

Magnetisk resonans-skanning til prækirurgisk kortlægning af sprogfunktion

Bach.psych. Sine Munk,
cand.psych. Hysse Birgitte Forchhammer,
overlæge Jannick Brennum, cand.scient. Adam Espe Hansen &
professor Henrik B.W. Larsson

Glostrup Hospital, Neurocenter

Ved anvendelse af funktionel magnetisk resonans-skanning (fMRI) kan korrelationer mellem hjerne- og adfærdsprocesser undersøges noninvasivt med en spatiel opløsning i en størrelsesorden af millimeter og en temporal opløsning i en størrelsesorden af sekunder. Metoden er baseret på, at øget lokal neural aktivitet i et område efterfølges af en stigning i blodgennemstrømning (CBF), som medfører et fald i mængden af deoxyhæmoglobin. Deoxyhæmoglobin er paramagnetisk, og et fald i denne medfører en tilsvarende lokal stigning i MR-signalet på T2 eller T2*-vægtet billedoptagelse. Man bruger også betegnelsen *blood oxygenation level dependent* (BOLD) MR-billedoptagelse. Metoden er blevet modtaget med store forventninger af samtlige faggrupper med interesse for psykesoma-problematikken og benyttes i dag i både klinisk og forskningsmæssig sammenhæng.

Et af de områder, hvor fMRI klinisk er ved at vinde indpas, er i prækirurgisk planlægning af vågen tumorresektion med kortlægning af sensorimotoriske og sproglige funktioner. Formålet hermed er klarlægning af den anatomiske relation mellem kortikale områder, der er involveret i f.eks. sproggenerering/perception, og patologiske regioner med den målsætning at opnå maksimal resektion af tumorvæv kombineret med minimal forstyrrelse af de pågældende funktioner. I dag er guldstandard på dette område intraoperativ elektrokortikal stimulation. En sådan stimulation interfererer med den igangværende neurale aktivitet i det pågældende område, og ved hjælp af denne teknik kan man finde områder, der er kritiske/nødvendige f.eks. for sprogfunktionen. Vågen tumorresektion med elektrokortikal kortlægning er en invasiv procedure, der indebærer risiko for peroperative epileptiske anfald og kræver betydelig Kooperation fra patienten under helt exceptionelle forhold. Det er derfor nærliggende at forsøge at kombinere eller måske helt erstatte denne metode med den for patienten langt mindre belastende fMRI-baserede prækirurgiske kortlægning af de pågældende funktioner.

Kortlægning af sprogfunktion ved brug af fMRI bliver dog beskrevet som problematisk i litteraturen. Der hersker ikke konsensus om den optimale fremgangsmåde, og der er til formålet benyttet et utal af forskellige sprogopgaver med et

lige så varieret billede af resultater. Betydelige forskelle i registrerede aktiveringer rapporteres både inter- og intrasubjektivt (på tværs af sessioner) [1]. Identifikation af patientens sprogdominante hemisfære ved brug af fMRI vurderes i litteraturen at korrelere udmærket med resultater fra Wada-testen, typisk med en overensstemmelse på 91-95% [2]. I Wada-testen bedøves hemisfæerne selektivt, idet der unilateralt indsprøjtes amobarbital i arteria carotis interna, så stoffet føres med blodstrømmen til den ipsilaterale hemisfære. Ud fra patientens evne til at udføre diverse sprogopgaver under bedøvelse af henholdsvis venstre og højre hjernehalvdel kan den sprogdominante hemisfære findes. Præcis lokalisering af sprogområder i den enkelte hemisfære er dog et spørgsmål af stor kirurgisk interesse. Resultater fra fMRI og elektrokortikal stimulation stemmer generelt, men ikke komplet, overens på

Faktaboks

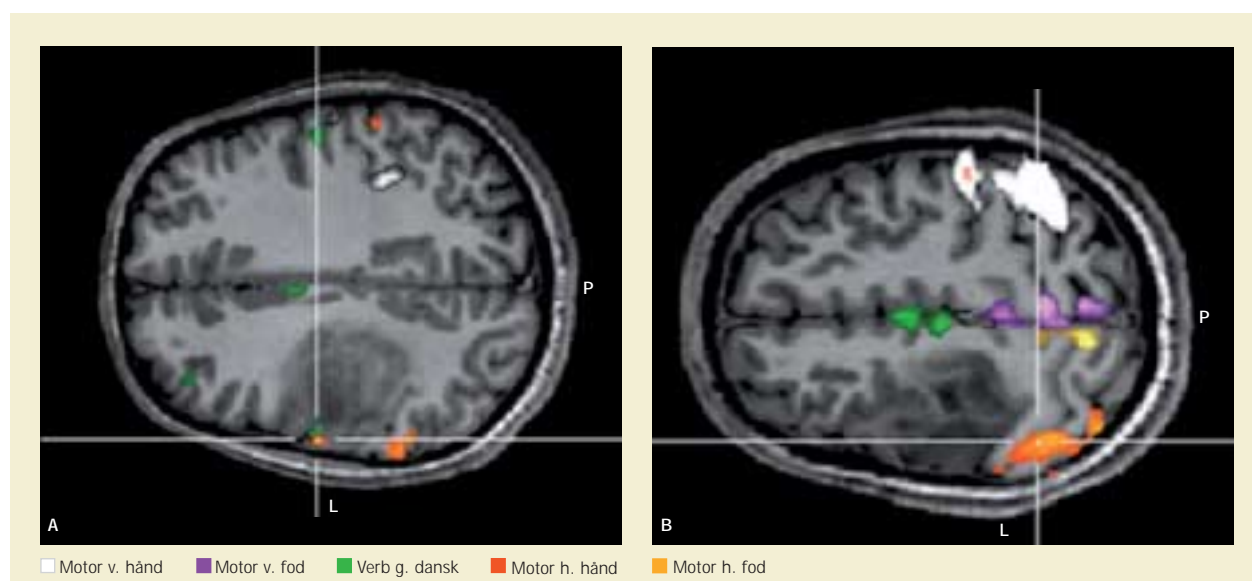
Den mest anvendte teknik til kortlægning af sproglig funktion i forbindelse med vågen cerebral tumorresektion er p.t. intraoperativ elektrokortikal stimulation. Med denne teknik kan man finde områder, der er kritiske/nødvendige for en given funktion

Pga. metodens invasivitet, risiko for peroperative epileptiske anfald og krav om betydelig Kooperation fra patienten under ganske exceptionelle forhold ønskes den elektrokortikale stimulation med tiden erstattet af en noninvasiv teknik som funktionel magnetisk resonans-skanning (fMRI)

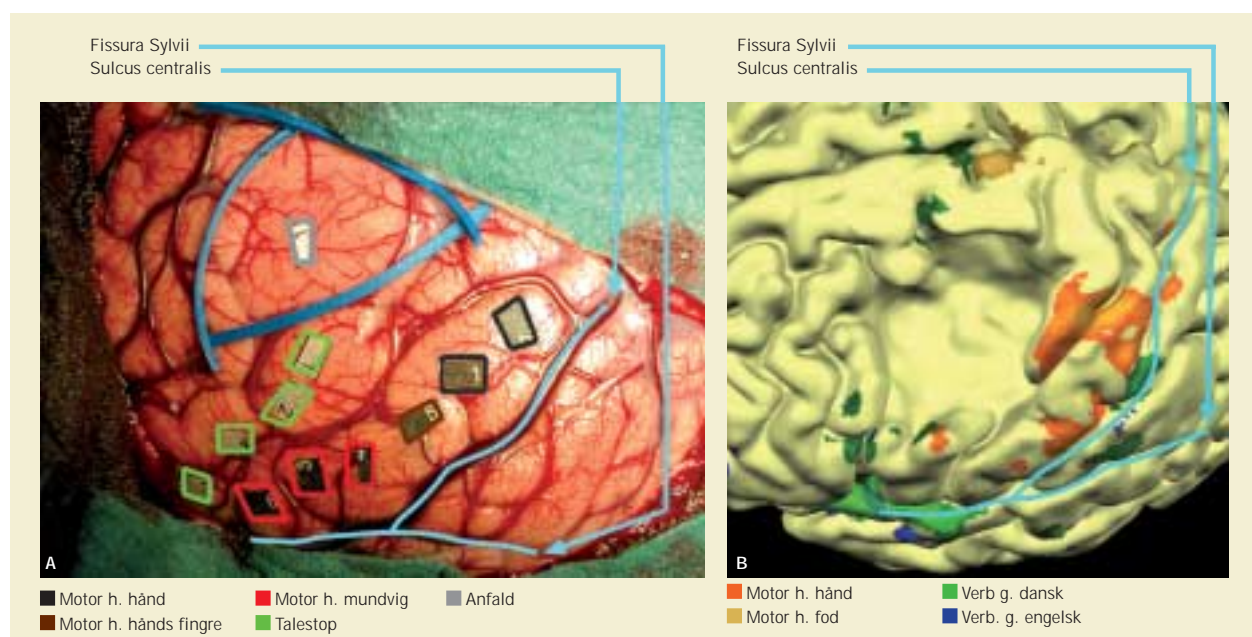
Med fMRI undersøges man korrelationer mellem hjerne- og adfærdsprocesser. Ved brug af *blood oxygenation level dependent* fMRI kan hæmodynamiske indikatorer på neural aktivitet under udførelse af sprogopgaver måles noninvasivt. Således kan områder, der indgår i sprogfunktion, lokaliseres

Tekniske og konceptuelle problemstillinger gør prækirurgisk kortlægning af sprogområder med fMRI usikker

Hvis fMRI skal erstatte den elektrokortikale stimulation, skal man med metoden sikkert kunne lokalisere områder, der er kritiske for sprogfunktion. Dette kræver, at der foretages sammenligning af resultater fra de to metoder. Der er endnu ikke foretaget en sådan validering af fMRI, hvorfor metoden på nuværende tidspunkt udelukkende bør anvendes som supplement til elektrokortikal stimulation



Figur 1. Aksiale T1-vægtede magnetisk resonans-skanning (MR)-billeder overlæjet *blood oxygenation level dependent* funktionel MR-aktivitet ($p < 5 \times 10^{-8}$, ukorrigeret) resulterende fra fem forskellige sproglige/motoriske opgaver, med samme farver som er brugt i teksten nederst. Tumoren er i venstre hemisfære. Både sproglig og motorisk aktivitet findes tæt ved tumoren.



Figur 2. A. Resultat af elektrokortikal kortlægning. Blå bånd angiver tumorcircumferencen. B. Overfladegengivelse af grå substans baseret på den magnetiske resonans (MR)-skanning. Samme patient som i Figur 1. Aktiviteten, som også er vist i Figur 1, er overlæjet overfladen. Hullet i overfladen svarer til tumor og ødem, der har ændret signal i MR-billederne.

dette niveau, idet de to metoder giver forskellig information. Diskrepansen består i, at den peroperative kortlægning afslører områder, der er kritiske for sprogfunktion, mens fMRI afslører områder, der indgår i, men ikke nødvendigvis er kritiske for denne funktion [3, 4]. fMRI afslører derfor typisk flere områder, end den elektrokortikale stimulation gør. Den ideelle målsætning er, at fMRI sikkert kan afsløre samtlige områder, der er kritiske for sprogfunktionen. Den praktiske

udførelse kan illustreres med eksempler fra Glostrup Hospital, hvor der som et af de første steder i Danmark p.t. gøres nogle indledende kliniske erfaringer på området.

Eksempel på praktisk udførelse

Når sprogområder i hjernen skal kortlægges med fMRI, udfører patienten en såkaldt *verb generation*-opgave i skanneren. Den skanner, der anvendes på Glostrup Hospital, er en 3

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

TESLA Philips Achieva. Den eksperimentelle opgave består i, at patienten præsenteres visuelt for en række navneord (f.eks. bold), hvortil vedkommende skal generere et semantisk relateret udsagnsord (f.eks. spille). Patienten kan også udføre en forståelsesopgave, hvor korte, simple ja/nej-spørgsmål (f.eks. er ilt et metal?) skal besvares ved tryk på et tastatur. Undersøgelsesstarten består i begge tilfælde i, at patienten slapper af, fokuserer på visuelt matchede symboler på skærmen og så vidt muligt stopper den sproglige bearbejdning. Der benyttes et blokdesign med fem *baseline*-perioder alternerende med fem sprogbearbejdningsperioder af en samlet varighed på fem minutter pr. paradigme. Ændringer i MR-signalet mellem opgave og *baseline* visualiseres i realtid på MR-skanneren.

fMRI-billederne efterbehandles statistisk og billedmæssigt med softwarepakken Brain Voyager. Et eksempel på resultatet af skanning af en patient, der har gennemført *verb generation* og flere motoriske opgaver, fremgår af **Figur 1**. Inden operationen debatteres resultatet ved en tværfaglig konference med en neurokirurg, en neuropsykolog og en MR-læge/fysiker. Validering af et fMRI-paradigme til prækirurgisk kortlægning af sprogfunktion forudsætter, at kritiske regioner – afsløret med stimulation under operationen – gennemgående kan lokaliseres med fMRI inden operationen. Kombinationen af præoperativ fMRI og peroperativ sprogkortlægning er en unik mulighed for at undersøge dette forhold. **Figur 2** illustrerer en sammenligning af data fra de to metoder. Der er publiceret et begrænset antal undersøgelser, hvori man foretager en sådan sammenligning [5, 6]. I den kliniske anvendelse af fMRI til prækirurgisk planlægning er det vores foreløbige konklusion, at teknikken kan supplere den elektrokortikale stimulation og neuropsykologiske peroperative testning ved præoperativt at lokalisere den sprogdominante hemisfære og forbedre neurokirurgen på evt. kritisk nærhed mellem tumoren og funktionelle områder. Nogle forfattere påpeger endvidere, at resultatet af funktionel billeddannelse kan guide placeringen af elektroder under stimulationen og dermed nedsætte operationstiden [7]. Dette er der dog ikke enighed om blandt neurokirurger.

fMRI kan derfor supplere, men på nuværende tidspunkt ikke erstatte den elektrokortikale stimulation – en konklusion, der er gennemgående i litteraturen.

Muligheder og begrænsninger

Forskningsmæssigt har man med fMRI udvidet og nuanceret psykologiske teorier om sprog, idet der er fundet et betydeligt antal funktionelt relevante strukturer, som ikke tidligere indgik i psykologisk sprogteori. Som eksempel kan nævnes cerebellums sandsynlige rolle i såkaldt subvokal artikulering [8], hvilket indebærer, at vi ved læsning danner en lydlig repræsentation af materialet, selv om vi ikke læser højt. Endvidere har fMRI-resultater sået tvivl om traditionelle sprogområders funktionelle homogenitet, idet både Brocas og Wernickes områder, som man oprindeligt troede var dedikeret til hen-

holdsvis sprogproduktion og -forståelse, registreres aktiveret på tværs af opgaver, der vægter de to bearbejdningsaspekter forskelligt. Det ser f.eks. ud til, at de to tidligere omtalte sprogopgaver ikke signifikant adskiller sig fra hinanden, når det gælder lokalisation af sprogområder. Et metodisk forbehold begrænser dog ekstrapolationen fra denne observation, da det er umuligt at konstruere en sprogopgave, der udelukkende måler enten produktion eller forståelse. fMRI-metoden har derfor begrænset mulighed for funktionel differentiering af specifikke anatomiske strukturer.

Endvidere er der nogle tekniske problemer ved anvendelse af fMRI. BOLD-signalændringen er en surrogatmarkør for neural aktivitet, og signalændringerne er relateret til specielt venole- og kapillærgebetet, mens CBF reguleres *upstream* på arterioleniveau. Derfor er BOLD-signalet et upræcist topografisk mål for neural aktivitet, idet det er fysiologiske ændringer i blodkar i en afstand op til 1 cm fra det neuralt aktiverede område, der detekteres. Desuden medfører tilstedeværelsen af hulrum i kraniet og patientens evt. bevægelser risiko for artefakter – dvs. registrerede aktiveringer, der ikke reelt eksisterer. Ved fMRI opnås alene identifikation af kortikale sprogområder, mens essentielle baner, der forbinder sprogområder, ikke identificeres. Ved resektion af tumoren under kontinuerlig testning af den vågne patient er det muligt at afsløre kompromittering af disse baner og afbryde resektionen. Endelig er der tale om et valg af korrektionsmetoder og tærskelværdier i databehandlingen. Sådanne valg kan have betydning for konklusioner om f.eks. sprogfunktionens lateraliseringsgrad i hjernen.

Kognitionspsykologisk udgør konstruktionen af det eksperimentelle paradigme, såvel opgave som *baseline*, en helt central problemstilling. Konstruktionen indbefatter en klar definition af, hvilke komponenter/subfunktioner sprog består af og en definition af komponenternes indbyrdes afgrænsning. Brug af de mest anvendte statistiske metoder forudsætter endvidere en lineær sammenhæng mellem komponenterne, der ydermere antages ikke at interagere i væsentlig grad. Som ovenfor omtalt har man bl.a. i fMRI-studier været med til at problematisere den traditionelle skelnen mellem taleproduktion og -forståelse – en skelnen, der har domineret psykologisk sprogforståelse siden 1800-tallet [9, 10]. Dette rejser spørgsmålet om, hvorvidt højere mentale funktioner som menneskelig sprogfunktion uden videre kan operationaliseres, og om hele forestillingen om inddeling af sprog i lineært relaterede subfunktioner ikke blot er teoretisk kompliceret, men også konceptuel umulig? Der synes i al ikke at være tvivl om, at man med denne type operationaliseringer arbejder med en yderst forenklet udgave af virkeligheden.

Konklusion

Ud fra litteraturstudier konkluderes det, at fMRI på nuværende tidspunkt kan supplere, men ikke erstatte den elektrokortikale stimulation og funktionstestning under tumorresek-

tion. Dette er konsistent med foreløbige kliniske erfaringer fra Glostrup Hospital. Metoden bidrager med relevant information om lokalisering af sprogområder i hjernen, men der er ikke konsensus om den optimale procedure, og anvendte sprogopgaver er endnu ikke valideret til formålet. Med udgangspunkt i sprogeksemplet må det dog sammenfattes, at neuropsykologiske funktioner er ekstremt komplekse og vanskelige at operationalisere. Når dette tænkes sammen med de tekniske vanskeligheder, der er forbundet med brugen af fMRI, skal vi være åbne, men også overordentligt forsigtige/kritiske over for brug af metoden både klinisk og forskningsmæssigt – ikke mindst når det gælder projekter, hvor man beskæftiger sig med så komplekse genstandsområder som sprog, tænkning, handling, følelser, personlighed mv.

Korrespondance: *Hysse Birgitte Forchhammer*, Neurologisk ambulatorium N01, Glostrup Hospital, DK-2600 Glostrup. E-mail: hybf@glo.regionh.dk

Antaget: 20. januar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Rutten GJM, Ramsey NF, van Rijen PC et al. Reproducibility of fMRI-determined language lateralization in individual subjects. *Brain Lang* 2002;80:421-37.
2. Baciú MV, Watson JM, Maccotta L et al. Evaluating functional MRI procedures for assessing hemispheric language dominance in neurosurgical patients. *Neuroradiology* 2005;47:835-44.
3. Rutten GJM, Ramsey NF, van Rijen PC et al. Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. *Ann Neurol* 2002;51:350-60.
4. Ashtari M, Perrine K, Elbaz R et al. Mapping functional anatomy of sentence comprehension and application to presurgical evaluation of patients with brain tumor. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1461-8.
5. Hirsch J, Ruge MI, Kim KHS et al. An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions. *Neurosurgery* 2000;47:711-21.
6. Roux F-E, Boulanouar K, Lotterie J-A et al. Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 2003;52:1335-45.
7. Bookheimer SY, Zeffiro TA, Blaxton T et al. A direct comparison of PET activation and electrocortical stimulation mapping for language localization. *Neurology* 1997;48:1056-65.
8. Gitelman DR, Nobre AC, Sonty S et al. Language network specializations: an analysis with parallel task designs and functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2005;26:975-85.
9. Whatmough C, Chertkow H. Neuroanatomical aspects of naming. I: Hillis A, red. *The Handbook of Adult Reading Disorders*. New York: Psychology Press, 2002:143-62.
10. Uttal WR. *The New Phrenology*. Cambridge, Mass.: MIT Press, 2001.

Læring og vejledning i klinikophold

»Du kan lige lytte. Der er lidt arytmia perpetua«

Adjunkt Gitte Wichmann-Hansen, adjunkt Anne Mette Mørcke & professor Berit Eika

Aarhus Universitet, Enhed for Medicinsk Uddannelse

Resume

Introduktion: Der er sket væsentlige forandringer i lægefaget og i praksis på sygehusene i de seneste årtier. I samme periode har klinikophold for danske lægestuderende imidlertid ikke ændret sig væsentligt. Dette studies formål var derfor at afdække nuværende lærings- og vejledningsformer i klinikken og diskutere, om tiden er kommet til at forny klinikopholdene.

Materiale og metoder: Vi foretog et kvalitativt feltstudie baseret på 38 observationsdage (≈ 135 timer) med seks studerende på ottende semester fordelt på to medicinske og tre kirurgiske afdelinger på to universitetssygehuse i Århus Amt i 2003. De studerende blev desuden interviewet før og efter klinikopholdet. Data blev kodet i Ethnograph og analyseret kvalitativt.

Resultater: De studerende deltog typisk i seks læringsaktiviteter: konferencer, stuegang, ambulatorier, vagter, journaloptagelser og operationer. Fælles for de tre første aktiviteter var, at de stude-

rende primært deltog ved at iagttage og lytte. I de tre sidste aktiviteter lærte de i højere grad ved aktiv deltagelse. Lægerne vejledte primært indirekte ved at arbejde og dermed fungere som rollemodeller. Når de direkte gav vejledning, var formen præget af envejsformidling og informationsoverførsel.

Konklusion: Klinikophold rummer væsentlige læringsmuligheder for studerende, som eksponeres for mange patienter og reelle kliniske problemstillinger. Men fordelene ved praksislæring udfoldes ikke, og der anvendes ofte skolastiske vejledningsformer, som ikke harmonerer med arbejdspladsens læringsvilkår. Der er derfor særligt behov for at nytænke de studerendes rolle og de anvendte vejledningsmetoder.

I de seneste årtier har lægefaget udviklet sig betydeligt, ligesom praksis på sygehusene har forandret sig. Megen behandling foregår ambulantly, og sygehuset er i dag en travl arbejdsplads, hvor uddannelse er i skarp konkurrence med patientbehandling. Imidlertid har grundprincippet i lægeuddannelsens praktik på sygehusene ikke ændret sig væsentligt [1].