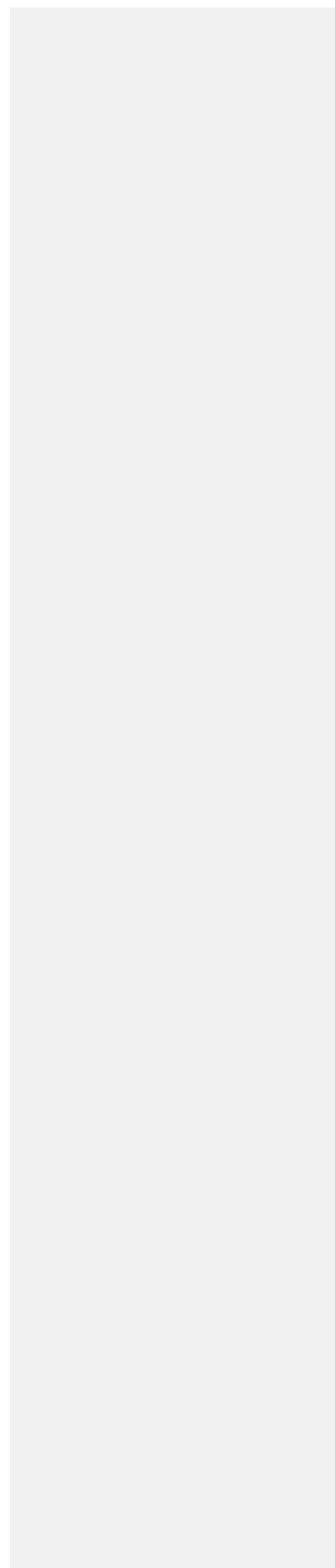
2.6	Probleemstelling.....	19
2.6.1	Artefact.....	19
2.6.3	Modellen en variabelen.....	19
2.6.4	Graphical User Interface.....	20
HOOFDSTUK 3: MODELLEN		21
HOOFDSTUK 5: NAWOORD		22
HOOFDSTUK 6: BIJLAGEN		23
6.1	Begrippenlijst.....	24
6.2	Figurenlijst	25
6.3	Referenties	26

HOOFDSTUK 0: ALGEMEEN



0.1 Inleiding

0.2 Samenvatting



HOOFDSTUK 1: ACHTERGROND

Met opmaak: Kop 1

1.1 Essentiële Tremor

1.1.1 Ziektebeeld

De klassieke vorm van essentiële tremor (ET) is een bilaterale posturale tremor van de handen of onderarmen tijdens bewegen. De tremor kan ook het hoofd, met inbegrip van de oogleden, de tong en andere spieren, beïnvloeden, maar het komt zelden voor dat de benen en voeten aangedaan zijn. Het frequentiebereik van ET is 4-12hz[1, 2]. De ziekte is langzaam progressief en manifesteert zich gemiddeld na het 50^e levensjaar. Bij ongeveer de helft van de patiënten betreft het een familiale autosomaal dominante aandoening, waarbij mannen en vrouwen evenveel zijn aangedaan[3]. **Het aantal patiënten in Nederland ligt op circa 200.000 – 250.000. Dit maakt ET, met uitzondering van herseninfarcten, de meest voorkomende neurologische ziekte.**

Onder de groep ET vallen de subgroepen Primaire Orthostatische Tremor (POT) en Taak- en Positie Specifieke Tremor (TPST). POT beschrijft het ziektebeeld van tremor van de benen en de romp in een stabiele rechtopstaande positie. POT is erg regelmatig met een frequentie van 14-18hz, het komt soms voor met een frequentie van 7-9hz. De patiënt ervaart de tremor als of zijn of haar evenwicht niet in orde is en niet zo zeer als beven.

TPST omvat tremoren die alleen optreden tijdens taakspecifieke activiteiten zoals schrijven en positie specifieke activiteiten zoals het in een bepaalde positie houden van de armen. Er is erg weinig bekend over TPST, zo zijn etiologie en pathofysiologie niet bekend en is men er nog niet over uit hoe men deze tremor moet classificeren.

POT en TPST worden verder buiten beschouwing gelaten in deze scriptie.

1.1.2 Pathofysiologie

ET is de meest voorkomende tremor, maar tegelijkertijd is er geen eenduidige oorzaak voor aan te wijzen. In het algemeen worden tremoren veroorzaakt door problemen in het zenuwstelsel en dus met de aansturing van spieren. Huidige literatuur en het daarbij horende onderzoek wijst op een centrale oscillator en suggereert dat het cerebellum, het deel van de hersenen dat bewegingen van spieren controleert, niet correct werkt. Het lijkt er ook op dat de thalamus en de hersenstam actief betrokken zijn bij ET. Deze bevindingen zijn naar voren gekomen in onderzoeken onder patiënten met ET en letsel aan deze specifieke delen, waarbij ET verdween [4-6]. Uit verschillende onderzoeken komt naar voren dat de centrale oscillator in het olivocerebellaire systeem gelokaliseerd is [7-10].

~~Bepaalde tremorkarakteristieken bij POT, zoals het gevoel van instabiliteit, hebben geleid tot de assumptie dat er een centrale origine bestaat, omdat perifere zenuw stimulatie geen soelaas biedt bij POT wordt deze aanname versterkt. Het blijft echter nog onduidelijk waar deze centrale oscillator zich bevindt.~~

1.1.3 Diagnostiek

De diagnose wordt vaak door de huisarts gesteld, waarna deze de patiënt doorverwijst naar de neuroloog. De diagnose komt tot stand door verschillende fysieke testen af te nemen, zoals cirkels tekenen, handtekening zetten, tussen twee lijnen schrijven et cetera. Ook het doornemen van medische en persoonlijke geschiedenis van de patiënt levert een bijdrage aan de uiteindelijke diagnose. Het is van belang dat andere oorzaken uitgesloten worden, dit gebeurt door middel van bloed tests en beeldvormende technieken zoals CT-scan of MRI.

POT wordt gediagnosticeerd door het palperen en ausculteren van de benen. Bij auscultatie lijkt het geluid op het geluid van een helikopter[11]. Een bevestiging van POT wordt verkregen door een EMG opname.

1.1.3 Behandelingen

De eerste keus behandeling bij ET is propranolol en primidon. Beide medicamenten hebben een gelijkwaardig effect en vaak wordt een van de twee gegeven, maar wanneer de patiënt in kwestie niet reageert op monotherapie, wordt er voor combinatietherapie gekozen[11]. Alternatieve medicijnbehandelingen zijn atenolol, metoprolol, gabapentin, alprazolam, topiramaat en clozapine.

Het nadeel van de medicijnen is dat ze vaak maar voor een bepaalde periode werken en veel bijwerkingen geven. Wanneer de medicijnen niet (meer) voldoende werken kan een botulinetoxine behandeling worden overwogen. De werking van botulinetoxine komt neer op het blokkeren van neuromusculaire synapsen, de plaats waar de prikkeloverdracht tussen de spier en de zenuw plaatsvindt. Na enkele uren ontstaat een blokkade, waardoor neurotransmitters de spier niet meer kunnen bereiken, hierdoor ontstaat een verslapping of verlamming van de betrokken spier. Het effect houdt aan voor ongeveer twee tot vier maanden, afhankelijk van de snelheid waarmee de zenuw nieuwe uitlopers vormt. Bijwerkingen van botulinetoxine zijn onbedoelde verlamningsverschijnselen, pijn, allergische reacties, jeuk en in sommige gevallen de spierziekte myasthenia gravis [12-14]. Als laatste maar tevens de heftigste ingreep kan gedacht worden aan stereotactische neurochirurgische handelingen. Waarbij er de keuze is uit thalamotomie ablatie en diepe hersenen stimulatie (DBS) van de thalamus met een hoge frequentie. Waarbij de voorkeur uit gaat naar DBS, omdat deze betere resultaten oplevert[15]. Bij thalamotomie ablatie wordt een deel van de thalamus beschadigd door deze te verhitten met de tip van een macro-elektrode van 80° celsius voor 60 seconden, dit kan niet ongedaan gemaakt worden. Wanneer de uitkomst van de operatie dus beneden verwachting is, kan dit alleen opgelost worden door opnieuw een deel te beschadigen. DBS komt neer op het plaatsen van een elektrode in het gewenste gebied, waarna de elektrode in de doelstructuur door een stimulator aangestuurd kan worden. Hiermee wordt de thalamus dus niet beschadigd en kan het resultaat ongedaan gemaakt worden. Dit is handig wanneer de lokalisatie van de centrale oscillator uiteindelijk niet perfect lijken te zijn, dit valt dan relatief goed te verbeteren. In Nederland komt het aantal DBS operaties neer op ongeveer 100, waarvan de helft in het AMC te Amsterdam gedaan wordt [16].

Bij POT bestaat de meest effectieve behandeling uit het geven van clonazepam. Een nadeel is echter dat het medicijn niet goed verdragen wordt en dat de effecten met de tijd afnemen. Logischerwijs zijn er ook alternatieve medicijnen zoals primidon, fenobarbital, valproïnezuur en gabapentin[14-16]. Sommige patiënten verbeteren ook bij het gebruik van levodopa of dopamine agonisten[17].

Patiënten met TPST worden behandeld met propranolol, primidon, anticholinergica en botulinetoxine A.

1.2 Functionele Magnetische Resonantie Beeldvorming (fMRI)

1.2.1 De basisprincipes van MRI

MRI is een beeldvormende techniek die kan worden ingezet om het menselijk lichaam nauwkeurig in kaart te brengen. Het is een niet-invasieve methode die gebruik maakt van de magnetische eigenschappen van atomen.

Atomen bezitten de quantum mechanische eigenschap kernspin. Deze verschilt per atoomsoort omdat de eigenschap afhankelijk is van het aantal protonen en neutronen in de kern. De eigenschap beschrijft de interactie tussen het atoom en een magnetisch veld. Met de aantallen protonen en neutronen is per atoom een discrete waarde voor kernspin toe te kennen; deze waarde is een maat voor interactie met het magneetveld[17].

De atoomkern is voor te stellen als een positief geladen bol die met constante hoeksnelheid rondom een as draait. Hiermee wordt een magnetisch moment μ gegenereerd. Echter, in de afwezigheid van een magnetisch veld zullen alle atomen in willekeurige richting rond een as draaien. Het netto magnetisch moment van alle atomen is dan nul.

Bij het aanleggen van een magnetisch veld B_0 zal dit gaan veranderen. De protonen kunnen nu een interactie aangaan met het magneetveld. Ze maken een precessiebeweging maken rondom de as van het magnetisch veld. De precessiebeweging is als volgt te beschouwen: Het proton draait nog steeds om zijn eigen as, maar draait ook om de as van het magneetveld B_0 heen[18]. Deze as wordt vaak beschreven als de z-as. De frequentie waarmee de precessiebeweging rond de z-as wordt uitgevoerd is de Larmor frequentie:

$$\omega = \gamma \cdot B_0$$

waarbij ω de Larmor frequentie (Hz) is, γ de gyromagnetische verhouding voor het isotoop (Hz/Tesla) en B_0 de sterkte van het magneetveld (Tesla).

Het magnetisch moment μ van een individueel atoom kan gericht zijn zoals B_0 of tegengesteld aan B_0 . Voor het individuele atoom is het energetisch gunstiger om zich parallel aan B_0 te richten. Nu leveren alle atomen samen wel een netto magnetisch moment, in de z-richting[17].

1.2.2 Wat meet MRI?

Met een tweede, roterend magneetveld B_1 kan magnetische resonantie worden opgewekt. Wanneer dit magneetveld een tijdje wordt ingeschakeld, kan dit worden beschouwd als een elektromagnetische golf. De atomen in het magneetveld B_0 spinnen met de Larmor frequentie. Als de elektromagnetische golf dezelfde frequentie heeft, vindt energieoverdracht plaats. Hierdoor is het mogelijk dat de atomen in een andere oriëntatie komen te liggen, namelijk in het x-y vlak. Deze 90° puls levert een transversale magnetisatie M_T , die door het plaatsen van meetspoelen als een signaal is waar te nemen.

Om preciezer te kunnen bepalen waar het signaal vandaan komt, worden gradiënten aangelegd. Deze gradiënten in het magneetveld maken het mogelijk om het lichaam te verdelen in allemaal kleine volume eenheden, voxels.

Het scannen gebeurt in plakjes, daarvoor moet er eerst in de z-richting een plak worden geselecteerd. Door het toepassen van een gradiënt G_z in de z-richting ontstaan er verschillende

Larmor frequenties, omdat deze direct afhankelijk is van de sterkte van het magneetveld. De elektromagnetische golf die wordt gebruikt om energie over te dragen, zal dit nu maar aan één plakje doen. Het signaal dat nu ontstaan is als gevolg van de transversale magnetisatie, is afkomstig uit de voxels gelegen in de geselecteerde plak.

Het signaal bevat nu nog informatie uit alle voxels die er in de x- en y-richting zijn. Om dit signaal verder te herleiden, wordt er nogmaals een gradiënt ingesteld. Door het instellen van een gradiënt G_z in de y-richting gedurende een korte tijd, spinnen de atomen korte tijd met een andere frequentie. Bij het uitzetten van de gradiënt zijn de atomen in verschillende fase.

Vervolgens wordt er een gradiënt G_x aangezet in de x-richting. Hierdoor gaan de atomen in x-richting met een verschillende frequentie draaien. Het signaal dat nu gemeten wordt, bevat informatie over de frequentie en de fase. Met Fourier transformatie kan deze informatie uit het signaal gehaald worden. Door het gebruik van de gradiënten is het dus mogelijk geworden om te bepalen uit welk voxel een signaal afkomstig is[18].

1.2.3 Het vullen van de K-ruimte

Het kost echter tijd om een gradiënt op maximale sterkte te laten komen of om de gradiënt weer uit te schakelen. De op- en afbouw van de gradiënten is te beschrijven met de golfgetallen k_x en k_y . Deze golfgetallen de oppervlakte onder de grafieken G_x en G_y aan. Alle mogelijke waarden voor de golfgetallen k_x en k_y vormen de k-ruimte.

Het is belangrijk dat voor alle waarden van k_x en k_y wordt gemeten voor het uitvoeren van de Fourier transformaties.

fMRI heeft baat bij een snelle meting. Er wordt gebruik gemaakt van Echo Planar Imaging (EPI). Hiertoe wordt er éénmaal een excitatiepuls gegeven om een plak te selecteren. Door het zeer snel schakelen van de gradiënten worden er met EPI een aantal combinaties van golfgetallen gemeten. De minimale en maximale waarden van k_x en k_y worden sowieso gemeten. Daartussen worden er nog andere combinaties van golfgetallen gemeten. Bij een conventioneel MRI onderzoek worden er echter veel meer combinaties gemeten. Dat betekent dat de resolutie van het beeld verkregen met EPI minder goed is[17].

1.2.4 Wat is T2?

De beperkte meettijd wordt veroorzaakt door het wegvallen van de transversale magnetisatie. Zodra deze er niet meer is, kan er ook geen signaal meer worden waargenomen in de meetspoelen. Transversale magnetisatie vervalt omdat de protonen die in het x-y vlak roteren uit fase raken. Dit defaseren gebeurt door onderlinge afstoting en aantrekking. Per atoomsoort is het verschillend hoe snel de transversale magnetisatie afneemt. Voor elke atoomsoort is er een karakteristieke tijd T_2 , die aangeeft wanneer er nog 37% over is van de transversale magnetisatie M_T .

Kleine inhomogeniteiten in het magneetveld dragen bij aan het uit fase raken van de protonen in het x-y vlak. Hierbij is ook te denken aan de gradiënten die je toepast. Hierdoor zal de afname van de transversale magnetisatie M_T nog sneller verlopen. De tijd waarin dan 63% van M_T vervalt wordt T_2^* genoemd, en is dus korter dan T_2 [17].

1.2.5 Gradiënt echo

Bij EPI worden er binnen de tijd $T2^*$ snel gradiënten ingezet. Door gradiënten een tijd toe te passen, en vervolgens eenzelfde tijd om te keren, kan een echo worden gemaakt. Dit werkt als volgt: Door de gradiënt toe te passen zullen de protonen sneller uit fase raken. De transversale magnetisatie neemt dan af. Door vervolgens een tegengestelde gradiënt te gebruiken zullen de protonen weer in fase komen. De transversale magnetisatie neemt dan weer toe en het signaal dat nu verkregen wordt, wordt een 'gradiënt echo' genoemd. EPI maakt gebruik van deze echo signalen[17].

1.2.6 Het BOLD signaal

Het principe van de inhomogeniteiten wordt gebruikt in fMRI. Deoxyhemoglobine en oxyhemoglobine hebben verschillende invloeden op het magneetveld. Oxyhemoglobine is diamagnetisch en heeft weinig invloeden op het magneetveld. Paramagnetisch deoxyhemoglobine zorgt voor meer locale instabiliteiten. In een gebied met veel oxyhemoglobine zal de transversale magnetisatie M_T dus langer aanhouden dan in een omgeving met veel deoxyhemoglobine.

De transversale magnetisatie M_T kan dus snel of langzaam afnemen. Dit levert een verschil in signaalsterkte en dit verschil vormt de basis voor het BOLD-contrast. BOLD staat voor blood oxygen level dependent, en is een indirecte manier om neuronale activiteit te weergeven. Als gevolg van hersenactiviteit is er een toename van de flow en het bloedvolume in het betrokken hersengebied. Als gevolg hiervan zal de BOLD respons meetbaar. Deze respons wordt vaak de hemodynamische respons genoemd.

De hemodynamische respons laat informatie over de flow en het bloedvolume. Na activiteit is er eerst een vertraging van 1 à 2 seconden. Dan is er als gevolg van toegenomen flow en bloedvolume een stijging van 5% in het signaal waar te nemen. De flow zal weer afnemen, maar er is nog wel tijdelijk een groter bloedvolume aanwezig. Hierdoor is er meer deoxyhemoglobine dan normaal en zal het signaal dus afnemen tot onder de baseline. Het duurt zo'n 60 seconde tot het signaal weer op de baseline zit[17, 19].

De MRI techniek kan dus zowel de anatomie als de hersenactiviteit weergeven. Om tot een mooi, inzichtelijk geheel te komen wordt de activiteit geprojecteerd op de scan van de anatomie.

1.3 Elektromyografie

Elektromyografie is een medisch techniek, waarbij de elektriciteit veroorzaakt door activatie van de spieren, wordt vastgelegd in een elektromyogram.

1.3.1 Motor eenheden

De motor eenheid is de kleinste functionele eenheid die terug te vinden is in de spier. Een motor eenheid bestaat uit een enkele neuron en heeft verschillende aftakkingen, deze aftakkingen lopen naar individuele spiervezels. Op deze manier wordt slechts een klein gebied in de spier geïnnerveerd, het is dus de kleinste spiereenheid dat activeert kan worden. Deze motor eenheden innervieren een wisselend aantal spiervezels, dit is afhankelijk van de benodigde precisie van de spier. Bijvoorbeeld in een beenspier innerveert een motor eenheid ongeveer **1000 spiervezels** en in de oogspieren innerveert een motor eenheid in sommige delen van de oog slechts 10 spiervezels. De overgang van een motor eenheid naar een spiervezel wordt de neuromusculaire overgang genoemd.

Opmerking [BK1]: bron zoeken: wellicht het grote fysiologie boek

1.3.2 Actie potentiaal

De communicatie tussen zenuwcellen gebeurt met behulp van elektrische signalen, doormiddel van de zogenaamde actie potentiaal. Zenuwcellen hebben over de membraan potentiaal van ongeveer -80 mV, dit wordt de rustpotentiaal genoemd. Wanneer een signaal wordt doorgegeven, dan neemt de membraanpotentiaal toe, deze neemt toe tot ongeveer 40 mV, dit wordt een depolarisatie genoemd. De membraanpotentiaal kan toenemen, omdat de toestroom van positieve deeltjes door de celmembraan mogelijk is. Deze positieve deeltjes bestaan voornamelijk uit natrium ionen. Wanneer de cel is gedepolariseerd, dan keert de membraanpotentiaal terug naar de oude waarde van ongeveer -80mV, dit wordt een repolarisatie genoemd. Wanneer de membraanpotentiaal toeneemt, dan zullen ook naburige cellen het signaal ontvangen, zenuwcellen zijn namelijk gevoelig voor veranderingen van het externe milieu. Het externe milieu verandert bij een depolarisatie. Deze naburige cellen zullen ook depolariseren, hun membraanpotentiaal zal dus toenemen. Wanneer dit vervolgens gebeurt bij een derde beurcel, dan wordt een ketting reactie ingezet. De snelheid waarmee het signaal door de zenuwen door middel van deze ketting reactie gaat ligt tussen de 40 en 70 m/s. [20] Hieronder is dat in een afbeelding weergegeven hoe cellen onderling via depolarisatie en repolarisatie communiceren:

De signaal transductie tussen de zenuw en

de spier gebeurt via de

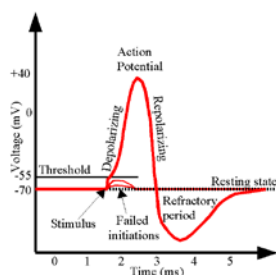


Figure 1: De prolongatie van een actiepotentiaal van een individuele cel

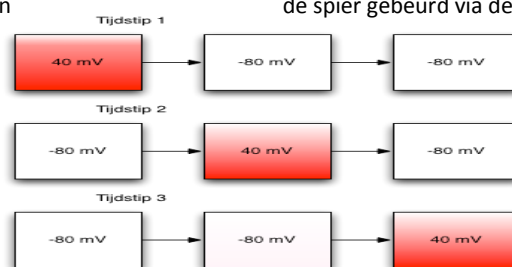


Figure 2: Doorgifte van een celsignaal (de rode cel is gedepolariseerd)

neuromusculaire overgang. Wanneer de zenuwcellen die op de spier staan gedepolariseerd worden, dan zal deze zenuw cellen stoffen vrijgeven (acetylcholine) dat ten gevolg heeft dat de spiercel zal depolariseren en dus zal samentrekken.

1.3.3 Registratie van elektrische activiteit

Wanneer de spiervezels en dus ook de spier contraheert, dan neemt de elektrische activiteit toe. Dat komt doordat meerdere motorische eenheden actief zijn. Superpositie van deze signalen zijn meetbaar op de huid. Deze potentiaal verschillen kunnen door middel van een elektromyografie (EMG) gemeten worden, door elektroden op de huid te plakken. Het signaal dat gemeten wordt is gecorreleerd aan de samentrekking van de spier. Een signaal met een grote amplitude duid op een sterke samentrekking. Een elektromyografie registreert de spieractiviteit en dat kan gebruikt worden bij de analyse van fMRI data, omdat het mogelijk is om door middel van een EMG spieractivaties waar te nemen en te analyseren. Vaak wordt bij een fMRI analyse een protocol gebruikt waarbij gevraagd wordt via een computerscherm aan de patiënt of deze een bepaalde beweging wil maken op een bepaald moment en hierbij wordt aangenomen dat de patiënt zich keurig houdt aan de gegeven opdrachten. Door middel van een EMG is het mogelijk om deze aanname te controleren en eventueel te kwantificeren. Hoe dat precies gebeurt wordt later in het verslag uitgelegd. Een voorbeeld van een elektromyogram is hieronder te zien.

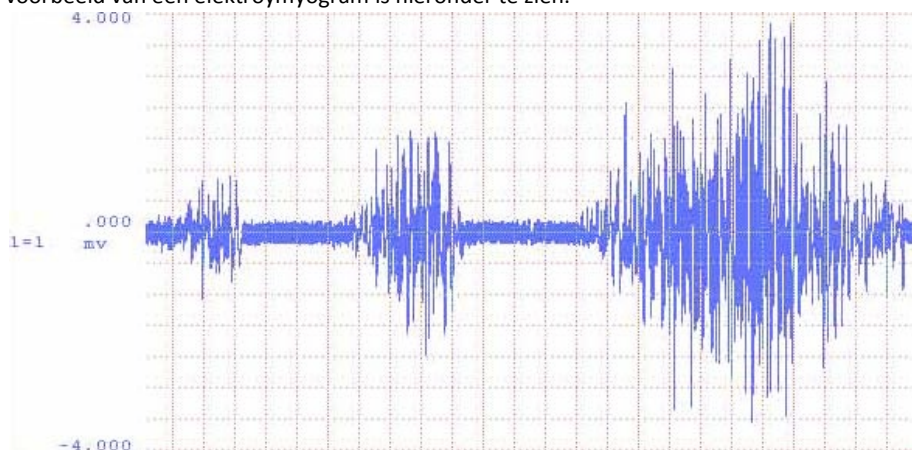
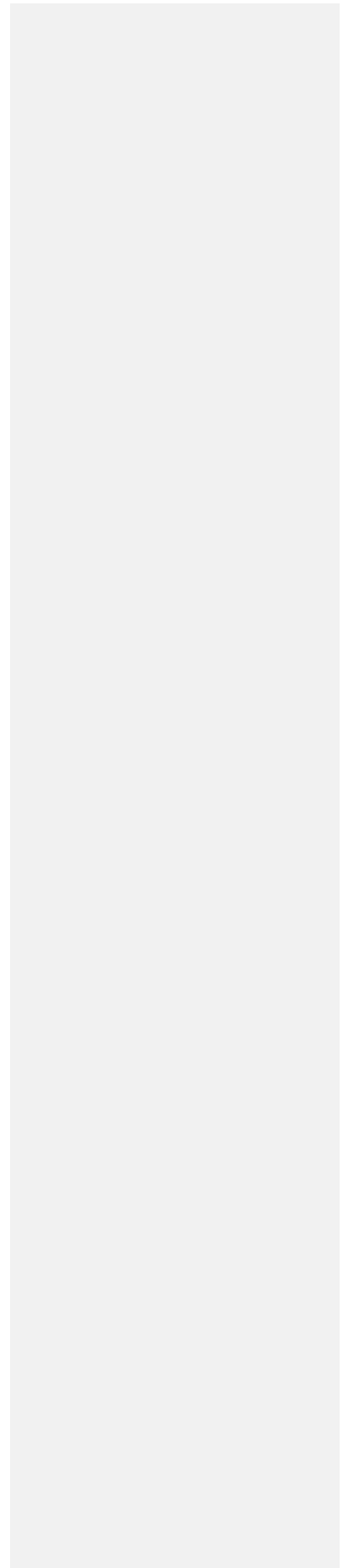


Figure 3: Een elektromyogram waarbij door de patiënt drie keer is gecontraheerd, zwak, middelmatig en krachtig

Een EMG bestaat uit een aantal zilver chloride elektroden, er zijn minstens twee elektrodes nodig, een referentie elektrode en een meetelektrode. De elektroden meten ten opzichte van elkaar de potentiaal, zodat een elektromyogram kan worden gemaakt.

Opmerking [BK2]: Ik vind dat we dit ook weg kunnen laten

HOOFDSTUK 2: LOPEND ONDERZOEK AMC



2.1 Introductie

In het **Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam** loopt sinds 2007 een onderzoek naar het gelijktijdig meten en het combineren van EMG en fMRI. Het is een kleine, prospectieve cohortstudie bij tremorpatiënten die behandeld worden met thalamotomie of diepe hersenenstimulatie (DBS). Het doel van het onderzoek is om de bepaling van de chirurgische doelstructuur in patiënten met tremor te verbeteren met behulp van gecombineerd elektromyografie en functionele MRI (EMG-fMRI). Daarnaast hoopt men meer inzicht te verkrijgen in de pathofysiologie van tremor bij ET en Parkinson[16].

2.2 Ziektebeelden en populatie

Tremor kan diverse oorzaken hebben, maar essentiële tremor en de ziekte van Parkinson, zijn de meest voorkomende. Wat essentiële tremor is in het voorgaande hoofdstuk al besproken. In tegenstelling tot tremor bij patiënten met essentiële tremor, vindt de tremor bij Parkinsonpatiënten vooral plaats in rust, hoewel het ook tijdens strekken en bewegen kan optreden. Verder geldt ook voor deze patiëntengroep dat in eerste instantie de behandeling bestaat uit medicijnen, maar dat uiteindelijk ook een thalamotomie of DBS kan worden overwogen. Tot slot is er ook een groep patiënten die tremor heeft als gevolg van trauma, ischemie of Multiple Sclerosis.

Binnen deze studie zijn er twee cohorten. Deel A omvat 20 tremorpatiënten uit de brede groep die hierboven beschreven is, die al een unilaterale thalamotomie hebben gehad om tremor te behandelen. Zij zijn zichzelf tot controle. Deel B omvat tremorpatiënten die op de wachtlijst staan voor DBS. Verdere in- en exclusiecriteria zijn te vinden in bijlage 1[16].

2.3 Methode

2.3.1 Primaire uitkomstmaten

De mogelijk voorspellende waarde van EMG-fMRI in relatie tot chirurgische effectiviteit wordt gebaseerd op activatie op basis EMG-fMRI in de thalamus en basala ganglia, chirurgische localisatie en klinische effectiviteit. Er wordt gekeken of het geopereerde of gestimuleerde gebied niet, gedeeltelijk of helemaal overeenkomst met gebieden die aangewezen zijn door EMG-fMRI. De klinische effectiviteit wordt gemeten aan de hand van veranderingen in tremorbeoordelingsscalen (Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) en Tremor rating scale (TRS)). Combinaties van de verwachte gebieden op basis van EMG-fMRI en de chirurgische uitkomst zijn indicatief voor de effectiviteit van het indentificeren van de doelstructuur[16].

2.3.2 Studieprocedure

Patiënten worden gevraagd 8 uur voor het onderzoek hun tremormedicatie te stoppen. Zij ondergaan dan een volledig neurologisch onderzoek met behulp van de genoemde tremorbeoordelingsscalen. Ook worden zij gefilmd. Daarna ondergaan zij één MRI-scan waarin zij taken van 2 protocollen moeten uitvoeren. Het eerste protocol bevat rust- en strektaken. De patiënt zal via een scherm in de scanner te zien krijgen welke taak hij moest uitvoeren. De taak duurt steeds 29 seconden. De takenvolgorde is als volgt vastgelegd: rust, linkerarm strekken, rust, rechterarm strekken, rust, beide armen strekken. Dit patroon wordt 4 maal herhaald. Het tweede protocol, bevat rust- en bewegingstaken. Ook deze taken moeten elk 29 seconden worden uitgevoerd. De volgorde is rust, links bewegen, rust, rechts bewegen. Ook dit patroon wordt 4 maal herhaald. Simultaan wordt het EMG gemeten. De data die verkregen wordt worden als twee afzonderlijke datasets opgeslagen.

Naast de scans voor de fMRI wordt ook een T1 gewogen afbeelding gemaakt waarop de anatomie van de hersenen goed te zien is. Patiënten uit cohort B geldt ondergaan na implantatie van de DBS nog extra onderzoeken[16].

Opmerking [M3]: ook robin

2.4 Dataverzameling

2.4.1 EMG

Er is gebruik gemaakt van 12 zilver/zilverchloride electrodes, waarvan 4 dipolelectrodes die worden geplakt op de rechterarm en 8 enkele elektrodes voor de linkerarm. Er is gemeten aan de m. extensor en flexor carpi, de m. interosseus I-II en de m. triceps brachii. Alle spieren werden aan beide armen gemeten. Het EMG is gesampled op 1024 Hz. Via een Matlab-script afkomstig van het AMC worden de bestanden van de meetcomputer omgezet naar leesbare Matlab data. Het Matlabsript gebruikt hiervoor de EEGLab plugin afkomstig van het Swartz Center for Computational Neuroscience.

Opmerking [M4]: robin

2.4.2 fMRI

De functionele beelden zijn verkregen met een 3T MRI scanner (Best, Nederland) en er is gebruik gemaakt van een SENSE **recieve head coil**. De volgende parameters zijn gebruikt: Fast Field Echo (FFE) single shot EPI, 50 aan elkaar grenzende slices met een gevoeligheidsfactor van 2.4 en een slicedikte van 3 mm. De field of view is $221 \times 221 \text{ mm}^2$, de scanmatrix 96×96 en de slices zijn transversaal georiënteerd. De repetitietijd (TR) is 2.9s, de echotijd (TE) 30 ms en de flip angle 90° . De totale acquisitietijd voor het eerste protocol is 12:30 min en de voor het tweede protocol is dit 7:45 min. De T1 gewogen afbeelding die wordt gemaakt kent de volgende parameters: field of view $256 \times 256 \text{ mm}^2$, scanmatrix 256×256 , 120 slices met een dikte van 1 mm die transversaal georiënteerd zijn, TE = 4.6, TR = 25 ms en de flip angle is 30° .

Opmerking [M5]: robin

Verder heeft ook deze data heeft omzetting nodig en ook hiervoor wordt een script dat afkomstig is van het AMC gebruikt. Dit script roept weer een script aan dat afkomstig is van de universiteit van Zürich. Daarna kan met behulp van een plugin in Matlab de data bewerkt worden. Deze bewerkingen kunnen ook reeds geautomatiseerd worden uitgevoerd⁵.

2.4.3 Blokinformatie

De informatie over op welke tijdstip welke taak moet worden uitgevoerd wordt blokinformatie genoemd. Ook deze informatie wordt opgeslagen[16].

Kortom er wordt gebruik gemaakt van drie data stromen, namelijk de fMRI data, de EMG data en de blokinformatie. Al deze data zijn uiteindelijk leesbaar in Matlab, wat het mogelijk maakt om er bewerkingen op uit te voeren en modellen te creëren.

2.5 Resultaten tot nu toe

Op dit moment zijn er 6 patiënten uit cohort A gemeten die alle essentiële tremor hebben en een thalamotomie links hebben gehad. Er is één patiënt gemeten voordat hij een thalamotomie kreeg. Er zijn nog geen metingen uitgevoerd in cohort B. Van meerdere gezonde proefpersonen is EMG-fMRI data aanwezig, hoewel zij een ander protocol hebben gevolgd (tappen, strekken, rust).

Data van een patiënt en een gezonde controle is geanalyseerd door R. Huizing. Zij is de enige die EMG-fMRI heeft onderzocht bij patiënten met essentiële tremor. De studie is in 2008 uitgevoerd. Het

doel van de studie was de EMG-fMRI analyse te optimaliseren. Hiervoor werd het EMG van vier spieren van de beide armen opgenomen tijdens fMRI en MRI-artefacten hierin werden verwijderd. Er werd voor het EMG gebruik gemaakt van een frequentie-extractie filter, zodat het EMG alleen de tremorfrequentie bevatte (3-7 Hz). Verder werd gekeken of de beweging van de patiënt in de MRI-scanner in het model meegenomen moest worden (bewegingsparameters) en of de taak 'rust' in het model geïncludeerd moest worden. Het EMG is op verschillende manieren in het model opgenomen: als EMG, als EMG geconvolveerd met de hemodynamische respons functie (HRF) die algemeen aanvaard is, als residueel EMG en als r-EMG dat opgedeeld is naar taak. Voor deze patiënt was het goed de rustconditie van het blokdesign en de bewegingsparameters te includeren in het model. Orthogonalisatie van het EMG liet geen specifieke resultaten zien en moet wellicht op een andere manier worden geïncludeerd in het model. Ook verwachtte zij dat een verbetering van de MRI-artefactcorrectie tot betere resultaten zou kunnen leiden.

Opmerking [M6]: Robin

2.6 Probleemstelling

Binnen het **grote onderzoek** zijn er nog een aantal vragen en problemen. Deze problemen zullen wij hier bespreken. In de hoofdstukken 3 en 4 zullen wij ons onderzoek bespreken.

2.6.1 Artefact

In het EMG-signaal zit een artefact door de wisselende gradiënten van het magneetveld in de MRI. Dit artefact moet voldoende verwijderd worden zodat met het EMG-signaal gewerkt kan worden. De oude methode hiervoor was een in het AMC aangepaste standaard filtermethode om MRI-artefacten in signalen afkomstig van simultaan fMRI - elektro-encefalografie (EEG) te verwijderen. Dit ook de methode waar R. Huizing mee gewerkt heeft. De nieuwe methode is compleet in het AMC ontwikkeld en speciaal bedoeld voor EMG. Deze nieuwe methode is op dit moment toegepast op de data van één patiënt. Het artefact kon nog niet helemaal verwijderd worden en de vraag is nu of de nieuwe filtermethode beter is dan de oude.

2.6.2 Integratie taakuitvoer in het model

Een ander probleem met het huidige model is dat het EMG georthogonaliseerd wordt met het blokdesign. Dit is echter alleen juist als de patiënt de taken uitvoert zoals hij ze op het scherm te zien krijgt. Wanneer hij echter een paar seconden later zijn hand uitstrekt, iets wat vaak gebeurt, zal het gemiddelde EMG over de periode waarover de taak uitgevoerd moest worden, lager zijn en zal het r-EMG dus ook afwijken. Het is gewenst dat er een nieuw 'blokdesign' komt, een blokdesign dat niet gebaseerd is op de blokinformatie, maar dat gebaseerd is op wat de patiënt daadwerkelijk doet.

Hiermee kan een nieuw model worden ontworpen, gebaseerd op het begin van de taak.

2.6.3 Modellen en variabelen

Daarnaast zijn er in het onderzoek nog niet zo veel modellen getest en wat er getest is, is nog maar bij een enkele patiënt getest. Er zijn verschillende variabelen te bedenken waarvan nog niet is uitgezocht wat een optimaal resultaat levert. Er valt te denken aan variabelen, zoals het aantal spiergroepen, frequenties, amplitudes, verschillende taken, rust en thresholds.

In vorig onderzoek is het EMG-signaal met de minste artefacten meegenomen en van dit signaal alleen de frequenties rondom de tremorfrequentie. Verder moet nog worden opgemerkt dat dit vorige onderzoek verricht werd bij een andere patiëntengroep dan die van het huidige onderzoek.

Hoe het model geoptimaliseerd moet worden voor patiënten met essentiële tremor weet men nog niet.

2.6.4 Graphical User Interface

De verwerking van de EMG-fMRI data vindt plaats met behulp van shellscripts, matlabscripts en verschillende plugins voor matlab. Tot op heden wordt dit nog grotendeels handmatig gedaan. Dit is iets dat voor veel klinici een lastige procedure is. Door al deze bewerkingen handmatig uit te voeren, via ingewikkelde commando's, kost het een leek veel tijd alvorens deze de uitvoering onder de knie heeft. Hieruit vloeit het probleem voort dat het veel tijd kost om stagiaires of andere tijdelijke krachten in te werken.

Vanwege al deze handmatige invoer, die ook nog eens herhaaldelijk ingevoerd moet worden is de kans op fouten erg groot. De invoercommando's zijn namelijk hoofdlettergevoelig en dienen precies uitgevoerd te worden.

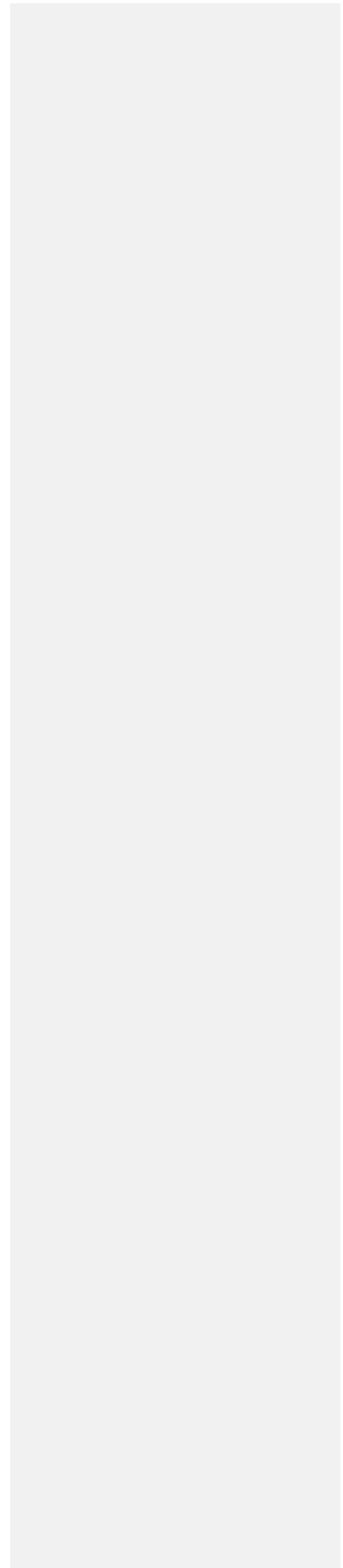
Het herhaaldelijk handmatig lange teksten zorgt bovendien voor een daling van de motivatie, scherpste en oplettendheid, terwijl de procedure wel erg intensief is en aardig wat denkwerk en scherpste vereist. Doordat bovendien de verschillende stappen niet of nauwelijks goed in beeld worden gebracht (Zo verschijnen er grafieken waar geen grafiektitels en assen gedefinieerd worden) is de kans aanwezig dat men slechts de handleiding uitvoert, gefocust is op kleine delen van het geheel en het overzicht verliest. Dit komt het begrip van wat men nu eigenlijk aan het doen is niet ten goede.

Verder wordt er om de zoveel tijd weer een nieuw idee naar voren gebracht, waardoor er drastische wijzigingen in de gehele procedure ontstaan, dit is erg ingrijpend voor de gebruiker, omdat deze opeens andere handelingen moet gaan verrichten.

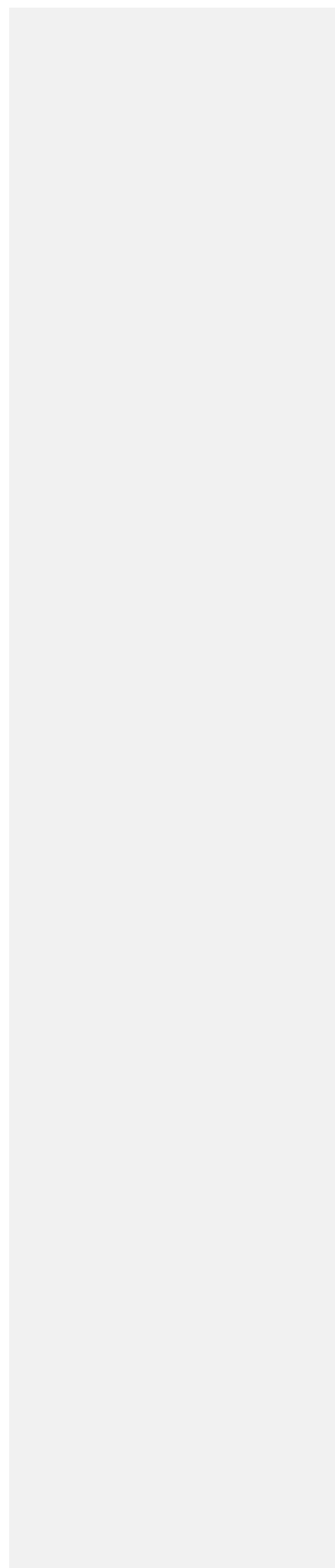
Tot slot is er geen goede foutmeldingsprocedure, dat betekent dat wanneer iets niet werkt, al is de oorzaak alleen maar een typefout, Matlab een erg vage foutmelding weergeeft waarvan bijna niemand weet wat de oorzaak is.

Om deze problemen grotendeels op te lossen zal er veel geautomatiseerd moeten worden. De gedachtegang is ook dat de gebruiker een gebruiksvriendelijke werkomgeving te zien krijgt (Graphical User Interface (GUI)) waardoor in een oogopslag te zien is wat er van hem of haar verwacht wordt.

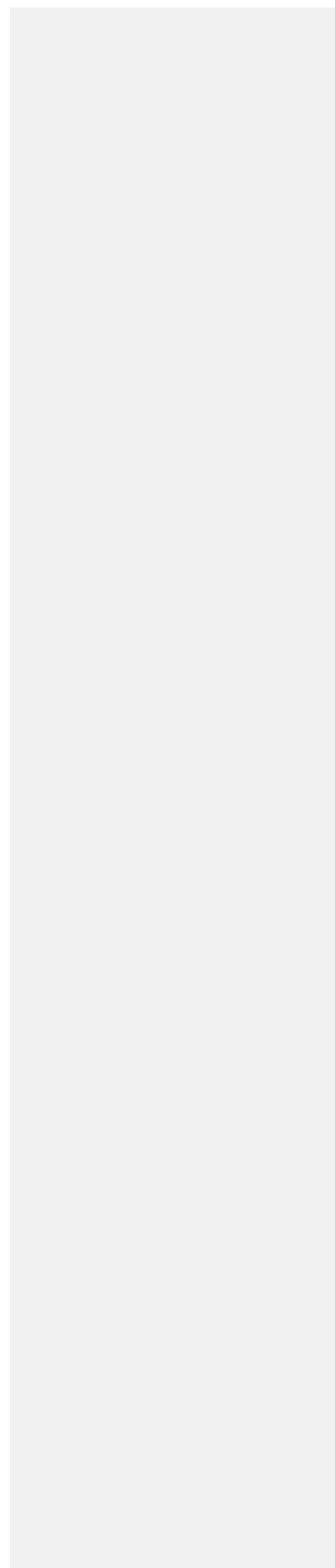
HOOFDSTUK 3: MODELLEN



HOOFDSTUK 5: NAWOORD



HOOFDSTUK 6: BIJLAGEN



6.1 Begrippenlijst

Propranolol

<http://www.fk.cvz.nl/Preparaatteksten/P/propranolol.asp>

Primidon

<http://www.fk.cvz.nl/Preparaatteksten/P/primidon.asp>

Clonazepam

<http://www.fk.cvz.nl/Preparaatteksten/C/clonazepam.asp>

valproïnezuur

<http://www.fk.cvz.nl/Preparaatteksten/V/valproïnezuur.asp>

fenobarbital

<http://www.fk.cvz.nl/Preparaatteksten/F/fenobarbital.asp>

botulinetoxine A

<http://www.fk.cvz.nl/Preparaatteksten/B/botulinetoxine%20a.asp>

atenolol

metoprolol

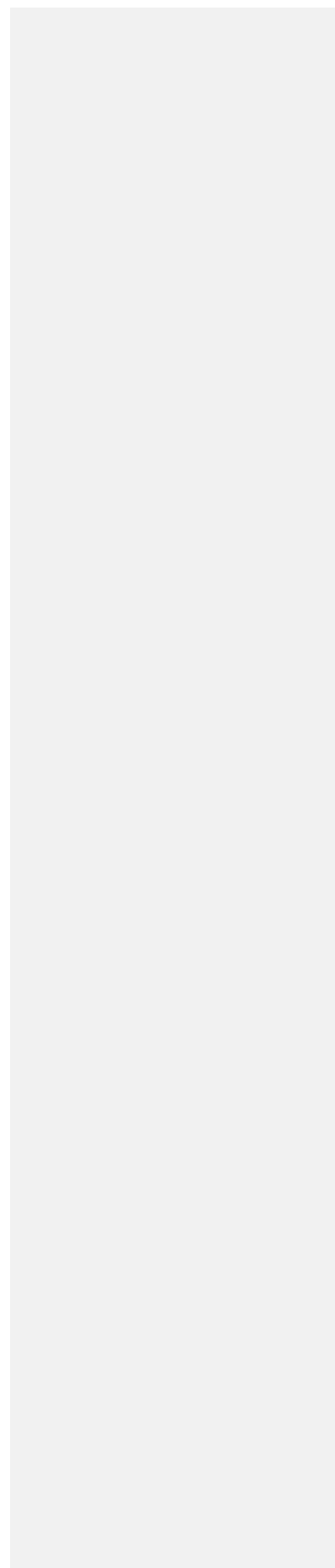
alprazolam

topiramaat

clozapine

Gewijzigde veldcode

6.2 Figurenlijst



6.3 Referenties

1. Findley, L.J., *Classification of tremors*. J Clin Neurophysiol, 1996. **13**(2): p. 122-32.
2. Deuschl, G., P. Bain, and M. Brin, *Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee*. Mov Disord, 1998. **13 Suppl 3**: p. 2-23.
3. Steen, C.L., K.L., *Essentiële tremor en medicamenteuze behandeling*. Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie, 2006. **107**(2): p. 62-65.
4. Nagaratnam, N. and G. Kalasabail, *Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke*. J Neurol Sci, 1997. **149**(2): p. 195-6.
5. Dupuis, M.J., et al., *Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke*. Mov Disord, 1989. **4**(2): p. 183-7.
6. Duncan, R., I. Bone, and I.D. Melville, *Essential tremor cured by infarction adjacent to the thalamus*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988. **51**(4): p. 591-2.
7. Colebatch, J.G., et al., *Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor*. Lancet, 1990. **336**(8722): p. 1028-30.
8. Hallett, M. and R.M. Dubinsky, *Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor*. J Neurol Sci, 1993. **114**(1): p. 45-8.
9. Louis, E.D., et al., *Essential tremor associated with pathologic changes in the cerebellum*. Arch Neurol, 2006. **63**(8): p. 1189-93.
10. Louis, E.D., et al., *Neuropathologic findings in essential tremor*. Neurology, 2006. **66**(11): p. 1756-9.
11. Zesiewicz, T.A., 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.
12. Jankovic, J. and K. Schwartz, *Botulinum toxin treatment of tremors*. Neurology, 1991. **41**(8): p. 1185-8.
13. Pahwa, R., et al., *Botulinum toxin treatment of essential head tremor*. Neurology, 1995. **45**(4): p. 822-4.
14. Jankovic, J., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor*. Mov Disord, 1996. **11**(3): p. 250-6.
15. Schuurman, P.R., et al., *A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor*. N Engl J Med, 2000. **342**(7): p. 461-8.
16. Contarina, M.F., van Rootselaar, A. F. , Koelman, J.H.T.M., *Combined electromyography-functional MRI in patients with tremor for improvement of targeting in stereotactic surgery*. 2007. p. 67.
17. van der Meer, J.N., *Een korte introductie in de principes van functionele MRI*. 2005.
18. Blink, E.J., *MRI: Principes*. 2004.
19. Vink, M., *Preprocessing and Analysis of Functional MRI Data*. 2005.
20. DAWSON, G.D., *THE RELATIVE EXCITABILITY AND CONDUCTION VELOCITY OF SENSORY AND MOTOR NERVE FIBRES IN MAN*. Experimental physiology, 1955.