
Bepaling doelstructuur voor plaatsing van diepe hersenelectroden bij essentiële tremor met gecombineerde EMG-fMRI techniek

Verbetering van analysemethode en het ontwikkelen
van een grafische gebruikersomgeving

Technische Geneeskunde | Multi Disciplinaire Opdracht | Juni 2009

Studenten

Marjanne Bom, s0126527

Merijn Eskes, s0156167

Bauke Kogelman, s0152145

Caroline Mattijssen, s0152196

Begeleiders

Dr. A.F. van Rootselaar

Dr. Ir. L.J. Bour

Dr. Ir. T. Heida

Dr. P.J. Klok

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 opdrinken 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 (AMC) te Amsterdam. Met vier Technische Geneeskunde (TG) studenten is er aan dit onderzoek begonnen op 7 mei 2009.

Op die dag in de middag zat de TG-zaal vol met studenten. Buiten scheen de zon volop, maar hiervan was binnen niks te merken. De zweetdruppeltjes op eenieders voorhoofd duidden 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 een aantal 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 acht weken voor de boeg met vele reisjes naar Amsterdam beloofde het een leerzame, leuke, maar ook erg drukke periode te worden!

Het eindresultaat is het verslag dat nu voor u ligt. Wij wensen u veel leesplezier!

Enschede, 24 juni 2009

Caroline Mattijssen
Bauke Kogelman
Marjanne Bom
Merijn Eskes

Inhoud

VOORWOORD.....	2
HOOFDSTUK 0: ALGEMEEN	4
0.1 INLEIDING	5
0.2 LEESWIJZER.....	6
0.3 SAMENVATTING	7
HOOFDSTUK 1: ACHTERGROND.....	8
1.1 ESSENTIELLE TREMOR	9
1.2 FUNCTIONELE MAGNETISCHE RESONANTIE BEELDVORMING	11
1.3 FMRI-ANALYSE	16
1.4 ELEKTROMYOGRAFIE	18
1.5 EMG – FMRI.....	19
HOOFDSTUK 2: OVERKOEPELEND ONDERZOEK AMC	21
2.1 INTRODUCTIE.....	22
2.2 ZIEKTEBEELDEN EN POPULATIE	22
2.3 METHODE	22
2.4 DATAVERZAMELING	23
2.5 RESULTATEN TOT NU TOE	24
2.6 PROBLEEMSTELLING	24
2.7 ONDERZOEKSVRAGEN	26
HOOFDSTUK 3: MODELLEN	28
3.1 HYPOTHESE.....	29
3.2 METHODE	30
3.3 RESULTATEN	34
3.4 CONCLUSIE.....	46
3.5 DISCUSSIE	46
HOOFDSTUK 4: GRAPHICAL USER INTERFACE	50
4.1 INLEIDING	51
4.2 INVENTARISATIE	51
4.3 IMPLEMENTATIE	54
4.4 VALIDATIE	57
4.5 CONCLUSIE.....	58
4.6 DISCUSSIE	58
4.6 AANBEVELINGEN	60
HOOFDSTUK 5: AFSLUITING	61
5.1 NAWOORD.....	62
5.2 LIJST VAN AFKORTINGEN.....	63
5.3 REFERENTIES.....	64
HOOFDSTUK 6: BIJLAGEN	66
6.1 IN- EN EXCLUSIECRITERIA OVERKOEPELEND ONDERZOEK AMC	67
6.2 SCRIPT VOOR BEPALING TAAKUITVOER	68
6.3 EVALUATIEFORMULIEREN	71
6.4 HANDLEIDING GUI	77
6.5 RESULTATEN PATIËNTEN	85

HOOFDSTUK 0: ALGEMEEN

0.1 Inleiding

Er zijn patiënten die trillen met hun handen. Dit kunnen patiënten zijn die een ongeluk hebben gehad, maar bekend zijn wellicht patiënten met de ziekte van Parkinson. De grootste groep patiënten met tremor, zoals het trillen genoemd wordt, heeft 'essentiële tremor'. Dit is een ziekte die niet heel kwaadaardig is, maar toch erg invaliderend kan zijn. Een van de behandelingen is het uitschakelen van het tremorveroorzakende gebied door middel van een hersenoperatie. Dit kan op twee manieren gebeuren;

- Diep in de hersenen wordt een stukje weefsel verhit, zodat dit stukje weefsel afsterft.
- De andere manier is het plaatsen van een soort pacemaker, die het stukje weefsel stimuleert, waardoor het betreffende gebied uitgeschakeld wordt.

Deze behandelingen zijn effectief, maar kunnen wellicht verbeterd worden door de plaats van het tremorveroorzakende gebied beter te kunnen bepalen.

In het AMC te Amsterdam is men daarom in 2007 een studie gestart om signalen van functionele MRI (fMRI) en waarmee hersenactiviteit zichtbaar gemaakt kan worden, te combineren met signalen die verkregen worden door spiercontracties te meten (elektromyogram, EMG). Het idee is dat wanneer tremor aanwezig is, dit te zien is in het EMG. Door bewerkingen zou het tremor-EMG gekoppeld kunnen worden aan fMRI-plaatjes en die gebieden doen oplichten die de tremor veroorzaken.

Nu klinkt dat allemaal mooi, maar eenvoudig is het niet. Wanneer EMG-signalen in een MRI-scanner worden gemeten ontstaan namelijk grote artefacten in het signaal. Het signaal moet eerst gecorrigeerd worden. Gelukkig zijn hiervoor al wel een aantal methodes beschikbaar, maar men weet nog niet welke het beste is. Verder moet de patiënt tijdens het onderzoek een aantal taken verrichten om zo te kunnen kijken naar wat er met de hersenactiviteit gebeurt als hij bijvoorbeeld zijn linkerhand strekt. Wanneer de patiënt die taken niet goed uitvoert, zal de fMRI-analyse niet goed worden verricht. De analyse op zich is ook een ingewikkeld gebeuren waarin bijzonder veel keuzes voor heel veel variabelen kunnen worden gemaakt. Men weet nog niet welke keuzes men moet maken, dat wil zeggen, welk model men moet gebruiken, bij de analyse van de fMRI-resultaten bij patiënten met essentiële tremor.

Behalve deze onduidelijkheid is het analyseproces om alle data die verkregen worden tijdens het EMG-fMRI onderzoek een crime. Het is moeilijk te leren, je moet steeds wachten voordat je een volgende stap kunt verrichten en het is erg foutgevoelig. In ons onderzoek, dat deel uit maakt van het onderzoek in Amsterdam, hebben we dan ook de volgende hoofdvraag behandeld:

Welke regressoren kunnen het best gebruikt worden in een model voor de analyse van een gecombineerd EMG-fMRI onderzoek bij patiënten met essentiële tremor en kan een grafische interface ontwikkeld worden, die de ruwe data van de onderzoeken verwerkt en het uitvoeren van de analyse voor gebruikers vereenvoudigt?

0.2 Leeswijzer

Het verslag van het onderzoek heeft u voor u liggen en is opgedeeld in een zevental hoofdstukken.

U bevindt zich nu in hoofdstuk 0, waarin de inleiding, de leeswijzer en de samenvatting zijn opgenomen.

Hoofdstuk 1 geeft de lezer een algemene basiskennis en bevat de uitleg van een aantal begrippen die vaak terug zullen keren. Hier zullen ook de technieken EMG en fMRI aan bod komen, evenals de resultaten die tot nu toe met de combinatie EMG-fMRI behaald zijn. Het ziektebeeld essentiële tremor wordt ook in hoofdstuk 1 besproken.

Het tweede hoofdstuk beschrijft het overkoepelend onderzoek. Hierin is veel informatie te vinden over de doelen, populatie en dataverzameling in het overkoepelend onderzoek. In dit hoofdstuk worden ook de probleemstellingen geschatst, die als basis dienen voor de opdracht. De onderzoeksvragen die hier direct uit volgen, zijn ook in dit hoofdstuk opgenomen.

In hoofdstuk 3 zal de analyse van de verschillende modellen behandeld worden, maar alvorens daaraan wordt begonnen worden eerst onze hypotheses aangaande de onderzoeksvragen uitgewerkt.

Het vierde hoofdstuk omvat het ontwerpen van een grafische interface die er voor zorgt dat de EMG-fMRI-analysetechniek ook voor een niet-technisch publiek toegankelijk is. Er wordt verslag gelegd van de wensen uit de kliniek en hoe deze zijn omgezet naar een bruikbare applicatie.

Hoofdstuk vijf bevat het nawoord, een afkortingenlijst en de referenties.

Tot slot bevat het verslag hoofdstuk zes met een aantal bijlagen, waarin aanvullende informatie kan worden gevonden.

0.3 Samenvatting

Doel van het onderzoek: Ons onderzoek valt binnen een overkoepelend onderzoek van het AMC. Het doel van dit overkoepelende onderzoek is om de bepaling van de chirurgische doelstructuur in patiënten met tremor beter te bepalen met behulp van gecombineerd elektromyografie en functionele MRI-onderzoek. Binnen ons onderzoek was het eerste doel om te bepalen welke regressoren het beste gebruikt kunnen worden in een model voor de analyse van een EMG-fMRI onderzoek bij patiënten met essentiële tremor. Het andere doel was een grafische interface te ontwikkelen die de ruwe data afkomstig van het onderzoek verwerkt en het uitvoeren van de analyse voor gebruikers vereenvoudigt.

Methode: Voor het bepalen van de regressoren werden 4 patiënten met essentiële tremor geïncludeerd. De EMG-fMRI-data was al beschikbaar en de ruwe data hiervan werden in eerste instantie bewerkt en geanalyseerd volgens de methode die in het AMC gebruikelijk is. Daarna is gekeken welke van de twee beschikbare filtermethodes om het MRI-artefact dat aanwezig is in het EMG-signalen te verwijderen het beste was. Daarnaast is gekeken of de analyse van de fMRI-signalen verbeterd kon worden door de signalen niet te verklaren door de tijdstippen waarop een patiënt een bepaalde taak volgens het protocol moet uitvoeren (blokdesign), maar om deze tijdstippen te bepalen aan de hand van het EMG, dus op wat de patiënt daadwerkelijk gedaan heeft (blok_{emg}-design). Hier toe is een script geschreven. Tot slot is getest of de conditie ‘beide’ in de analyse moet worden opgenomen. De grafische interface is ontwikkeld door interviews af te nemen met stakeholders en zo een programma van eisen op te stellen waaraan een dergelijke interface zou moeten gaan voldoen. De eisen werden geïmplementeerd in een Matlab GUI dat belangrijke stappen van het omzetten van de data tot het analyseren ervan automatiseert. De GUI werd tot slot getest en geëvalueerd door 2 gebruikers.

Resultaten: Het EMG-signalen dat gefilterd was met de nieuwe filtermethode liet een op het oog artefactvrijer signaal zien. Het gecertificeerde EMG-signalen waarop daarbij ook een frequentie-extractiefilter rondom de tremorfrequentie was toegepast liet een signaal zien waarin de taakblokken beter van elkaar waren te onderscheiden en waarin vooral de ‘rust’-periodes er beter uitzeigen. Frequentiespectra waren niet specifiek, evenals de fMRI-resultaten. Het blok_{emg} design is gevalideerd aan de hand van EMG-signalen. Het opnemen van dit design en het EMG met dit design te orthogonaliseren, liet zowel meer activaties in de cortex zien als in de gedefinieerde interessegebieden. De significantie van de activaties was bij het nieuwe design hoger. Exclusie van rust uit het model liet grotendeels dezelfde resultaten zien als het model waarbij rust was geïncludeerd. Op theoretische gronden is het echter beter rust te excluderen.

Conclusie: Op basis van de resultaten van de verschillende modellen concluderen wij dat voor de analyse van een gecombineerd EMG-fMRI-onderzoek bij patiënten met essentiële tremor de nieuwe methode om het MRI-artefact te verwijderen gebruikt moet worden om een model te maken. Dit model moet als regressoren het blok_{emg} en een EMG, dat daarmee is georthogonaliseerd, bevatten. Uit het model moet vervolgens de kolom ‘rust’ verwijderd worden. Opgemerkt dient te worden dat het EMG-signalen niet geconvoluteerd is met de hemodynamische responsfunctie. Wat het effect hiervan is, samen met de hier onderzochte parameters, moet worden onderzocht. Wat betreft de grafische interface kan geconcludeerd worden dat de GUI ervoor zorgt, dat de gebruiker de procedure om fMRI en EMG te analyseren, sneller, overzichtelijker en makkelijker kan uitvoeren.

HOOFDSTUK 1: ACHTERGROND

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 4-12 Hz[3, 4]. De ziekte is langzaam progressief en manifesteert zich gemiddeld na het 50^e levensjaar. Bij ongeveer de helft van de patiënten betreft het een familiaire autosomaal dominante aandoening, waarbij mannen en vrouwen evenveel zijn aangedaan[5]. Het aantal patiënten in Nederland ligt op circa 200.000 – 250.000. Dit maakt ET, met uitzondering van herseninfarcten, de meest voorkomende neurologische ziekte[6].

Onder ET vallen nog enkele subgroepen, maar ons onderzoek omvat alleen de hierboven beschreven vorm.

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. De huidige literatuur en het daarbij horende onderzoek wijzen op een centrale oscillator en suggereren dat het cerebellum, het deel van de hersenen dat bewegingen van spieren controleert, hierbij betrokken is. 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 [7-9]. Uit verschillende onderzoeken komt naar voren dat de centrale oscillator in het olivocerebellaire systeem gelokaliseerd is[10-13].

1.1.3 Diagnostiek

De huisarts wordt als eerste geraadpleegd en wanneer deze het ziektebeeld ET herkent, wordt de patiënt doorverwezen 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 bloedtests en beeldvormende technieken zoals CT-scan of MRI.

1.1.4 Behandelingen

De eerste keus behandeling bij ET is medicatie, vaak wordt er monotherapie gegeven (één soort medicijn), maar als dat niet werkt wordt er voor combinatietherapie gekozen (een combinatie van meerdere medicijnen)[14]. Het nadeel van de medicijnen is dat ze vaak maar voor een bepaalde periode werken en veel bijwerkingen geven[15-19]. Wanneer de medicijnen niet (meer) voldoende werken, kan een botulinetoxine behandeling worden overwogen[20-23]. Als laatste, en tevens de heftigste ingreep, kan gedacht worden aan stereotactische neurochirurgische operaties. Waarbij er de keuze is uit ablatie van de thalamus (thalamotomie) en diepe hersenen stimulatie (DBS), waarbij gestimuleerd wordt met een hoge frequentie. Bij een thalamotomie wordt een deel van de thalamus beschadigd door deze 60 seconden met de tip van een macro-elektrode van 80 °C te verhitten. Dit kan niet ongedaan gemaakt worden. Wanneer de uitkomst van de operatie dus beneden verwachting is, kan dit alleen opgelost worden door opnieuw ablatie uit te voeren. 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 lijkt te zijn, dit valt dan relatief goed te verbeteren. Het is echter nog niet helemaal duidelijk wat de beste doelstructuur voor thalamotomie of DBS is. Structuren binnen de thalamus (nucleus ventralis intermedius (Vim), nucleus ventro-oralis anterior (Voa) en de nucleus ventro-oralis posterior (Vop)) worden genoemd, evenals enkele gebieden buiten de thalamus (zona incerta, campi foreli). Ondanks dat men dit nog niet precies weet, zijn beide operaties effectief. DBS geeft echter minder bijwerkingen en daarom gaat de voorkeur uit naar die operatie. In Nederland worden per jaar ongeveer 100 DBS-operaties uitgevoerd, waarvan de helft in het AMC gedaan wordt [24]. Thalamus-ablaties worden volgens onze begeleiders uit het AMC niet vaak meer uitgevoerd.

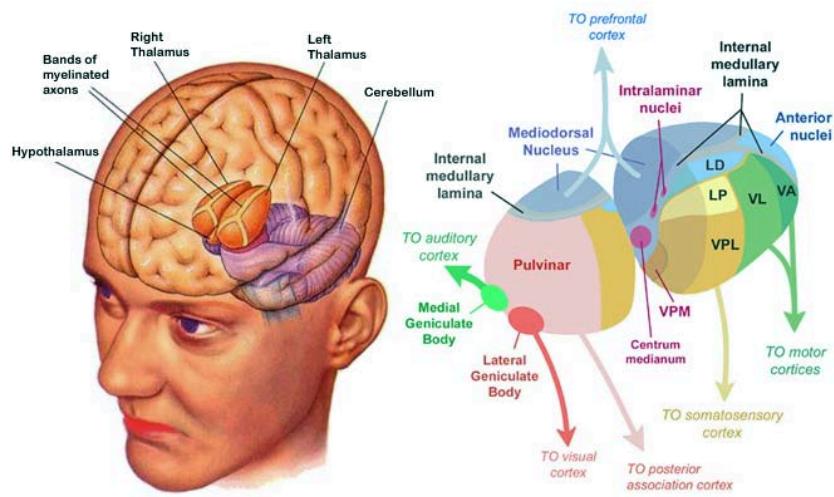


Fig 1.1 Links de positie van de thalamus in de hersenen. Rechts de deelgebieden van de thalamus[2].

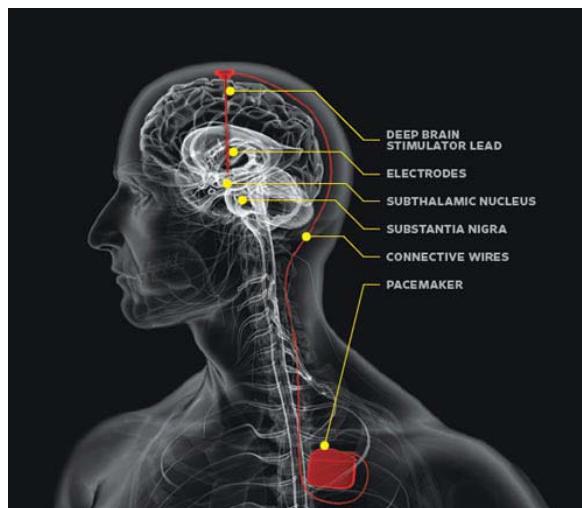


Fig 1.2 Een voorbeeld van een DBS-systeem[1]

1.2 Functionele Magnetische Resonantie Beeldvorming

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 kwantummechanische 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[25].

De atoomkern is voor te stellen als een positief geladen bol die met constante hoeksnelheid rondom zijn 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 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[26].



Fig. 1.3 De atoomkern

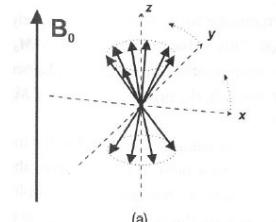


Fig. 1.4 De atoomkernen richten zich parallel en antiparallel aan het B_0 veld. Er ontstaat een magnetisch moment in de z-richting.

Deze as wordt vaak beschreven als de z-as. De frequentie waarmee de precessiebeweging rond de z-as wordt uitgevoerd is de Larmor frequentie:

$$u = \gamma \cdot B_0 \quad \text{waarbij } u \text{ de Larmor frequentie (Hz) is, } \gamma \text{ de gyromagnetische verhouding voor het isotoop (Hz/Tesla) en } B_0 \text{ de sterkte van het magneetveld (Tesla).}$$

Het magnetisch moment μ van een individueel atoom kan parallel aan B_0 of antiparallel aan B_0 lopen. Voor het individuele atoom is het energetisch gunstiger om zich parallel aan B_0 te richten. Dan leveren alle atomen samen wel een netto magnetisch moment, in de z-richting[25].

1.2.2 Wat meet MRI?

Met een tweede, roterend magneetveld B_1 kan magnetische resonantie worden opgewekt. Wanneer dit magneetveld kort 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.

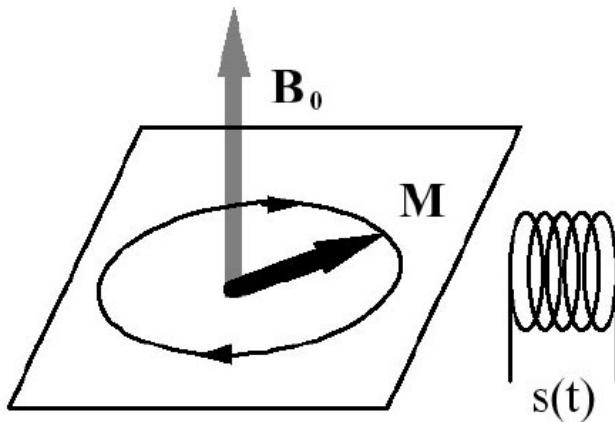


Fig. 1.5 De transversale magnetisatie wordt in meetspoelen gemeten.

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 Larmorfrequenties, 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_y 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 Fouriertransformatie 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[26].

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 geven 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 alle waarden van k_x en k_y worden gemeten voor het uitvoeren van de Fouriertransformaties.

fMRI heeft baat bij een snelle metingen, omdat de tijdsresolutie voor de BOLD-respons dan toeneemt. Er wordt gebruik gemaakt van Echo Planar Imaging (EPI). Hiertoe wordt er eenmaal 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 nog andere combinaties van golfgetallen gemeten. Bij een conventioneel MRI onderzoek worden echter veel meer combinaties gemeten. Dat betekent dat de resolutie van het beeld verkregen met EPI minder goed is[25].

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 .

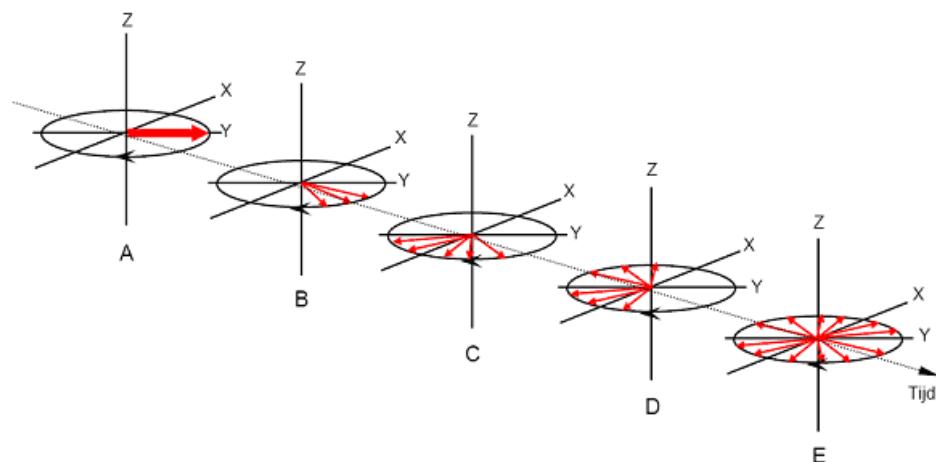
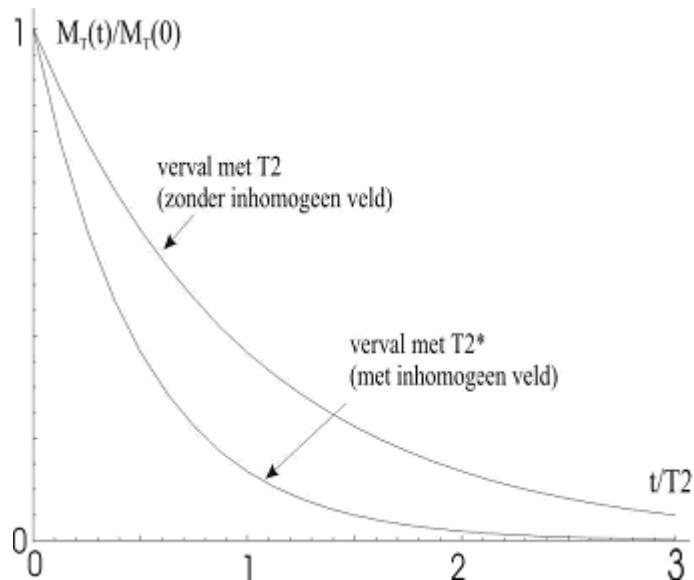


Fig. 1.6 Het verval van de transversale magnetisatie M_T

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 men 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 [25].

Fig. 1.7 Afname van transversale magnetisatie met T_2 en T_2^*

Bij EPI worden er binnen de tijd T_2^* 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[25].

1.2.4 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 weer te geven. Als gevolg van hersenactiviteit is er een toename van de doorstroming en het bloedvolume in het betrokken hersengebied. Als gevolg hiervan is de BOLD-respons meetbaar. Deze respons wordt vaak de hemodynamische respons genoemd.

De hemodynamische respons functie (HRF) laat informatie zien over de doorstroming en het bloedvolume. Na activiteit is er eerst een vertraging van 1 à 2 seconden. Dan is er als gevolg van toegenomen doorstroming en bloedvolume een stijging van 5% in het signaal waar te nemen. De doorstroming 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[25, 27].

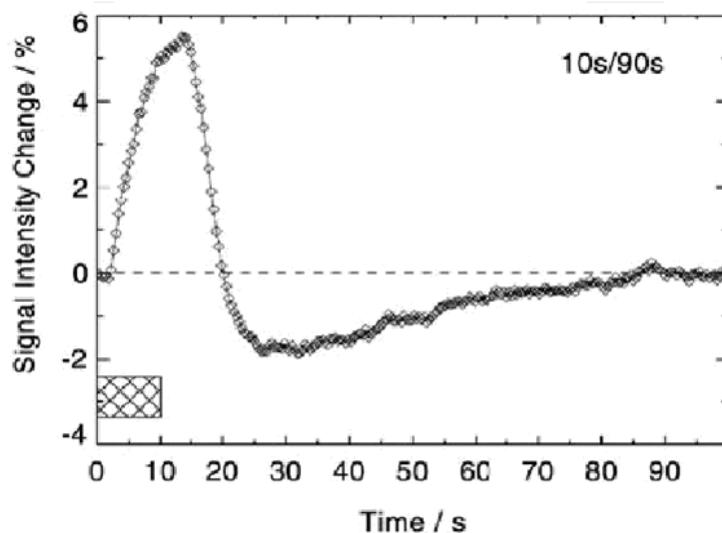


Fig. 1.8 De hemodynamische respons functie, ook wel HRF-curve genoemd.

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 fMRI-analyse

1.3.1 Experimentopzet

De meeste fMRI-experimenten worden ontworpen aan de hand van een design. Het design geeft de opbouw weer van het experiment volgens een protocol. Het design bevat alle informatie over de momenten waarop de proefpersoon de taak moet uitvoeren of een stimulus gepresenteerd krijgt.

Over het algemeen zijn er twee type designs die vaak gebruikt worden: Het blokdesign en het event related design, maar omdat het event related design in ons onderzoek niet gebruikt wordt, wordt hier verder niet op ingegaan.

In een blokdesign voert de patiënt taken uit, afgewisseld met rust. Het experiment is op te delen in blokken van tenminste 20 seconden. Het idee hierachter is dat het uitvoeren van een taak of het verwerken van een stimulus gedurende een langere tijd een grotere hemodynamische respons levert. Een blok kan slechts één specifieke taak, ook wel conditie genoemd, bevatten. Deze conditie wordt als constant beschouwd. De patiënt wordt geacht de taken precies volgens de blokken uit te voeren. Taakblokken en rustblokken wisselen elkaar af. De rust in het design wordt gebruikt om de baseline te bepalen. Zonder baseline kunnen er geen verschillen worden aangetoond en is het dus niet mogelijk om te zeggen waar er verhoogde hersenactiviteit is[25, 27].

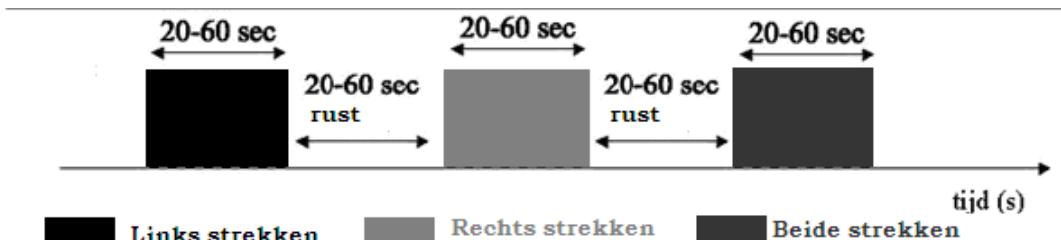


Fig. 1.9 Een voorbeeld van een blokdesign

1.3.2 Analyse

De conventionele fMRI-analysemethode maakt gebruik van het programma Statistic Parametric Mapping 5 (SPM5). Om de variaties in de voxelwaarden te kunnen verklaren, worden de data in dit programma statistisch geanalyseerd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een 'mass-univariate' benadering, die gebaseerd is op een algemeen lineair model (general linear model (GLM))[28]. Dit is een vorm van multilineaire regressie. Het model kan beschreven worden volgens de volgende matrixnotatie[29, 30]:

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

Bij fMRI-analyse is de X-kolom een vector van de waarden van een voxel. Dit is het BOLD-signaal. Er zijn evenveel waarden als volumes die zijn gescand. De waarden in kolom X kunnen voorspeld worden met de waarden in de matrix G. Dit is de designmatrix, of het model (zie fig. 1.9) en heeft een rij voor elk volume en een kolom voor elke verklarende variabele[28]. De kolommen worden regressoren genoemd. De vector β bevat waarden die de weging van alle regressoren representeren. De waarden in β worden zo berekend, dat ε , de errorvector, het kleinste is[27]. Er wordt per voxel en per regressor een β -waarde verkregen.

Een voorbeeld van een regressor is een bepaalde conditie die 'aan' of 'uit' is. Hierbij valt te denken aan een opdracht, zoals bewegen met de vingers. Wanneer de conditie 'aan' is dan wordt ergens in de motorcortex een verhoogde intensiteit van het BOLD-singaal verwacht. Naast de regressoren die zelf gekozen worden, is er ook altijd een laatste kolom in het model. Deze kolom wordt door SPM aangemaakt en deze verklaart de baseline.

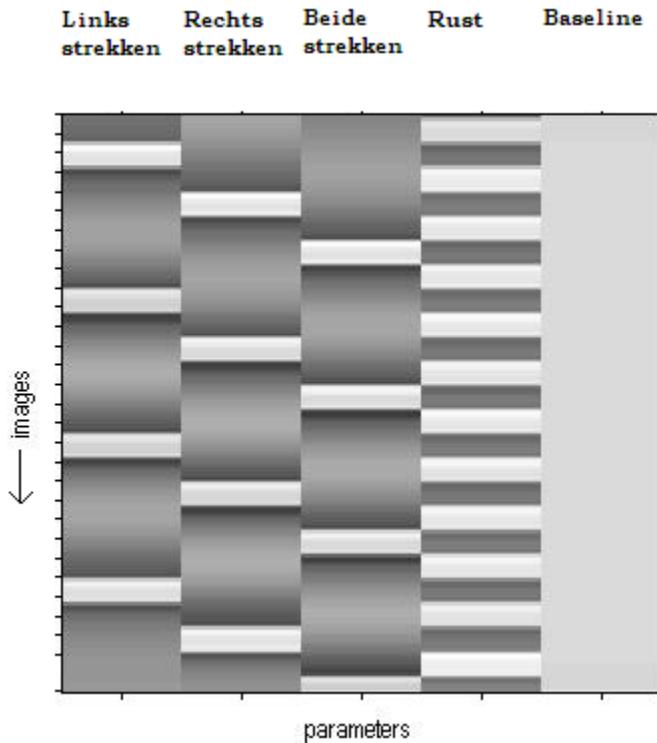


Fig. 1.10 Een voorbeeld van een model waarin de regressoren links strekken, recht strekken, beide strekken en rust zijn gebruikt. De laatste kolom wordt automatisch aangemaakt en verklaart de baseline.

Om te onderzoeken welke hersengebieden actief zijn onder een bepaalde conditie of welke hersengebieden activiteit vertonen die overeenkomt met de variaties in een bepaalde regressor, moet er contrast worden aangebracht. Dit contrast heeft invloed op het proces om van β -waarden naar t-waarden te komen. Hiervoor kunnen één of meerdere regressoren worden geselecteerd. De laatste kolom in het model wordt ook meegenomen wanneer er contrast wordt aangebracht. Deze kolom verklaart dan de baseline en de geselecteerde regressor verklaart de variaties ten opzichte van de baseline.

Dan wordt per voxel een statistische T-test verricht, waarin de verschillende β -waarden vergeleken worden. De T-waarde die hieruit komt, reflecteert de voorspellende waarde van de geselecteerde regressor, gecorrigeerd voor andere factoren en vergeleken tot de foutwaarden van het hele model. Of de bijdrage van de gekozen regressor significant is, hangt af of het een bepaalde T-waarde overschrijdt[27]. Wanneer de gekozen regressor een goede voorspeller blijkt voor het BOLD-singaal in een bepaald voxel, dan zal dit voxel worden aangekleurd.

Het is goed wanneer er alleen onafhankelijke regressoren in het model zitten; op deze manier is zijn de variaties toe te schrijven aan individuele regressoren. Bij het uitvoeren van een T-test vergroot dit de statistische power[31]. De gekleurde voxels kunnen geprojecteerd worden op MRI-beelden die de anatomie van de hersenen goed weergeven (Dit wordt een T1-gewogen afbeeldingen genoemd)[27].

1.4 Elektromyografie

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

Wanneer een motorische zenuw een signaal doorgeeft aan een spier dan contraheert deze, omdat het volgende gebeurt: Over de zenuw loopt een actiepotentiaal en aangekomen bij de overgang van zenuw naar spier, de neuromusculaire overgang, wordt ook daar, nadat transmitters zijn vrijgegeven, een potentiaal gevormd. De membranen van de spiervezels die hier in de buurt liggen depolariseren hierdoor. Als de depolarisatie een bepaalde grens bereikt, zal een actiepotentiaal ontstaan die zich manifesteert als een snelle potentiaalverandering van -80 mV tot +30 mV over de spiervezelmembraan. Dit signaal is zo sterk dat het zich vervolgens verspreidt over de rest van de groep spiervezels die door dit neuron wordt geïnnerveerd (motoreenheden). De potentiaal over het membraan blijft echter geen 30 mV, maar repolariseert snel. De actiepotentiaal begint ergens en verplaatst zich ergens naartoe, daarom ontstaan er potentiaalverschillen over de spier[32].

Door twee elektrodes op de huid te plakken, of naaldelektrodes in de spier te steken, kan het potentiaalverschil tussen deze elektrodes bepaald worden. Wanneer huidelektrodes gebruikt worden, worden echter van zeer veel spiervezels en van verschillende motoreenheden samen de potentiaal gemeten. Er treedt dan dus superpositie van de signalen op.

Motoreenheden geven niet altijd actiepotentialen met dezelfde frequentie door en er worden niet altijd evenveel motoreenheden geactiveerd, daarom is het signaal dat gemeten wordt iedere keer verschillend. Als men echter een omhullende om het signaal vormt, kan men wel zeggen dat een grotere amplitude van het signaal op een sterke contractie van de spier duidt. Fig. 1.11 toont een zwakke, een middelmatige en een sterke spiercontractie. De amplitude kan dan oplopen tot 5 mV (atleten)[32]. De frequenties die het signaal bepalen vallen in het gebied van 1 tot 250 Hz[33].

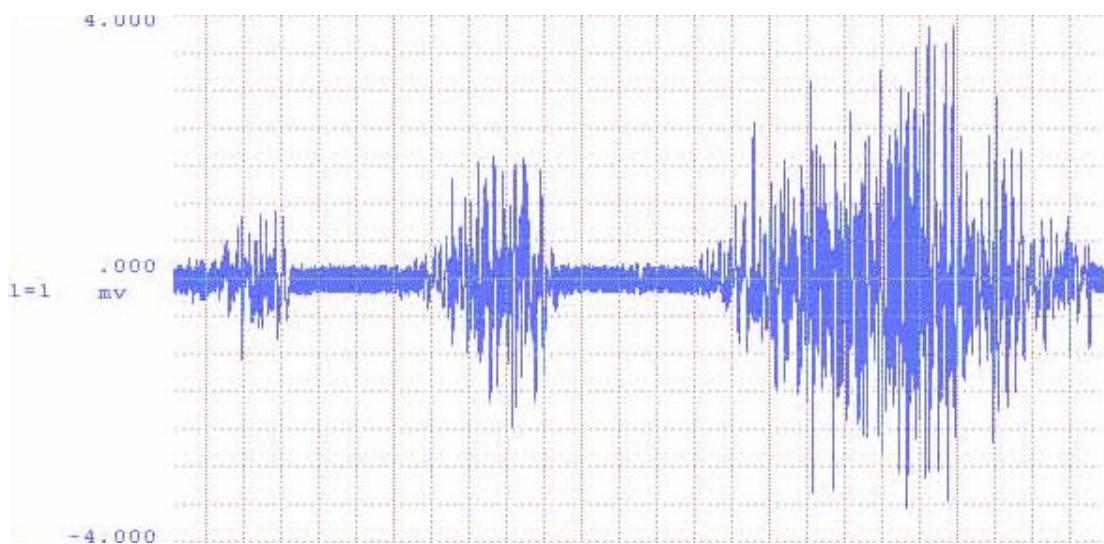


Fig. 1.11 Een elektromyogram waarbij door de patiënt drie keer is gecontraheerd, zwak, middelmatig en krachtig. De x-as is een tijdschaal. Op de y-as staat de amplitude in millivolt.

1.5 EMG – fMRI

Tot enkele jaren geleden werden continue hyperkinetische bewegingen, bijvoorbeeld tremor tijdens het strekken van een arm zoals dat kan voorkomen bij patiënten met essentiële tremor, onderzocht met een conventioneel blokdesign [34]. De taak- en rustblokken worden in de analyse gecorreleerd aan het verkregen BOLD-signalen. Hoewel het een beperking is dat de gevonden hersenactiviteit zowel de gebieden die tremor veroorzaken, als de gebieden die actief zijn bij het uitvoeren van de taak onlosmakelijk weergeeft, is met fMRI toch mogelijk gebieden te isoleren die betrokken zijn bij het plaatsvinden van tremor[34, 35].

Om beter onderscheid te kunnen maken tussen willekeurig en onwillekeurige beweging, zijn diverse paradigma's ontwikkeld, die doorgaans resulteren in het indirect meten van de onwillekeurige beweging [36].

Om de beweging tijdens een motortak beter te kwantificeren probeert men EMG simultaan met fMRI te meten. Het verkrijgen van een betrouwbaar EMG-signalen is evenwel niet eenvoudig, daar er door B_0 -veld, de wisselende gradiënten en de RF-pulsen grote artefacten in het EMG-signalen ontstaan. Daarnaast bewegen de relatief lange snoeren van de EMG onvermijdelijk door het magneetveld en veroorzaakt dit grote artefacten, vooral bij het wisselen van taak[37, 38].

Voordat met het EMG-signalen gewerkt kan worden, daarom moet het MRI-artefact verwijderd worden[24, 34, 35, 39]. De gebruikelijke methode hiervoor is de Allen-methode[40], een methode die ontwikkeld is voor het verwijderen van MRI-artefacten bij elektroencefalografie (EEG). In deze methode wordt een uniek sjabloon gemaakt van het artefact in het EEG-signalen[41]. Vervolgens wordt dit sjabloon van het signaal afgetrokken. De methode is geschikt voor signalen met een sample frequentie van 2048 Hz. H. van Duinen heeft aangetoond dat deze methode ook bruikbaar is voor EMG, hoewel niet het gehele artefact verwijderd kon worden. EMG werd tot 50 Hz goed gecorrigeerd[25, 41].

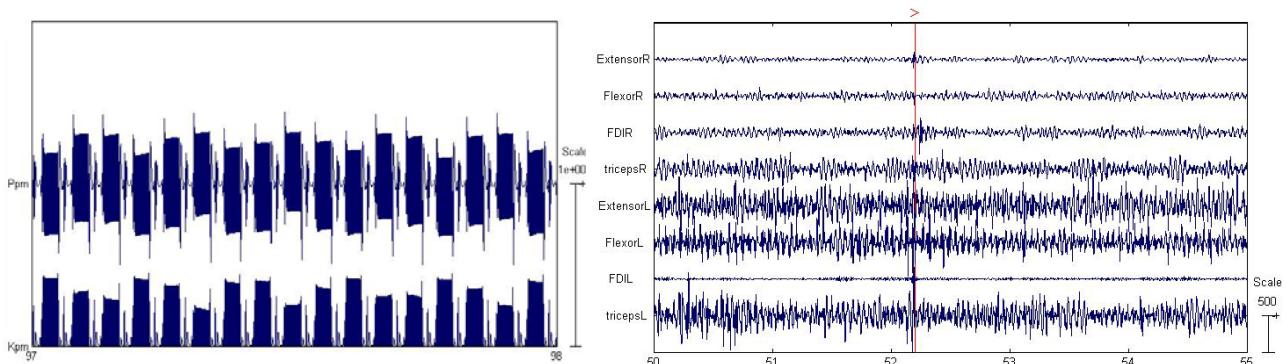


Fig. 1.12 Links is het artefact in de ruwe EMG-data te zien, Rechts, de EMG-data na correctie met de oude filtermethode
Op de x-as is een tijdschaal in seconden weergegeven. Op de y-as staat de amplitude in microVolt.

Nadat het EMG op deze manier bruikbaar is gebleken, is door M.P. Richardson bij patiënten met corticale myclonus aangetoond, dat het EMG-signalen als regressor kan worden gebruikt en significant correleert met het BOLD-signalen. [39]

Een probleem is echter dat als tremor en taak meestal gezamenlijk optreden, in de analyse nog steeds de gebieden die betrokken zijn bij het uitvoeren van de taak worden aangekleurd. Om gebieden te identificeren die betrokken zijn bij beweging binnen een taak (tremor), kan het signaal

bewerkt worden door middel van Gram-Schmidt orthogonalisatie[37]. Door deze bewerking wordt residueel EMG (r-EMG) gemaakt. Het r-EMG is het additionele EMG ten opzichte van het gemiddelde EMG, genomen over meerdere blokken met een bepaalde taak. Het r-EMG kan zowel positief als negatief zijn. Het r-EMG geeft de onbedoelde spieractiviteit weer die niet is toe te schrijven aan het uitvoeren van de taak.

Het is mogelijk het r-EMG te convolueren met de hemodynamische respons functie. Hierna kan het worden gedeeld door zijn standaarddeviatie, zodat het in arbitraire eenheden wordt uitgedrukt. Het nu verkregen r-EMG kan nu de variaties in de BOLD-signalen nog beter verklaren.

Na dit onderzoek is in het AMC nog een regressor ontwikkeld: het r-EMG opgedeeld naar taak. Het r-EMG bestond nog altijd uit 1 vector. De opgedeelde variant deelt het r-EMG op naar taak, zodat er evenveel kolommen als taken ontstaan. In het geval dat de taken die een patiënt moet uitvoeren bijvoorbeeld 'linkerarm strekken', 'rechterarm strekken', 'beide armen strekken' en 'rust' zijn, dan bestaat het opgedeelde r-EMG dus uit 4 kolommen waarin bijvoorbeeld de eerste kolom de tremor tijdens 'linkerarm strekken' weergeeft.

A.F. van Rootselaar et al. hebben dit geconvoluteerde en opgedeelde r-EMG gebruikt als regressor bij patiënten met familiaire corticale myclonus met epilepsie en geconcludeerd dat dit bij deze patiëntengroep complementair is aan conventionele fMRI om tremorveroorzakende gebieden te identificeren[34].

HOOFDSTUK 2: OVERKOEPELEND ONDERZOEK AMC

2.1 Introductie

In het AMC is sinds 2007 een onderzoek gaande naar het gelijktijdig meten en het combineren van EMG en fMRI. Het is een kleine, prospectieve cohortstudie bij tremorpatiënten die behandeld zijn door middel van een thalamotomie of op de wachtlijst staan voor een operatie om een diepe hersenenstimulator te plaatsen. Het doel van het onderzoek is om de bepaling van de chirurgische doelstructuur in patiënten met tremor te verbeteren met behulp van gecombineerd EMG-fMRI-onderzoek. Daarnaast hoopt men meer inzicht te verkrijgen in de pathofysiologie van tremor bij ET en Parkinson[24].

2.2 Ziektebeelden en populatie

Tremor kan diverse oorzaken hebben, maar essentiële tremor en de ziekte van Parkinson zijn de meest voorkomende. 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:

Cohort A omvat 20 tremorpatiënten uit de groep die hierboven beschreven is, die al een unilaterale thalamotomie hebben gehad om tremor te behandelen. Deze patiënten vormen hun eigen controle groep, omdat slechts de linker- of rechterhersenhalft is behandeld en daardoor is er ook nog een onbehandelde hersenhelft overgebleven.

Cohort B omvat tremorpatiënten die op de wachtlijst staan voor DBS. Verdere in- en exclusiecriteria zijn te vinden in bijlage 6.1[24].

2.3 Methode

2.3.1 Primaire uitkomstmaten

De mogelijk voorspellende waarde van EMG-fMRI in relatie tot chirurgische effectiviteit wordt gebaseerd op activatie in de thalamus en basala ganglia (EMG-fMRI-metingen), 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 tremorbeoordelingsschalen (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 identificeren van de doelstructuur[24].

2.3.2 Studieprocedure

Patiënten worden gevraagd acht uur voor het onderzoek hun tremormedicatie te stoppen. Zij ondergaan dan een volledig neurologisch onderzoek met behulp van de genoemde tremorbeoordelingsschalen. Ook worden zij hierbij gefilmd.

Daarna ondergaan zij één MRI-scan waarin zij taken van twee 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 moet 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 viermaal 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 viermaal herhaald. Simultaan wordt het EMG gemeten. De data worden in twee afzonderlijke datasets opgeslagen, voor elk protocol één. Naast het functionele onderzoek wordt ook een T1 gewogen afbeelding gemaakt waarop de anatomie van de hersenen goed te zien is. Patiënten uit cohort B ondergaan na implantatie van de DBS nog extra onderzoeken[24, 35].

2.4 Dataverzameling

2.4.1 EMG

Er wordt gebruik gemaakt van twaalf zilver/zilverchloride elektrodes, waarvan vier dipolelektrodes die worden geplakt op de rechterarm en acht enkele elektrodes op de linkerarm. Er wordt gemeten aan de m. extensor en flexor carpi, de m. interosseus I-II en de m. triceps brachii. Alle spieren worden 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 Matlabscript gebruikt hiervoor de EEGLab plug-in afkomstig van het Swartz Center for Computational Neuroscience[35].

2.4.2 fMRI

De functionele beelden zijn verkregen met een 3T MRI scanner (Best, Nederland) en er is gebruik gemaakt van een SENSE receive head coil. De volgende parameters zijn gebruikt: Fast Field Echo (FFE), single shot EPI, 50 aan elkaar grenzende slices met een gevoelighedsfactor van 2.4 en een slicedikte van 3 mm.

De field of view is $221 \times 221 \text{ m}^2$, 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 bedraagt 12:30 min en voor het tweede protocol bedraagt 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°[35].

De fMRI-data moeten ook worden omgezet naar een voor Matlab leesbaar formaat, dit gebeurt via een script van het AMC. Daarna kunnen met behulp van een Matlab plug-in de data bewerkt worden. Deze bewerkingen zijn reeds geautomatiseerd.

2.4.3 Blokinformatie

De informatie over op welk tijdstip een bepaalde taak moet worden uitgevoerd, wordt blokinformatie genoemd. Ook deze informatie wordt opgeslagen[24].

Er wordt dus gebruik gemaakt van drie data stromen, namelijk de fMRI-data, de EMG-data en de blokinformatie. Al deze data worden leesbaar gemaakt voor Matlab, wat het mogelijk maakt om er bewerkingen op uit te voeren en modellen te mee creëren.

2.5 Resultaten tot nu toe

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

Één patiënt en één gezonde controle zijn onderzocht door R. Huizing. Zij is de eerste die EMG-fMRI-onderzoek heeft toegepast bij een patiënt met essentiële tremor. Deze studie is in 2008 uitgevoerd. Het doel van de studie was de EMG-fMRI analyse te optimaliseren. Hierbij werd het EMG van vier spieren van beide armen opgenomen. De MRI-artefacten werden naderhand verwijderd. Het EMG werd gefilterd met een bandfilter, zodat alleen het EMG overbleef met de tremorfrequentie (3-7 Hz). Verder werd onderzocht of de bewegingen van de patiënt in de MRI-scanner in het model meegenomen moesten worden (bewegingsparameters) en of de taak 'rust' in het model moest worden opgenomen. Het EMG is op verschillende manieren in het model opgenomen: als EMG, als EMG geconvoluteerd met de hemodynamische respons functie, als r-EMG én als r-EMG dat opgedeeld is naar taak. Voor deze patiënt was het goed de rustconditie van het blokdesign en de bewegingsparameters op te nemen in het model. Orthogonalisatie van het EMG, dus het r-EMG, liet geen specifieke resultaten zien en moest wellicht op een andere manier worden geïncludeerd in het model. Ook werd verwacht dat een verbetering van de MRI-artefactcorrectiemethode tot betere resultaten zou kunnen leiden[35].

2.6 Probleemstelling

Binnen het overkoepelend onderzoek zijn er nog een aantal vragen en problemen die hier zullen besproken worden. Daarnaast volgen uit deze problemen onze onderzoeks vragen. Deze zullen geformuleerd worden in paragraaf 2.7.

Artifact

Zoals reeds in paragraaf 1.5 is aangegeven zit in het EMG-singaal een artifact door de wisselende gradiënten van het magneetveld in de MRI-scanner. Dit artifact moet voldoende verwijderd worden, zodat met het EMG-singaal gewerkt kan worden. Dit werd in alle voorgaande onderzoeken gedaan met de Allen-methode. Binnen het AMC is nu echter een nieuwe methode ontwikkeld, speciaal voor EMG, om dit artifact te verwijderen. De nieuwe filtermethode heeft dezelfde basis als de oude methode en maakt dus gebruik van sjablonen, maar verwijdert het artifact beter dan de oude methode, vooral bij frequenties hoger dan 50 Hz. Dit is belangrijk omdat EMG-signalen ook in hogere frequentiegebieden power bevatten. Daarnaast is de nieuwe methode adaptief voor vervormingen, die in het artifact ontstaan doordat een patiënt bewegingstaken uitvoert. De oude methode kent deze adaptieve functie niet. De nieuwe methode is getest bij een gezonde proefpersoon en bij enkele patiënten. Bij deze patiënten werd het EMG echter op een andere manier gebruikt dan in het onderzoek bij patiënten met essentiële tremor of Parkinson. Het artifact kon nog niet helemaal verwijderd worden. In ons onderzoek zullen wij bekijken welke filtermethode beter is, de oude of de nieuwe[42].

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 een goede methode, wanneer de patiënt de taken exact 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 moet worden, lager zijn en zal het r-EMG dus ook afwijken. Er is dus sprake van een synchroniciteitsprobleem: de patiënt voert de taken niet op de goede momenten uit. 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.

Modellen en variabelen

Daarnaast zijn er in het onderzoek nog niet zo veel modellen getest en wat er getest is, is nog maar bij één patiënt met essentiële tremor onderzocht. Er zijn verschillende variabelen te bedenken waarvan nog niet duidelijk is, welke variabelen tezamen een optimaal resultaat leveren. Voorbeelden van punten waarover nog discussie is, is het meenemen van de conditie ‘rust’ als regressor in het model. Ook is er nog discussie over of er contrast moet worden gelegd op de conditie ‘r-emg beide strekken’. Verder wordt er tot op heden een bandfilter op het EMG-singaal toegepast dat frequenties tussen de 3 en 7 Hz doorlaat. De vraag is echter of dit nodig is, wellicht is het beter als het gehele spectrum waarin EMG-signalen power hebben (tot 250 Hz) wordt meegenomen. Een laatste vraag is welke spiergroepen moeten worden meegenomen. In het onderzoek van R. Huizing en A.F. van Rootselaar is iedere keer de spiergroep waarvan het gefilterde EMG-singaal de beste tremorkarakteristieken vertoonde, meegenomen[34, 35]. Men zou in plaats van een enkele spiergroep ook meerdere spiergroepen kunnen opnemen in het model. De gedachte daarbij is dat hoe meer spieren met tremor in het model worden meegenomen, hoe zekerder het is dat het tremorveroorzakende gebied wordt aangekleurd. Naast deze punten zijn er nog meer variabelen te bedenken die gevarieerd kunnen worden. Omdat deze variabelen voor het AMC minder prioriteit hebben, gaan wij er hier niet op in.

In ons onderzoek zullen wij dus onderzoeken of de conditie ‘rust’ moet worden meegenomen, of de conditie ‘r-EMG beide strekken’ contrast moet hebben, of er een doorlaatfilter rondom de tremorfrequentie moet worden toegepast en welke spiergroepen moeten worden meegenomen in de modellen.

Grafische gebruikersomgeving

De verwerking en analyse van de EMG-fMRI-data vinden plaats met behulp van shellscripts, matlabscripts en verschillende plug-ins voor Matlab. Tot nu toe wordt dit nog grotendeels handmatig gedaan. Dit is iets dat voor veel clinici een lastige procedure is. Door al deze bewerkingen handmatig uit te voeren, via ingewikkelde commando’s, kost het een nieuwe gebruiker veel tijd alvorens deze de uitvoering onder de knie heeft. Hieruit vloeit het probleem voort dat het veel tijd kost om studenten of tijdelijke onderzoekers in te werken.

Het handmatig invoeren maakt de kans op fouten erg groot. De invoercommando’s zijn namelijk hoofdlettergevoelig en dienen precies uitgevoerd te worden.

Het herhaaldelijk invoeren van lange teksten zorgt bovendien voor een daling van de motivatie, scherpte en oplettendheid, terwijl de procedure erg intensief is en scherpte vereist. Bovendien worden de verschillende stappen niet of nauwelijks goed in beeld gebracht. Zo verschijnen er

grafieken waar geen grafiektitels en assen gedefinieerd worden. Er is eens kans aanwezig dat men slechts de handleiding opvolgt en zo gefocust is op kleine delen van het geheel en daarom het overzicht verliest. Dit komt het begrip van wat men nu eigenlijk aan het doen is niet ten goede.

Het is gebruikelijk dat er om de zoveel tijd weer een nieuw idee naar voren wordt 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 ontbreekt een goede foutmeldingsprocedure. Wanneer iets niet werkt, al is de oorzaak alleen maar een typefout, geeft Matlab een erg vage foutmelding waarvan niemand de betekenis kent.

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

2.7 Onderzoeks vragen

Het doel van ons onderzoek is een aantal van de besproken problemen binnen het overkoepelend onderzoek op te lossen. Uiteindelijk zal dit dienen om de chirurgische behandeling van patiënten met essentiële tremor te verbeteren en meer inzicht te verkrijgen in de pathofysiologie van dit ziektebeeld.

Voor ons onderzoek is de volgende hoofdvraag geformuleerd:

Welke regressoren kunnen het best gebruikt worden in een model voor de analyse van een gecombineerd EMG-fMRI onderzoek bij patiënten met essentiële tremor en kan een grafische interface ontwikkeld worden, die de ruwe data van de onderzoeken verwerkt en het uitvoeren van de analyse voor gebruikers vereenvoudigt?

Het onderzoek bestaat eigenlijk uit twee gedeeltes die heel verschillend van karakter zijn. In dit hoofdstuk 3 wordt ingegaan op het eerste gedeelte van de hoofdvraag. Hier zijn de volgende deelvragen voor geformuleerd:

- *Artefact:* Is de nieuwe filtermethode om het MRI-artefact te verwijderen beter dan de oude methode?
- *Taakuitvoer:* Kunnen de begin- en eindtijden van een taak, zoals deze daadwerkelijk uitgevoerd is, bepaald worden?
- *Modellen:*
 - Moet de conditie 'rust' meegenomen worden in het model?
 - Moet de conditie 'beide strekken' ook contrast hebben?
 - Moet er een doorlaatfilter rondom de tremorfrequentie worden toegepast?
 - Welke spiergroepen moeten worden meegenomen?

Het tweede gedeelte van de hoofdvraag wordt besproken in hoofdstuk 4. Hier zijn de volgende deelvragen voor geformuleerd:

- Is het mogelijk om met behulp van Matlab een GUI te maken, die de huidige procedure vervangt?
- Aan welke eisen moet een dergelijke GUI voldoen?
- Worden er minder fouten gemaakt, wanneer een GUI wordt gebruikt in vergelijking tot een Matlab-omgeving?
- Is het voor gebruikers van een GUI makkelijker om een fMRI-EMG-analyse uit te voeren in vergelijking met een Matlab-omgeving?
- Neemt de procedure minder tijd in beslag wanneer er gebruik wordt gemaakt van een GUI?

HOOFDSTUK 3: MODELLEN

3.1 Hypothese

We hebben reeds onze hoofdvraag en deelvragen geformuleerd. Hier zullen we ingaan op wat wij verwachten.

3.1.1 MRI-artefactfiltermethodes

We verwachten dat het MRI-artefact met de nieuwe methode beter te verwijderen zal zijn. Daarnaast verwachten we dat hierdoor het EMG na correctie beter gebruikt kan worden als regressor in de fMRI-analyse. De nieuwe methode is, in tegenstelling tot de conventionele methode speciaal ontwikkeld voor MRI-artefacten in EMG. Omdat het EEG nauwelijks frequenties hoger dan 40 Hz bevat[43], worden de hoge frequenties met de oude methode niet behouden. Echter in EMG komen frequenties tot 250 Hz voor. Om deze reden is het belangrijk dat met de nieuwe methode deze hoge frequenties ook goed gefilterd worden. De hoge frequenties moeten behouden worden, omdat er wordt gerekteificeerd en daarna een omhullende wordt gemaakt. Rectificeren is het nemen van de absolute waarde van het signaal. Door deze omhullende ontstaan er ook weer de lage frequenties in het signaal, maar om deze goed te kunnen maken moeten ook de hoge frequenties behouden worden.

Daarnaast maakt de nieuwe methode gebruik van een adaptief filter. Het artefact verandert als de patiënt binnen het gradiëntveld beweegt, en de nieuwe methode corrigeert hiervoor het sjabloon. De oude methode was geschikt voor EMG-sampling met een frequentie van 2048 Hz, maar in het onderzoek is gesampled met 1024 Hz. Als gevolg hiervan kan aliasing optreden, omdat het artefact frequenties bevat groter dan de $1/2 \cdot 1024$ Hz. Het adaptief filter van de nieuwe methode past het sjabloon ook aan in het geval van aliasing.

De nieuwe methode is ook al eens eerder getest. Er is één controle mee getest en de resultaten hiervan waren goed. Ook is de nieuwe methode reeds getest bij 4 patiënten met corticale myoclonus. Het was mogelijk om events (het optreden van schokken behorende bij dit ziektebeeld) te detecteren.

In de fMRI analyse verwachten we tenminste activaties te zien op dezelfde plaatsen als verkregen met de oude methode. Daarnaast verwachten we een minder diffuus beeld, omdat er met minder artefact gewerkt wordt.

3.1.2 Taakuitvoer op basis van het EMG

We verwachten dat het mogelijk zal zijn om de begin- en eindtijden van een taak te bepalen met het EMG, omdat het ook mogelijk is om deze taakuitvoer visueel in het EMG waar te nemen. Er is dan een variatie ten opzichte van de rust te zien, die na het rectificeren en glad maken een duidelijke stijging vertoont. Met behulp van een threshold denken wij dat het mogelijk is, om taakuitvoer van rust te kunnen onderscheiden, en met deze gegevens begin- en eindtijden te kunnen berekenen. Met deze nieuwe bepaling verwachten we een beter resultaat in de fMRI-analyse te zien. De nieuwe bepaling is in theorie een betere regressor, omdat de daadwerkelijke taakuitvoer van de patiënt onlosmakelijk verbonden is met hersenactiviteit. Dit is anders wanneer er een taak wordt opgedragen, die vervolgens niet of verkeerd wordt uitgevoerd. Het orthogonaliseren zal hierdoor meer naar waarheid gebeuren, wat de kwaliteit van de r-EMG regressoren vergroot.

3.1.3 De conditie ‘rust’

Wij denken dat de conditie rust beter niet meegenomen kan worden in het model, en dat er betere fMRI-resultaten worden verkregen, wanneer de kolom rust uit het model genomen wordt. Dit verwachten wij, omdat de rustconditie in het protocol normaal gesproken dient om de baseline te bepalen en bij continue activiteit is dit niet mogelijk. Echter variaties ten opzichte van de baseline zullen nooit veroorzaakt worden door de rust taak, maar door het uitvoeren van een andere taak. De variaties die zich dus in de rust-regressor bevinden (respectievelijk nullen en enen, die representeren of de conditie ‘aan’ of ‘uit’ is) kunnen theoretisch geen activiteit verklaren. Maar het is toch opgenomen als een van de voorspellers in het model. De baseline wordt in SPM verklaard middels de laatste kolom. Op grond hiervan kan de regressor ‘rust’ beter niet als regressor in het model worden meegenomen. Bij het verwijderen van de rust-regressor kunnen de variaties beter worden toegeschreven aan de andere regressoren, die wel de variatie in het BOLD signaal kunnen veroorzaken.

3.2 Methode

3.2.1 Inclusie

Voor ons onderzoek zijn vier patiënten uit cohort A geïncludeerd. De patiënten zijn voorafgaand aan ons onderzoek gescand en gefilmd volgens de methode van het overkoepelende onderzoek. De patiënten hebben allemaal essentiële tremor en hebben een thalamotomie links ondergaan. Op de videobeelden was bij elke patiënt in meer of mindere mate tremor zichtbaar.

3.2.2 Bewerking EMG-data: Artefact-filtermethode

De bewerking van de EMG-data is gebeurt in Matlab. De informatie wordt eerst omgezet naar ruwe data die in Matlab gelezen kan worden. Vervolgens kan deze ruwe data gefilterd worden, met één van de artefact-filtermethoden.

Het corrigeren van de ruwe EMG-data

Om de conventionele artefact-filtermethode te gebruiken kan een deel van de handleiding van het AMC gebruikt worden. Deze handleiding bevat de volgende stappen: Eerst wordt de file emg.mat geladen, die de ruwe data bevat. Er zijn 12 kanalen gemeten, 4 bipolair aan de rechterarm, en 8 enkele kanalen die gemeten zijn aan de linkerarm. In de eerste stap worden de kanalen van de linkerarm ook bipolair gemaakt, wat het totaal van kanalen terugbrengt tot 12. Er worden triggers toegevoegd, die de momenten waarop het maken van een nieuwe plak begint, markeren. Er wordt een hoogdoorlaatfilter toegepast. Hierna wordt de filtermethode uit de EEGLab plug-in gebruikt. Er wordt gefilterd voor slice-artefacten en volume-artefacten. Hierna wordt nog een bandpassfilter van 20-250 Hz toegepast. Nu is het EMG gecorrigeerd, en kan worden opgeslagen als emg_4.mat.

De nieuwe methode werkt al meer geautomatiseerd; hiervoor hoeft slechts het script te worden aangeroepen in Matlab. Ook deze methode laadt de ruwe EMG data en maakt het bipolair. Ook hier wordt eerst een hoogdoorlaatfilter toegepast. Met het adaptieve filter wordt het artefact verwijderd, dit zijn een aantal stappen. Nu is het gecorrigeerde EMG verkregen, in de file emg_corrected.mat.

Het testen van beide filtermethoden

Om de conventionele artefact-filtermethode en de in het AMC ontwikkelde methode te vergelijken wordt naar verschillende gegevens gekeken. Na het uitvoeren van de correcties zijn de grafieken met de gecorrigeerde EMG-data, de powerspectra en de gecorrigeerde EMG-data waarover nog een bandpassfilter is gelegd van 3 tot 7 Hz bekeken. In de EMG-data werd op het oog gekeken naar het artefact. De powerspectra geven inzicht in de power van de frequenties die het EMG-signal bevat. De power is belangrijk om te inspecteren, omdat het artefact, als dit nog aanwezig is, hier een grote invloed op heeft.

r-EMG maken

Om deze deelvraag verder te beantwoorden werden de gecorrigeerde EMG-signalen nog verder bewerkt tot r-EMG regressoren. Dit gebeurt als volgt: Eerst wordt gerefecificeerd en een Hilberttransformatie uitgevoerd. Hierna wordt er rondom de tremor frequentie een doorlaatfilter toegepast. Het EMG signaal dat hier overblijft wordt georthogonaliseerd aan de hand van een blokdesign en opgedeeld naar taak. Nu is het r-EMG verkregen dat gebruikt kan worden als regressor in een model voor fMRI analyse. In de resultaten van de fMRI analyse werd gekeken met welke methode het beste resultaat verkregen werd. Hiertoe zijn een aantal criteria opgesteld, die later nog ter sprake zullen komen.

3.2.3 Bewerking EMG-data: Blokdesign gebaseerd op het EMG

Hoe ziet het blokdesign eruit?

Omdat het blokdesign veel van het BOLD-signaal kan verklaren, wordt het vaak als regressor in modellen meegenomen. Daarnaast is het blokdesign benodigd om r-EMG te kunnen maken. Het blokdesign als regressor is te beschouwen als een aantal lange vectoren gevuld met nullen en enen. Elke vector representeert één conditie, met het gekozen protocol zijn er dus vier vectoren. Een nul betekent dat de patiënt deze conditie niet uit hoeft te voeren en één betekent dat de patiënt deze conditie wel moet uitvoeren. Het 10e element in de vector hoort bij het 10e volume dat gescand wordt. Met het gebruikte protocol worden er 240 volumes gescand, wat betekent dat alle vectoren uit 240 elementen bestaan.

Om een design op basis van het EMG te maken hebben we een Matlabscript geschreven. Dit script is opgenomen in bijlage 6.2. Er wordt een matrix gemaakt met een vier kolommen, die elk één van de condities representeren. Dit script is speciaal geschreven voor het protocol waarin de taken ‘links strekken’, ‘rechts strekken’, ‘beide strekken’ en ‘rust’ zijn opgenomen. In het script wordt gebruikt gemaakt van gecorrigerd EMG, dit kan gebeurd zijn met de oude of met de nieuwe methode. Bij het gebruik van de oude methode dient er nog wat data te worden afgeknippt, omdat er nog data die buiten de meting vallen in emg_4.mat zitten. Na het laden van het gecorrigeerde EMG is de eerste stap het nemen van de absolute waarde. Een ‘moving average filter’ zorgt vervolgens voor laagdoorlaatfiltering van het signaal, hierdoor wordt het signaal gladder. Het EMG bevat nu nog te veel meetpunten, door meerdere meetpunten met elkaar te middelen wordt er nu gedesampled tot er 240 waarden overblijven. Voor deze 240 waarden is nu te bepalen of er sprake is van rust of taakuitvoer.

Thresholdbepaling

Het EMG-signal dat nu nog 240 waarden bevat wordt geplot voor elke spier. Nu kan er per spier handmatig een threshold worden ingegeven. Door te vergelijken met de threshold kan er nu voor alle 240 waarden bepaald worden of er taakuitvoer was. Voor alle spieren worden nu designvectoren aan gemaakt. Als voorbeeld: Wanneer het i^e element uit de EMG-vector van kanaal 1 boven de threshold ligt, krijgt het i^e element in de designvector voor kanaal 1 waarde één, anders nul. Als er echter het i^e element de waarde 1 heeft en de elementen ervoor en erna 0, wordt ook het i^e element de waarde 0 gegeven. Dit wordt gedaan om te corrigeren voor toevallige uitschieters. Er kunnen nu twee spieren geselecteerd worden. Hiervan worden de designvectoren geladen.

Bepaling van alle taken

De designvectoren worden in een vector ‘links strekken’ en ‘rechts strekken’ geplaatst. We zijn er nu nog niet, want er zijn ook nog de taken ‘beide strekken’ en ‘rust’. Hiervoor worden eerst de vectoren ‘beide strekken’ en ‘rust’ aangemaakt, die bestaan uit 240 nullen.

Er wordt een loop doorlopen. Hierin wordt gekeken of het i^e element in de vectoren ‘links strekken’ en ‘rechts strekken’ allebei waarde één hebben. Wanneer dit het geval is, worden de i^e elementen in ‘links strekken’ en ‘rechts strekken’ allebei op nul gezet. Het i^e element in de vector ‘beide strekken’ wordt op één gezet.

Nu wordt nog een loop doorlopen. Wanneer het i^e element in zowel ‘links strekken’, ‘rechts strekken’ en ‘beide strekken’ geen één is, dan wordt het i^e element in de vector ‘rust’ op één gezet.

Het maken van blok_{emg}

De vier vectoren zijn nu gevuld met enen en nullen en van hieruit is het mogelijk om de begintijden en duur van de taken te herleiden. Ook dit wordt in ons script gedaan. Hieruit ontstaan 3 ‘cells’, genaamd ‘onsets’, ‘durations’ en ‘names’. De Engelstalige begrippen zijn hier gebruikt, omdat er anders niet verder kan worden gewerkt via de reeds bestaande methode. De cells kunnen worden opgeslagen in `block_emg.mat`. Met dit bestand is het mogelijk om het nieuwe blokdesign, `blok_emg` als regressor te gebruiken in de fMRI analyse. Volgens de stappen in de handleiding kan `block_emg.mat` ook geladen worden en gebruikt worden voor het orthogonaliseren. Met `blok_emg` kan nu dus ook r-EMG gemaakt worden. Om te valideren of het `blok_emg` daadwerkelijk de juiste taakuitvoer laat zien, is visuele inspectie van het gecorrigeerde EMG (dus `emg_4.mat` met verwijdering van de overbodige data of `emg_corrected.mat`) een optie. Daarnaast werd het `blok_emg`-design samen met de met `blok_emg` verkregen r-EMG regressoren getest als model in fMRI-analyse.

3.2.4 Rust opnemen in het model

Het is nog onduidelijk of het nodig is om de regressor ‘rust’ in het model op te nemen. Om de invloed te onderzoeken wordt de regressor ‘rust’ uit het model genomen. Hiertoe wordt de file `block.mat` of `block_emg.mat` geopend. Deze files bevatten de cells: onsets, durations en names. Elk van deze drie cells bevat vier kolommen. De laatste kolom bevat de informatie over de onsets, durations en names van rust. Deze kolom wordt verwijderd en onsets, durations en names worden nu weer opgeslagen in een bijv. `block_without_rest.mat` of `block_emg_without_rest.mat`. Bij de fMRI analyse kan nu bij ‘Multiple Conditions’ een van de net aangemaakte .mat files worden ingeladen.

Analyse van de resultaten vindt plaats op grond van de fMRI beelden.

3.2.5 Testen modellen

Voor het opstellen en testen van de verschillende modellen moeten verschillende keuzes worden gemaakt. Wat betreft de twee protocollen die beschikbaar waren, werd het protocol met de strek- en rusttaken, gebruikt. Hiervoor is gekozen omdat de patiënt meer tremor vertonen bij de taak ‘strekken’ dan bij ‘bewegen’. Daarnaast is, volgens de begeleider, de data van het protocol met de strektaken eenvoudiger te interpreteren. Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat het nuttig is het blokdesign als regressor mee te nemen te nemen in het model[35, 44], daarom is dit ook in ons onderzoek gedaan.

Omdat verder gebleken is dat het zinvol is om het EMG mee te nemen als regressor, moet gekozen worden van welke spier dit EMG genomen wordt. We kiezen voor de spier de tremor het sterkst laat zien. Dit wordt bekeken in een plot van de emg-data, na correctie met één van de twee filtermethoden. Wanneer tremor aanwezig is, kunnen bursts met een frequentie van ongeveer 6 Hz gezien worden. Bij drie van de vier patiënten is op deze manier gekozen voor de flexor links. Voor de laatste patiënt is de m. extensor links als regressor genomen. Op de video’s is te zien dat de patiënten hoofdzakelijk last hebben van tremor in de linkerarm en dus is een spier van deze arm een goede keuze. Behalve MRI-artefactfiltering, wordt op het EMG een bandpassfilter van 3 tot 7 Hz toegepast, zodat de tremor karakteristieke frequentie over blijft. Het blokdesign wordt geknipt, zodat bewegingsartefacten minder meegenomen worden. Het EMG met dit blokdesign wordt georthogonaliseerd. Tot slot wordt het zo verkregen r-EMG opgedeeld naar taak. Dit wordt gedaan om specifiek te kunnen zoeken naar gebieden, die tremor veroorzaken bij een bepaalde taak. In ons onderzoek is het EMG niet geconvoluteerd met de hemodynamische responscurve.

Bij twee patiënten worden de bewegingsparameters, die de translaties en rotaties van het hoofd van de patiënt beschrijven, meegenomen. Deze parameters werden alleen meegenomen, wanneer zij voldoende onafhankelijk waren van het uitvoeren van de taak. Bij te grote afhankelijkheid neemt de sterke van het model af. In SPM5 is een functie aanwezig die de onafhankelijkheid van de regressoren weergeeft (zie bijlage 6.5 fig. B.1 en B.2 voor de figuren). Op basis van de afhankelijkheid is een keuze gemaakt. Bij de patiënten 3 en 4 is daarnaast ook fMRI- analyse met en zonder bewegingsparameters verricht. Er is gekozen om zonder de bewegingsparameters verder te werken.

De modellen zijn nu volledig. Het contrast is ingesteld op de vector ‘links strekken’ van het opgedeelde r-EMG, omdat dan het tremorveroorzakende gebied het meest waarschijnlijk wordt aangekleurd. Activaties met p-waarde < 0.001 en een threshold $T > 3.13$ werden getoond.

De verschillende modellen zijn in SPM5 als ‘first level-analysis’ getest. Dit betekent, dat resultaten op de anatomische T1-scan van de patiënt zelf zijn geprojecteerd en niet op een standaardbrein. Hiervoor is gekozen, omdat wegens de korte duur van ons onderzoek, er geen groepsanalyse uitgevoerd wordt en een projectie op MRI-beelden van het eigen brein van de patiënt zelf is dan beter.

Om de deelvragen te beantwoorden zijn telkens het conventionele model en het nieuwe model met elkaar vergeleken. Om te bepalen welk model het beste resultaat geeft, is een aantal interessegebieden gedefinieerd. De interessegebieden zijn de basale ganglia, de thalamus en het

cerebellum. Het is bekend dat hoogstwaarschijnlijk het tremorveroorzakende gebied in deze structuren gelegen is[7-13].

Om te bepalen welk model het beste resultaat geeft, is een aantal criteria opgesteld. Een hogere intensiteit bij het aankleuren van gebieden geeft aan, dat de gekozen regressor inderdaad goed de activiteit in het gekleurde gebied verklaart. De kleurenschaal representeert de T-waarde, hoe hoger, hoe beter het bewezen geacht kan worden. Daarnaast is het belangrijk dat de activiteit gelegen is in de interessegebieden. Voor minimaal invasieve chirurgie is een goede doelstructuur bepaling belangrijk. Activaties moeten daarom specifiek en afgebakend zijn.

Er werd verder gewerkt met het model dat het beste resultaat gaf. Wanneer het op grond van de gestelde criteria niet mogelijk was een beter model aan te wijzen, werd gekozen voor het model dat volgens de onderliggende theorie het best zou moeten zijn.

3.3 Resultaten

Voor de weergave van de resultaten hebben we ervoor gekozen in het verslag alleen de resultaten van patiënt 1 op te nemen, zodat zij kunnen dienen als illustratie. De overige resultaten kunnen gevonden in bijlage 6.5.

3.3.1 MRI-artefactfiltermethode

De EMG-data zijn gecorrigeerd met de oude- en nieuwe filtermethode. In figuur 3.1 zijn de data na correctie te zien van één patiënt. In de getoonde data is het EMG bij de taak ‘links strekken’ te zien. In beide figuren is duidelijk te zien dat in de onderste vier kanalen, die de linkerspieren vertegenwoordigen, het EMG hogere amplitudes heeft dan in de bovenste vier kanalen. Als de nieuwe filtermethode vergeleken wordt met de oude methode is te zien dat het EMG dat gecorrigeerd is volgens de nieuwe methode, een rustiger beeld vertoont. Er zijn bursts te zien, die de tremor verklaren. De frequentiespectra zijn weergegeven in de fig. 3.2. Hier is vooral opvallend dat de power van het tweede spectrum vooral in het gebied tot 100 Hz veel lager is. Met behulp van het script extract_frequency_band zijn de grafieken in fig. 3.3 gemaakt. Deze grafieken geven dus het gecorrigeerde EMG weer, waarover een doorlaatfilter van 3-7Hz is gelegd. Het signaal is gerectificeerd. Hier is opvallend dat de taakuitvoer met de nieuwe methode beter te herkennen is. Er is vooral minder activiteit aanwezig in rustperiodes. De overige patiënten laten soortgelijke beelden zien.

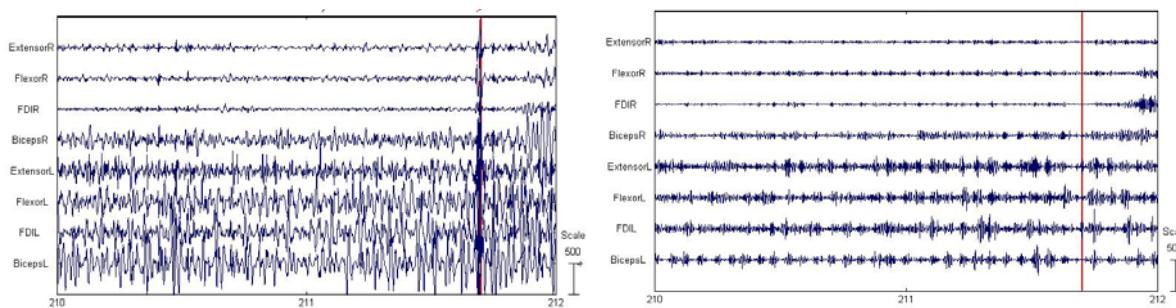


Fig. 3.1 EMG-data tijdens het strekken van de linkerarm; links gefilterd met de oude methode; rechts met de nieuwe methode.
De rode streep geeft aan dat een nieuw volume wordt gemeten. Op de x-as is de tijd in seconden uitgezet. Nb: Let op de assen.

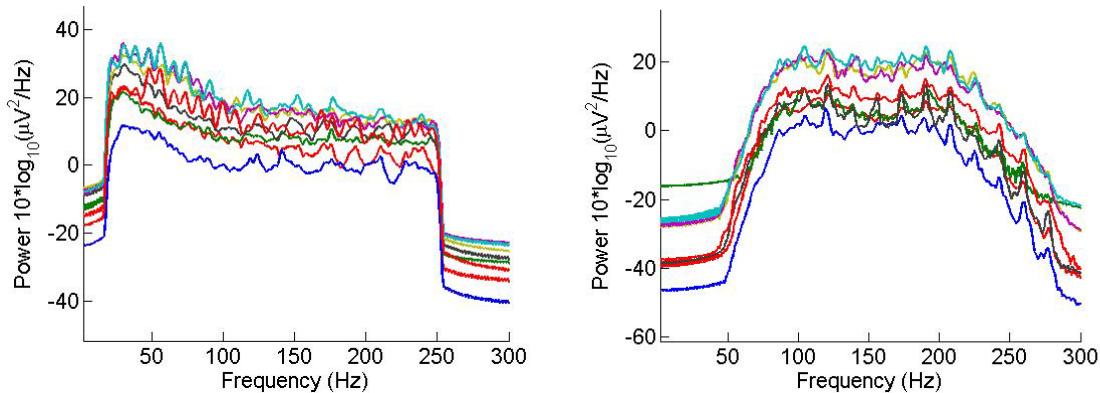


Fig. 3.2 Frequentiespectrum; links volgens de oude methode; rechts met de nieuwe methode.

De verschillende grafieken, geven de kanalen aan waarover gemeten is. NB: Let op de assen.

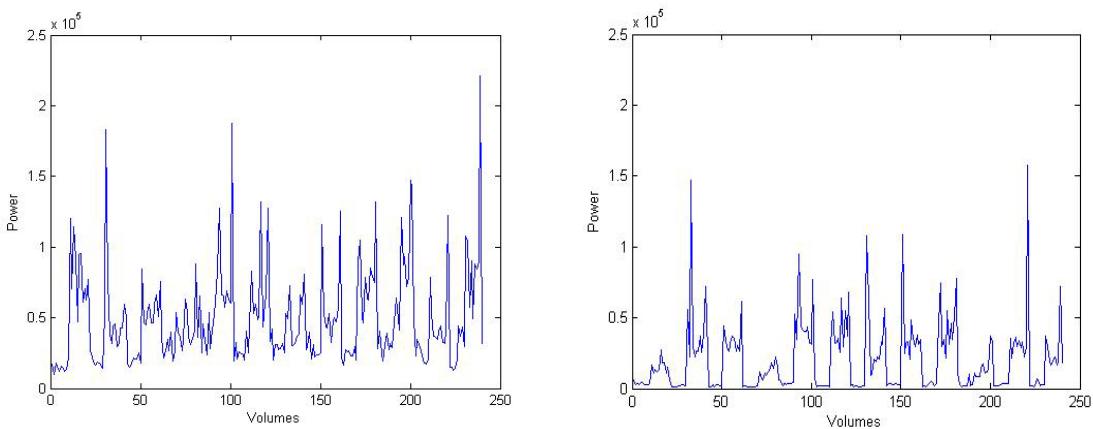


Fig. 3.3 Power van 3-7 Hz van de m. extensor links; links oude filtermethode; rechts nieuwe filtermethode.

fMRI-analyse in SPM5 met de opgestelde modellen laat over het algemeen zien, dat de nieuwe filtermethode meer activaties geeft. In de meeste gevallen gaat het om extra activaties, maar het komt ook voor dat er in een bepaalde voxel bij de oude methode wel een activatie gevonden wordt en bij de nieuwe methode niet (zie figuur 3.4 en 3.5). Als het gaat om de interessegebieden laat de nieuwe methode evenveel of meer activaties zien. De statistische power, waar te nemen met de kleurenschaal, vertoont geen significante verschillen, ook de mate van diffusiteit verschilt niet. Er zijn echter grote verschillen tussen patiënten. In de bijlage 6.5, figuren B.3 - B.5 zijn de resultaten van de overige patiënten te bekijken.

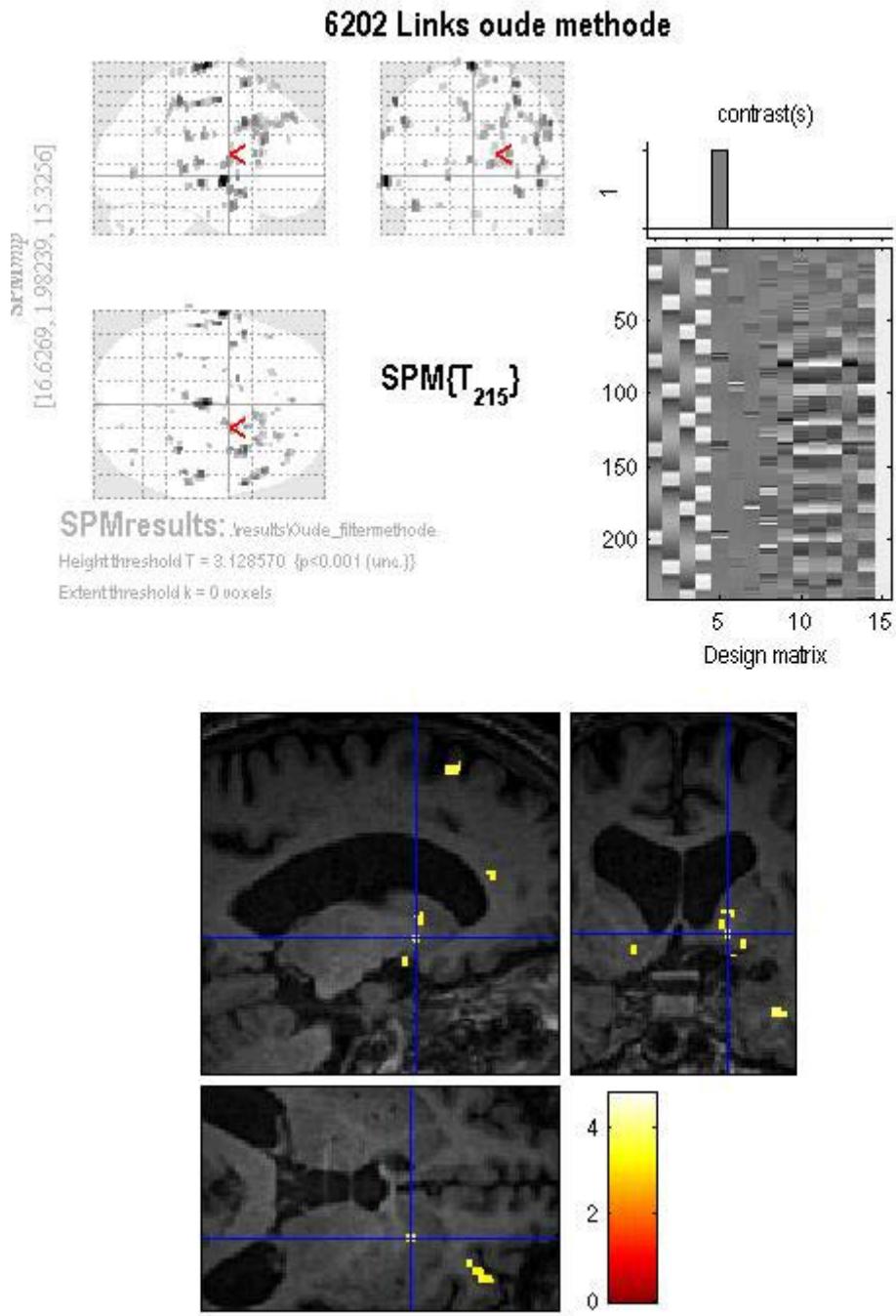


Fig. 3.4 Resultaten van patiënt 1; met r-EMG verkregen met de oude filtermethode.

De bovenste figuren zijn voor te stellen als een glazen hoofd, waarin alle activiteiten te zien zijn. Activatie in de lensvormige kernen rechts.

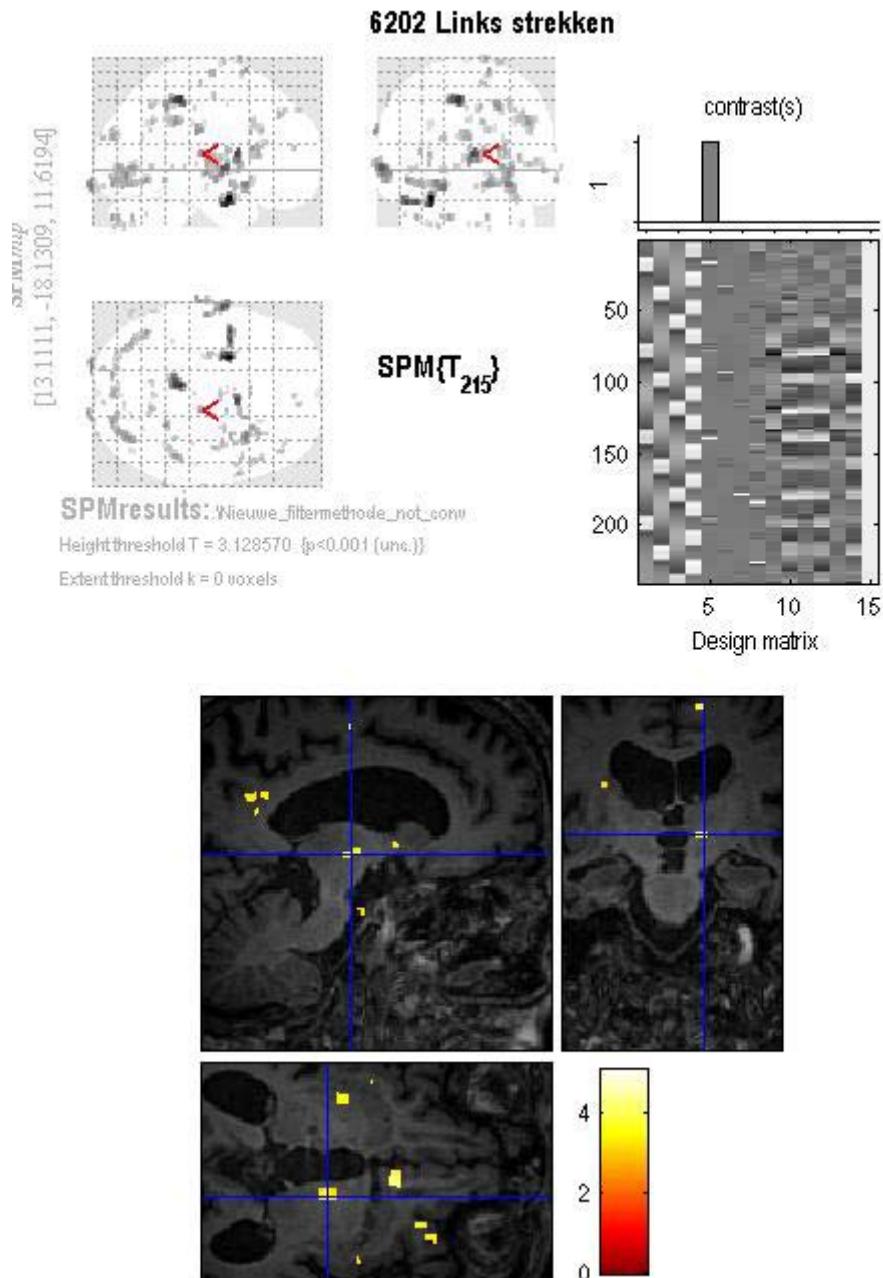


Fig. 3.5 Resultaten van patiënt 1; met r-EMG verkregen met de nieuwe filtermethode.

De bovenste figuren zijn voor te stellen als een glazen hoofd, waarin alle activaties te zien zijn. Activatie in de thalamus rechts.

Op grond van plaatjes en de hiervoor gestelde criteria kon er geen keuze gemaakt worden. Door visuele inspectie van het EMG na correctie met beide methoden, is wel een beter resultaat waarneembaar bij de nieuwe methode. Ook de grafieken in fig. 3.3, waar een doorlaatfilter van 3-7 Hz is toegepast op het gecorrigeerde EMG, laten een beter resultaat zien bij de nieuwe methode.

3.3.2 Blokdesign gebaseerd op het EMG

Onder het kopje 'methode' is reeds uitgelegd wat het gemaakte script doet. In fig. 3.6 is een figuur weergegeven die het script genereert en waarmee de gebruiker een threshold kan bepalen. Aan de vorm van de grafiek zijn al een aantal dingen te herkennen. De patiënt begint met rust. Daarna komt de taak 'links strekken'. Er is in dit geval dus co-contractie te zien, want het is een figuur van de m. extensor rechts. Hierna volgen nog rust, 'rechts strekken', rust en 'beide strekken'. Dit patroon is herhalend terug te zien in de figuur.

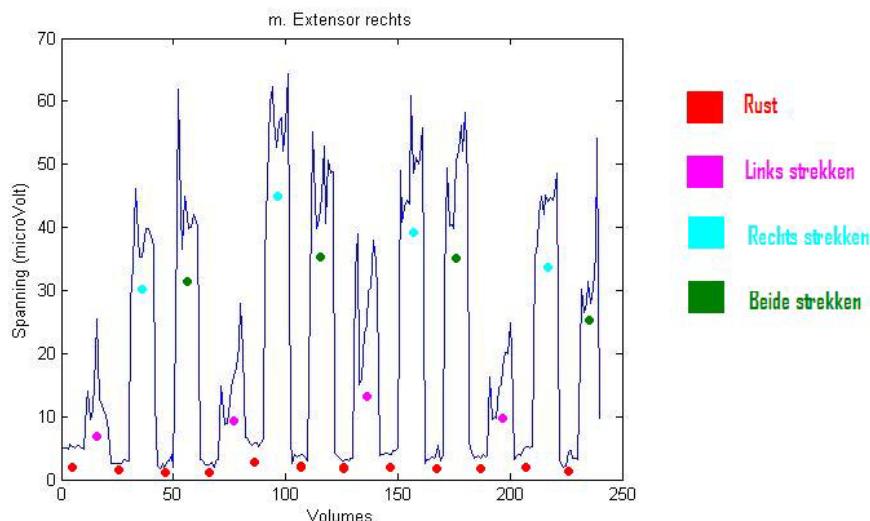


Fig. 3.6 Figuur voor thresholdbepaling; m. extensor rechts na bewerking van patiënt 1.

De gekleurde stippen geven aan welke taak de patiënt uitvoerde.

Voor elke spier verschijnt een soortgelijke figuur. Vaak zijn er enkele spieren die het onderscheid tussen de verschillende taken goed laten zien, maar er zijn ook spieren waarvoor dit niet geldt. Wel moet voor alle spieren op basis van deze figuren een threshold handmatig worden ingevoerd. In de hierboven weergegeven situatie, is gekozen om de threshold op 15 te zetten. Lichte co-contracties worden dan niet meegenomen. Door nu één linker- en één rechterspier die de taakuitvoer goed weergeven te gebruiken, kan voor elk van de 240 volumes de taakuitvoer bepaald worden en wordt blok_{emg} gevormd.

De resultaten van deze nieuwe methode zijn gevalideerd door ze te vergelijken met het EMG. Omdat het gewone EMG een tijdschaal heeft die tot 696 seconden loopt, afkomstig van 240 volumes*2,9 s/volume, is hier bij het valideren rekening mee gehouden.

In fig. 3.7 voor de thresholdbepaling is te zien dat er tijdens het maken van de volumes 70 t/m 80 er een matige contractie was van de m. extensor rechts. In het protocol is terug te zien dat de patiënt hier eigenlijk de linkerarm had moeten strekken. Met de methode is het dus zichtbaar te maken of er sprake is van co-contractie.

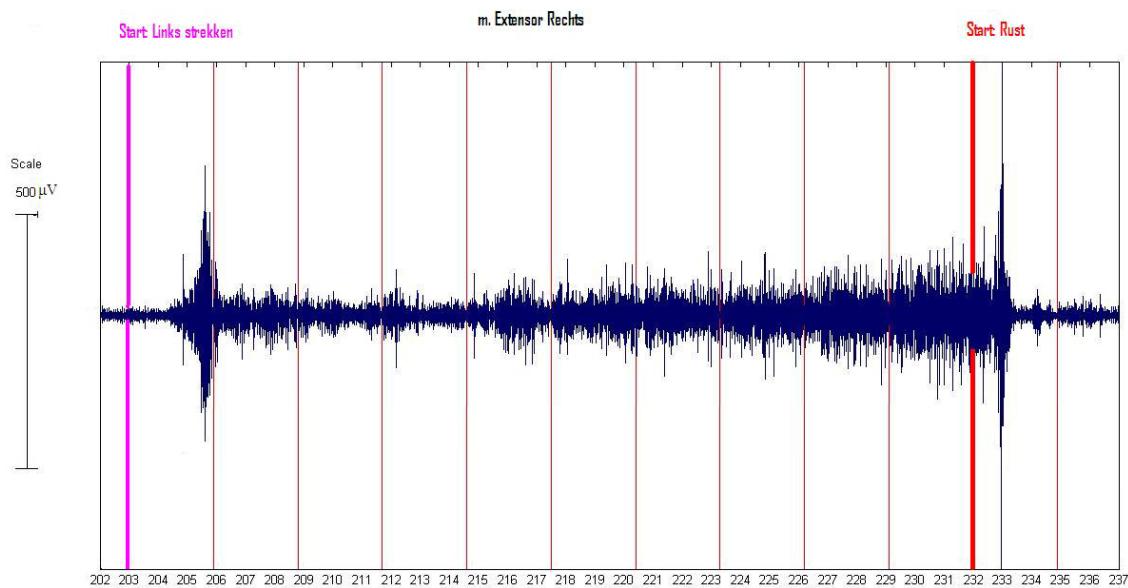


Fig. 3.7 EMG m. extensor rechts van patiënt 1.

De gekleurde lijnen geven aan welke taak de patiënt moest uitvoeren. De tijdschaal is 35 seconden.

Een sterkere contractie is terug te zien in fig. 3.8 bij het maken van de volumes 150 t/m 161. In beide figuren is overigens nog goed het bewegingsartefact, dat ontstaat doordat de patiënt zijn arm in het gradiëntveld beweegt, te herkennen. In fig. 3.8 is dit zichtbaar op de tijdstippen 436 en 485 seconden na de start van de meting.

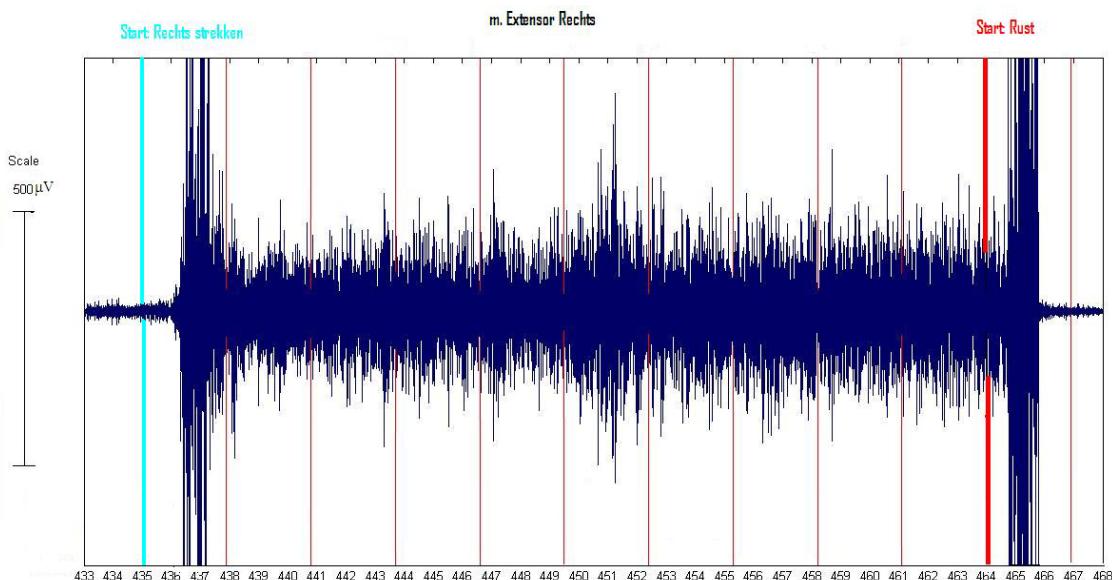


Fig. 3.8 EMG m. extensor rechts van patiënt 1

De gekleurde lijnen geven aan welke taak de patiënt moest uitvoeren. De tijdschaal is 35 seconden.

De mate van spieractiviteit zoals die in het EMG-signal te zien is, komt dus overeen met de mate van activiteit die te zien is in de thresholdfiguur.

Wanneer de thresholds zijn ingevoerd en gekozen is welke linker- en welke rechterspier moeten worden gebruikt om blok_{emg} te maken, wordt het design getoond. Dit is weergegeven in figuur 3.9.

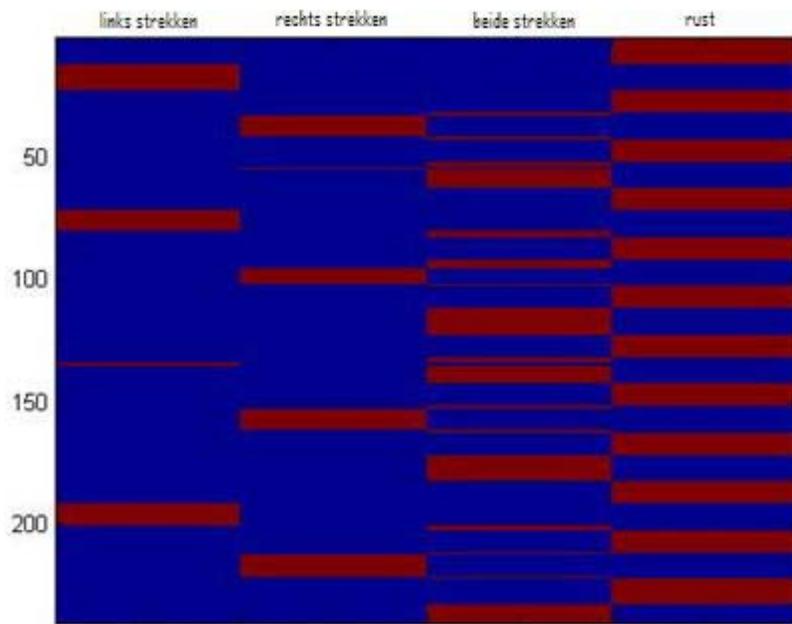


Fig. 3.9 Blok_{emg} van patiënt 1

Aan het blokdesign is te zien of de patiënt de taken wel op het juiste moment heeft uitgevoerd. Bij de verschillende patiënten was te zien, dat zij regelmatig de taken niet goed uitvoeren of dat er sprake is van co-contractie. Voor de resultaten van de andere patiënten kunnen de eerste kolommen in de designmatrices bij het testen van blok_{emg} worden bekeken. Deze designmatrices zijn opgenomen in bijlage 6.5, figuren B.6 – B.8.

Het blok_{emg} werd vervolgens als regressor gebruikt in de fMRI-analyse. Voor de analyse is gewerkt met het EMG verkregen na correctie met de nieuwe methode. Het EMG is georthogonaliseerd aan de hand van het originele blokdesign of aan de hand van het blokdesign gebaseerd op EMG. Verder is het EMG bewerkt, zoals in de methode beschreven staat. De resultaten in de fMRI-analyse zijn erg verschillend voor alle patiënten. Met het nieuwe blokdesign zijn de globale maxima zijn in alle gevallen veranderd. Bij drie van de patiënten worden er meer activaties in de cortex gevonden. Het nieuwe blokdesign levert over het algemeen een hogere significantie van de aangekleurde gebieden. Bij alle vier patiënten zijn er activaties gevonden in de interessegebieden, in de thalamus of daar tegenaan. Met het oude blokdesign kon dit nog niet bij alle patiënten gevonden worden. Van patiënt 1 laten we de resultaten zien in fig. 3.10 en 3.11. De overige resultaten zijn te vinden in de bijlage 6.5, figuren B.6 – B.8.

We concluderen dat de methode om de taakuitvoer van de patiënt te bepalen, zowel theoretisch als op basis van fMRI-analyse is gevalideerd.

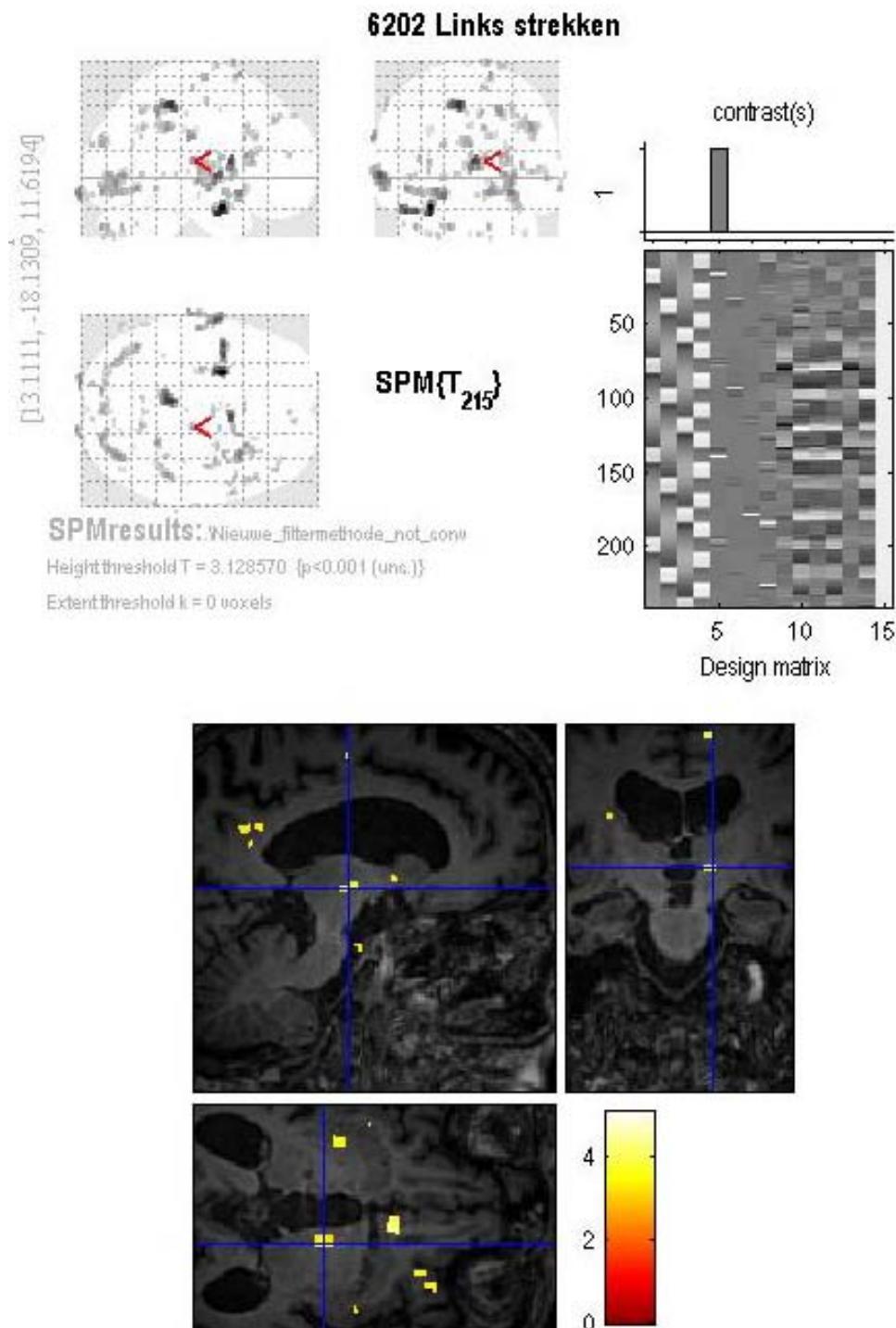


Fig. 3.10. Resultaten van patiënt 1. De nieuwe filtermethode is gebruikt en het blokmodel volgens het protocol.
Dit is hetzelfde figuur als in de vorige vergelijking gebruikt is. Er is een activatie in de thalamus rechts zichtbaar.

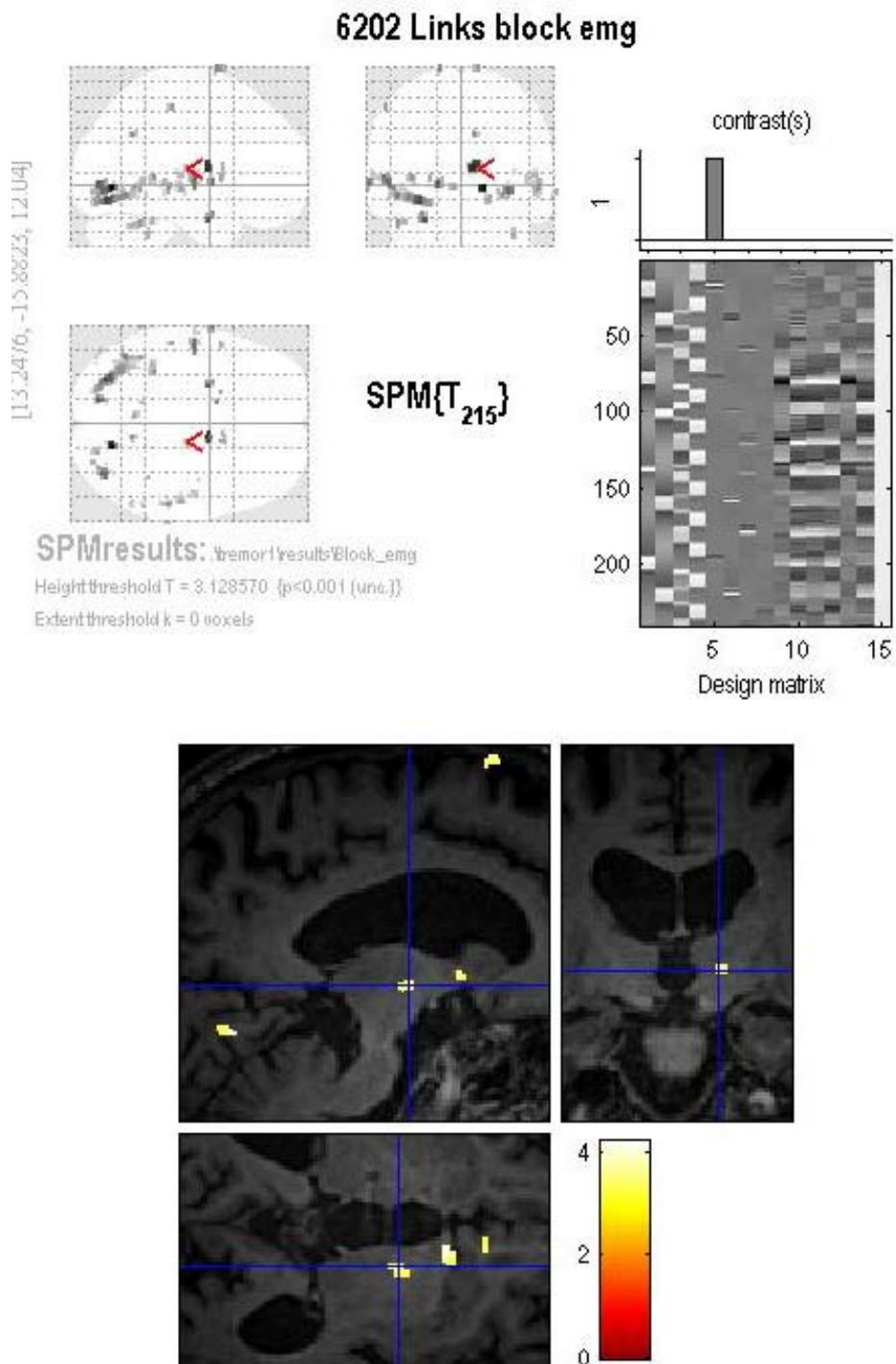


Fig. 3.11. Resultaten van patiënt 1. De nieuwe filtermethode is gebruikt en blok_{EMG}
 Het gebruikte r-EMG is georthogonaliseerd met blok_{EMG}. Er worden wat minder gebieden aangekleurd, de activatie in de thalamus rechts is gelijk als in fig. 3.10

3.3.3 In- en exclusie van rust in het model

Voor de fMRI-analyse is er verder gewerkt met het blokdesign gebaseerd op EMG. De vector met enen en nullen die representeert of de conditie rust ‘aan’ is, is niet als regressor in het model opgenomen. Het opgedeelde r-EMG bevatte nog wel de vier taken.

De activaties die gevonden worden met het model zonder rust zijn nauwelijks te onderscheiden van de resultaten van het model met rust. Bij de patiënten 1 en 2 konden geen verschillen gevonden worden, bij de patiënten 3 en 4 slechts kleine. Deze verschillen bevonden zich niet de thalamus of basale ganglia. In fig 3.12 en fig 3.13 zijn de resultaten van patiënt 2 weergegeven. Van de overige patiënten zijn de resultaten te vinden in de bijlage 6.5, figuren B.9 – B.11.

Hoewel de verschillen klein zijn, kunnen we concluderen dat het verschil maakt of de conditie rust in het model wordt opgenomen. Op theoretische gronden is het beter de conditie niet op te nemen in het model.

6201 Block EMG links strekken

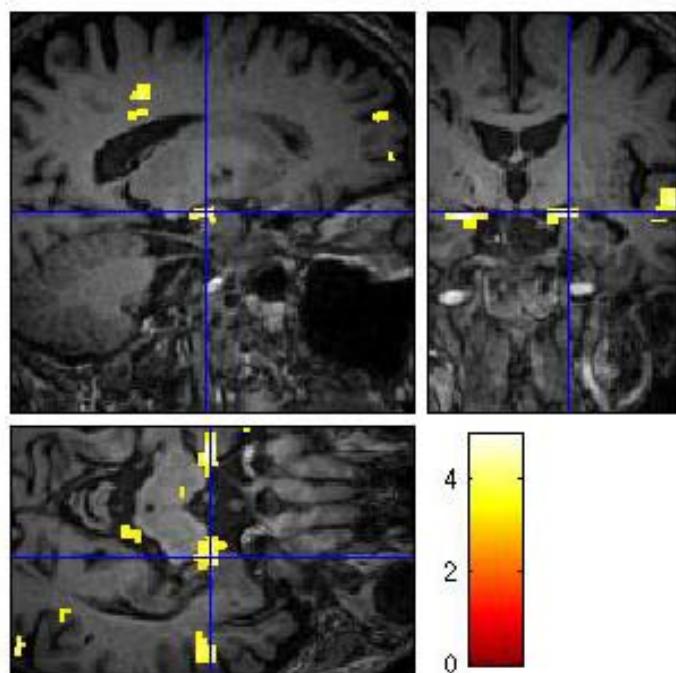
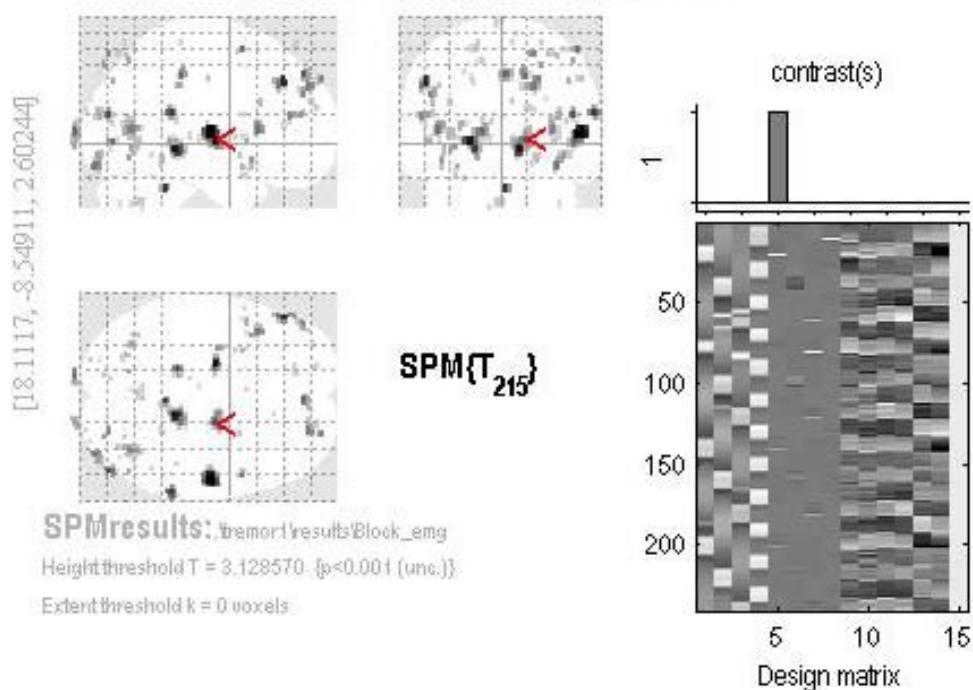


Fig. 3.12 Resultaten van patiënt 2. Let op het cerebellum, hier is geen activatie zichtbaar.

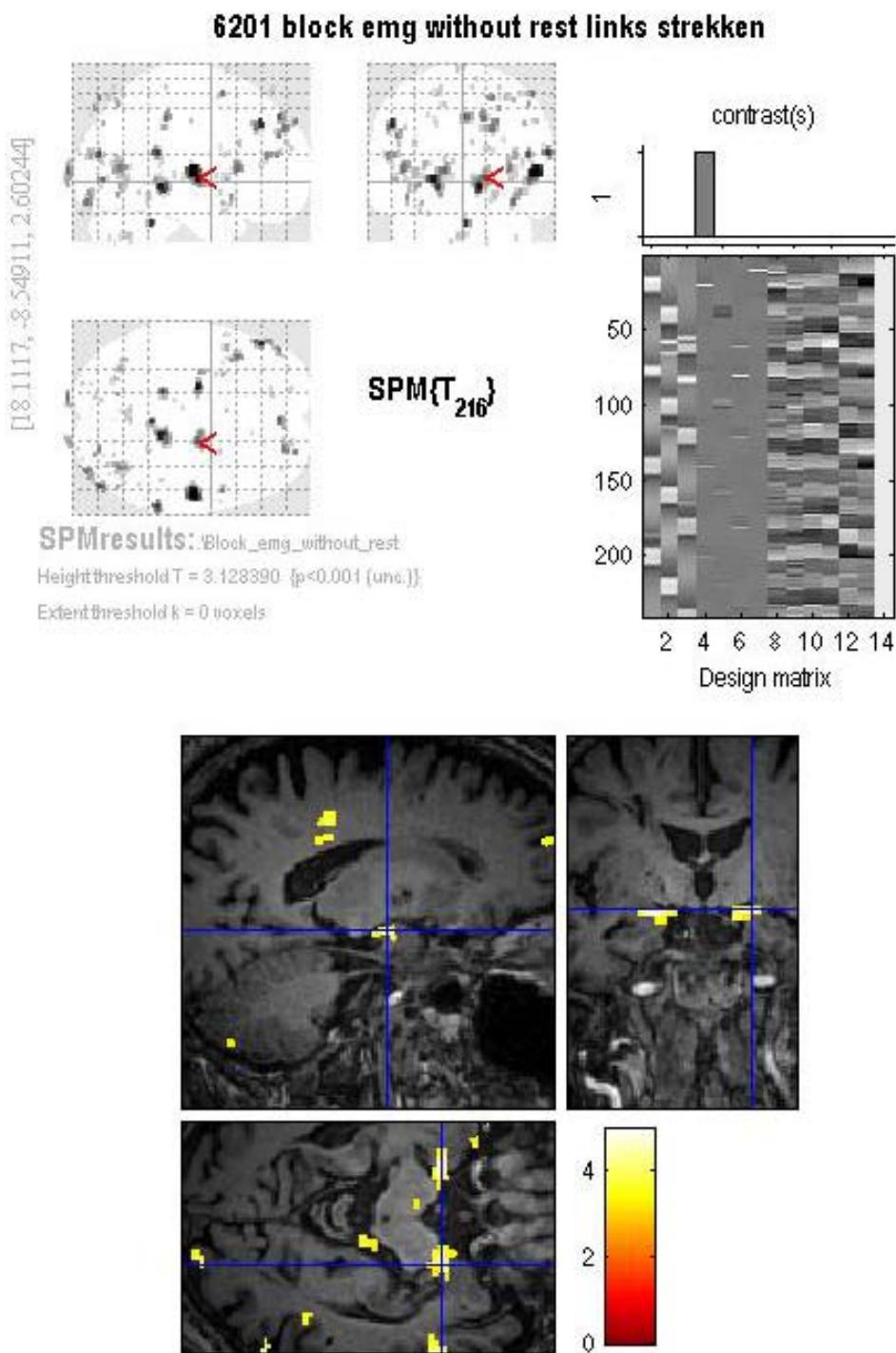


Fig. 3.13 Resultaten van patiënt 2. Op het eerste oog lijken de activaties overeen te komen met die in figuur 3.11.
 Maar wanneer er beter gekeken wordt, kan een klein verschil worden waargenomen.
 Er is nu namelijk wel een activatie in het cerebellum.

3.4 Conclusie

Op basis van deze resultaten concluderen wij dat voor de analyse van een gecombineerd EMG-fMRI-onderzoek bij patiënten met essentiële tremor de nieuwe methode om het MRI-artefact te verwijderen gebruikt moet worden om een model te maken. Dit model moet als regressoren het blok_{emg} en een EMG dat daarmee is georthogonaliseerd bevatten. Uit het model moet vervolgens de kolom 'rust' verwijderd worden.

3.5 Discussie

3.5.1 Algemeen

De methode om regressoren en modellen te maken is erg foutgevoelig en het ontbreken van een kleine stap heeft al gauw tot gevolg dat er veel opnieuw gedaan moet worden. Soms is het ook niet eenvoudig om te achterhalen of alles wel goed gegaan is. De handleidingen van het AMC waren daarnaast verouderd. Er ontbrak informatie of er waren stukken in veranderd. Omdat dit bij ons niet bekend was, zijn er een aantal analyses voor niets uitgevoerd. Nadat bekend werd hoe de handleiding moest worden aangepast, konden alle modellen opnieuw getest worden. Wegens de vertraging die dit opleverde hebben we ervoor gekozen de beide filtermethodes niet meer te testen bij gezonde proefpersonen. Dit waren wij eerst wel van plan.

Na het aanpassen zijn de analyses bij de patiënten nogmaals uitgevoerd. Bij het aanpassen zijn we echter wel een belangrijke stap vergeten en dit werd pas bij het schrijven van het verslag geconstateerd. Het georthogonaliseerde EMG is namelijk niet geconvoluteerd met de hemodynamische respons functie. Uit het vorig onderzoek van R. Huizing bleek wel dat de statistische power toenam bij het convolueren. Het is dus jammer dat dit niet gedaan is. We hebben nog wel geprobeerd om dit convolueren te doen voor twee patiënten. Toen is opnieuw begonnen met de vergelijking tussen de oude en nieuwe artefactfiltermethode. Echter de resultaten die toen verkregen zijn, spraken niet in het voordeel van de nieuwe methode, terwijl we daar op basis van eerdere resultaten al wel voor gekozen hadden. Wegens tijdgebrek is besloten om de resultaten van alle analyses zonder het geconvoluteerde EMG te gebruiken. De resultaten van de twee patiënten met het geconvoluteerde EMG zijn nog wel opgenomen in bijlage 6.5, figuren B.12 en B.13.

Het instellen van de contrasten heeft ook geleid tot veel onduidelijkheden. Het was niet altijd duidelijk op welke manier dit goed gebeuren kon. De handleiding bood hierover geen informatie.

3.5.2 Commentaar gemaakte keuzes

We hebben gekozen om te werken met het opgedeelde r-EMG als regressor; r-EMG, omdat dit de tremorspecifieke activiteit laat zien en dit is opgedeeld, zodat de variaties toegeschreven kunnen worden aan een specifieke taak. Omdat de tremor in principe optreedt bij 'links strekken', is het opgedeeld r-EMG van 'links strekken' theoretisch de beste regressor. In het onderzoek dat R. Huizing verricht heeft, werd niet duidelijk of het opdelen van het r-EMG leidde tot betere resultaten. Voor ons was het misschien goed geweest om dit nogmaals uit te zoeken, bij wat meer patiënten, maar vanuit het AMC was men meer in andere regressoren geïnteresseerd. Voor de conclusie van ons onderzoek maakt het echter niet heel veel uit, omdat we bij alle patiënten dit r-EMG hebben gebruikt.

Binnen het onderzoek is hebben we alleen verschillende modellen met elkaar vergeleken en hierbij altijd hetzelfde contrast gebruikt. We hebben hiervoor gekozen, omdat het onderzoeken van

verschillende modellen het best aansloot bij de probleemstelling en de deelvragen. Het overkoepelend onderzoek haalt wel aan dat het mogelijk is de patiënt als eigen controle te gebruiken, door bijvoorbeeld het contrast te leggen op ‘links strekken’ en in de andere analyse op ‘rechts strekken’. Dit is niet gedaan, omdat het buiten ons onderzoek viel. Wel zijn er met het leggen van contrasten ook nog een aantal variaties mogelijk die onderzocht kunnen worden.

In de analyse zijn vier patiënten onderzocht. Er worden vaak geen congruente resultaten gevonden. Hierdoor is het niet mogelijk om een goed onderbouwde conclusie te trekken. Om dit te verbeteren zullen er nog meer patiënten onderzocht moeten worden. Wegens het ontbreken van data van gezonde controles die hetzelfde protocol hebben uitgevoerd, konden er geen controles worden geïncludeerd. Het includeren van controles in het onderzoek kan van toegevoegde waarde zijn bij het analyseren van de resultaten.

In het onderzoek hebben we de strategie gekozen om verder te gaan met de analyse met het tot dan toe beste model. Hier toe zijn een aantal criteria vastgesteld. Deze criteria waren een hoge intensiteit, activiteit in interessegebied en specifieke/afgebakende activaties. De keuzes zijn gemaakt op basis van deze criteria. Echter soms was er wel sprake van een hogere intensiteit en activaties in interessegebieden, maar ging dit gepaard met ontzettend veel activaties in de cortex. De activaties in de cortex zijn eigenlijk ongewenste activaties. Het valt te bediscussiëren of met de keuzes die gemaakt zijn inderdaad het beste model is aangewezen.

Bij de keuze tussen de oude en nieuwe artefactfiltermethode hebben we op een andere manier gekozen, namelijk op basis van het EMG-signaal. In de fMRI analyse werden niet dezelfde activaties gevonden, wat eigenlijk één van de criteria was om de nieuwe filtermethode mee te valideren.

Het script dat door ons geschreven is om de taakuitvoer te bepalen aan de hand van het EMG werkt met een handmatige invoer. De begeleiders waren het niet helemaal eens over de eisen aan het script. Eén van hen zag meer in een geautomatiseerde thresholdbepaling, de ander vond handmatige invoer goed. Het gevolg van handmatige invoer is wel dat de thresholds subjectief worden ingesteld en hiermee wordt een grote invloed uitgeoefend op hoe de daadwerkelijke taakuitvoer eruit komt te zien. Zo kan er bijvoorbeeld voor gekozen worden om matige co-contracties te negeren. Om de bepaling objectief te maken en zo ook voor elke gebruiker gelijk, is het een goed idee om een protocol te maken zodat thresholds door verschillende gebruikers ongeveer op dezelfde plek gelegd worden. Wij achten het niet goed de thresholds automatisch te bepalen, omdat dit het inzicht van de gebruiker in het proces verminderd.

Daarnaast wordt het geheel van taken bepaald door het selecteren van een spier van de linker- en van de rechterarm. Ook deze selectie gebeurt nog handmatig en is subjectief. Vaak is het mogelijk om van één arm een spier te kiezen waarin het best de opvolging van het protocol zichtbaar is. Aan dezelfde arm is vaak ook wel een spier te vinden die juist een slechte opvolging van het protocol laat zien, zoals veel co-contracties. Hier hangt de bepaling van de daadwerkelijke taakuitvoer wederom erg af van de keuze van de gebruiker. Het is ook niet bekend, wanneer bijvoorbeeld de linker m. extensor gekozen wordt of dan ook de rechter m. extensor gekozen moet worden.

De methode die taakuitvoer bepaalt aan de hand van het EMG is nog niet geschikt om een verder onderscheid te kunnen maken in taken. Hierdoor was het niet mogelijk om de controles, die de taken

'strekken' en 'tappen met de vingers' hebben uitgevoerd, te inclueren. Om hier een verder onderscheid in te maken is ook nog een verdere uitbreiding van het script nodig.

3.5.3 Onbeantwoorde deelvragen

Een gevolg van de vertraging, opgelopen door het dubbel moeten uitvoeren van de analyses, is dat een paar van de deelvragen onbeantwoord is gebleven. Ondanks dat wij de modellen niet hebben kunnen testen, hebben wij wel ideeën over deze modellen. Deze ideeën zullen we nu bespreken.

Contrast op 'beide'

In ons onderzoek hebben we altijd contrast gelegd op 'r-EMG links strekken'. Als de patiënt echter in zijn linkerarm tremor heeft en zijn beide armen strekt is het tremorvoorzakende gebied ook actief. In een voxel zal de activiteit dan beter overeenkomen met de onderste lijn uit fig. 3.14 dan met de bovenste lijn. Wij denken daarom dat het leggen van contrast op 'r-EMG links strekken' en 'r-EMG beide strekken' in de fMRI-analyse in een beter resultaat geeft. Bovendien is het r-EMG van de taak 'beide strekken' ook afkomstig van een spier van de linkerarm.

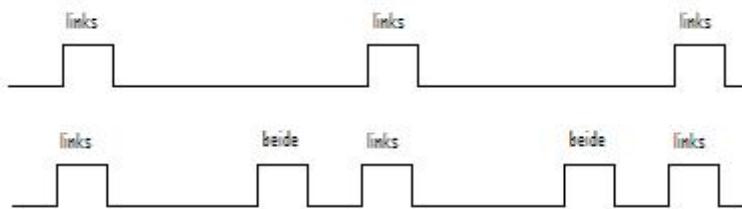


Fig. 3.14 Verwachting van het verloop van het BOLD-signal in tremorvoorzakende voxels. Aan de hand van het contrast wordt een ander verloop voorspeld. Voor de eenvoud is het signaal in dit figuur niet geconvoluteerd met de HRF-functie.

Bandpassfilter

In ons onderzoek hebben we ook niet behandeld of er een bandpassfilter van 1-250 Hz in plaats van het huidige filter van 3-7 Hz moet worden toegepast. Wel hebben we hier inmiddels meer ideeën over op gedaan. We denken niet dat een dergelijke breed filter nut heeft bij het bepalen van het tremor-voorzakende gebied, sterker nog: we denken dat het een slechter resultaat geeft, omdat het minder specifiek is voor de tremor. Er zouden eventueel nog andere frequenties een rol kunnen spelen in het neuronale netwerk betrokken bij de tremor, maar dit zijn niet de frequenties die tot uiting komen in het EMG-signalen.

Meerdere spiergroepen

Omdat het EMG aan acht spieren wordt gemeten, is het mogelijk om meerdere spieren als regressor in het model op te nemen. Gedacht kan dan worden aan bijvoorbeeld alle spieren die tremor laten zien. Nu wij het onderzoek achter ons hebben liggen en meer inzicht hebben in de werking van een model, denken wij dat het niet nuttig is meerdere spieren in het model op te nemen. De regressoren die gevormd zouden worden met de verschillende spieren zouden namelijk erg op elkaar lijken: als er bijvoorbeeld tremor is in de m. extensor rechts, is er ook tremor in de m. flexor rechts en wellicht doet de m. triceps ook nog mee aan de beweging. Het gevolg is dat de regressoren van elkaar afhankelijk zijn en dus niet veel toevoegen aan het model.

Als de spieren toch meegenomen worden en een contrast gelegd moet worden, zou men ervoor kunnen kiezen alle spieren contrast te geven. De veronderstelling hierbij is dat dan zeker het tremorveroorzakende gebied ‘aangekleurd’ wordt. Dit is echter niet waar. In de statistische t-test zal per voxel worden onderzocht of er overeenkomst is met het gekozen contrast. Door het selecteren van meerdere spieren worden de variaties uit deze kolommen opgeteld en wordt er getest of deze gezamenlijke variatie in één voxel is terug te vinden. Als men contrast heeft gegeven aan de m. extensor, m. flexor en m. triceps links verwacht men feitelijk dat de tremor voor elk van die drie spieren veroorzaakt wordt in hetzelfde voxel. Wij achten de kans aanwezig dat de tremor in de verschillende spieren in verschillende voxels worden veroorzaakt. De opgetelde variatie zal dan niet zichtbaar zijn in één enkel voxel.

Natuurlijk is het aardig om te onderzoeken of het gebruik van meerdere spiergroepen in de fMRI-analyses werkelijk geen toegevoegde waarde laat zien. We raden aan om in eerste instantie één spier te nemen, namelijk die met de beste tremorkarakteristieken.

3.5.4 Aanbevelingen

Voor verder onderzoek raden wij het aan om te onderzoeken of het ontwikkelde model ook werkt voor een r-EMG dat geconvoluteerd is met de hemodynamische respons functie. Daarnaast is het leuk om te onderzoeken of onze vooronderstelling over het geven van contrast aan ‘r- EMG beide strekken’ kloppend is. Tot slot kan het script dat de taakuitvoer bepaald aan de hand van het EMG nog verder worden uitgewerkt. Ook kan er een protocol worden gemaakt om de threshold bepaling te standaardiseren.

HOOFDSTUK 4: GRAPHICAL USER INTERFACE

4.1 Inleiding

Om inzichtelijk te krijgen wat we precies gaan uitvoeren bij het maken van de een grafische gebruikersomgeving, ofwel een graphical user interface (GUI), geven we hieronder nogmaals de hoofd- en deelvragen weer:

Welke regressoren kunnen het best gebruikt worden in een model voor de analyse van een gecombineerd EMG-fMRI onderzoek bij patiënten met essentiële tremor en kan een grafische interface ontwikkeld worden, die de ruwe data van de onderzoeken verwerkt en het uitvoeren van de analyse voor gebruikers vereenvoudigt?

1. Is het mogelijk om met behulp van Matlab een GUI te maken, die de huidige procedure vervangt?
2. Aan welke eisen moet een dergelijke GUI voldoen?
3. Worden er minder fouten gemaakt wanneer een GUI wordt gebruikt in vergelijking tot een Matlab-omgeving?
4. Is het voor gebruikers van een GUI makkelijker om een fMRI-EMG-analyse uit te voeren in vergelijking met een Matlab-omgeving?
5. Neemt de procedure minder tijd in beslag wanneer er gebruik wordt gemaakt van een GUI?

Op onderzoeksvraag één wordt ingegaan in hoofdstuk 4.3, waar de implementatie wordt besproken. Deelvraag twee wordt besproken in hoofdstuk 4.2, waar alle wensen van de gebruiker worden geïnventariseerd en daarnaast worden deze wensen vertaald in een programma van eisen. In de conclusie wordt deelvraag drie behandeld. Deelvraag drie kan alleen worden behandeld, wanneer de GUI gemaakt is. Aan de hand van evaluatie formulieren die toekomstige gebruikers gaan invullen, kan de deelvraag beantwoord worden. Hetzelfde geldt voor deelvraag 4 en 5.

4.2 Inventarisatie

4.2.1 Stakeholders

Clinici van de afdeling Klinische Neurofysiologie (KNF) zijn de hoofdgebruikers van het programma. Vanuit deze groep is dan ook de opdracht opgezet en is er een groep studenten technische geneeskunde aangetrokken. De clinici zullen de eisen van het programma grotendeels vanuit klinisch perspectief bepalen, omdat zij bepaalde doelen voor ogen hebben en van daaruit tot actie kunnen overgaan bij het behandelen van een patiënt.

Op dezelfde afdeling zijn daarnaast ook enkele fysici werkzaam. Zij helpen bij het uitvoeren van de analyse. Zij hebben kennis van (wiskundige) analysetechnieken, optimaliseren deze en hebben kennis van de totstandkoming van EMG- en fMRI-signalen. De fysici zullen dus naast het gebruiken van de software, waarschijnlijk ook verbeteringen aan willen brengen. Daarom zullen ook de fysici eisen hebben aan de software, met name op het gebied van documentatie en programmeerstijl. Voor hen zal het belangrijk zijn dat helder is, hoe het programma is opgebouwd.

Binnen het ziekenhuis kan het voorkomen, dat er mensen voor een bepaalde periode op de afdeling KNF komen te werken, waarbij zij in aanraking komen met het gebruik van de software. Voor deze groep is het van belang dat ze het programma snel begrijpen en dat het een makkelijk uit te voeren is, waardoor zij met weinig uitleg in een korte periode productief kunnen zijn. Studenten van verschillende medische en technische disciplines die tijdelijk EMG-fMRI-onderzoek verrichten op de afdeling zijn dus ook stakeholders.

4.2.2 Analyse van de huidige procedure

De huidige procedure wordt begonnen met de transformatie van ruwe bestanden naar Matlab leesbare bestanden. Het uitvoeren van een EMG-fMRI-onderzoek bij één patiënt levert drie informatiestromen op:

- fMRI-data
- EMG-data
- Blokinformatie

De fMRI-data die wordt gegenereerd tijdens een onderzoek bestaat uit zogenaamde parrec bestanden. Deze bestanden zijn niet leesbaar in Matlab, daarom moeten deze bestanden worden omgezet naar een in Matlab leesbaar formaat. Deze omzetting vindt in Cygwin plaats, dit is een soort dos-omgeving. De EMG-data, moet eveneens worden omgezet, maar deze omzetting gebeurt wel binnen Matlab. De blokinformatie is afkomstig van een logbestand dat de gebruiker tijdens het onderzoek zelf bij houdt. Deze logbestanden worden ook binnen Matlab omgezet.

Wanneer de transformaties van ruwe bestanden voltooid zijn, is de volgende stap het corrigeren van fMRI-data. Dit gebeurt met behulp van de SPM-software, een toevoeging voor Matlab. De correctie van fMRI-data is geautomatiseerd door middel van een Matlab script. Slechts één enkel commando moet worden uitgevoerd voor de correctie van de fMRI-data. Hierbij worden de data zo getransleerd en geroteerd dat beweging van het hoofd gecorrigeerd wordt.

Het EMG-signalen bevat veel MRI-artefacten. De reden dat het EMG-signalen artefacten bevat staat in hoofdstuk 1.5 beschreven. Het EMG kan door twee verschillende methodes grotendeels artefactvrij worden gemaakt. De eerste methode is de Allen-methode[38, 40] en gebeurt via een aantal Matlabscripts en de FMRIB plug-in voor EEGLab. De andere methode is een Matlabscript geschreven door J.N. van der Meer, fysicus in het AMC. Aan de eerste methode moeten parameters worden meegegeven en daarom heeft de gebruiker invloed op het resultaat. De tweede methode werkt automatisch.

De EMG-registratie bevat acht spieren. Wanneer het EMG artefactvrij is gemaakt, worden er op deze acht spieren achtereenvolgens verschillende bewerkingen uitgevoerd (rectificeren, frequentie-extractie tussen 3-7 Hz, orthogonalisatie met een geknipt model, opdeling naar taak en convolutie met de HRF, zie hiervoor ook hoofdstuk 3). Deze bewerkingen kunnen voor alle spieren worden uitgevoerd, zodat voor elke spier r-EMG regressoren ontstaan. In het uiteindelijke model kan het r-EMG van een of meerdere spieren als regressor worden meegenomen.

Tot en met het maken van de regressoren zijn ongeveer 30 tot 40 Matlab commando's nodig. De regressoren kunnen gebruikt worden bij de analyse in SPM. Wanneer meerdere regressoren in een model worden gebruikt, moeten extra stappen worden uitgevoerd, zodat dit model gevormd en opgeslagen wordt. Samenvattend komt de procedure op het volgende neer:

- Transformatie van ruwe bestanden naar Matlab leesbare bestanden
- Correctie op fMRI-data
- Artefactvrij maken van het EMG-signalen
- Het maken van regressoren van de EMG-data
- Het maken van een model

4.2.3 Wensen en de vertaling naar een programma van eisen

Uit verschillende gesprekken en gedachte-uitwisselingen met de stakeholders en tijdens het doorlopen van de huidige procedure met een van de onderzoekers van de afdeling KNF, blijkt dat er een groot aantal wensen is. Van sommige van deze wensen zal de uitvoering zoveel tijd kosten, dat het niet reëel wordt geacht om dit binnen de beperkte tijd te realiseren. De wensen zijn te zien in tabel 4.1.

Wensen van enkele stakeholders		Vertaling naar programma van eisen
1	Er moet zo min mogelijk gebruik worden gemaakt van commando invoer in Matlab	E1 Het programma moet werken via een grafische gebruikersomgeving.
2	Er moet via muisklikken eenvoudige gewerkt kunnen worden waarbij alle stappen in de procedure die nu gebruikt wordt om fMRI- en EMG-data te analyseren.	E2 Het programma moet een mogelijkheid bevatten waarmee alle stappen automatisch worden doorlopen.
3	Het moet mogelijk zijn om de procedure zonder tussenkomst van de gebruiker uit te voeren.	E3 Het programma moet een optie hebben voor het maken van een profiel en op basis van een profiel moet het programma het EMG artefactvrij kunnen maken.
4	Bij de bewerking van het EMG moet er bij het doorlopen van het EMG via EEGLab een videobeeld meelopen, zodat er informatie van twee kanalen komt, de EMG-informatie en de video-informatie, waardoor duidelijker wordt wat het EMG laat zien.	E4 Wanneer het EMG via een semihandmatige uitvoering artefactvrij wordt gemaakt, moet er de mogelijkheid bestaan om de gebruikte instellingen op te slaan in een profiel
5	Het programma moet makkelijk uit te breiden zijn, zodat nieuwe functies toegevoegd kunnen worden.	E5 De transformatie van EMG-, fMRI- en blokinformatiedata moet geautomatiseerd worden, de gebruiker moet de data kunnen omzetten met één druk op de knop.
6	Er moet een mogelijkheid zijn waarbij de gebruiker kan bepalen welke parameters bij de verschillende stappen gebruikt worden.	E6 Het programma moet het EMG via tussenstappen artefactvrij kunnen maken, waarbij er een mogelijkheid moet bestaan om ten alle tijde de data te inspecteren met een plot
7	Hoofdlettergevoeligheid moet worden opgelost, of er moet een meldingssysteem komen, dat aangeeft wanneer er waarschijnlijk een hoofdletter fout wordt gemaakt.	E7 Bij deze tussenstappen moet tevens op elk moment de data kunnen worden opgeslagen.
8	Er moet onderscheid gemaakt kunnen worden in hoeverre de procedure is uitgevoerd. Wanneer de procedure na een tijdrovende operatie wordt gestopt, dan moet men de volgende keer bij de laatste uitgevoerde stap verder kunnen.	E8 Uit de bestandsnaam van de opgeslagen data moet blijken welke stappen zijn uitgevoerd en welke instellingen gebruikt zijn. Deze bestandsnaam moet uniek zijn
9	Er moet een groepsanalyse plaats kunnen vinden.	E9 Het programma moet regressoren op basis van het EMG-signalen kunnen maken, waarbij de gebruiker twee spieren kan selecteren, die de basis vormen voor de nieuwe regressoren
		E10 De parameters die nodig zijn voor de transformatie van ruwe data moeten worden opgevraagd door middel van een invoerdialoog. De parameters bestaan uit bijvoorbeeld het patiëntnummer en de protocollen die gebruikt zijn bij de scan.
		E11 Eventuele fouten of problemen die kunnen ontstaan moeten opgevangen worden en duidelijk naar de gebruiker worden gecommuniceerd.
		E12 De UT- methode voor het ontwerpen van een nieuw blokmodel gebaseerd op het EMG moet worden geïmplementeerd
		E13 Het programma moet videobeelden van de patiënt tegelijkertijd met het EMG-signalen kunnen weergeven.

tabel 4.1 Wensen van enkele stakeholders en het programma van eisen

4.3 Implementatie

Voor de implementatie van de eisen in een programma is een programmeertaal nodig. C++, Java of Matlab GUI bieden deze mogelijkheid. Wanneer echter gebruik wordt gemaakt van een programmeertaal die zich buiten Matlab bevindt, levert dit problemen op in de communicatie tussen Matlab en het andere programma. Om dit probleem uit de weg te gaan is gekozen voor de Matlab GUI. De Matlab GUI staat het toe om vensters te creëren, knoppen te maken en deze knoppen te koppelen aan de scripts die tot nu toe worden gebruikt bij het EMG-fMRI-onderzoek. De verwerking kan hierdoor efficiënter plaatsvinden. Bovendien is de syntaxis (de programmeertaal) van Matlab erg eenvoudig.

In het EMG-fMRI-onderzoek wordt veel gebruik gemaakt van de Matlab-plugin EEGLab, daarom is besloten om met behulp van de Matlab GUI een plug-in voor EEGLab te schrijven. De plug-in die gemaakt wordt, is een uitbreiding van de menustructuur in EEGLab en heeft de naam EMG_fMRI Analysis (zie figuur 4.1).

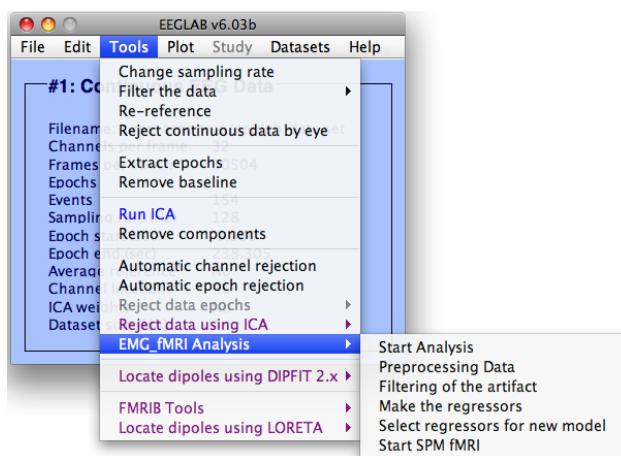


Fig. 4.1 De 'EMG_fMRI Analysis' plugin, verwerkt in EEGLab

Stap 1: Start Analysis

De eerste stap die de gebruiker moet doorlopen is 'Start Analysis'. Hierbij wordt de gebruiker gevraagd om de naam van de studie, het patiëntnummer, de map waar de onderzoeksgegevens in staan en de gebruikte protocollen in te voeren (zie fig. 4.2). Deze gegevens worden opgeslagen in het Matlabgeheugen. Alle daarop volgende stappen maken dan gebruik van dit geheugen. Wanneer de gebruiker Matlab afsluit en daarna weer verder wil gaan met de analyse, is het geheugen gewist en is het noodzakelijk om de eerste stap weer uit te voeren.

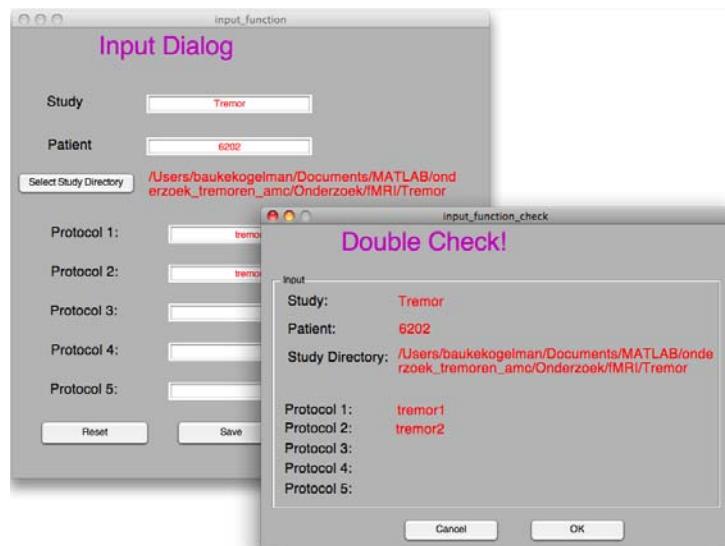


Fig. 4.2 Stap 1 Invoeren van de gegevens voor het Matlabgeheugen. De studie, de patiënt, de map van de studie en de protocollen kunnen hier worden ingevoerd.

Stap 2: Preprocessing Data

De volgende stap in het programma is het voorbewerken van ruwe data uit de scanapparatuur, zodat deze in Matlab bewerkt kan worden. Hiervoor is de optie 'Preprocessing Data' gemaakt. Gekozen kan worden om de voorbewerking van fMRI-, EMG- en/of logdata uit te voeren. De voorbewerking die voorheen werd uitgevoerd door Matlabcommando's op te geven, wordt nu uitgevoerd door op een knop te klikken (zie fig. 4.3). De parameters die hiervoor nodig zijn, haalt het programma automatisch uit de gegevens die opgeslagen zijn bij de eerste stap. Deze voorbewerking hoeft per patiënt slechts eenmaal te worden uitgevoerd. Wanneer de tweede stap is uitgevoerd is alles opgeslagen als Matlab leesbare data. De overige stappen kunnen nu altijd worden uitgevoerd.

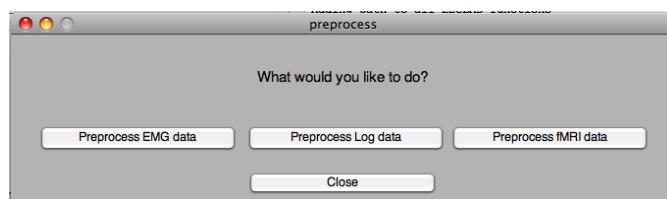


Fig. 4.3 Stap 2 De transformatie van ruwe bestanden. Hier kunnen de EMG-, fMRI- en logdata voorbewerkingen uitgevoerd worden.

Stap 3: Filtering of the Artefact

De derde stap in de EMG_fMRI plug-in is het artefactvrij maken van het EMG. Hierbij heeft de gebruiker een aantal mogelijkheden. Er kan bijvoorbeeld gekozen worden tussen de conventionele EMG-artefact-filtermethode en de nieuwe artefact-filtermethode. Wanneer de gebruiker kiest voor de nieuwe methode, heeft de gebruiker geen mogelijkheid om de filterinstellingen te wijzigingen. In het andere geval, wanneer de gebruiker kiest om de conventionele methode te gebruiken dan heeft de gebruiker twee opties. De eerste optie is het uitvoeren van conventionele methode, waarbij de filterinstellingen, afkomstig van een gekozen filterprofiel, worden gebruikt. Dit profiel kan worden ingezien en indien nodig worden aangepast. De tweede optie geeft de gebruiker de mogelijkheid om de conventionele methode handmatig uit te voeren, waarbij het mogelijk is om bij elk punt in het proces zelf de instellingen op te geven. Denk hierbij aan bijvoorbeeld de afkapfrequentie van een hoog- of laagdoorlaatfilter. Daarnaast is het mogelijk om bij elk punt in het proces de EMG-data te

inspecteren. Tot slot heeft de gebruiker de optie om de instellingen op te slaan in een profiel dat later bekijken en bewerkt kan worden (zie fig. 4.4).

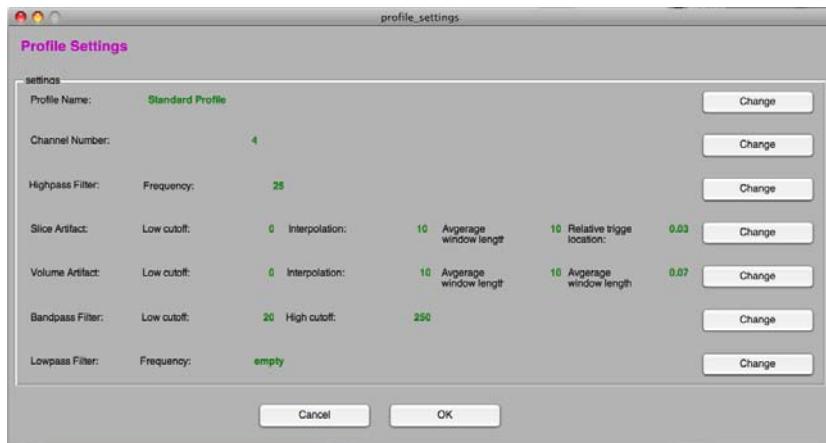


Fig. 4.4 Het profiel. Hier kunnen de instellingen bekijken worden en zo nodig aangepast worden.

Stap 4: Make the Regressors

Wanneer het EMG-signal artefactvrij is gemaakt, is het mogelijk om hiervan regressoren te creëren. Dit gebeurt in stap vier. Het gecorrigeerde EMG-signal wordt hierbij weergegeven. Het betreft een plot van de power van het EMG (gefiterd van 3-7 Hz) uitgezet tegen de tijd (zie fig. 4.5). De gebruiker kiest in deze stap twee spieren waarin de tremor het beste te herkennen is, dit is mogelijk aan de hand van de power. Wanneer de gebruiker twee spieren heeft geselecteerd, is het mogelijk om de volgende regressoren te maken:

- geknipte georthogonaliseerde regressor (r-EMG)
- power regressor
- niet geknipte georthogonaliseerde regressor (r-EMG)
- geconvoluteerde power regressor
- niet geknipte geconvoluteerde georthogonaliseerde regressor (r-EMG)
- geknipte geconvoluteerde georthogonaliseerde regressor (r-EMG)

Een andere mogelijkheid bij in deze stap is het maken van een nieuw blokmodel. De conventionele manier om de regressoren te maken is om het EMG-signal te orthogonaliseren met het blokmodel. Bij stap vier is het mogelijk om een nieuw blokmodel, genaamd blok_{emg} te maken op basis van het gecorrigeerde EMG-signal. Het blokmodel zal dan niet meer bestaan uit vooraf gedefinieerde taken, maar uit de werkelijk uitgevoerde taken. Hierover is in hoofdstuk 3 meer te lezen.

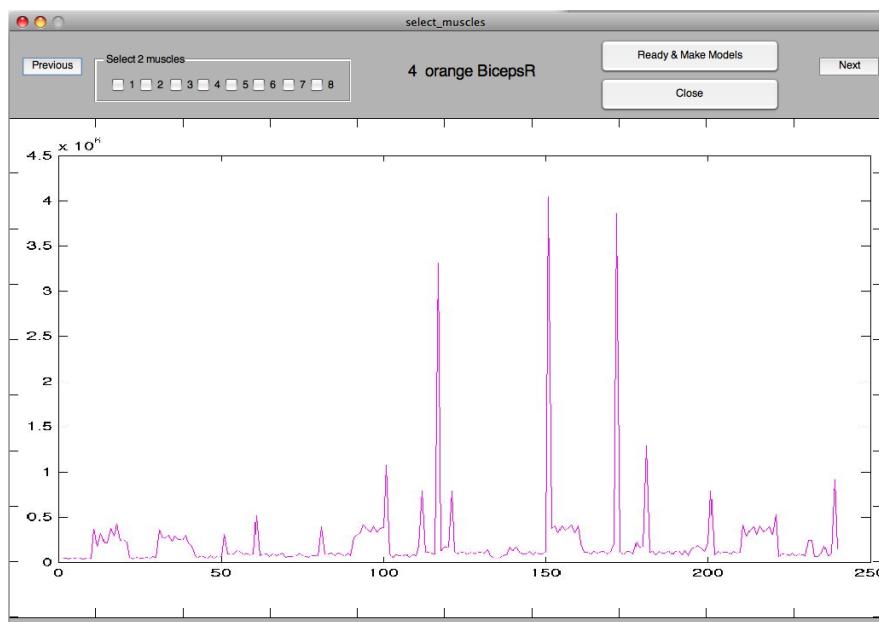


Fig. 4.5 Stap 4 Keuze van de spieren. In dit venster kan de gebruiker door de verschillende spieren klikken en de gewenste spieren aanvinken.

Stap 5: Select regressors for new model

De vijfde stap bestaat uit het maken van een model door regressoren te selecteren. Wanneer een regressor geselecteerd wordt, wordt deze in beeld gebracht. Dit geldt ook voor de bewegingsparameters. Wanneer de gebruiker de keuze heeft gemaakt wordt het model opgeslagen. Dit model kan in SPM worden gebruikt.

Stap 6: Start SPM fMRI

De zesde stap is de koppeling naar de SPM-software en heeft verder geen functie.

4.4 Validatie

Het valideren is bij het schrijven van de EEG_fMRI-plug-in gebeurd via drie methodes, te weten 'trial and error', diverse door onszelf uitgevoerde testronden en een evaluatieproef met toekomstige gebruikers.

4.4.1 Trial and Error

De belangrijkste methode die gebruikt is om te komen tot de software was het zogenoemde 'trial and error' proces. Dit is een manier van leren, die gebaseerd is op uitproberen en leren van fouten die daarbij opspelen. Tijdens het schrijven van de GUI zijn commando's vaak regel voor regel uitgevoerd om zo bij de regel uit te komen die de desbetreffende fout veroorzaakte. Op deze manier werd aan foutopsporing gedaan. Dit kwam ten goede aan de werking van het programma. Door middel van deze methode zijn gedurende het traject veel obstakels overwonnen.

4.4.2 Testronden

In de verschillende testronden zijn telkens nieuwe functionaliteiten van het programma getest. De eerste testronde werd gehouden toen de GUI de helft van zijn functionaliteit bezat. Wanneer een nieuwe functie werd toegevoegd, werd ook een nieuwe testronde gehouden. In totaal werden er vier testrondes uitgevoerd. Alle testrondes werden uitgevoerd door M. Eskes en B. Kogelman en er werd per eis bijgehouden of aan de eis voldaan was. Het resultaat hiervan is weergegeven in tabel 4.2.

EIS	RONDE 1	RONDE 2	RONDE 3	RONDE 4	EVALUATIE?
E1	✓	✓	✓	✓	✓
E2	✗	✗	✓	✓	✓
E3	✗	✗	✓	✓	✓
E4	✗	✗	✓	✓	✓
E5	✓	✓	✓	✓	✓
E6	✗	✗	✓	✓	✓
E7	✗	✗	✗	✓	✓
E8	✗	✗	✗	✓	✓
E9	✗	✓	✓	✓	✓
E10	✗	✓	✓	✓	✓
E11	✗	✗	✗	✗	✓
E12	✗	✗	✗	✗	✓
E13	✗	✗	✗	✗	✗

Tabel 4.2 De eisen waaraan tijdens de verschillende testronden is voldaan

4.4.3 Evaluatie eindgebruiker

In de evaluatieronde werden toekomstige gebruikers en M.J. Bom en C.K.H.M. Mattijssen gevraagd om het complete programma te doorlopen en eventuele obstakels, fouten en gedachten over het programma te noteren. Voor de evaluatie van het programma zijn eindgebruikers S.M.A. van der Salm, J.N. van der Meer, A.F. van Rootselaar, L.J. Bour, M.F. Contarino, C.K.H.M. Mattijssen en M.J. Bom uitgenodigd, waarvan alleen S.M.A. van der Salm, C.K.H.M. Mattijssen en M.J. Bom in de gelegenheid waren om deze formulieren binnen de deadline in te leveren.

In deze fase van het proces was het programma zo goed als af en voldeed het aan de geformuleerde eisen. De procedure bestond uit het volgen van de Engelstalige handleiding, waarbij de proefpersoon in kwestie gevraagd werd fouten en onduidelijkheden te noteren. Tevens werd van hen verwacht dat ze een evaluatieformulier invulden.

Uit de resultaten van het evaluatieformulier en de testronde kwam naar voren dat alles goed functioneerde. Gebruikers vonden de Engelstalige handleiding gemakkelijk geschreven en het kostte hen dan ook minder tijd dan voorheen om de procedure uit te voeren. Hier wordt verder op ingegaan in de discussie.

4.5 Conclusie

Het is gebleken dat een grafische interface kon worden ontwikkeld die de ruwe data van EMG-fMRI onderzoeken bij patiënten met essentiële tremor verwerkt en het uitvoeren van de analyse voor gebruikers vereenvoudigt.

4.6 Discussie

Twaalf van de dertien eisen zijn gehaald, samenvattend kan worden gezegd dat de GUI voldoet aan de eis dat de gebruiker een optie moet hebben, die ervoor zorgt dat de analyse zelfstandig plaats vindt. Daarnaast is het belangrijk dat de GUI de analyse in stappen kan uitvoeren, waarbij de gebruiker alle instellingen van de analyse kan bepalen. Deze twee uitersten zijn niet haalbaar, omdat de gebruiker in ieder geval een keus moet maken tussen de verschillende regressoren, die de gebruiker mee wil nemen in de analyse in SPM. In het andere uiterste waar de gebruiker alle instellingen zelf kan bepalen, is ook niet haalbaar, omdat sommige instellingen niet veranderd

kunnen worden, zoals de optie 'high', dat in een filter aangeeft dat het om een hoogdoorlaatfilter gaat. Daarom is er voor een middenweg gekozen en deze is uitgezet in het programma van eisen. Hierbij is de keuze gemaakt om de gebruiker veel controle te geven, bijna alle instellingen kunnen veranderd worden. Daarnaast bevat de GUI een optie welke ervoor zorgt dat de analyse zo min mogelijk tussenstappen heeft, waarbij de gebruiker nodig is.

Uit de evaluatieformulieren en de gesprekken die zijn gevoerd komt naar voren dat de gebruikers minder fouten maken. Dit is logisch, omdat de onderzoeksgegevens (patiëntnummer, protocol, et cetera) slechts eenmaal worden ingevoerd in het programma. De gebruiker heeft dus slechts één mogelijkheid om daar een fout in te maken. Gebruikers geven aan dat, indien deze onderzoeksgegevens maar eenmaal ingevoerd hoeven worden, zij dan meer aandacht geven aan het correct invoeren van deze gegevens. Daarnaast vinden gebruikers het makkelijker om de analyse uit te voeren, zij kunnen nu handelingen uitvoeren met slechts enkele muisklikken, waar voorheen ongeveer 30 Matlabcommando's nodig waren. Om deze reden houdt de gebruiker meer overzicht over het proces, omdat deze niet meer hoeft op te letten welk commando al is uitgevoerd. Omdat bewerkingen met muisklikken worden uitgevoerd, neemt de benodigde tijd ook af om de procedure uit te voeren. Er kan dus geconcludeerd worden dat de gemaakte GUI ervoor zorgt dat de gebruiker de procedure, om fMRI en EMG te analyseren, sneller, overzichtelijker en makkelijker kan uitvoeren. Hierbij is er de mogelijkheid om te kiezen voor een procedure, waarbij de gebruiker zo weinig mogelijk instellingen hoeft op te geven. De mogelijkheid, waarbij de gebruiker zo veel mogelijk controle heeft over de verschillende bewerkingen, is ook gerealiseerd.

Het programma bevat een groot aantal functies. Vanuit de kliniek zijn er een groot aantal wensen naar voren gekomen, waaraan soms niet kon worden voldaan. Een wens vanuit de kliniek is de koppeling tussen de EMG-data en de opgenomen videobeelden. Bij elke scan is beeldmateriaal verzameld. Wanneer clinici de EMG-data bekijken, is het voor hen handig wanneer tegelijkertijd het corresponderende videobeeld wordt getoond, zodat het inzicht in de EMG-data groter wordt. Deze wens werd tijdens de verdieping in Matlab en bijhorende componenten verworpen. Hoewel er in Matlab een videospeler beschikbaar is, kan deze alleen niet-gecomprimeerde video's afspelen. Wanneer de opgenomen video's omgezet worden naar niet-gecomprimeerde video's dan zal de benodigde schijfruimte enorm zijn. Om technische redenen kan hier niet mee gewerkt worden, omdat er gewoonweg niet voldoende verwerkingscapaciteit in de gebruikte computersystemen aanwezig is. Een video met een tijdsduur van 30 minuten en een resolutie van 640 bij 480 pixels, welke 256 kleuren en 25 beelden per seconde bevat heeft een grootte van $30 \text{ min} \times 60 \text{ s} \times 25 \text{ Hz} \times 640 \text{ pixels} \times 480 \text{ pixels} \times 8 \text{ bit} (256 \text{ kleuren}) \approx 110 \text{ gigabit}$. Ter vergelijking, een moderne harde schijf heeft een capaciteit van 1280 gigabit (160 Gb). Het compressieprobleem zou wellicht via een programma dat zich buiten Matlab bevind kunnen verlopen, maar hier is niet naar gekeken, omdat het te complex is om binnen de beschikbare tijd te verwerken.

Een andere tekortkoming is de interactie tussen EEGLab en de SPM software. Wanneer EEGLab actief is en SPM wordt opgestart, dan zorgt SPM ervoor dat EEGLab wordt afgesloten. Er is in de geschreven plug-in een koppeling naar de SPM software. Deze koppeling is terug te vinden bij de voorbewerking van fMRI-data in stap 2. Wanneer deze functie wordt aangeroepen sluit EEGLab af, de gebruiker moet daarom EEGLab zelf opnieuw starten door middel van een Matlab commando.

4.6 Aanbevelingen

De tijdsduur van het MDO omvatte acht weken, waarvan ongeveer vier weken overbleven om echt te werken aan de opdracht. Vanwege deze korte tijd moesten er keuzes gemaakt worden en dat heeft geresulteerd in het huidige programma. Dat zorgt ervoor dat er nog genoeg mogelijkheden zijn om in de toekomst verbeteringen aan te brengen. In deze paragraaf worden daarom de tekortkomingen aangestipt en aanbevelingen gedaan.

- Een erg belangrijke toekomstige functie is de implementatie van de weergave van videobeelden die gecorreleerd zijn aan het EMG-signalen. Wanneer er dan door de EMG data wordt gelopen, moet het bijbehorende videobeeld te zien zijn.
- Als tweede aanbeveling wordt het selecteren en verwijderen van EMG data, met behulp van bijvoorbeeld de beelden uit de eerste aanbeveling waarin markers gezet kunnen worden, meegegeven.
- De allereerste stappen dienen nu nog handmatig in cygwin te worden uitgevoerd. Waarschijnlijk is het ook mogelijk hier een script voor te schrijven zodat ook die stap in een GUI kan worden geïmplementeerd.
- Er kan ook gekeken worden naar de realisatie van een optie die er voor zorgt dat met behulp van een GUI de mogelijkheid bestaat functies toe te voegen zonder dat daarbij veel programmeerkennis nodig is.
- De taal van het programma en van de handleiding is Engels. In de toekomst zou een taalkeuze optie een leuke en handige toevoeging zijn, als het meer en ook buiten het AMC gebruikt zou worden.
- De plug-in moet nu handmatig worden geïnstalleerd, waarbij een aantal verwijzingen in een aantal bestanden (startemgfmri.bat en startemgfmri.m) gewijzigd moeten worden. Een goed installatieprogramma is wenselijk, zodat niet alleen mensen met specifieke kennis op dit gebied het programma kunnen installeren, maar ook buitenstaanders met minder kennis. Dit zal dan ook via een soort van GUI moeten gaan.
- Om de plug-in aantrekkelijker te maken kan ook het uiterlijk onder de loep worden genomen. Hierbij wordt gedacht aan een soort van thema optie, zodat de gebruiker zijn favoriete thema kan selecteren.
- Tijdens de ontwikkeling van de plug-in is SPM5 gebruikt, tegenwoordig is ook SPM8 al beschikbaar en in de toekomst komen er misschien nog wel nieuwere versies. Een aanbeveling is dan ook om de plug-in te testen in de nieuwere versies en wanneer de plug-in niet goed werkt, dient de plug-in te worden aangepast.

HOOFDSTUK 5: AFSLUITING

5.1 Nawoord

U hebt ons verslag gelezen, tenzij u stiekem achteraan begon, en u hebt een indruk kunnen krijgen wat wij in acht weken van het MDO gedaan hebben. We zijn er deze periode intensief mee bezig geweest en allerlei gevoelens zijn aan ons voorbijgegaan. Frustratie, omdat de zo zorgvuldig ingevoerde Matlab-commando's foutmeldingen veroorzaakten, teleurstelling omdat we in eerste instantie verkeerde 'gezonde controles' hadden die toch niet 'gezond' bleken te zijn en 'ook dat nog!'- gevoelens, omdat we, toen dat was opgelost, onnavolgbare fMRI-analyses te zien kregen die achteraf veroorzaakt bleken te worden door het ontbreken van twee zinnetjes in de handleiding. Deze momenten wisselden zich af met momenten van hoop, wanneer problemen toch konden worden opgelost. Het leverde toch ook stress op, omdat zoveel van de kostbare tijd verloren was gegaan. Boven teleurstelling en stress speelden enthousiasme en extreme gemotiveerdheid een rol. Door het benieuwd zijn naar resultaten, leuke discussies met begeleiders en de goede sfeer, waarin we als groep hebben mogen werken. Al deze momenten hebben wij niet alleen in de TG-zaal beleefd, maar ook in het AMC, de Coop Supermarkt, de Paradokskamer voor de o zo belangrijke koffie en bij groepsleden thuis, in de tuin en in de zon.

Wij kunnen terugblikken op een prachtige periode en wij willen ons woord van dank uitspreken aan alle personen die op welke manier dan ook hieraan een bijdrage hebben geleverd. In het bijzonder bedanken wij:

Drs. J.N. van der Meer, voor de vele uren tijd die hij heeft vrijgemaakt om ons verder te helpen wanneer wij weer eens vast waren gelopen bij de scripts of de analyse software.

Dr. A.F. van Rootselaar voor haar ondersteuning en kritische blik als klinisch begeleider vanuit het AMC.

Dr. Ir. L.J. Bour voor zijn bijdrage als klinisch/technisch begeleider uit het AMC en zijn realistische kijk op het ontwerp van het programma.

Drs. M.F. Contarino voor haar hulp aan de analyse groep als klinisch begeleider vanuit het AMC.

Dr. Ir. T. Heida voor haar rol als technologisch begeleider en de verhelderende commentaren vanuit de Universiteit Twente.

Dr. P.J. Klok voor zijn wekelijkse ondersteuning als tutor vanuit de Universiteit Twente.

G.J. van Bruggen, voor het beschikbaar stellen van zijn kamer in het AMC als werkruimte.

Drs. S.M.A. van der Salm voor de tijd die zij vrij heeft kunnen maken om te helpen met de ontwikkeling van de GUI.

Dr. Ir. A. de Keijzer voor zijn hulp op het gebied van verslaglegging van een ICT ontwerpopdracht.

Ir. M.A.J. Lourens, omdat Bauke en Merijn bij hem terecht konden met vragen over Matlab.

Bauke,
Caroline,
Marjanne
en Merijn.

5.2 Lijst van afkortingen

AMC	Academische Medisch Centrum
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
DBS	Diepe hersenen stimulatie
EEG	Elektroencefalografie
EMG	Elektromyografie
EPI	Echo Planer Imaging
ET	Essentiële tremor
fMRI	Functionele MRI
FFE	Fast Field Echo
GUI	Graphical User Interface
HRF	Hemodynamische Respons Functie
KNF	Klinische Neurofysiologie
MDO	Multidisciplinaire opdracht
MRI	Magnetische Resonantie Imaging
M _T	Transversale magnetisatie
r-EMG	Residueel EMG
SPM5	Statistical Parametric Mapping 5
TE	Echotijd
TG	Technische Geneeskunde
TR	Repetitietijd
TRS	Tremor Rating Scale
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
Vim	Nucleus Ventralis Intermedius
Voa	Nucleus Ventro-oralis Anterior
Vop	Nucleus Ventro-oralis Posterior

5.3 Referenties

1. *DBS wirehead*. 2009 [cited 2009 18 juni]; Available from: <http://aftermathnews.files.wordpress.com/2007/10/wirehead.jpg>.
2. *Thalamus*. 2009 [cited 2009 18 juni 2009]; Available from: <http://www.thebrainwiki.com/uploads/Forebrain/thalamus.jpg>.
3. Findley, L.J., *Classification of tremors*. J Clin Neurophysiol, 1996. **13**(2): p. 122-32.
4. 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.
5. Steen, C.L., K.L., *Essentiële tremor en medicamenteuze behandeling*. Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie, 2006. **107**(2): p. 62-65.
6. Tremor.nl. *Tremor*. 2009 [cited 2009 12 - 6]; Available from: <http://www.tremor.nl/algemeen.html>.
7. Nagaratnam, N. and G. Kalasabail, *Contralateral abolition of essential tremor following a pontine stroke*. J Neurol Sci, 1997. **149**(2): p. 195-6.
8. Dupuis, M.J., et al., *Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke*. Mov Disord, 1989. **4**(2): p. 183-7.
9. 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.
10. Colebatch, J.G., et al., *Preliminary report: activation of the cerebellum in essential tremor*. Lancet, 1990. **336**(8722): p. 1028-30.
11. 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.
12. Louis, E.D., et al., *Essential tremor associated with pathologic changes in the cerebellum*. Arch Neurol, 2006. **63**(8): p. 1189-93.
13. Louis, E.D., et al., *Neuropathologic findings in essential tremor*. Neurology, 2006. **66**(11): p. 1756-9.
14. 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.
15. CVZ. *Farmacotherapeutisch Kompas; Propanolol*. 2009 [cited 2009 10 juni]; Available from: <http://www.fk.cvz.nl/default.asp?soort=preparaattekst&naam=propranolol>.
16. CVZ. *Farmacotherapeutisch Kompas; Primidon*. 2009 [cited 2009 10 juni]; Available from: <http://www.fk.cvz.nl/Preparaatteksten/P/primidon.asp>.
17. CVZ. *Farmacotherapeutisch Kompas; Clonazepam*. 2009 [cited 2009 10 juni]; Available from: <http://www.fk.cvz.nl/Preparaatteksten/C/clonazepam.asp>.
18. CVZ. *Farmacotherapeutisch Kompas; Valproïnezuur*. 2009 [cited 2009 10 juni]; Available from: <http://www.fk.cvz.nl/Preparaatteksten/V/valproinezuur.asp>.
19. CVZ. *Farmacotherapeutisch Kompas; Fenobarbital*. 2009 [cited 2009 10 juni]; Available from: <http://www.fk.cvz.nl/Preparaatteksten/F/fenobarbital.asp>.
20. Jankovic, J. and K. Schwartz, *Botulinum toxin treatment of tremors*. Neurology, 1991. **41**(8): p. 1185-8.
21. Pahwa, R., et al., *Botulinum toxin treatment of essential head tremor*. Neurology, 1995. **45**(4): p. 822-4.
22. 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.
23. CVZ. *Farmacotherapeutisch Kompas; Botulinetoxine A*. 2009 [cited 2009 10 juni]; Available from: <http://www.fk.cvz.nl/Preparaatteksten/B/botulinetoxine%20a.asp>.
24. 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.
25. van der Meer, J.N., *Een korte introductie in de principes van functionele MRI*. 2005.

26. Blink, E.J., *MRI: Principles*. 2004.
27. Vink, M., *Preprocessing and Analysis of Functional MRI Data*. 2005.
28. FIL, *SPM8 Manual*. 2009, Functional Imaging Laboratory Wellcome Trust Centre for Neuroimaging.
29. Friston, K.J., et al., *Analysis of fMRI time-series revisited*. *Neuroimage*, 1995. **2**(1): p. 45-53.
30. Friston, K.J., et al., *Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach*. *Human Brain Mapp*, 1995. **2**(1): p. 189-210.
31. *General Lineair Model*. 2009 [cited 2009 june, 15th]; Available from: <http://www.euronet.nl/users/warnar/demostatistiek/stat/General.htm>
32. Konrad, P., *The ABC of EMG*, in *A practical introduction to Kinesiological Electromyography*. 2005.
33. Basmajian, J.V., Luca, C.J., *Description and analysis of the EMG signal*. Muscles Alive, 1985: p. 65-100.
34. van Rootselaar, A.F., et al., *Simultaneous EMG-functional MRI recordings can directly relate hyperkinetic movements to brain activity*. *Hum Brain Mapp*, 2008. **29**(12): p. 1430-41.
35. Huizing, R., *Combined electromyography-functional MRI in patients with tremor for improvement of targeting in stereotactic surgery*. 2008, Universiteit van Amsterdam: Amsterdam. p. 34.
36. Bucher, S.F., et al., *Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging*. *Ann Neurol*, 1997. **41**(1): p. 32-40.
37. van Rootselaar, A.F., et al., *fMRI analysis for motor paradigms using EMG-based designs: a validation study*. *Hum Brain Mapp*, 2007. **28**(11): p. 1117-27.
38. van Duinen, H., et al., *Surface EMG measurements during fMRI at 3T: accurate EMG recordings after artifact correction*. *Neuroimage*, 2005. **27**(1): p. 240-6.
39. Richardson, M.P., et al., *BOLD correlates of EMG spectral density in cortical myoclonus: description of method and case report*. *Neuroimage*, 2006. **32**(2): p. 558-65.
40. Allen, P.J., O. Josephs, and R. Turner, *A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI*. *Neuroimage*, 2000. **12**(2): p. 230-9.
41. Niazy, R.K., et al., *Removal of fMRI environment artifacts from EEG data using optimal basis sets*. *Neuroimage*, 2005. **28**(3): p. 720-37.
42. van der Meer, J.N., *New artefact filter method*. 2009.
43. Brown, B.H.e.a., *Medical physics and biomedical engineering*. Series in Medical Physics, ed. I.o. Physics. 1999, New York: Taylor & Francis Group. 719.
44. Bour, L.J., et al., *Oculomotor abnormalities in myoclonic tremor: a comparison with spinocerebellar ataxia type 6*. *Brain*, 2008. **131**(Pt 9): p. 2295-303.

HOOFDSTUK 6: BIJLAGEN

6.1 In- en exclusiecriteria overkoepelend onderzoek AMC

Deel A

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Reeds ondergane thalamotomie voor de behandeling van tremor	MR-incompatibele metalen implantaten, inclusief een stereotactisch implantaat voor diepe hersenstimulatie
Aanwezigheid van tremor aan ten minste 1 arm op het moment van onderzoek	Andere contra-indicaties voor MR (claustrofobie, obesitas, etc.)
Leeftijd boven de 18 jaar	Reeds ondergane hersenoperatie anders dan thalamotomie
	Gebruik van medicijnen of drugs die invloed kunnen hebben op de taakuitvoer (zoals anti-epileptica, neurodepressiva, etc.)
	Zwangerschap of verdenking daarop
	Het niet in staat zijn om informed consent te geven

Deel B

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Aanwezigheid van tremor aan ten minste 1 arm op het moment van onderzoek	MR-incompatibele metalen implantaten, inclusief een stereotactisch implantaat voor diepe hersenstimulatie
Op de wachtrij voor DBS	Andere contra-indicaties voor MR (claustrofobie, obesitas, etc.)
Leeftijd boven de 18 jaar	Reeds ondergane hersenoperatie anders dan thalamotomie
	Gebruik van medicijnen of drugs die invloed kunnen hebben op de taakuitvoer (zoals anti-epileptica, neurodepressiva, etc.)
	Zwangerschap of verdenking daarop
	Het niet in staat zijn om informed consent te geven

6.2 Script voor bepaling taakuitvoer

```
tmpdir= 'D:\Onderzoek_tremoren_AMC\Onderzoek\fMRI\Tremor\pp\';
p=spm_input('patientnummer');
p = num2str(p);
tmpdir= [tmpdir p];
tmpdir=[tmpdir '\tremor1\emg'];
cd (tmpdir);
load emg_corrected;

% Het volgende aanzetten, als je wilt werken met emg4, dus met de oude
% methode
% EEG=emg_add_modeltriggers(EEG);
% EEG=emg_remove_outsidemeasurementdata(EEG);
% EEG=emg_remove_slicetriggers(EEG);
% Een loop om alle kanalen door te lopen

for j=(1:EEG.nbchan)

EEG.channel=EEG.data(j,:);

EEG.channel=abs(EEG.channel);
a=1;
c=120; %aantal samples waarover je wilt middelen
b=ones(1,c);
b=b*(1/c);
t=1:length(EEG.channel);
%Moving average filter
EEG.channel=filter(b,a,EEG.channel);

v=floor(length(EEG.channel)/240);
eind=v*240;
EEG.channel=EEG.channel(1:eind);

desampled=[];
for i=(1:v:eind)
    desampled((i+(v-1))/v)=mean(EEG.channel(i:i+(v-1)));
    i=i+(v-1);
end

EEG.channel=desampled;
o=1:240;
figure; plot(o,EEG.channel);

% Uit de verkregen plots kan voor elk channel de threshold worden
% ingegeven
d=spm_input('Bepaal de threshold');
design=[];

for i=1:length(EEG.channel);
    if EEG.channel(i)>=d
        design(i)=1;
    else
        design(i)=0;
    i=i+1;
    end
end
% figure;
% plot(o,EEG.channel,'g',o,design,'b') Even uitgezet, je krijgt al 8
% plaatjes van elk channel om de threshold te bepalen

% Kleine afwijkingen in het design aanpassen
for i=(2:2:(length(design)-1))
    if design(i)~=design(i-1)&& design(i)~=design(i+1)
        design(i)=design(i-1);
    end
    i=i+1;
end

% Opslaan in de map regressor
tmpdir= 'D:\Onderzoek_tremoren_AMC\Onderzoek\fMRI\Tremor\pp\';
tmpdir= [tmpdir p];
```

```

tmpdir=[tmpdir '\tremor1\regressor'];
cd(tmpdir);
save(['design' num2str(j) '.mat'],'design');

j=j+1;
end

tmpdir= 'D:\Onderzoek_tremoren_AMC\Onderzoek\fMRI\Tremor\pp\';
tmpdir= [tmpdir p];
tmpdir=[tmpdir '\tremor1\regressor'];
cd(tmpdir);

%Kies hier de spieren waarbij de threshold het beste bepaald kon
%worden, dat wil zeggen dat bijv. voor een rechterspier rechts strekken
%en beide strekken boven de threshold liggen, maar links strekken en
%rust onder de threshold liggen. Kies van elke arm 1 beste spier!

sp_l=spm_input('Welke spier links','+1','5|6|7|8')
load(['design' num2str(sp_l) '.mat'])
links_strekken=design;
sp_r=spm_input('Welke spier rechts','+1','1|2|3|4')
load(['design' num2str(sp_r) '.mat'])
rechts_strekken=design;

beide_strekken=[];

%Bepalen wanneer beide armen de taak uitvoeren
for i=(1:240)
    if links_strekken(i)==1 && rechts_strekken(i)==1
        beide_strekken(i)=1;
        links_strekken(i)=0;
        rechts_strekken(i)=0;
    else
        beide_strekken(i)=0;
    end
    i=i+1;
end

%Bepalen wanneer er rust is
rust=[];
for i=(1:240)
    if links_strekken(i)==0 && rechts_strekken(i)==0 && beide_strekken(i)==0
        rust(i)=1;
    else
        rust(i)=0;
    end
    i=i+1;
end

m=[links_strekken; rechts_strekken ; beide_strekken; rust];
m=m';
figure; imagesc(m) % Het model aan de hand van de proefpersoon zijn EMG
%Vanaf hier kan er weer verder gewerkt worden volgens de bestaande
%methoden.
%Het model opslaan
tmpdir= 'D:\Onderzoek_tremoren_AMC\Onderzoek\fMRI\Tremor\pp\';
tmpdir= [tmpdir p];
tmpdir=[tmpdir '\tremor1\regressor'];
cd(tmpdir);
save('design_matrix.mat','m');

% Maken van block.mat aan de hand van de gegevens uit het EMG
load design_matrix.mat
m;

names=cell(1,4);
names{1}='links_strekken';
names{2}='rechts_strekken';
names{3}='beide_strekken';
names{4}='rust';

onsets=cell(1,4);
% Het bepalen van de onsets
for i=1:4
    deel_m=m(:,i)';
    for j=1:(length(deel_m)-1)

```

```
if deel_m(j)==0 && deel_m(j+1)==1
    onsets{i}=[onsets{i} (j+1)];
else
    onsets{i}=onsets{i};
end
end
onsets{i}=round(onsets{i}.*2.9);
onsets{4}=[0 onsets{4}];

x=[onsets{1}(:);onsets{2}(:);onsets{3}(:);onsets{4}(:)];
x=sort(x);
x=[x; 696];

durations=cell(1,4);
%Met de onsets nu de durations bepalen
for i=1:(length(x)-1)
    d=x(i+1)-x(i);
    for j=1:4
        for p=1:length(onsets{j})
            if x(i)==onsets{j}(p)
                durations{j}=[durations{j} d];
            end
        p=p+1;
        end
    j=j+1;
    end
    i=i+1;
end
%Alles opslaan in block_emg.mat
save('block_emg.mat','onsets','durations','names');
```

6.3 Evaluatieformulieren

Evaluatieformulier GUI

Naam: *Caroline Mattijssen*

Datum: *Dinsdag 16 juni 2009*

1. Verwachtingen:

- a. Welke verwachtingen had u van te voren van het programma?

Dat het gebruiksvriendelijk zou zijn en er een duidelijk structuur in zat. Ook hoop ik dat je niet te veel handmatig in hoeft te voeren zoals we dat bij ons deel van de opdracht moeten doen, dit kost veel tijd.

- b. Wat vond u belangrijk in het programma (eisen)?

Overzichtelijk, duidelijk, veelal automatisch, makkelijke dialogen waardoor de gebruiker weinig technische kennis hoeft te hebben.

2. Gebruiksgemak:

- a. Vind u het programma makkelijk te gebruiken?

Vergeleken met hoe we het hebben moeten doen is dit zeker een hele vooruitgang. Het is makkelijk in gebruik, de handleiding vertelt je duidelijk wat je moet doen. Ik denk echter niet dat je zonder de handleiding of ook zonder maar enige voorkennis het helemaal succesvol kunt uitvoeren. Maargoed daar is dan ook de handleiding voor.

- b. Is alles in een keer duidelijk?

Voor mij wel, maar dit zal ook wel te maken hebben met het feit dat we bij ons deel die stappen al eens handmatig hebben moeten doorlopen.

- c. Is de handleiding duidelijk?

Ja, als je deze volgt kan er eigenlijk niks mis gaan! Zoals wel gebeurde op de oude manier, waarbij delen van de handleiding ontbraken en je soms geen idee had waarom je vast liep en daarvoor moest je dan weer naar Johan en dat bleek dan een kleine handeling te zijn die je 'vergeten' was, maar die gewoon niet genoemd werd!

- d. Zijn de verschillende vensters overzichtelijk en makkelijk te gebruiken?

Erg duidelijk, heldere grote knoppen en simpele invoervelden, waarbij je als gebruiker eigenlijk weinig hoeft te doen. Zelfs als je alle stappen handmatig uitvoert staan alle standaardinstellingen al ingevuld, dat is erg handig als leidraad!

- e. Is het logisch ingedeeld?

Ja, het is eigenlijk een soort van watervalproces, je begint bij stap 1 en je eindigt bij de laatste stap en de stappen staan gewoon logisch onder elkaar, zodat je van boven naar beneden kunt werken.

- f. Zijn er opties die moeilijk te vinden zijn?

Niet dat ik me zo kan bedenken.

- g. Gaat het gemakkelijker dan op de oude manier?

Ja hoor, niks geen gedoe meer met handmatige invoer en erg lange commando's, ook blijkt alles in een keer goed te werken en krijg je niet weer van die rare foutmeldingen en dan blijkt dat je in de verkeerde map zit. Dit lijkt nu allemaal van zelf goed te gaan!

- h. Wat gaat gemakkelijker/niet gemakkelijker?

Alles! Zo hoef je niet meer veel in te vullen en als je echt lekker lui bent dan gebruik je gewoon de standaardinstellingen en dan hoef je alleen je patientnummer, de studie en de map op te geven, waarna je op een knop klikt en je kunt twee uur achterover hangen.

- i. Wat kan verbetert worden in de toekomst?

Ik vind het een goed begin, natuurlijk valt er altijd wat te verbeteren. Ik weet niet precies wat ze allemaal in Amsterdam er nog bij willen hebben, maar er zijn zoveel verschillende mogelijkheden. Als je zou willen zou je er zo nog een jaar mee zoet kunnen zijn.

3. Design:

- a. Ziet het programma er goed uit?

Nou prima, het zal zeker geen grafische design prijs winnen, maar het is lekker simpel en doet wat het zou moeten doen. Er worden zelfs nog kleurtjes gebruikt, allemaal dingen die eigenlijk tijd kosten en niet echt nodig zijn voor de werking van het programma.

- b. Is het aantrekkelijk om te gebruiken?

Moet dit op het design slaan? Want voor de functionaliteit is dit natuurlijk een geweldige vooruitgang 1x klikken klaar. Qua design, nouja ik ken mooiere schermen.

- c. Wat vind u goed aan het design?

Dat het overzichtelijk is, dat werkt gewoon.

- d. Wat kan beter aan het design?

Nou je zou een IO'er of zo kunnen inhuren en deze wat mooiere vormen en kleuren en bijv. reflecties kunnen laten verzinnen, waardoor het er allemaal erg modern uit komt te zien, maar zoals ik al zei dit is niet nodig.

4. Functionaliteit:

- a. Is het programma dat wat u verwacht had?

Ja het voldoet aan mijn verwachtingen.

- b. Voldoet het programma aan uw eisen?

Ja

- c. Wat voldoet wel/niet aan uw eisen?

Ik heb niet zoveel eisen als de toekomstige gebruikers, voor mij was het prima als het werkt zoals nu.

- d. Wat zijn de sterke punten aan het programma?

Ik denk de manier van bestanden opslaan en de automatische uitvoering van het geheel.

- e. Wat kan verbetert worden in de toekomst?

Van alles, zoals uiterlijk, maar ook meer functies

- f. Wat zijn nog essentiële toevoegingen voor het programma?

Vast wel

Bedankt voor het invullen van dit evaluatieformulier!

Evaluatieformulier GUI

Naam: *Sandra van der Salm*
Datum: *Maandag 15 juni 2009*

1. Verwachtingen:

- a. Welke verwachtingen had u van te voren van het programma?
Snel, interactief en toch inzichtelijk
- b. Wat vond u belangrijk in het programma (eisen)?
Gebruiksgemak maar wel met geregelde controle in de tussenstappen

2. Gebruiksgemak:

- a. Vind u het programma makkelijk te gebruiken?
Ja, de handleiding die geschreven is, is helder en lijkt op wat we hiervoor hadden.
- b. Is alles in een keer duidelijk?
Ja, mede dankzij de handleiding, maar het zit ook logisch in elkaar
- c. Is de handleiding duidelijk?
Ja, erg duidelijk en overzichtelijk!
- d. Zijn de verschillende vensters overzichtelijk en makkelijk te gebruiken?
Ja het is in een oogopslag duidelijk wat moet worden ingevoerd, maar misschien komt dit ook wel omdat ik meer voorkennis heb dan buitenstaanders, omdat ik weet wat er moet gaan gebeuren.
- e. Is het logisch ingedeeld?
Ja, het volgt een stappenplan
- f. Zijn er opties die moeilijk te vinden zijn?
Ja,
- g. Gaat het gemakkelijker dan op de oude manier?
Ja, dit is een echte verbetering, ik hoef niet langer alles handmatig in matlab te typen en bovendien hoef ik maar 1x patiëntnummer en de studie op te geven. Verder werkt het meeste gewoon met muisklikken en af en toe wat getallen invullen. Dit is een erg prettige manier van werken!
- h. Wat gaat gemakkelijker/niet gemakkelijker?
Zie hierboven, vooral het niet meer hoeven typen van vele commando's met telkens weer patiëntnummer en studie en dergelijke. Vooral de functie met een profiel laden en dan een druk op de knop alles uitvoeren is een echte vooruitgang!
- i. Wat kan verbeterd worden in de toekomst?
Zoals besproken, meerdere modellen mogelijk maken met verschillende spieren, misschien ook met n spieren niet vast op 2> Videobeelden correleren aan het EMG signaal zodat er beter kan worden gezien wanneer een taak daadwerkelijk wordt uitgevoerd.

3. Design:

- a. Ziet het programma er goed uit?
Ja, als gui van matlab, lekker eenvoudig, maar als er tijd is dan kan er natuurlijk altijd grafisch wat verbeterd worden.
- b. Is het aantrekkelijk om te gebruiken?
Ja, alleen al vanwege de functionaliteit, maar ook wel qua uiterlijk

- c. Wat vind u goed aan het design?

De eenvoud en de overzichtelijkheid.

- d. Wat kan beter aan het design?

Het kan altijd wat levendiger, bijv. een mooi plaatje als achtergrond, mooiere knoppen, mooiere titels enz.

4. Functionaliteit:

- a. Is het programma dat wat u verwacht had?

Ja, de belangrijkste verwachtingen zijn uitgekomen.

- b. Voldoet het programma aan uw eisen?

Ja, alhoewel ik wel heel graag die videofunctie gecorreleerd aan EMG-singaal had gehad.

- c. Wat voldoet wel/niet aan uw eisen?

Zie hierboven, maar vanwege de tijd heb ik van jullie begrepen dat dit erg moeilijk te realiseren was.

- d. Wat zijn de sterke punten aan het programma?

Zie boven, vooral de een knop klikken alles uitvoeren idee met een vooraf ingeladen profiel!

- e. Wat kan verbeterd worden in de toekomst?

Nog meer mogelijkheden, uitbreidingen.

- f. Wat zijn nog essentiële toevoegingen voor het programma?

Ook dit is hierboven al een paar keer besproken.

Bedankt voor het invullen van dit evaluatieformulier!

Graag gedaan!

Evaluatieformulier GUI

Naam: *Marjanne Bom*
Datum: *Dinsdag 16 juni 2009*

1. Verwachtingen:

- a. Welke verwachtingen had u van te voren van het programma?

Nou dat het de stappen van de verwerking van de data goed zou automatiseren, waarbij de gebruiker gemakkelijk door alles heen zou kunnen klikken.

- b. Wat vond u belangrijk in het programma (eisen)?

Makkelijk te gebruiken. Een automatische verwerking en een handmatige verwerking. Een goede weergave van de data.

2. Gebruiksgemak:

- a. Vind u het programma makkelijk te gebruiken?

Ja het is gebruiksvriendelijk en het is logisch opgebouwd.

- b. Is alles in een keer duidelijk?

Ja, maar voor de eerste keer is het wel noodzakelijk om de handleiding er bij te gebruiken.

- c. Is de handleiding duidelijk?

Ja, wanneer een leek alles zou doen zoals het er in staat dan kan iedereen het uitvoeren. Verder is het overzichtelijk weergegeven.

- d. Zijn de verschillende vensters overzichtelijk en makkelijk te gebruiken?

Ja, volgens mij wel.

- e. Is het logisch ingedeeld?

Ja. Je volgt gewoon de stappen zoals in de handleiding, wanneer je dit een keer met handleiding hebt gedaan, kun je het daarna zonder. Bovendien als je een keer de handmatige methode hebt gedaan, kun je je eigen profiel op alle andere patiënten uitvoeren.

- f. Zijn er opties die moeilijk te vinden zijn?

Nee volgens mij niet.

- g. Gaat het gemakkelijker dan op de oude manier?

Veel makkelijker, je hoeft veel minder in te voeren en daarbij komt dat foutmeldingen die we zelf kregen de eerste paar keer, waarvoor we naar Johan moesten nu gewoon door het programma worden uitgevoerd, waardoor ik als gebruiker helemaal niet meer hoeft te letten op bijvoorbeeld het in de goede map zitten of niet.

- h. Wat gaat gemakkelijker/niet gemakkelijker?

Zoals bij alles wat geautomatiseerd is, gaat het gewoon veel makkelijker en kost het je zelf minder tijd en gedoe. Bovendien hoeft je er nu niet steeds om de zoveel tijd naar te kijken om weer wat in te vullen voordat het proces verder gaat.

- i. Wat kan verbeterd worden in de toekomst?

Waarschijnlijk een heleboel, maar volgens mij is het al een prima programma om het huidige systeem in Amsterdam te automatiseren.

3. Design:

- a. Ziet het programma er goed uit?

Ja, wat zal ik daarvan zeggen, gewoon functioneel goed genoeg.

- b. Is het aantrekkelijk om te gebruiken?

Ja.

- c. Wat vind u goed aan het design?

Het is voldoende om het programma te gebruiken.

- d. Wat kan beter aan het design?

Het is voldoende zo

4. Functionaliteit:

- a. Is het programma dat wat u verwacht had?

Ja

- b. Voldoet het programma aan uw eisen?

Ja

- c. Wat voldoet wel/niet aan uw eisen?

...

- d. Wat zijn de sterke punten aan het programma?

De automatisering.

- e. Wat kan verbeterd worden in de toekomst?

Ik denk heel veel, in de toekomst zullen er vast weer betere analysemethoden komen die geïmplementeerd moeten worden. Maar ook qua design. En mocht je het programma 'commercieel' willen maken, dan zul je een goede readme moeten maken en een helpfunctie en nog betere foutmeldingen. En waarschijnlijk ook nog wat andere functies, zoals het zelf (via een gui) kunnen toevoegen van extra uitbreidingen.

- f. Wat zijn nog essentiële toevoegingen voor het programma?

het algemeen maken van de UT methode, zodat ook andere studies en andere protocollen meegenomen kunnen worden.

Bedankt voor het invullen van dit evaluatieformulier!

6.4 Handleiding GUI

EEGLab EMG_fMRI Manual

Based on:

- Day of the Scan
by Robin Huizing
- Guide to Artifact Cleaning of the EMG
by Johan van der Meer

Caroline Mattijssen
Marjanne Bom
Bauke Kogelman
Merijn Eskes

Contents

SCANNING PROCEDURE	78
BEFORE THE SCAN	79
AFTER THE SCAN	79
CONVERSION OF RAW FILES.....	81
CYGWIN: TRANSFORMATION OF PARREC FILES (MRI)	81
EEGLAB PLUGIN EMG_FMRI IN MATLAB	81
Transformation of trc and Log files and fMRI preprocessing	81
ARTIFACT CLEANING OF THE EMG	83
CORRECTION PROCEDURE	83
The Standard method.....	83
The Advanced method	83
MAKE THE REGRESSORS.....	FOUT! BLADWIJZER NIET GEDEFINIEERD.
MAKE THE NEW REGRESSOR FOR SPM	FOUT! BLADWIJZER NIET GEDEFINIEERD.
ANALYSIS.....	FOUT! BLADWIJZER NIET GEDEFINIEERD.
MODEL MAKING: MODEL OF THE BLOCK DESIGN	FOUT! BLADWIJZER NIET GEDEFINIEERD.
CONTRASTS.....	FOUT! BLADWIJZER NIET GEDEFINIEERD.

Scanning Procedure

Before the scan

- Prepare the EMG and bring your laptop.
- Test EMG and batteries
- Check the fMRI room (beamer, mirror, screen)

Attach the EMG wires and check the signal. Replace the wires if the signal is not good enough.

After the scan

All the original data must be copied to the local network in the following directory and subfolders. For each new patient you have to create multiple files and a directory, take e.g. patient 6666 and study Tremor.

Create directories:

- x:\onderzoek\fMRI\Tremor\ruw\6666
- x:\onderzoek\fMRI\Tremor\ruw\6666\parrec
- x:\onderzoek\fMRI\Tremor\ruw\6666\trc

Create files in the directory x:\onderzoek\fMRI\Tremor\ruw\6666:

- channels.txt
- files.txt
- notes.txt

The last thing to do is to copy the data from the MRI computer and EMG computer:

- MRI computer → parrec files → in x:\onderzoek\fMRI\Tremor\ruw\6666\parrec
- EMG computer → trc files → in x:\onderzoek\fMRI\Tremor\ruw\6666\trc

In x:\onderzoek\fMRI\Tremor\ruw there are examples of what the channels.txt, the notes.txt and the files.txt must look like. Here below are some screenshots of the files.:



Figure 1: Example of notes.txt

files - Kladblok					
REC	6666	tremor1	DBIEX_3_1.REC	EEG_105.TRC	tremor1
REC	6666	tremor2	DBIEX_5_1.REC	EEG_106.TRC	tremor2
t1	6666	T1	DBIEX_4_1.REC	XX	XX
dti	6666	DTI	DBIEX_6_1.REC	XX	XX
emgprescan	6666	outsidetest	XX	EEG_104.TRC	XX

Figure 2: Example of files.txt

notes - Kladblok

Bestand Bewerken Opmaak Beeld Help

06-02-2008

6666

Patient XX met essentiële tremor en thalamotomie L.

tremor1 en tremor2

geen perfusion

on the Right arm proximal tremor, but only in the position with flexed elbows + intention tremor.
Benefit of thalamotomy ++ on postural dystal tremor. on the L arm postural tremor in both postures + intention.

EMG (sampling 1024)

Extensor R - purple
Flex R - brown (black)
FDI R - Blue
Biceps R- orange

GND wrist

Extensor L - white
Flex L - green
FDI L - yellow
BicepsL - red

REF wrist

EMG: 104 outside muscle test
105 tremor 1
106 tremor2

parrec

3=tremor1
4=t1
5=tremor2

Figure 3: Example of notes.txt

Conversion of raw files

Before the data can be processed in Matlab the raw files must be converted. This can be done directly after the scanning procedure or on another day.

Cygwin: Transformation of parrec files (MRI)

The first step is to transform the parrec files in to 4D.img and 4D.hdr files. This will be done in cygwin.

Start cygwin and in the command line type the following:

- cd /cygdrive/x/Onderzoek/fMRI/Tremor/ruw/
- /cygdrive/x/ICT/Software/mltoolboxs/emgfmri/conversion/fmri/prep.sh Tremor 6666

Where Tremor is the desired study and 6666 is the desired patient number. The first command will change the working directory of cygwin to x:\Onderzoek\fMRI\Tremor\ruw\ which is needed for the second command. That will call a script: prep.sh, with the parameters Tremor and 6666, and then starts converting the parrec files of patient 6666 of the study Tremor. The name of the protocols and study are capital sensitive! This procedure will take approximately 1 hour.

EEGLab plugin EMG_fMRI in Matlab

The EMG data will be transformed in Matlab using a graphical user interface. To start this procedure double click the shortcut 'start EMG fMRI'. This will open and configure Matlab with the right settings that are needed. At last EEGLab will be opened.

Then load a random dataset into EEGLab, that will toggle the tools menu into clickable. To load a dataset into EEGLab execute the following:

- In EEGLab
- Click on the menu 'File'
- Click on 'Load existing dataset'

It is allowed to load a patient's EMG data in EEGLab.

The following steps are necessary for all that follows! If Matlab is closed and restarted again, this step needs to be done! So keep in mind that every time you are going to work with the EMG_fMRI plugin execute the following:

- In EEGLab
- Click on the menu 'tools'
- Click on the submenu 'EMG_fMRI analysis'
- Click on 'Start Analysis'

A new popup window will occur. In this screen the study (Tremor) and the patient (6666) must be filled out and the study directory must be chosen (x:\Onderzoek\fMRI\Tremor). Furthermore the protocols must be filled out, e.g. tremor1 & tremor2.

Transformation of trc and Log files and fMRI preprocessing

Make sure the previous step 'Start Preprocessing' has been done! Then the following steps will transform trc files to emg.mat files in all the folders and create two extra files inside the EMG folder (only if an emg measurement outside the scanner was done):

- In EEGLab

- Click on the menu ‘tools’
- Click on the submenu ‘EMG_fMRI analysis’
- Click on ‘Preprocessing Data’

The pop up that will appear has three preprocessing options and one close button.

- Preprocess EMG Data → starts batch_emg_to_mat → transforms trc into emg.mat files
- Preprocess Log Data → starts batch_log_to_mat → transforms log files to block.mat and event.mat (if there are not log files, this script still has to be run for creating block.mat).
- Preprocess fMRI Data → starts SPM5 and batch_fmri_preprocessing → this will execute a bunch of correction methods in SPM. (If you choose this option, eeglab will be closed and preprocessing of the fMRI data will be done in SPM fMRI. After SPM fMRI is done you need to restart EEGLab with the following command in Matlab: “eeglab redraw”. The command window is the place where you can execute commands.).
 - o Slice timing correction
 - o Reorienting image
 - o Coregistration
 - o Normalize
 - o Smoothing

These steps require time to complete. The preprocessing of EMG data will take approximately 10 minutes, the preprocessing of log data will take less than 20 seconds and preprocessing of fMRI data will take approximately 90 to 120 minutes

Artifact Cleaning of the EMG

The EMG signal is full of artifacts which basically consists of two major components:

- From moving wires in the 3Tesla field. The greater the velocity of the wires, the bigger the artifact. This one is the easiest to remove by simply using a filter.
- From the EPI sequence used by the scanner to record images. This artifact originates from the fast-changing 10 mTesla field. Although it is a relatively small field, the artifact is huge, because of the fast changes. This artifact consists of two types:
 - o Volume artifact, once in every TR (e.g. 2.9 secs)
 - o Slice artifact, once every slice (~60msec)

Correction procedure

The data will be corrected in EEGLab, using the EMG_fMRI Analysis plugin. This plugin uses EEGLab functions and the FMRIB plugin developed by the University of Oxford Centre. It also uses some matlab scripts created by Johan van der Meer.

- In EEGLab
- Click on the menu 'tools'
- Click on the submenu 'EMG_fMRI Analysis'
- Click on 'Cleaning Artifact'

The popup that will appear has two choices, standard and advanced. These will be described below.

The Standard method

If the standard method is selected and OK is pressed, a new screen will appear which displays the last used profile. There is a button to load another profile and one to view the current profile settings. The profile settings button displays another popup window in which the values can be verified and if necessary adjusted.

The Advanced method

Using the advanced method most steps can be manually executed and values can be manually assigned. The EMG data is processed per protocol, five new buttons will appear if you choose to use the advanced method. When the results are good enough there is a button to save the used settings as a new profile. This profile then can be used in the standard method. With the inspect data button two plots will show up. One plot showing the power spectrum and one plot showing the EMG data. There is also a save button which saves the EMG data into the ../protocol/emg directory (e.g. ../tremor1/emg/). The filename will be: emg_oude_methode_year.month.day.time. Or for the new method: emg_nieuwe_methode_year.month.day.time

As you can see in the advanced method there are two options for preprocessing of EMG data represented by two bullets. In the panel method, there is a bullet new and a bullet other. The new one has one button 'execute' which will execute emg_corr this will run automatically. Below the other method will be described:

1. Choose Channel: will make the data bipolar using emg_make_bipolar. Then it will display a plot with the EMG data and a popup where the channel can be chosen. To have a good view fill in a value of 20000 and go to e.g. slice 80. Look at the channels and choose the one with the greatest artifact and click on the bullet consistent with the channel and press OK.
2. Add Slice-triggers: runs the emg_add_slicetriggers script which add slice triggers to the data.

3. Apply Highpass filter: Will apply a highpass filter on the data with the desired order and cutoff frequency. Standard values of 5 and 25 are already filled in.
4. Remove slice artifact: Will start FMRIB Tools → FASTR. This will remove slice artifacts. The standard values are 0, 10, 10 and 0.07. Use dots not commas! This will take ~10 min.
5. Remove volume artifact: will start FMRIB Tools → FASTR. This will remove volume artifacts. The standard values are 0, 10, 10 and 0.03. Use dots not commas! This will take ~10 min.
6. Apply freq. bandpass filter: runs emg_filter_bandpass. The standard values are 20 and 250.
7. Optional lowpass filter: is not needed, and does not have standard values.

Now it is done and the data can be inspected, if it is OK save the data using the save data button and do not forget to save your profile if you want to use the settings again!

6.5 Resultaten patiënten

PATIËNT 1 EN 2 ORTHOGONALITEIT BEWEGINGSPARAMETERS

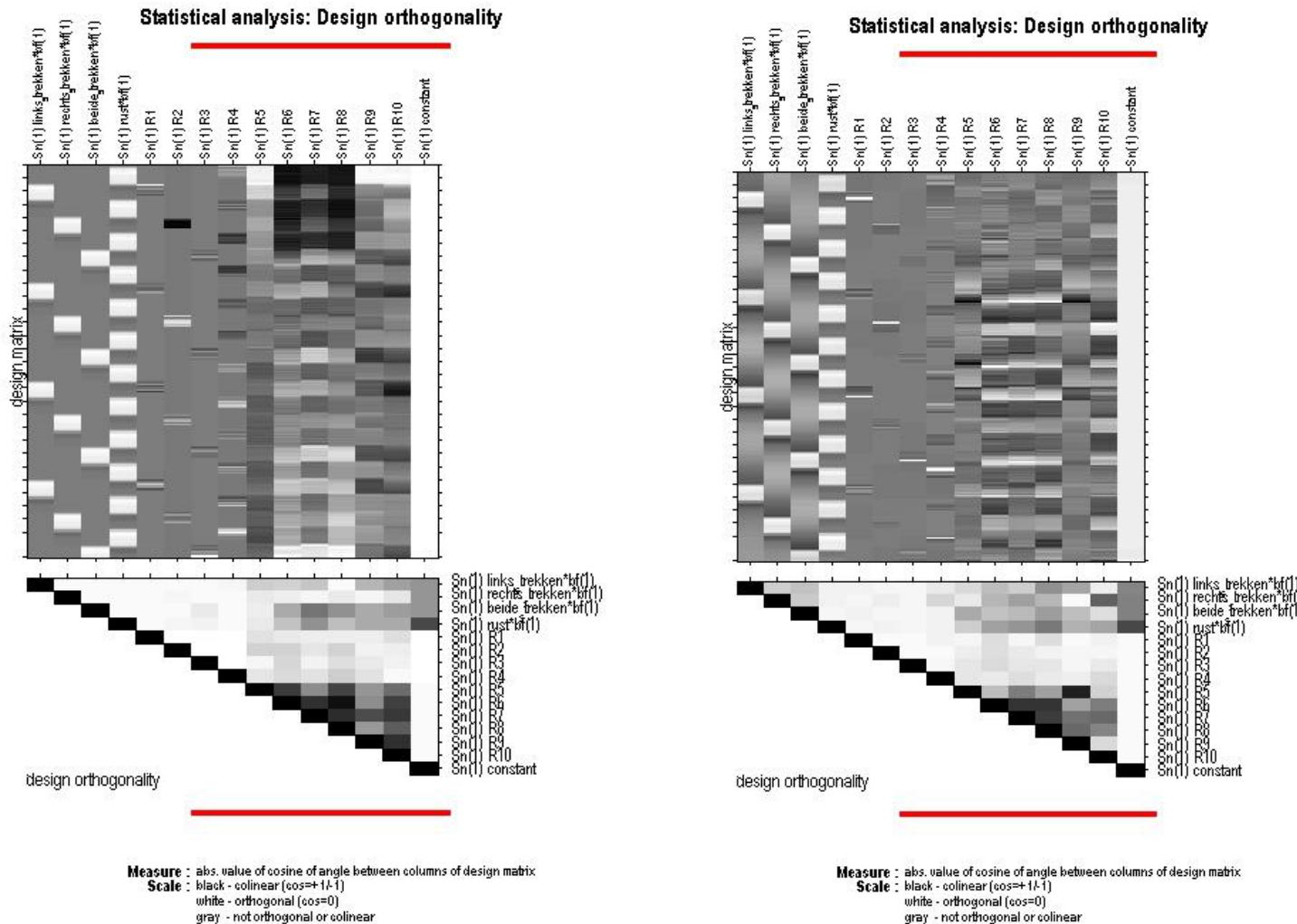


Fig B.1 links patiënt 1, rechts patiënt 2. Van beide patiënten zijn de bewegingsparameters opgenomen in de modellen.

PATIËNT 3 EN 4 ORTHOGONALITEIT BEWEGINGSPARAMETERS

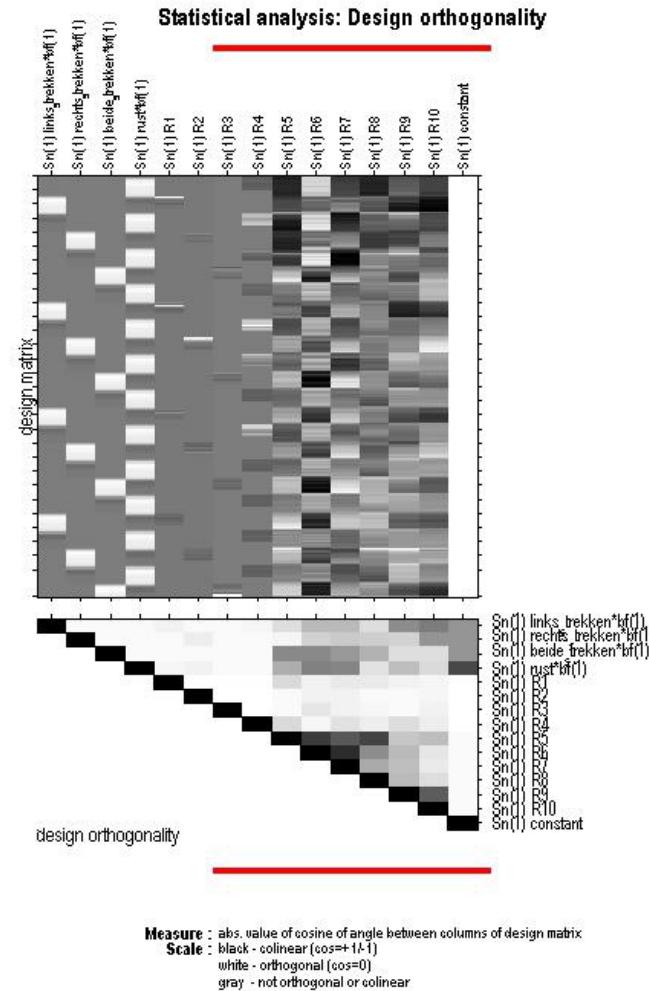
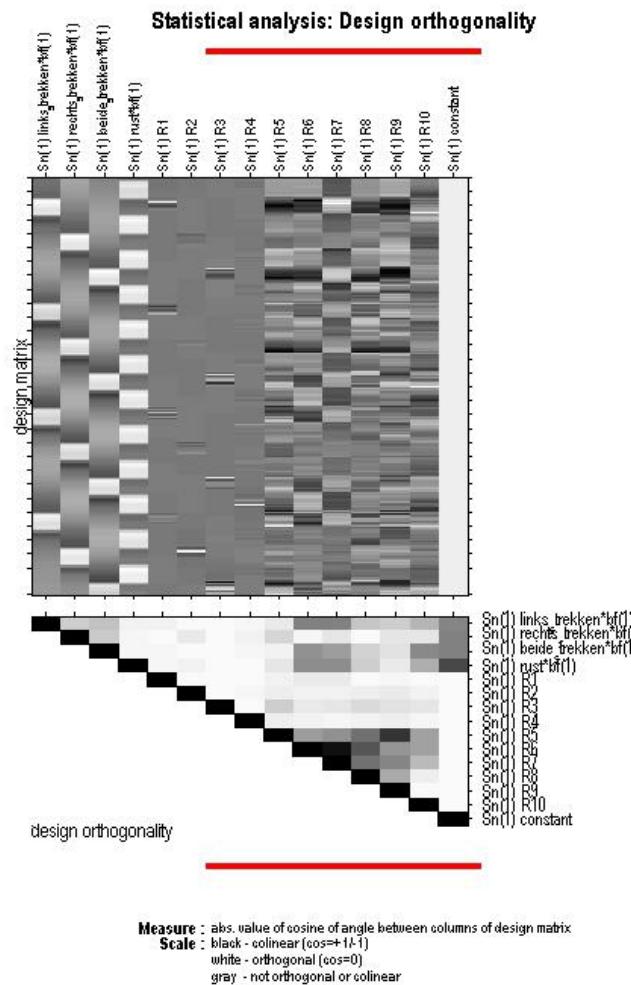


Fig B.2 links patiënt 3, rechts patiënt 4. Van beide patiënten zijn geen bewegingsparameters opgenomen in de modellen.

PATIENT 2 OUDE VS NIEUWE FILTERMETHODE

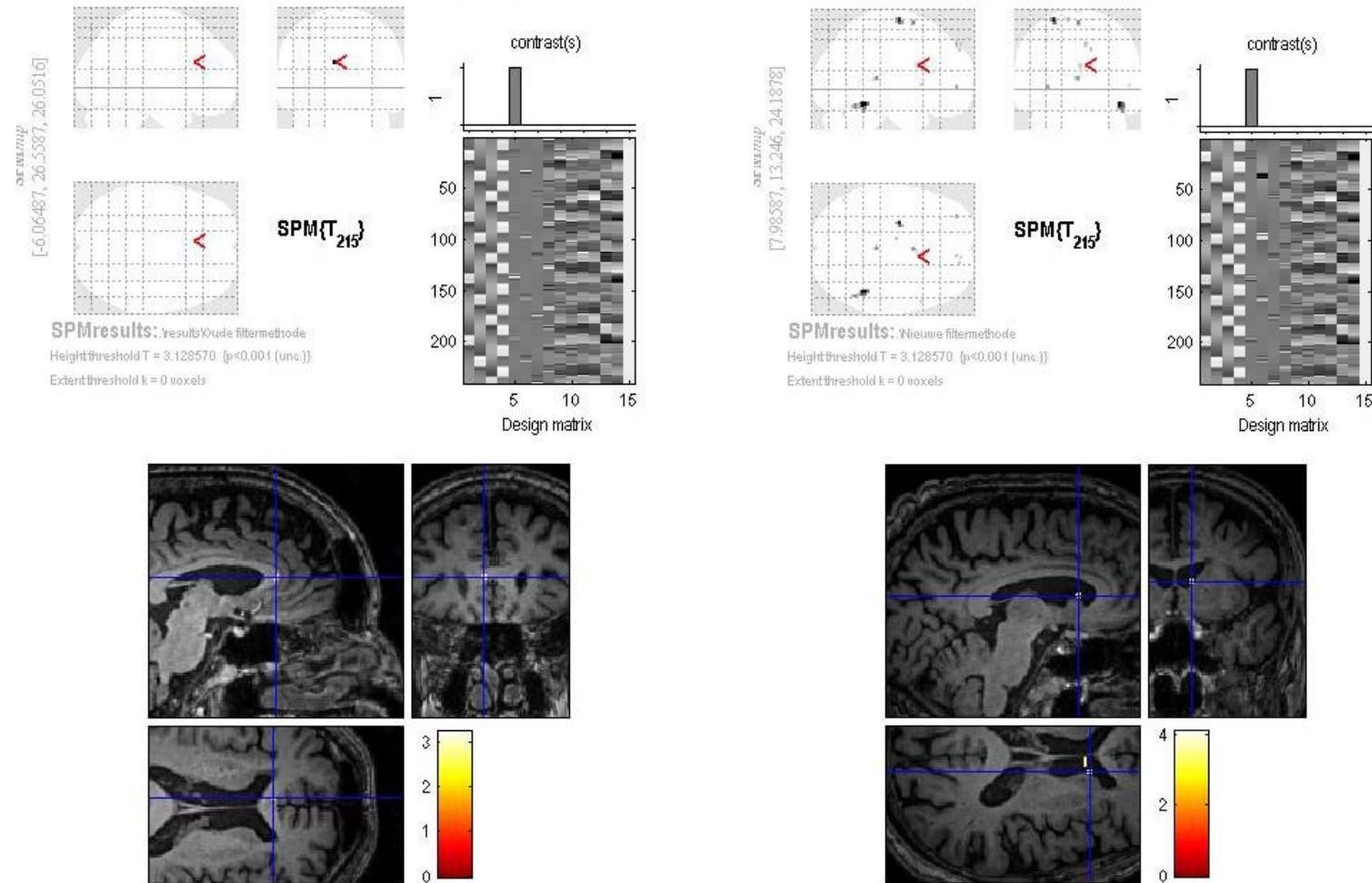


Fig B.3 links Model: Blok, opgedeeld r-EMG oude filtermethode en bewegingsparameters, rechts Model: Blok, opgedeeld r-EMG nieuwe filtermethode en bewegingsparameters. De oude filtermethode laat maar één activatie zien. De nieuwe methode laat deze activatie ook zien, maar toont verder nog andere activaties. Er zijn echter bij beide methodes geen activaties in de thalamus of basale ganglia te zien.

PATIENT 3 OUDE VS NIEUWE FILTERMETHODE

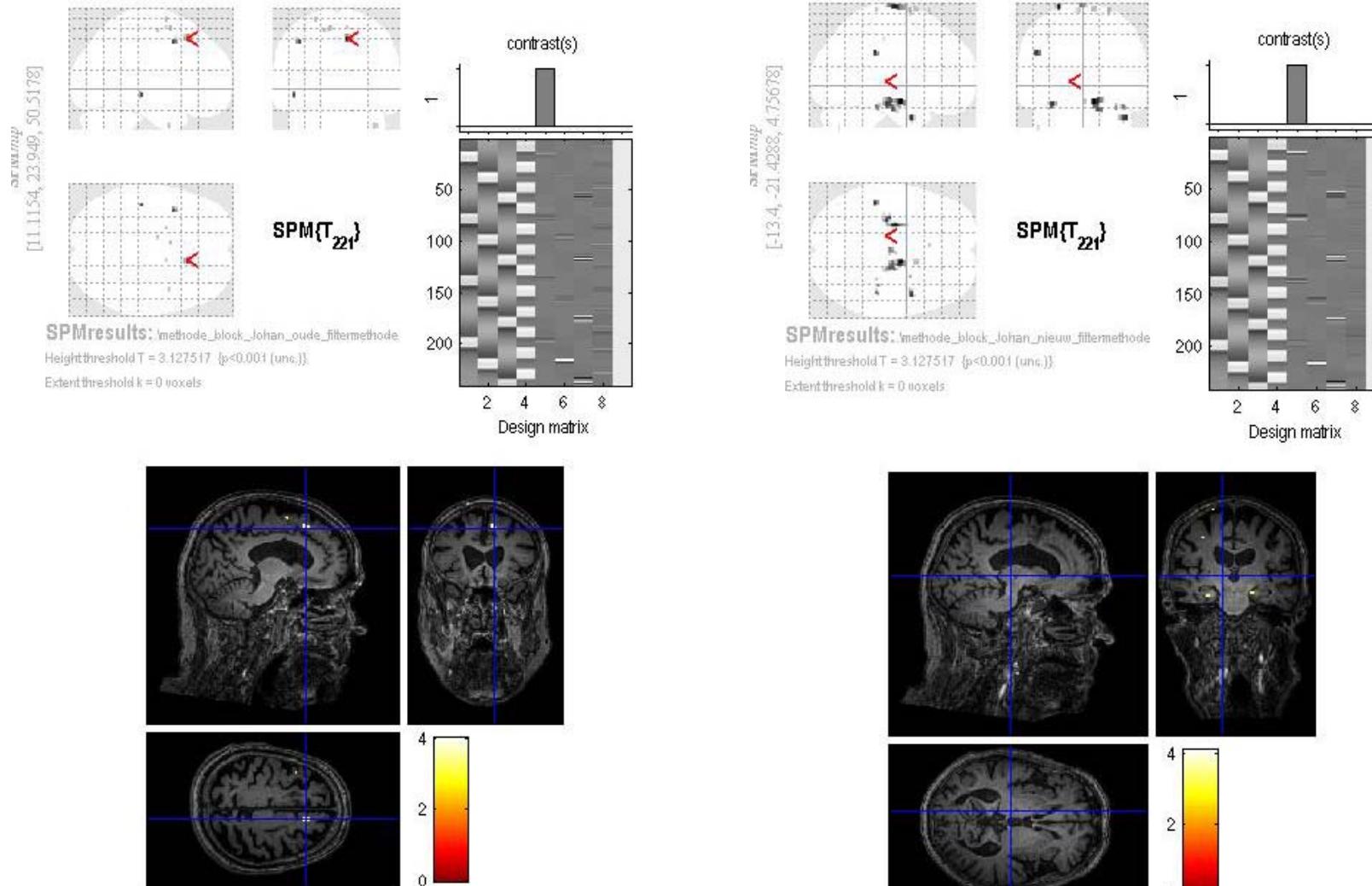


Fig B.4 *links Model: Blok, opgedeeld r-EMG oude filtermethode, rechts Model: Blok, opgedeeld r-EMG nieuwe filtermethode.* De oude filtermethode laat bij deze patiënt geen activaties in de thalamus of basale ganglia zien. Bij de nieuwe filtermethode is een zeer kleine activatie in de thalamus rechts zichtbaar.

PATIENT 4 OUDE VS NIEUWE FILTERMETHODE

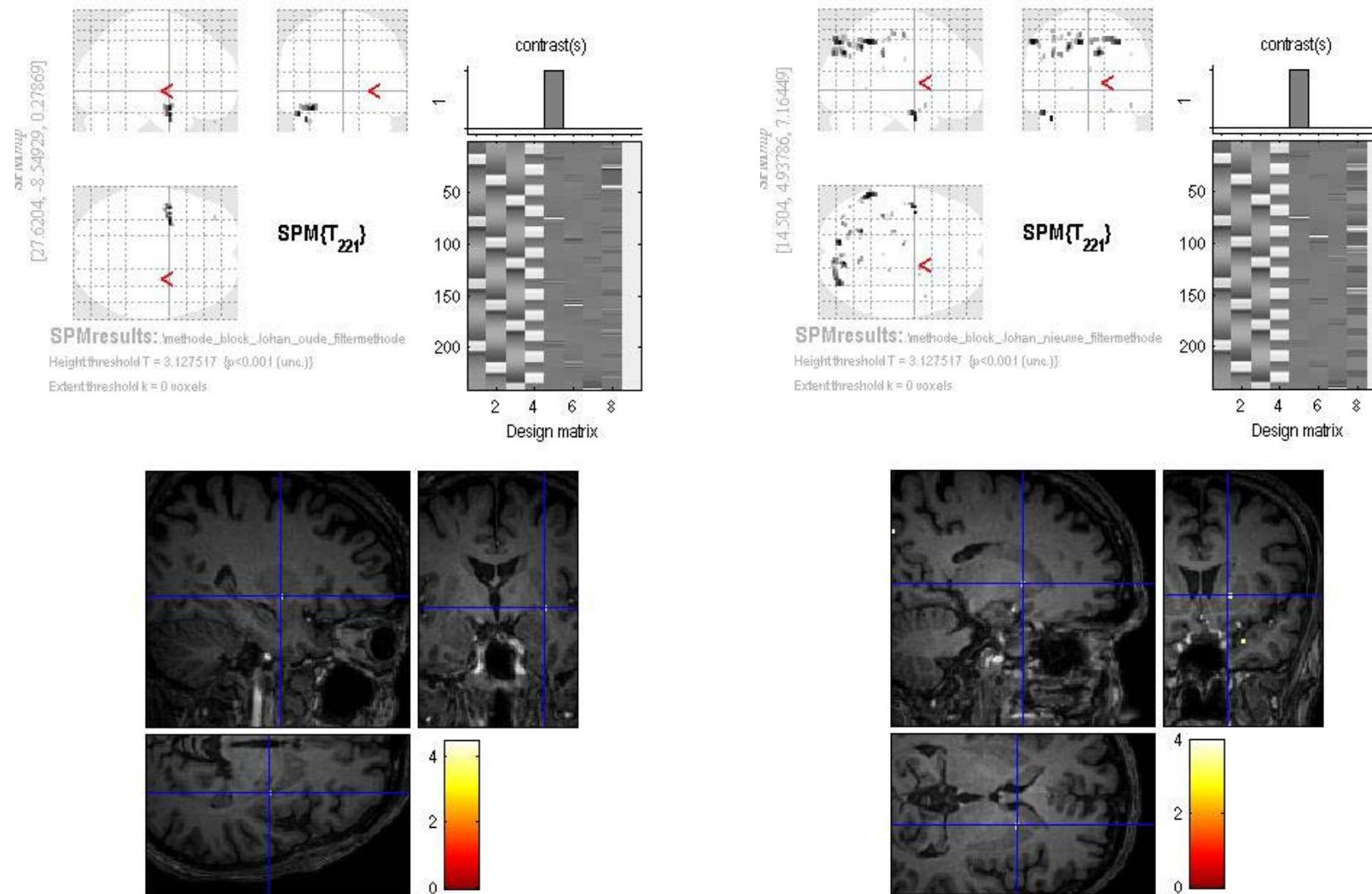


Fig B.5 links Model: Blok, opgedeeld r-EMG oude filtermethode, rechts Model: Blok, opgedeeld r-EMG nieuwe filtermethode. De nieuwe filtermethode laat globaal meer activaties zien. Wat betreft de interessegebieden laat de oude methode een gebied zien net buiten of op de grens van het putamen zien. De nieuwe methode toont een activatie in het putamen.

PATIENT 2 BLOK VS BLOKEMG

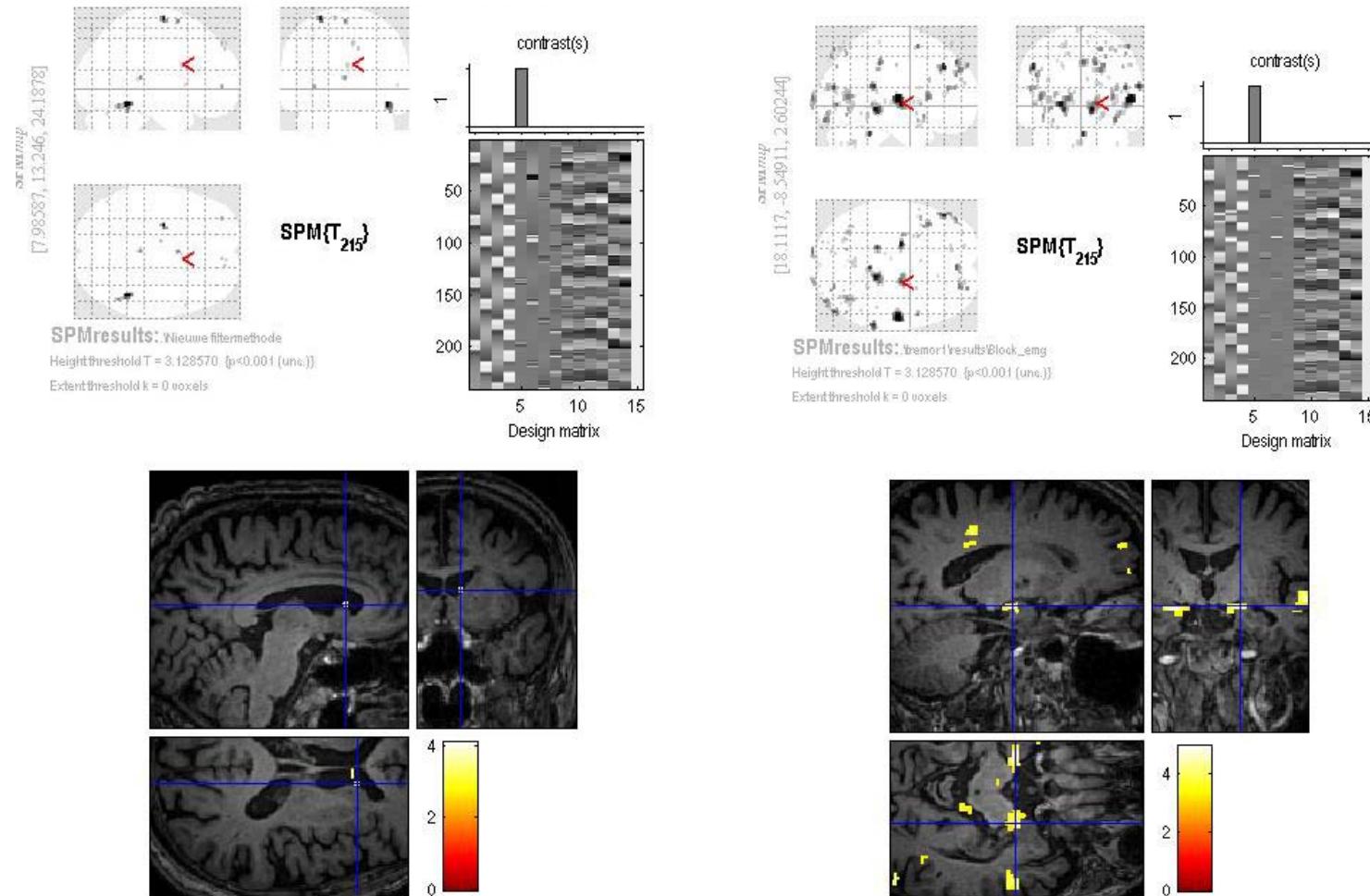


Fig B.6 *links Model: Blok, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode, bewegingsparameters rechts Model: Blok_{emg}, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode en georthogonaliseerd aan de hand van blok_{emg}, bewegingsparameters.* Bij de model gebaseerd op het blokdesign zijn geen activaties zichtbaar. Bij het model met blok_{emg} is beiderzijds activiteit zichtbaar, dichtbij één van de interessegebieden, namelijk de thalamus. In andere gebieden zijn ook meer activaties zichtbaar. Aan de kleurschaal is te zien dat dit model iets meer van de variaties in het BOLD-signalen kan verklaren.

PATIENT 3 BLOK VS BLOKEMG

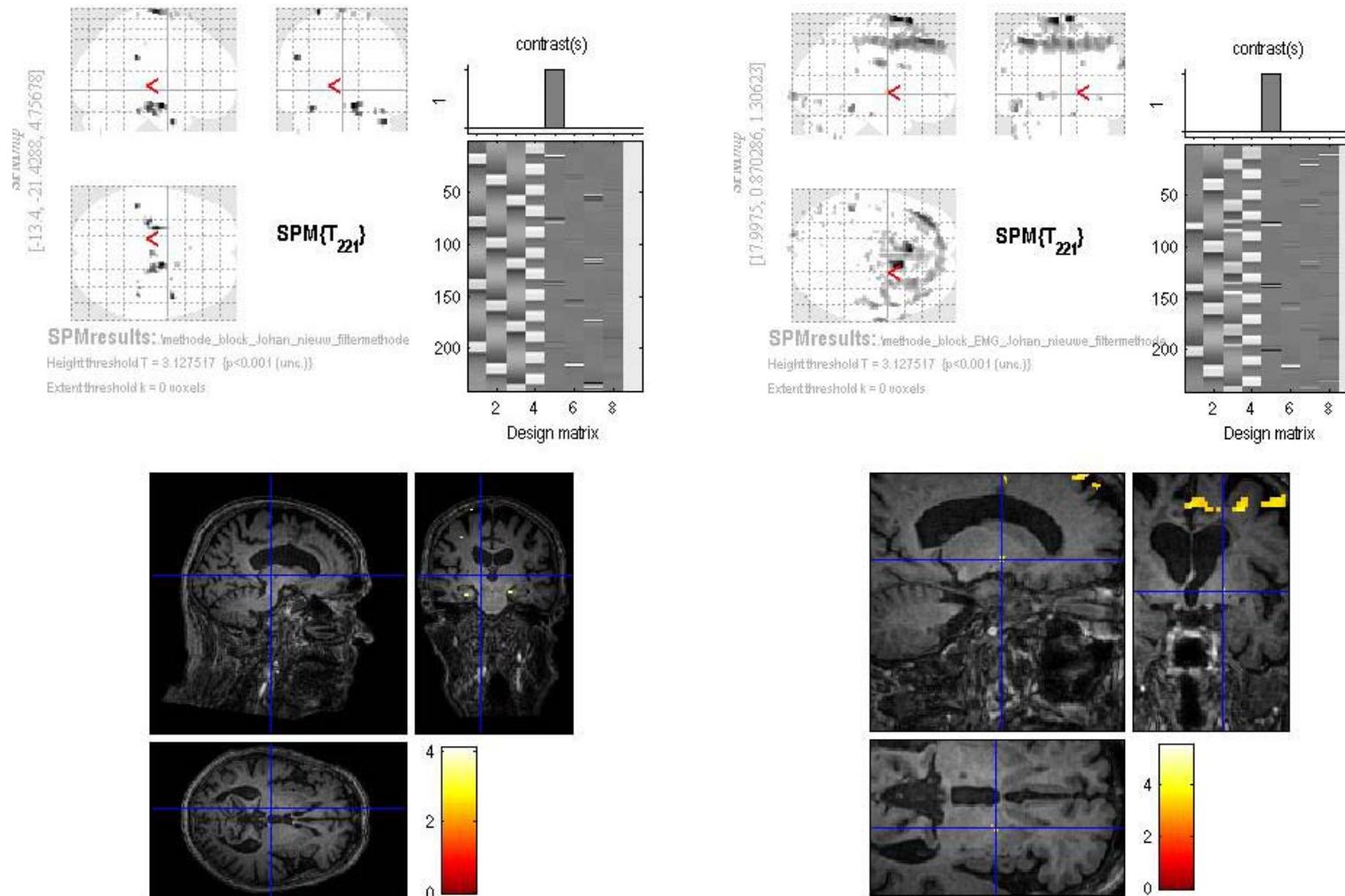


Fig B.7 *links Model: Blok, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode, bewegingsparameters rechts Model: Blok_{EMG}, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode en georthogonaliseerd aan de hand van blok_{EMG}, bewegingsparameters.* De methode met het blokdesign laat een kleine activatie zien in de thalamus links. De methode met blok_{EMG} laat deze activatie zien, maar ook een activatie in de thalamus rechts. In andere gebieden zijn bij de nieuwe methode ook meer activaties. Aan de kleurschaal is te zien dat dit model iets meer van de variaties in het BOLD-signaal kan verklaren.

PATIENT 4 BLOK VS BLOKEMG

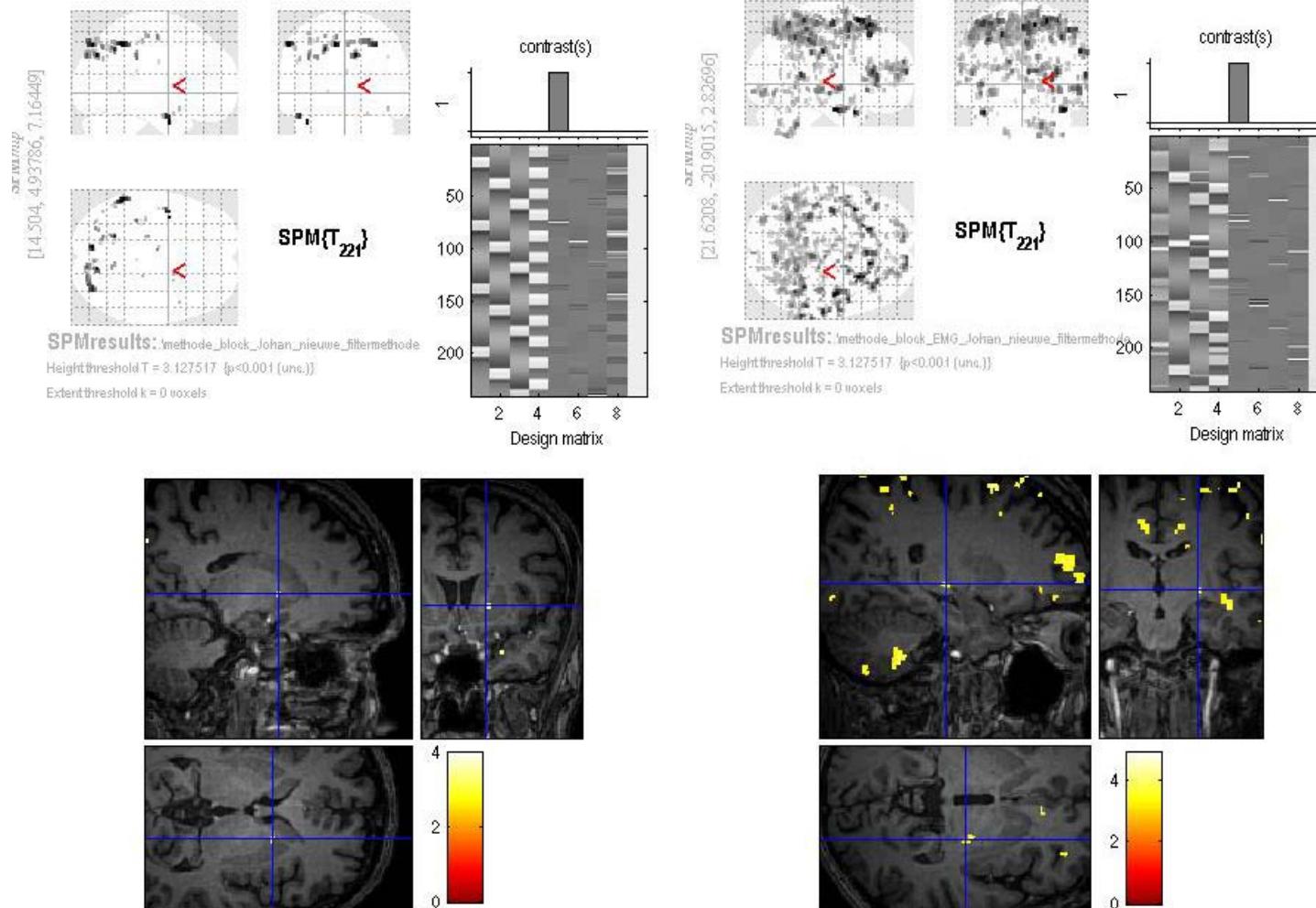


Fig B.8 *links Model: Blok, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode, bewegingsparameters rechts Model: Blok_{emg}, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode en georthogonaliseerd aan de hand van blok_{emg}, bewegingsparameters.* De methode met het blokdesign laat een activatie in het putamen rechts zien. De methode met blok_{emg} laat deze activatie niet zien, maar wel een andere activatie in de basale ganglia, namelijk tussen de thalamus en de globus pallidus in. Verder is opvallend dat de methode met het blokdesign veel meer activaties laat zien. Aan de kleurschaal is te zien dat dit model iets meer van de variaties in het BOLD-signal kan verklaren.

PATIENT 1 BLOKEMG MET RUST VS BLOKEMG ZONDER RUST

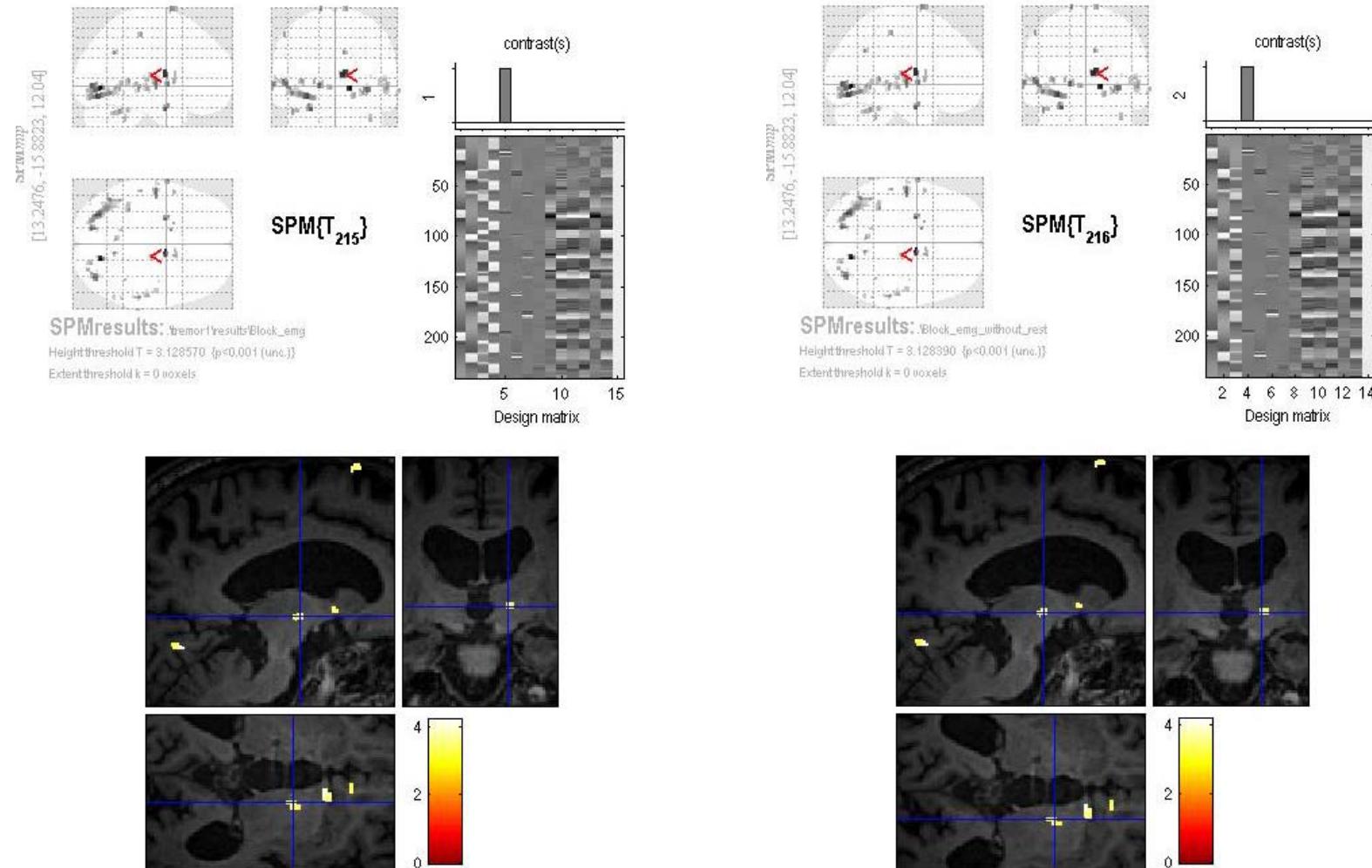


Fig B.9 *links Model: Blok_{emg}, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode en georthogonaliseerd aan de hand van blok_{emg}, bewegingsparameters rechts Model: Blok_{emg} zonder rust, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode en georthogonaliseerd aan de hand van blok_{emg}, bewegingsparameters.* Er is geen verschil tussen beide afbeeldingen.

PATIENT 3 BLOKEMG MET RUST VS BLOKEMG ZONDER RUST

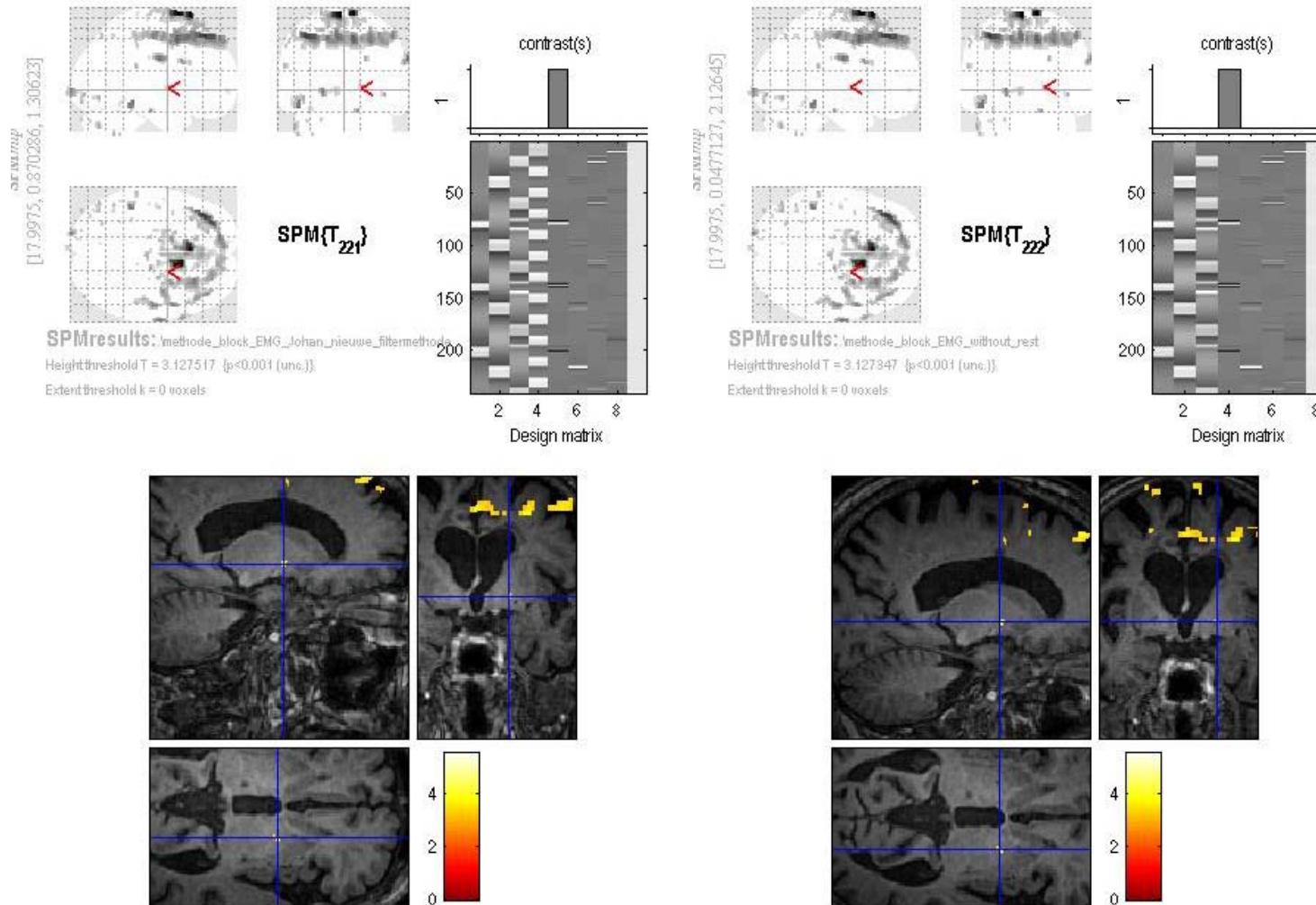


Fig B.10 *links Model: Blok_{emg}, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode en georthogonaliseerd aan de hand van blok_{emg}, bewegingsparameters rechts Model: Blok_{emg} zonder rust, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode en georthogonaliseerd aan de hand van blok_{emg}, bewegingsparameters.*
Verschillen konden niet gevonden worden.

PATIENT 4 BLOKEMG MET RUST VS BLOKEMG ZONDER RUST

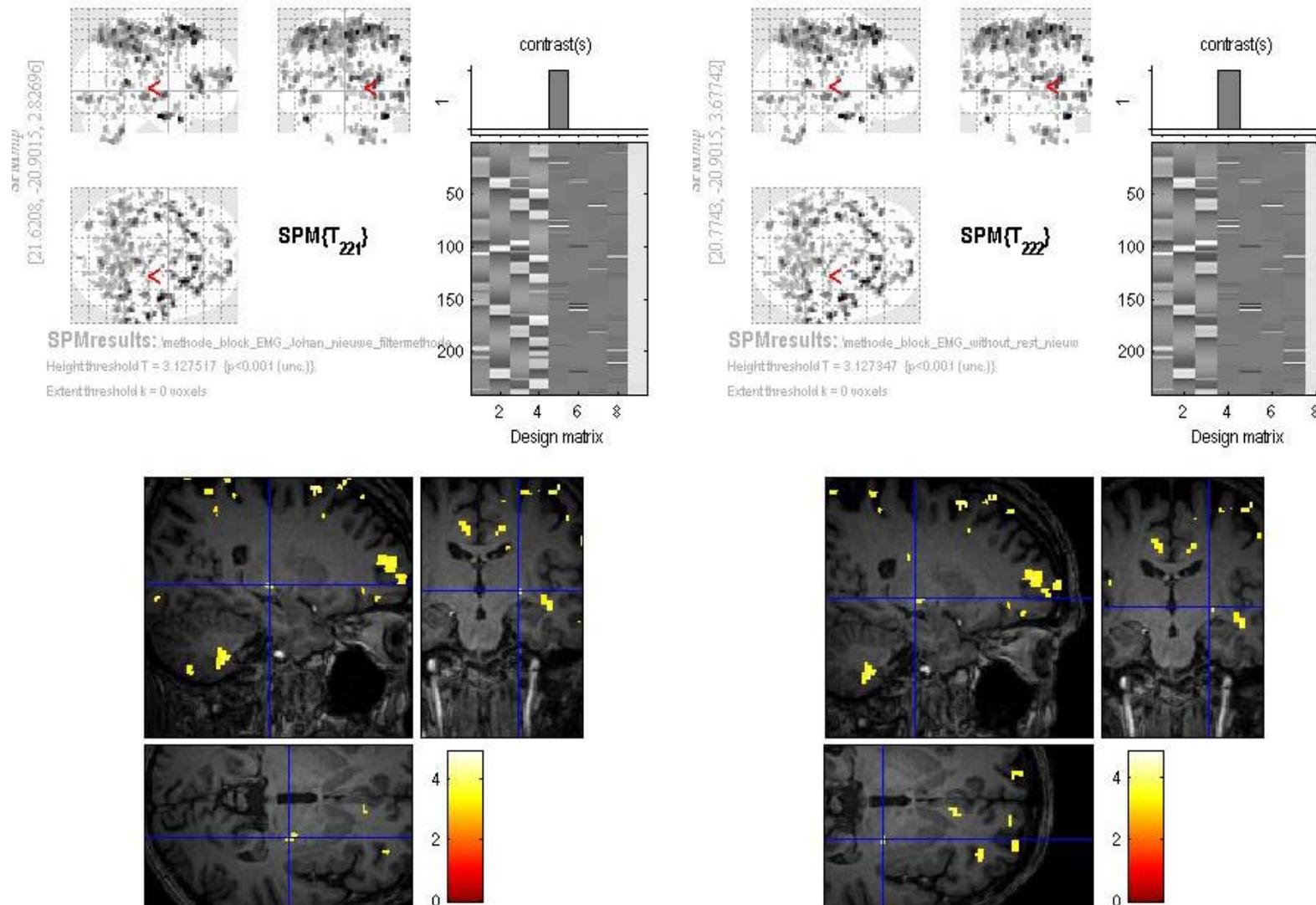


Fig B.11 /links Model: Blok_{emg}, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode en georthogonaliseerd aan de hand van blok_{emg}, bewegingsparameters rechts Model: Blok_{emg} zonder rust, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode en georthogonaliseerd aan de hand van blok_{emg}, bewegingsparameters. In de thalamus en basala ganglia zijn geen verschillen zichtbaar. Wel zijn elders verschillen zichtbaar.

PATIENT 2 OUDE METHODE VS NIEUWE METHODE MET GECONVOLUEERD EMG

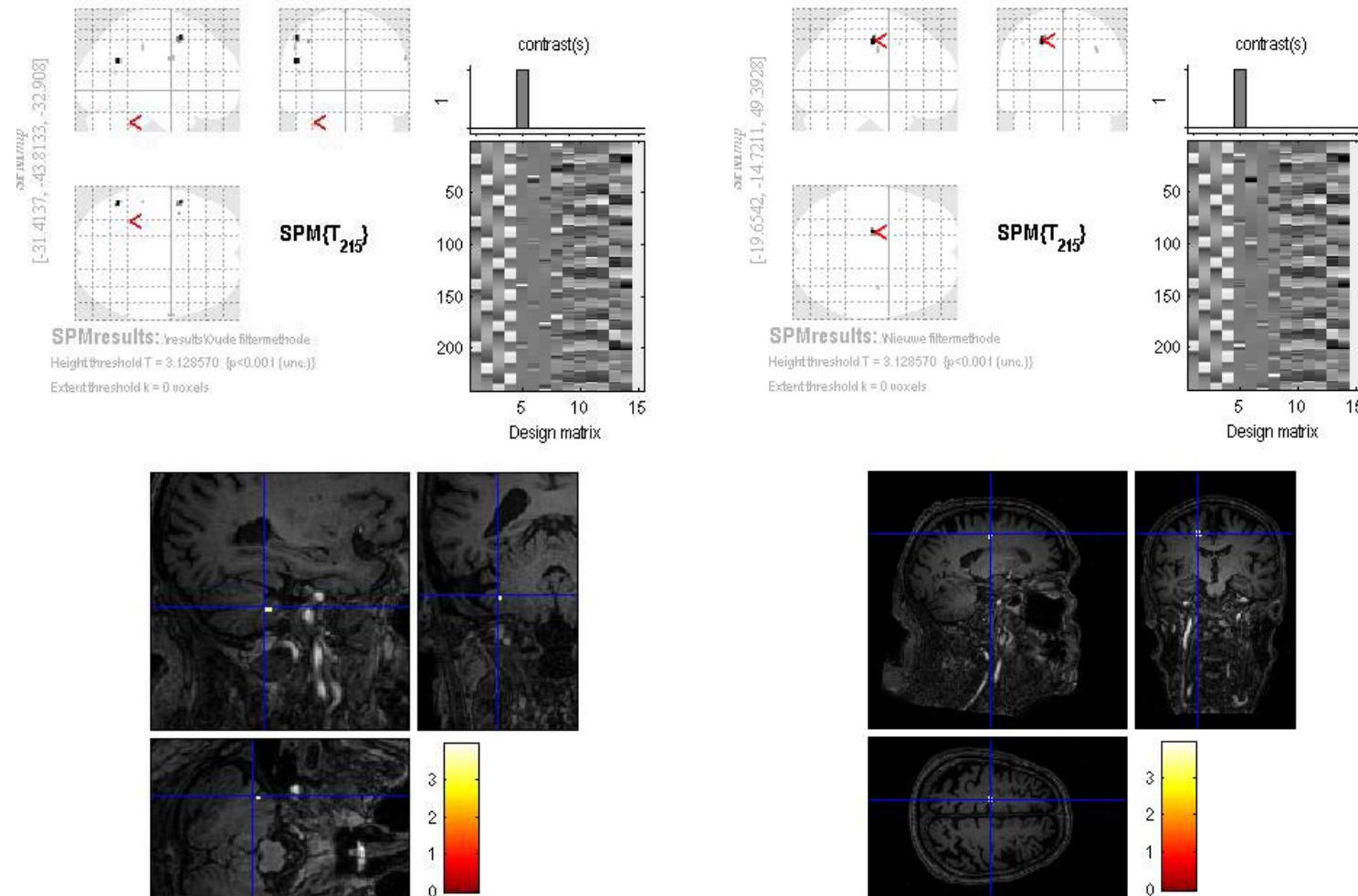


Fig B.12 *links Model: Blok, opgedeeld r-EMG volgens de oude filtermethode en geconvoluteerd met de HR-functie, bewegingsparameters rechts Model: Blok, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode en geconvoluteerd met HR-functie, bewegingsparameters.* Er is geen overeenkomst in de fMRI-analyse. De globale maxima verschillen. Bij geen van beide methodes wordt activiteit in de thalamus of basale ganglia waargenomen. Wel wordt bij de oude filtermethode activiteit in het cerebellem gezien.

PATIENT 1 OUDE METHODE VS NIEUWE METHODE MET GECONVOLUEERD EMG

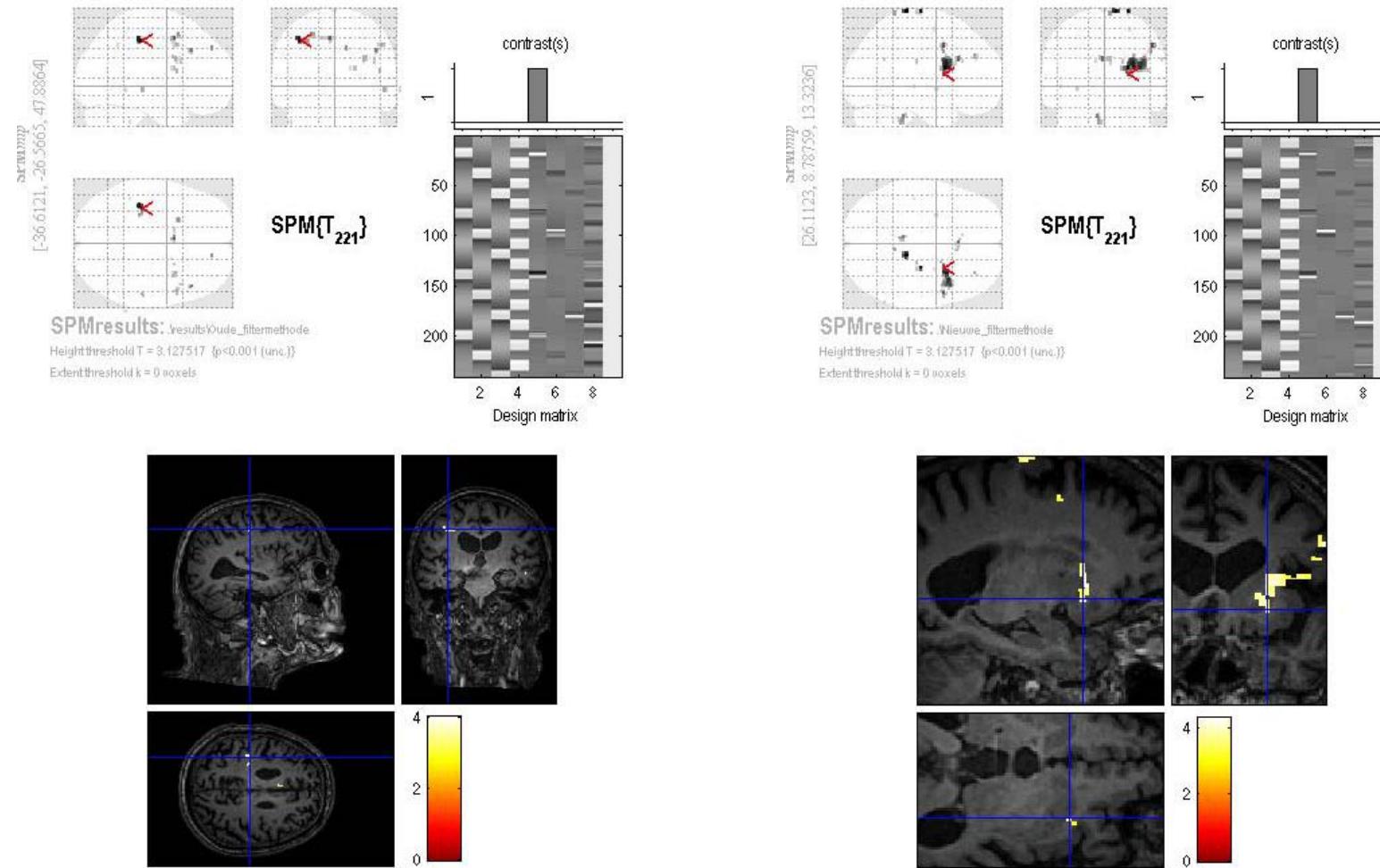


Fig B.13 *links Model: Blok, opgedeeld r-EMG volgens de oude filtermethode en geconvoluteerd met de HR-functie, bewegingsparameters rechts Model: Blok, opgedeeld r-EMG volgens de nieuwe filtermethode en geconvoluteerd met HR-functie, bewegingsparameters.* Er is geen overeenkomst in de fMRI-analyse. De globale maxima verschillen. Bij geen van beide methodes wordt activiteit in de thalamus of basale ganglia waargenomen. Bij de nieuwe methode wordt een grote activiteit waargenomen op de grens van het putamen en de cortex waargenomen.