

3 De gereedschapskist van de cognitieve neurowetenschap

Peter Hagoort, Nick F. Ramsey en Ole Jensen

- 3.1 Inleiding
 - 3.2 Elektrische signalen
 - 3.2.1 De neurale basis van het elektrische signaal
 - 3.3 Magnetische signalen
 - 3.3.1 Topografische kaarten van elektrische en magnetische activiteit
 - 3.3.2 Bronbepalingen van elektrische en magnetische activiteit
 - 3.3.3 Oscillerende hersenactiviteit
 - 3.4 De voordelen van elektromagnetische signalen voor cognitie-onderzoek
 - 3.5 Hemodynamische signalen: PET
 - 3.6 fMRI als gereedschap voor onderzoek naar hersenfuncties
 - 3.6.1 Het BOLD-signaal
 - 3.6.2 Individuele benadering en middeling over personen
 - 3.6.3 Vergelijken van groepen
 - 3.6.4 Mogelijkheden en beperkingen van fMRI
 - 3.7 Literatuur
- Toetsvragen

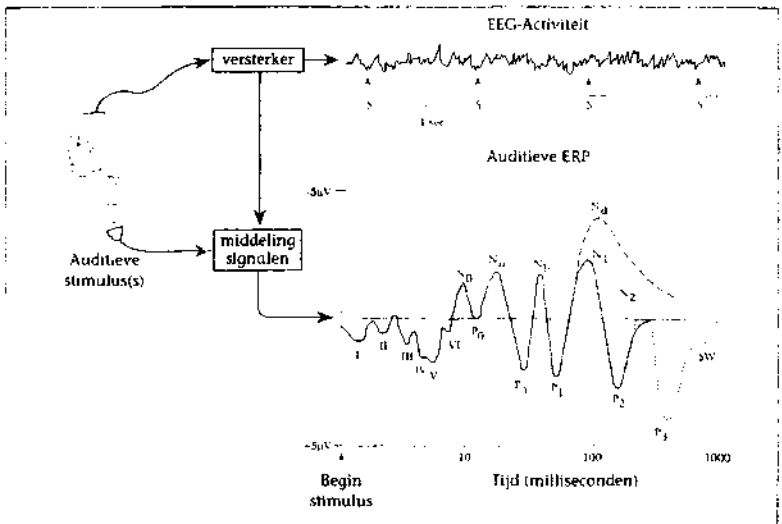
3.1 Inleiding

De gereedschapskist van de cognitieve neurowetenschap is de laatste twee decennia flink uitgebreid en zal dankzij technische ontwikkelingen de komende jaren nog verder gevuld worden. Hadden wij tot voor kort niet veel meer dan het blote oog om naar het actieve brein te kijken, tegenwoordig staat een hele reeks aan kijkinstrumenten tot onze beschikking. In dit hoofdstuk zullen wij de belangrijkste hersenscanningstechnieken de revue laten passeren. Deze zijn het meten van van zogeheten *event-related* hersenpotentialen (ERP's), gebaseerd op de elektrische activiteit van de hersenen (elektro-encefalogram: EEG), het meten van *event-related* magneetvelden (ERF's) op basis van het magnetische signaal van de hersenen (magneto-encefalogram: MEG) en het meten van lokale doorbloedingsveranderingen in de hersenen met behulp van positronemissietomografie (PET) en functionele magnetische resonantie-imaging (fMRI). Daarbij komen steeds drie vragen aan bod: (1) waarop is het signaal gebaseerd? (2) hoe meet je het? en (3) wat kan er wel uit worden afgeleid en wat niet?

3.2 Elektrische signalen

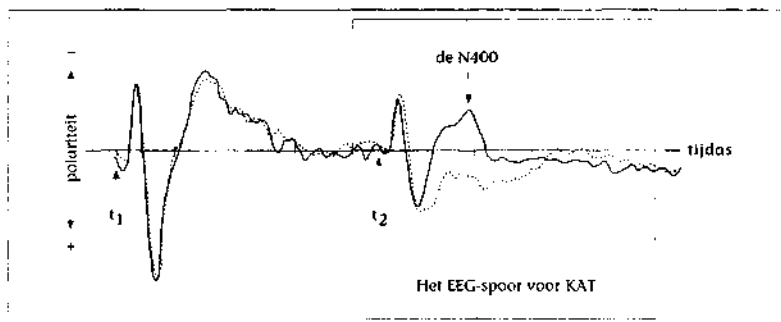
Figuur 3.1 geeft de essentie van ERP-registraties weer. Bij een deelnemer aan een onderzoek wordt een EEG geregistreerd terwijl men de proefpersoon op gezette tijden een bepaalde prikkel (stimulus) aanbiedt. Het EEG meet elektrische potentiaalveranderingen aan de schedel die veroorzaakt worden door de elektrische activiteit van de neuronen in het brein. Omdat de door één enkele prikkel opgeroepen potentiaalverandering, de *event-related potential* (ERP), doorgaans klein is (minder dan 10 microvolt), moet men de reacties op verschillende stimuli van hetzelfde type (bijvoorbeeld woorden uit dezelfde betekenisklasse, zoals 'meubelstuk' of 'huisdier') middelen om een goede signaal-ruisverhouding te krijgen. Alleen zo kunnen we een ERP onderscheiden van de elektrische achtergrondactiviteit (de ruis). Doorgaans moet men middelen over 25 tot 60 stimuli.

Als we dat gedaan hebben, zien we in het ERP-signaal een patroon van pieken en dalen zichtbaar worden. Deze laten zich op een aantal dimensies karakteriseren. Allereerst is dat de *polariteit*. De opgeroepen potentiaalverandering kan positief of negatief zijn, resulterend in ERP's met een positieve of negatieve piek. Meestal worden in de cognitieve ERP-literatuur negatieve pieken omhooggaand weergegeven, en positieve pieken als omlaaggaand.

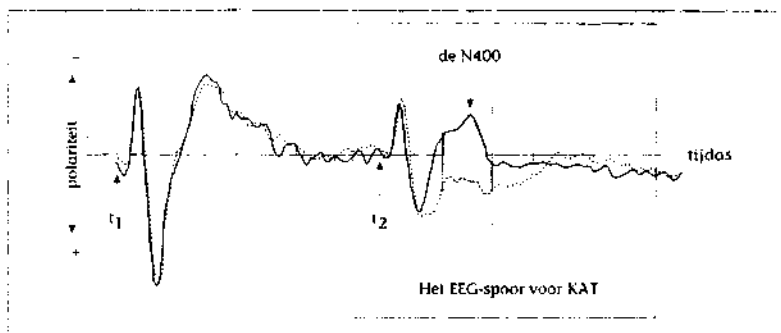


3.1 Geïdealiseerd golfpatroon van de reeks ERP-componenten die zichtbaar worden wanneer het EEG gemiddeld wordt in relatie tot de herhaalde aanbiedingen van een korte auditiële stimulus. Op de logaritmische tijdas zijn achtereenvolgens zichtbaar de vroege hersenstam-potentialen (golven I-VI), de zogenoemde middenlatentiecomponenten (No, Po, Na, Pa, Nb), de exogene componenten (P1, N1, P2), en de endogene, cognitieve erp-componenten (Nd, N2, P3). De componenten met een negatieve polariteit zijn omhoog geplot, de componenten met een positieve polariteit hebben een naar beneden gerichte piek.

Behalve aan zijn polariteit kan men een bepaalde ERP-component herkennen aan zijn *latentie*. Dat is het moment waarop de component voorkomt. In figuur 3.1 is de latentie op een logaritmische tijdsas weergegeven. Bijvoorbeeld de P300, hier als P3 aangeduid, is een positieve ERP-component met een maximale uitslag (amplitude) om en nabij 300 milliseconden na aanbieding van een prikkel. Vooral voor de latere componenten zoals de P300 moet de tijdsaanduiding echter niet al te letterlijk genomen worden. De latentie van deze component kan behoorlijk variëren als functie van onder andere de complexiteit van stimulus- en taakvari-



3.2 Het EEG-spoor voor verwante en niet-verwante woordparen. De onderbroken lijn geeft het EEG weer voor verwante woordparen (i.c. hond-kat), de doorgetrokken lijn dat voor niet-verwante woordparen (i.c. lamp-kat). Op tijdstip t_1 wordt ofwel 'hond' ofwel 'lamp' aangeboden. Op tijdstip t_2 wordt 'kat' aangeboden. Als een functie van de mate waarin 'kat' in betekenis verwant is met het voorafgaande woord, blijkt de grootte van de N400-uitslag (de amplitude) voor 'kat' te variëren. Voor niet-verwante woordparen is een grotere amplitude van de N400 zichtbaar dan voor verwante woordparen.



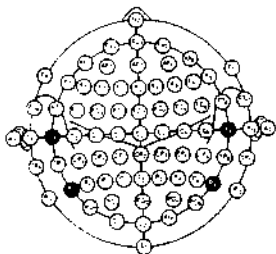
3.3 Statistische toetsing van het N400-effect vindt meestal plaats door voor een bepaald latentiebereik (in dit geval van 300 tot 500 ms na visuele aanbieding van het woord 'kat') per deelnemer en per conditie de gemiddelde waarden van de amplitudes te bepalen. Dit gebeurt ten opzichte van de basislijn (de doorgetrokken horizontale lijn). Vervolgens wordt berekend of de verschillen in deze waarden statistisch significant zijn.

abelen, de leeftijd van de proefpersoon en het gebruik van bepaalde psychoactieve stoffen, zoals koffie of tabak.

In het ERP-signaal wordt onderscheid gemaakt tussen *exogene* en *endogene* componenten. Exogene componenten worden grotendeels bepaald door fysieke eigenschappen van de prikkel, zoals zijn intensiteit. Endogene componenten daarentegen reflecteren de cognitieve effecten van de stimulatie. Dit geldt onder andere voor de N400, een negatieve ERP-component met een maximale uitslag om en nabij 400 ms. In figuur 3.2 zien we dat de amplitude kan variëren bij identieke stimulatie ('kar'), louter op basis van de betekenisverband met het voorafgaande woord. Hoe sterker deze relatie, hoe kleiner de N400 (zie ook paragraaf 3.3.2, figuur 3.14 en hoofdstuk 9).

De verschillen in amplitude die in het gemiddelde ERP-patroon zichtbaar zijn, worden altijd statistisch getoetst. In het geval van de N400 gebeurt dat door per conditie (bijvoorbeeld 'hond-kar' versus 'lamp-kar'), per proefpersoon en per elektrodepositie de gemiddelde amplitude te bepalen in een gespecificeerd latentiebereik. Dit latentiebereik strekt zich bijvoorbeeld uit van 300 tot 500 milliseconden (zie figuur 3.3). De statistische toetsing is op deze waarden gebaseerd. Op deze wijze kan men vaststellen of het verschil dat in de gemiddelde ERP-golfvorm zichtbaar is ook statistisch betrouwbaar (significant) is. Voor componenten met een zeer duidelijk identificeerbare piek, zoals de N1, neemt men ook wel de amplitude (de 'hoogte') van de piek in de verschillende experimentele condities als datapunt voor statistische analyse. Bij andere componenten (P300, N400) is de golfvorm meer uitgesmeerd en de piek vaak minder duidelijk. Deze componenten lenen zich daardoor minder voor een analyse op basis van piekwaarden.

ERP-registraties worden over meerdere elektroden gedaan, die veelal volgens een gestandaardiseerde positiebepaling zijn aangebracht. In figuur 3.4 zien we daarvan een voorbeeld, met bij elke elektrode de benaming die voorgeschreven is door de

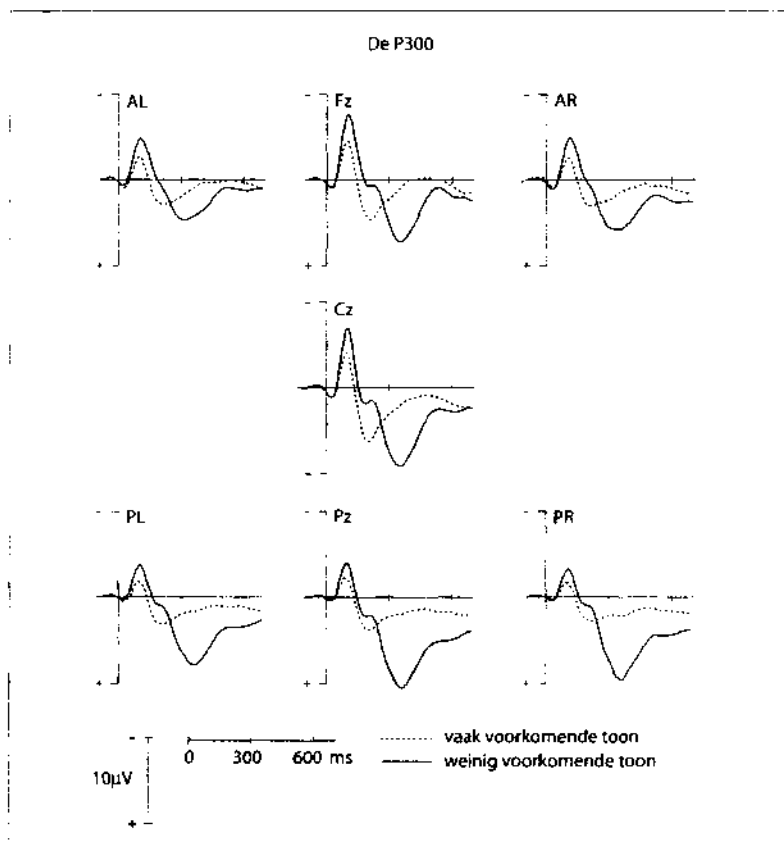


3.4 Weergave van de elektrodeposities over het hoofd volgens de standaard van de American EEG Society. Oneven nummers geven posities over de linker hersenhelft aan, even nummers posities over de rechter hersenhelft. De z-posities zijn die over de middellijn van het hoofd.

American EEG Society. Metingen over meerdere elektroden geven informatie over de *topografie* van een bepaalde ERP-component. Met topografie doelen we op het patroon in de verdeling van elektrische velden over het schedeloppervlak. Een bepaald ERP-effect kan bijvoorbeeld groter zijn achterop de schedel, een ander effect kan zich met name over de linkerhelft manifesteren, enzovoort.

Figuur 3.5 toont de P300, dat wil dus zeggen een positief gaande component die zijn maximale amplitude bereikt ongeveer 300 ms na aanbieding van de stimulus. In dit geval is die stimulus een toon met een frequentie van 1000 Hz, die voorkomt

in een reeks tonen die allemaal een frequentie van 2000 Hz hebben. De 1000 Hz-toon is in deze context dus een afwijkende stimulus, in het vakjargon een *oddball* geheten. Zo'n *oddball* kan leiden tot een fikse P300. Zoals figuur 3.5 laat zien is de amplitude van de P300 groter over posterieure afleidingen (dat wil zeggen elektroden achter op de schedel) dan over anterieure afleidingen. Deze topografische informatie is belangrijk om ERP-componenten van elkaar te onderscheiden. Wanneer bijvoorbeeld in een andere experimentele taak een met de P300 vergelijkbaar ERP-effect wordt gevonden, maar met een frontaal in plaats van posterieure maximum, geeft dit aan dat de neurale bronnen van beide effecten niet of niet volledig overlappen. Met neurale bronnen bedoelen we de stukjes hersenweefsel die verantwoordelijk zijn voor de aan de schedel opgekikte hersenpotentialen.



3.5 De P300-component in het ERP-golfpatroon is zichtbaar voor de weinig voorkomende tonen, zo omstreeks 300 ms na aanbieding van de tonen. Deze P300 is achter op het hoofd (posterieure elektroden: PL, Pz, PR) groter dan vóór op het hoofd (anterieure elektroden: AL, Fz, AR). L: posities over de linker hersenhelft; R: posities over de rechter hersenhelft.

Er is de laatste jaren een toenemende tendens om over grote aantallen elektroden te meten. Tweeëndertig elektroden zijn de standaard, maar 64 of 128 elektroden zijn geen zeldzaamheid meer. Dit is ten dele een gevolg van kostenreductie en standaardisering van ERP-registratiesystemen, en van de toegenomen rekenkracht van computers waardoor grote hoeveelheden data gemakkelijk verwerkt kunnen worden. Maar ook is er een ontwikkeling naar meer geavanceerde manieren om de neurale bronnen te karakteriseren en te lokaliseren die verantwoordelijk zijn voor de aan de schedel opgepikte potentialen. Om dat betrouwbaar te kunnen doen, is een groot aantal afleidingen vereist. Later in dit hoofdstuk komen we daar nog op terug.

Bij de benaming van ERP-componenten en ERP-effecten kan men twee conventies onderscheiden. In de eerste wordt de naam van een component bepaald door zijn polariteit en latentie. Voorbeelden zijn 'P300', een positieve component met een maximale amplitude bij ongeveer 300 ms, en 'N400', een negatieve component met een maximale amplitude om en nabij 400 ms. Ook worden componenten wel beschreven op basis van hun volgorde in de rij van pieken en dalen. Bijvoorbeeld 'N1', de eerste negatieve piek in de reeks van in de cortex opgewekte ERP-componenten.

De andere conventie is componenten of effecten een functioneel label te geven. Bekende voorbeelden zijn *mismatch negativity* (MMN), *error related negativity* (ERN) en *syntactic positive shift* (SPS). De SPS, ook bekend als P600, is een ERP-effect dat gerelateerd is aan de verwerking van syntactische informatie bij het begrijpen van zinnen (zie ook hoofdstuk 9), de ERN wordt gevonden bij het detecteren en corrigeren van fouten.

Een nadeel van het eerste type benaming is dat de aangeduide latentietijd niet hoeft overeen te stemmen met de werkelijk geobserveerde latentietijd. Een P300 kan ook na 600 ms voorkomen. Het nadeel van een functionele benaming is dat deze tot het misverstand kan leiden dat de genoemde functie de enige conditie is waaronder het betreffende ERP-effect optreedt. In veel gevallen kan echter niet uitgesloten worden dat ook andere cognitieve processen de amplitude en latentie van een bepaalde component beïnvloeden. Het is bijvoorbeeld niet duidelijk of alleen taalprocessen de SPS opwekken. Er zijn aanwijzingen dat deze component ook kan optreden bij de verwerking van muzikale structuren.

Behalve dat er verschillende benamingen zijn voor ERP-componenten wordt ook het begrip 'ERP-component' zelf meerduidig gebruikt. Er zijn functionele en fysiologische definities. Volgens een *functionele* definitie is een ERP-component een deel van het ERP-golfpatroon dat een polariteit, een latentietijd en een topografie vertoont die interpreteerbaar zijn in termen van een psychologisch proces. In deze opvatting doet het er eigenlijk weinig toe dat een ERP in het brein gegenereerd is. De nadruk ligt op de consistente relatie tussen het gedrag van de component en een (veronderseld) psychologisch proces. In een *fysiologische* benadering wordt een ERP-component gezien als de aan de schedel opgepikte activiteit van een bepaalde verzameling neurale bronnen in de hersenen. Daarbij is doorslaggevend welke stukjes hersenweefsel verantwoordelijk zijn voor de ERP-component.

In de praktijk hangen de meeste onderzoekers een opvatting van ERP-componenten aan die als een gewogen gemiddelde van de functionele en fysiologische opvatting kan worden aangemerkt. Wat het zwaarst weegt, wordt bovendien be-

paald door het doel waarvoor de ERP gebruikt wordt. Het zwaartepunt kan liggen op de cognitieve architectuur (hoe zit de psychologische functie in elkaar?), terwijl men in andere gevallen ERP's inzet voor een karakterisering van de neurale architectuur (hoe realiseert het brein de betreffende psychologische functie?).

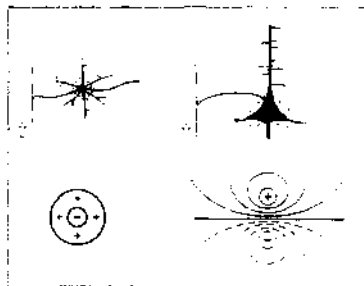
3.2.1 De neurale basis van het elektrische signaal

Niet alle neurale activiteit leidt tot elektrische activiteit die op de schedel meetbaar is. Er is een aantal voorwaarden waaraan voldaan moet worden om aan de schedel een elektrische potentiaalverandering te registreren (zie Kutas et al., 1999; Picton et al., 1995; Rugg & Coles, 1995).

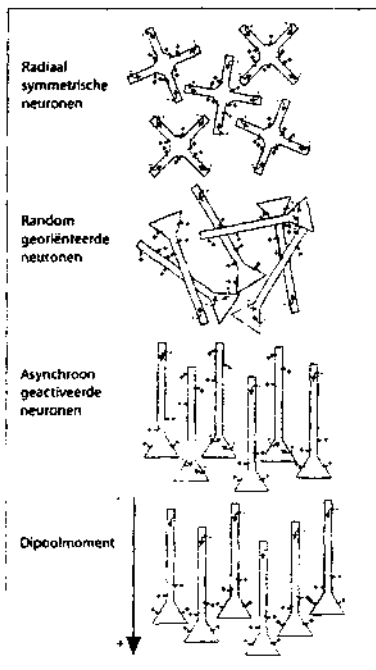
Een eerste vereiste is dat de neuronen een structurele asymmetrie vertonen. Dit geldt voor de piramidecellen, zoals zichtbaar in figuur 3.6. Depolarisatie van het cellichaam (zie hoofdstuk 2) resulteert in een stroompje dat de cel binnengaat in de buurt van het cellichaam en dat de cel verlaat via de apicale dendriet (de lange, boomachtige dendriet die ontspruit aan de 'top' - apex - van een piramidecel). Daardoor ontstaat een dipoolveld in de extracellulaire ruimte, dat meetbaar is op afstand van het neuron zelf.

De cel links in figuur 3.6 is een stercel. De dendrieten van dit type neuron zijn in alle richtingen georiënteerd, en langs elke dendriet lopen stroompjes in de richting van het cellichaam (het *soma*). Omdat al die stroompjes een verschillende richting hebben, is er op afstand geen potentiaalverandering te detecteren. Hier is sprake van een *gesloten* veld. De activiteit van dergelijke neuronen draagt niet bij aan de ERP's die aan de schedel gemeten worden. Bij piramidecellen daarentegen is er sprake van een *open* veld. De bouw van dit type neuronen laat meting van de elektrische activiteit aan de schedel toe.

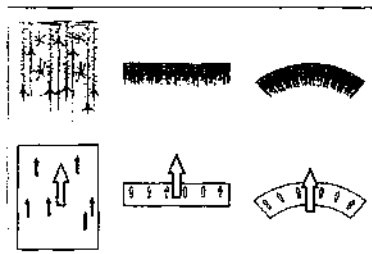
De elektrische activiteit van één enkel neuron is echter vele malen te klein om aan de schedel te worden opgepikt. Dus gaat het altijd om de optelsom van de open velden van een groot aantal neuronen. Dit stelt eisen aan de wijze waarop de neuronen ten opzichte van elkaar gepositioneerd zijn. Een tweede voorwaarde is dan ook dat de neuronen op min of meer dezelfde wijze georiënteerd zijn (zie figuur 3.7). Willekeurig georiënteerde neuronen leiden niet tot een detecteerbaar veld, maar dat kan wel met neuronen waarvan de apicale dendrieten allemaal dezelfde kant op wijzen, zoals bij de piramidecel-



3.6 Elektrische velden behorend bij de activiteit van verschillende typen neuronen. Links in de een stercel. De oriëntatie van de dendrieten van dit type cel verhindert dat op afstand een elektrische potentiaalverandering bespeurbaar is. In zo'n geval spreken we van een gesloten veld. Bij de piramidecel rechts in de is daarentegen sprake van een open veld. Door de asymmetrische positie van de dendrieten ten opzichte van het cellichaam is nu wel op afstand een elektrische potentiaalverandering te registreren. Uit: Picton et al., 1995, copyright © 1995 Elsevier Science.



3.7 Voorbeelden van gesloten en open veldconfiguraties. Radiaal symmetrische neuronen (bovenste), random georiënteerde neuronen (tweede van boven), en asynchroon geactiveerde neuronen (derde van boven) produceren geen elektrische of magnetische velden die aan de schedel detecteerbaar zijn. Daarentegen produceren neuronen die niet-radiaal symmetrisch zijn, ruimtelijk gelijk georiënteerd zijn en gelijktijdig geactiveerd worden (de onderste situatie) extern observeerbare elektrische en/of magnetische velden. Naar Kutas & Dale, 1997, copyright © 1997 Psychology Press.



3.8 Equivalente dipolen. Een stukje hersenschors met piramidecellen en stercellen is links in de zichtbaar. Depolarisatie van de cellichamen van de piramidecellen resulteert in dipoolvelden in de extracellulaire ruimte, zoals zichtbaar in 3.7. Als deze piramidecellen geactiveerd worden, zullen de individuele dipoolvelden tezamen een groter dipoolveld creëren, dat op afstand detecteerbaar is. De equivalente dipool is gelokaliseerd in het centrum van het ge-activeerde corticale gebied. Equivalente dipolen worden weergegeven als een pijl. De oorsprong van de pijl geeft de plaats van de dipool aan, de richting van de pijl weerspiegelt de oriëntatie van de positieve pool ten opzichte van de negatieve pool. Het middelste en rechter gedeelte van de illustreren wat er gebeurt als het stukje geactiveerde hersenschors over een breder gebied is uitgesmeerd. Over een vlak stuk hersenschors is de equivalente dipool ge-lokaliseerd in het centrum van het geactiveerde gebied. Bij een gekromd corticaal oppervlak bevindt de equivalente dipool zich in het centrum van het vlak dat de hoekpunten van de geactiveerde cortex verbindt. Uit: Picton et al, 1995, copyright © 1995 Elsevier Science.

len. Willekeurig georiënteerde cellen treffen we onder andere aan in de basale ganglia (zie paragraaf 2.6). Uit deze structuren komen dus geen meetbare signalen.

Een derde voorwaarde is dat grote aantallen neuronen *synchroon* geactiveerd worden, dat wil zeggen dat ze tegelijkertijd actief moeten zijn. Bij *asynchrone* activatie wordt er op enige afstand geen veld gedetecteerd.

In de praktijk komt het erop neer dat de aan de schedel gemeten ERP's berusten op de synchrone activatie van enkele honderdduizenden piramidecellen. De door

de piramidecellen opgewekte ERP kan worden gemodelleerd als een equivalente dipool die is gelegen in het centrum van het geactiveerde stukje cortex (zie figuur 3.8).

Ongeveer 70% van de neuronen in de neocortex zijn piramidecellen met apicale dendrieten die zich vanaf het cellichaam uitstrekken in de richting van het corticale oppervlak. Het is met name de activiteit van deze cellen die we met behulp van ERP's meten. Kortom, elektrische oppervlaktereregistraties meten hoofdzakelijk de postsynaptische stromen in de apicale dendrieten van corticale piramidecellen.

3.3 Magnetische signalen

Wat hierboven beschreven is voor de gemeten ERP's geldt grotendeels ook voor magneto-encefalografie (MEG) en de daarmee verkregen *event-related fields* (ERF's). Figuur 3.9 laat een zogeheten *whole-head MEG-scanner* zien met 122 registratieposities in de helm. Overal waar elektriciteit stroomt, ontstaat een magnetisch veld, zo ook in zenuwcellen. Met MEG meten we het magnetische correlaat van de elektrische activiteit die met behulp van EEG gemeten kan worden (zie Hämäläinen et al., 1993).

Een belangrijk verschil tussen MEG en EEG is dat het EEG meer neurale activiteit oppikt dan het MEG. Het EEG registreert zowel dipolen die parallel aan de schedel lopen (tangentieel) als dipolen die loodrecht op het schedeloppervlak staan (radiaal). Een MEG daarentegen is hoofdzakelijk gevoelig voor tangentieel georiënteerde dipolen (zie figuur 3.10). Een zuiver radiaal georiënteerde dipool produceert vrijwel geen magnetisch veld buiten het hoofd.

Een tweede verschil is dat de sterkte van het magnetisch veld veel sneller afneemt met de afstand tot de bron dan de elektrische potentiaal. MEG is dus met name gevoelig voor oppervlakkig gelegen bronnen. In de praktijk komt het erop neer dat MEG met name de activiteit registreert van piramidecellen in de bovenste gedeeltes van de sulci. Voor activiteit in de kroon van een gyrus of in de diepte van een sulcus is MEG veel minder gevoelig. Dit is een belangrijke beperking omdat de gyri ongeveer een derde van de corticale oppervlakte beslaan.

Hoewel we met MEG minder van de neurale activiteit meten dan met EEG, heeft MEG een belangrijk voordeel. In tegenstelling tot EEG heeft MEG geen last van



3.9 Een MEG-scanner. Het hoofd van de proefpersoon bevindt zich in een helm waarin tegenwoordig zo'n honderd tot driehonderd sensoren de magnetische activiteit van het brein registreren. De optelsom van de magnetische velden die door actieve hersengebieden worden gegenereerd kan met behulp van deze sensoren aan de buitenkant van het hoofd worden gedetecteerd. De sterkte van het geregistreerde magnetische veld is echter buitengewoon klein, variërend tussen 10^{-8} en 10^{-9} van het aardmagnetisch veld.

verstoringen van het signaal door inhomogeniteiten in de elektrische geleiding in het tussenliggende weefsel en de schedel. Met name het schedelbot en de huid leiden tot een uitsmering van het signaal, waardoor ERP-effecten er op de schedel vaak minder focaal uitzien dan de ERF's.

3.3.1 Topografische kaarten van elektrische en magnetische activiteit

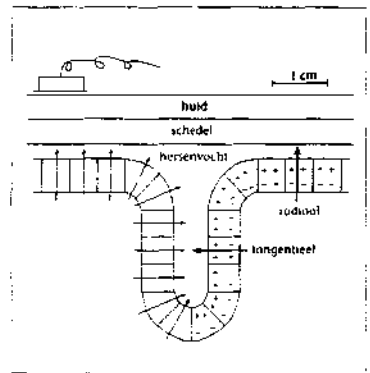
ERP's en ERF's hebben niet alleen een temporele maar ook een spatiele dimensie (zie ook paragraaf 3.1 en Picton et al., 1995). Steeds vaker ziet men de potentiaalverdeling over de schedel gevisualiseerd als een kaart van de schedel waarbij het driedimensionale schedeloppervlak op een tweedimensionaal vlak is geprojecteerd (zie figuur 3.11). Uitgangspunt voor het maken van zo'n kaart zijn de waarden verkregen voor een voldoende aantal meetpunten op de schedel. Op basis daarvan worden de tussenliggende waarden geïnterpoleerd. Zo'n kaart kan gemaakt worden voor elk punt op de tijd.

In figuur 3.12 zien we topografische kaarten van de ERP-activiteit die, bij het waarnemen van zinnen, ontstaat in reactie op enerzijds inhoudswoorden (onder andere zelfstandige naamwoorden en werkwoorden) en anderzijds functiewoorden (onder andere lidwoorden en voorzetsels). Op de in figuur 3.12 getoonde meting, 260 ms na aanbieding, laten de functiewoorden een duidelijk andere potentiaalverdeling over de schedel zien dan de inhoudswoorden (Brown et al., 1999). Dit betekent dat de neurale bronnen die op dat moment aan de beide verdelingen bijdragen (op zijn minst gedeeltelijk) verschillend zijn.

Twee dingen zijn echter belangrijk om te beseffen. Allereerst kan uit een oppervlaktekaart niet worden afgeleid waar de onderliggende neurale bronnen zich bevinden. Ten tweede ziet men soms dat uitsluitend op grond van deze visualisaties geconcludeerd wordt dat de beide activiteitsverdelingen verschillend zijn. Dit is fout. Die conclusie moet altijd met een statistische toets onderbouwd worden. Dit betekent dat men statistisch moet vaststellen dat de verdeling van de potentiaalwaarden over de elektroden niet gelijk is voor de verschillende experimentele condities.

3.3.2 Bronbepalingen van elektrische en magnetische activiteit

Tot nu toe hebben we ERP-golffpatronen en topografische potentiaalkaarten van de schedel besproken. Uiteindelijk zouden we natuurlijk ook graag willen weten waar in de hersenen de aan de schedel opgepikte activiteit wordt gegenereerd (zie figuur



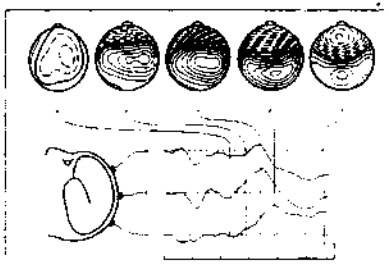
3.10 De oriëntatie van de dipolen in de hersenschors. In de gyri is deze oriëntatie radiaal, in de sulci tangentieel. EEG registreert beide typen dipolen. MEG is alleen gevoelig voor de tangentiële component van de dipolen.

3.13). Kunnen we de locatie van bronnen schatten op basis van de oppervlakte-activiteit? Hieraan wordt in Nederland op verschillende plaatsen zeer belangwekkend werk verricht.

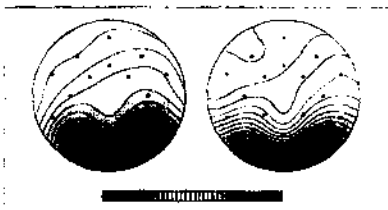
Het belangrijke probleem dat zich voordoet bij het bepalen van de locatie, de oriëntatie en het tijdsverloop van de dipolen die verantwoordelijk zijn voor de elektrische en magnetische oppervlakteactiviteit staat bekend als het *inversieprobleem*. Dit houdt in dat oneindig veel alternatieve verzamelingen van dipolen in de hersenen verenigbaar zijn met één bepaald elektrisch of magnetisch activiteitspatroon op de schedel. Om tot een eenduidige oplossing te komen is aanvullende informatie nodig. Men kan bijvoorbeeld uitgaan van een vast aantal dipolen, die elk de bijdrage representeren van een bepaald stukje hersenweefsel. Het probleem is echter dat we nog onvoldoende kennis hebben om een acceptabele veronderstelling te doen over het (mogelijke) aantal dipolen. Vooral voor de componenten die een cognitief proces reflecteren, zoals P300 en N400, ontbreekt het aan de neurofysiologische informatie om het oneindig aantal mogelijke oplossingen tot een beperkt aantal te reduceren.

Het inversieprobleem is bij MEG in principe hetzelfde als bij EEG. Toch is bronmodellering makkelijker met MEG dan met EEG, onder meer omdat bij MEG de oriëntatie van de bronnen bekend is (die is tangentieel) en er nauwelijks uitsmering van het signaal optreedt.

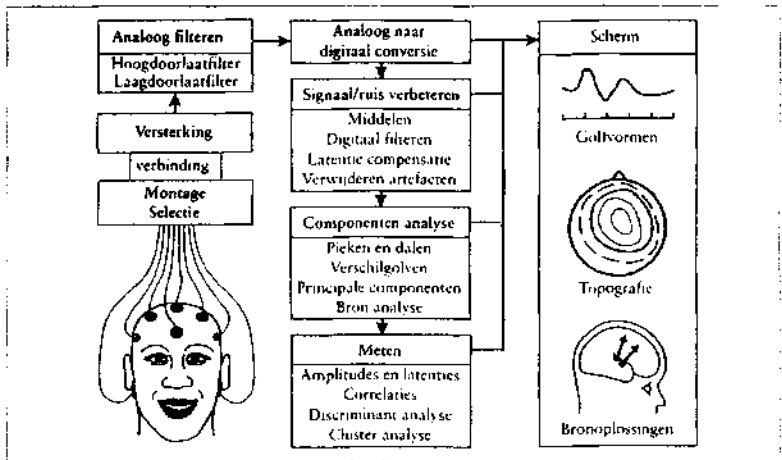
Het verschil in spatiale specificiteit tussen EEG en MEG kan het helder gemaakt worden aan de hand van een voorbeeld. Figuur 3.14a toont de



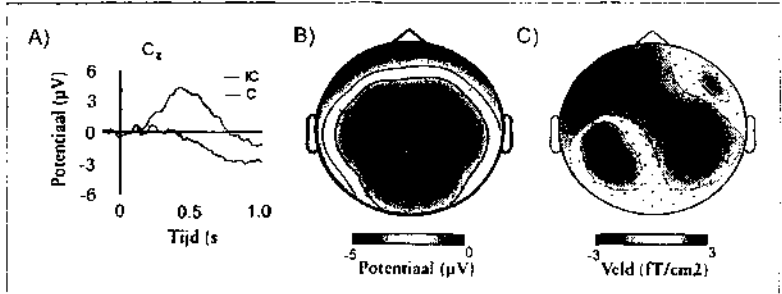
3.11 Verdeling over de schedel van de gemeten ERP's. Onder in de zijn drie meetplaatsen over de middellijn van het hoofd zichtbaar, alsmede de op deze plaatsen geregistreerde hersenpotentialen. Boven in de zijn voor verschillende momenten in de tijd de topografische kaarten voor de bijbehorende ERP's zichtbaar. De stipellijnen representeren isopotentiallijnen voor negatieve voltages, de dunne doorgetrokken lijnen die voor positieve voltages, en de dikke lijn geeft de nulwaarde weer. Bijvoorbeeld voor de ERP-component die als de P3b wordt aangeduid, kan uit de topografische kaart op het tijdstip van 390 ms worden afgelezen dat deze achterop het hoofd maximaal is en geen duidelijke asymmetrie over de hersenhelften vertoont. Uit: Picton et al., 1995, copyright © 1995 Elsevier Science.



3.12 De verdeling van elektrische hersenactiviteit over de schedel voor inhoudswoorden (links) en functiewoorden (rechts) op 260 ms nadat de woorden op het scherm verschenen. Negatieve voltages zijn in blauw weergegeven, positieve voltages in rood. Voor de functiewoorden is op dit tijdstip een negatieve golf zichtbaar over het linker frontale gedeelte van de schedel. Uit: Brown et al., 1999.



3.13 Een overzicht van de verschillende procedures die bij het registreren van ERP's gevolgd worden. De linkerkolom specificieert de procedures voor het op de schedel registreren van de elektrische hersenactiviteit. De middenkolom geeft aan welke procedures gevolgd worden bij het analyseren van de geregistreeerde signalen met behulp van de computer. De rechterkolom geeft aan dat, behalve de weergave van de ERP als golf en als topografische kaart, de opgevangen signalen ook gebruikt kunnen worden om de plaats van de onderliggende dipolen te bepalen. Uit: Picton et al, 1995, copyright © 1995 Elsevier Science.



3.14 Het N400-effect zichtbaar gemaakt met ERP's (EEG) en ERF's (MEG). (A) De ERP's op het laatste woord van een auditief gepresenteerde zin. Deze laatste woorden waren ofwel congruent (C) of incongruent (I) met het voorafgaande. (B) De topografie van het N400-effect in de ERP's (300-400 ms). (C) De topografie van het N400-effect in de ERF-data, er is een dipolair patroon te zien op zowel de linker als de rechter hemisfeer.

gemiddelde ERP's opgeroepen door het laatste woord in een zin, waarbij dat woord al dan niet congruent is met de voorafgaande context (zie ook hoofdstuk 9). Er is een negatieve deflectie waarneembaar rond 400 ms, en deze is sterker voor de incongruente (IC) dan de congruente (C) woorden dit is het N400-effect. De topo-

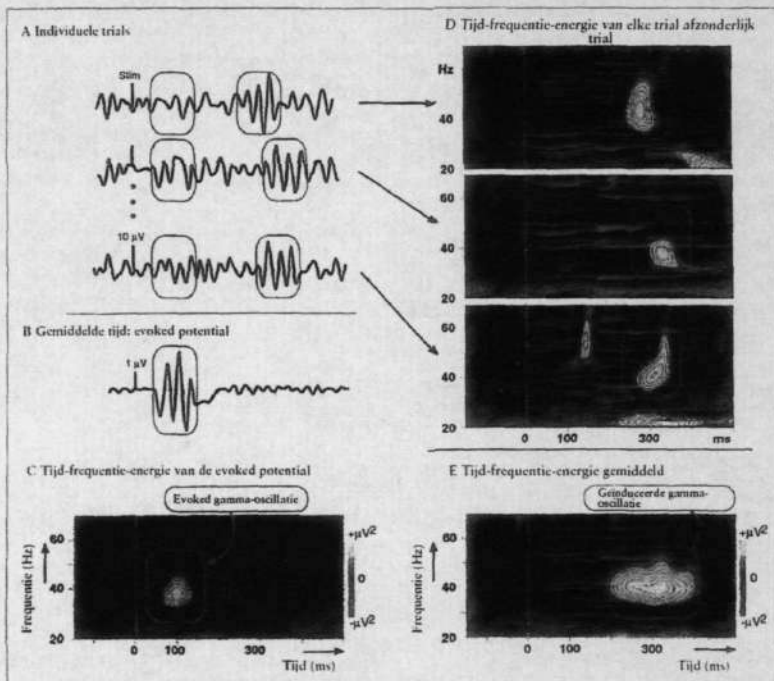
grafie van dit effect is afgebeeld in figuur 3.14b, de negativiteit is vooral sterk in het centrale gebied. De overeenkomstige topografie voor de *magnetische event-related fields* (ERF's), afgebeeld in figuur 3.14c, vertoont een dipolair patroon over de linker en rechter hemisfeer. Beide dipolaire patronen kunnen verklaard worden door bronnen in zowel de linker als de rechter hemisfeer, die gelokaliseerd kunnen worden tussen de veldminima en -maxima in. De sterkere bron links stemt overeen met de dominantie van de linker hemisfeer voor taalprocessen. Door middel van bronmodellering kan vastgesteld worden dat de generatoren van het N400-effect in de bovenste sulci van temporaalkwab liggen, links en rechts (Helenius et al., 1998, Halgren et al., 2002). De concentratie van negativiteit in de ERF's op het centrale deel van de schedel kan verklaard worden doordat de twee temporaal gelegen bronnen naar de middellijn gericht zijn. Hiermee is een belangrijk verschil tussen EEG en MEG aangegeven. De specifieke spatiale topografie van de MEG-data geeft de mogelijkheid om af te leiden *hoeveel* bronnen betrokken zijn bij de totstandkoming van een gegeven verdeling over de schedel, en om vast te stellen waar deze in de hersenen gelegen zijn.

3.3.3 Oscillerende hersenactiviteit

In de voorafgaande paragrafen hebben we laten zien hoe ERF's en ERF's gemeten en gekarakteriseerd kunnen worden. Zoals al in paragraaf 3.3.2 werd uitgelegd, zijn uitgelokte (*evoked*) responsen het gevolg van synchronisatie van neurale activiteit gekoppeld aan de presentatie van een stimulus (Figuur 3.15A en B). Gebleken is dat neuronen in de hersenen sterk de neiging hebben om ook spontaan hun activatie te synchroniseren, dus zelfs zonder aanwezigheid van een stimulus. Wanneer mensen bijvoorbeeld de ogen sluiten en zich ontspannen, ontstaan er oscillaties met een frequentie van ongeveer 10 Hz over de posterieure hersendelen. Deze spontane oscillaties werden in de jaren twintig voor het eerst geobserveerd (Berger, 1929). Later is gebleken dat er meerdere vormen van spontane oscillatie optreden, die geklassificeerd worden op grond van hun frequentiekenmerk:

- delta: < 2 Hz;
- theta: 4-8 Hz;
- alfa: 8-12 Hz;
- beta: 13-30 Hz;
- gamma: 30-100 Hz.

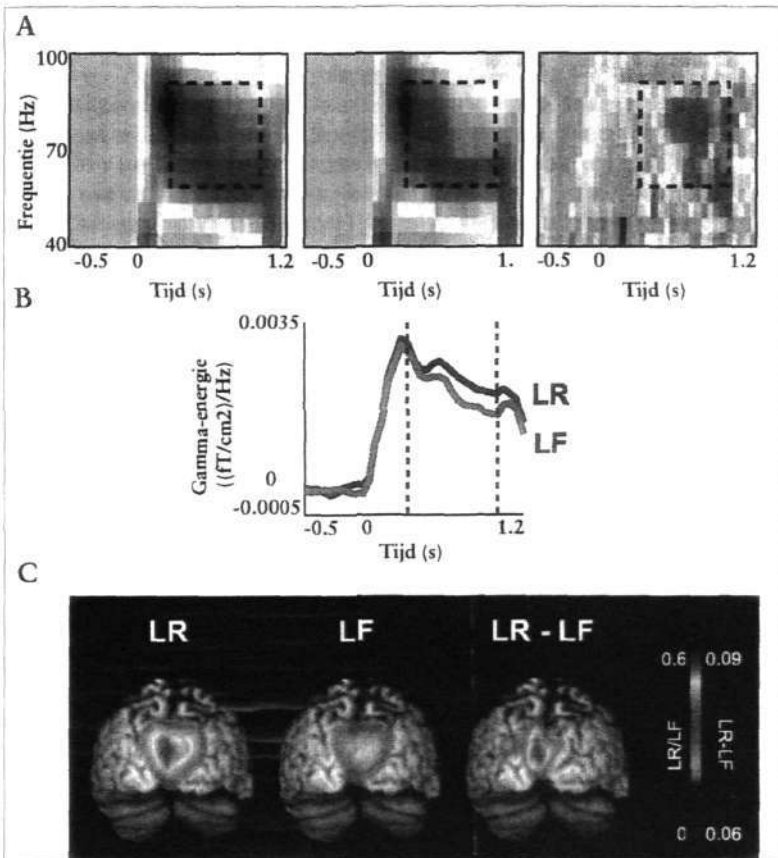
Spontane oscillaties kunnen gemoduleerd worden door aangeboden prikkels. Ook is het mogelijk dat een bepaald type oscillatie opgewekt wordt door een stimulus. Wat zulke oscillaties gemeen hebben, is dat ze niet noodzakelijk dezelfde fase hebben, omdat er kleine fluctuaties optreden (*jitter*) over verschillende stimulusaanbiedingen. Hierdoor kunnen ze niet gedetecteerd worden in ERF's of ERF's. Er zijn geavanceerde analysemethoden nodig om ze te karakteriseren. Een veelgebruikte methode is het berekenen van tijd-frequentierepresentaties (TFR's) van de *power* (energie) in afzonderlijke trials (figuur 3.15D). Dit doet men ofwel met behulp van *wavelet*-transformaties of door middel van spectrografie. Het resultaat is een weergave van de energie (*power*) in bepaalde frequentiebanden als een functie van de tijd. *Power*-representa-



3.15 Detectie van geïnduceerde oscillaties in het brein. (A) Responsen op meerdere individuele stimuli. De vroege componenten hebben dezelfde fase (*phase-locked*), de latere componenten niet. (B) Wanneer er gemiddeld wordt over trials, blijven alleen de *phase-locked* componenten over. (C) Een tijd-frequentierepresentatie van de energie (*power*) geeft inzicht in de frequentiekenarakteristiek van de opgewekte responsen. (D) De geïnduceerde activiteit wordt gedetecteerd door tijd-frequentierepresentaties van de energie in de individuele trials te berekenen. Hiervan wordt vervolgens het gemiddelde berekend (E), en daardoor wordt zichtbaar in welke frequentiebanden de geïnduceerde oscillaties aanwezig zijn. Uit: Tallon-Baudry & Bertrand, 1999.

ties bevatten geen informatie over de fasen van de oscillaties die optreden bij iedere trial. Uit de tFR's per trial wordt een gemiddelde oscillatie-energie berekend (figuur 3.15E). In het voorbeeld zien we gamma-activiteit met een frequentie rond de 40 Hz, die 200 tot 400 ms na het aanbieden van een stimulus optreedt.

Het karakteriseren van geïnduceerde oscillaties met behulp van tFR's wordt in cognitief onderzoek steeds meer toegepast. We geven hier een voorbeeld waarin deze techniek gebruikt is bij een geheugentaak (Osipova et al., 2006). In de leerfase van dit experiment vertoonden de onderzoekers aan de proefpersonen een serie plaatjes van landschappen en gebouwen terwijl ze met meg de hersenactiviteit registreerden. Vervolgens werden in de herkenningfase dezelfde plaatjes getoond, afgewisseld met nieuwe plaatjes. De proefpersonen moesten door op een knop te



3.16 Geïnduceerde posterieure gamma-activiteit reflecteert de vorming van lange-termijn geheugensporen. (A) De tijd-frequentierepresentaties van de power opgewekt door plaatjes die later herinnerd (LR) of vergeten (LF) bleken te zijn. Merk op dat de geïnduceerde gamma-activiteit met name sterk is rond 100 ms na de presentatie van de stimulus. Het verschil in gamma-activiteit tussen LR en LF wordt vooral duidelijk na ongeveer 300 ms. (B) Het verloop van gamma-power (60-90 Hz) als functie van de tijd. (C) De bronnen van de gamma-activiteit zoals berekend met behulp van *beamforming*. Zowel de bronnen van de gamma-activiteit als die van het verschil tussen de LR- en de LF-conditie liggen in de occipitale cortex. Uit: Osipova et al., 2006.

drukken aangeven of ze een gegeven plaatje hadden gezien in de leerfase, of niet. De hersenactiviteit tijdens de leerfase werd gekarakteriseerd in samenhang met de latere herkenningreactie (positief of negatief). Figuur 3.16A toont de tfr's die berekend werden over de posterieur geplaatste meg-sensoren. Er is een sterke gamma-activiteit (60-90 Hz) te zien, die 200 ms na de presentatie van een plaatje ontstaat. Het bleek dat de power van deze gamma-activiteit sterker was bij plaat-

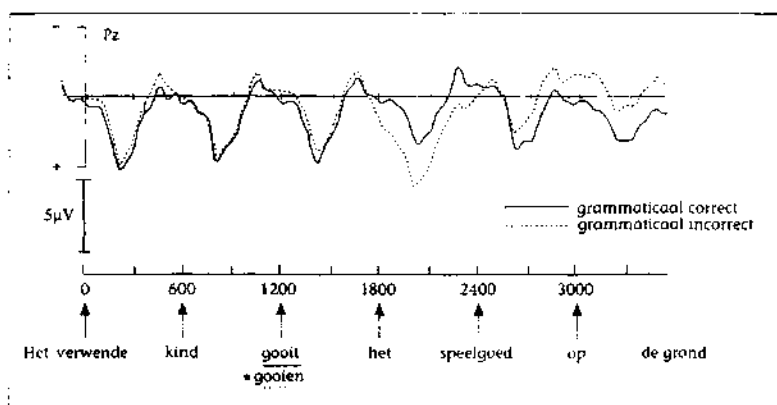
jes die later herkend werden (dat wil zeggen onthouden waren) dan bij plaatjes die vergeten waren. Dit is vooral goed te zien als het tijdsverloop van de gamma-activiteit in beide condities vergeleken wordt (Figuur 3.16B).

Het is ook mogelijk om de bronnen van de geïnduceerde oscillatie te bepalen. Dat wordt vaak gedaan met een techniek die men *beamforming* noemt. Figuur 3.16C laat de gemiddelde *beamformed* gamma-activiteit zien, zowel de gamma-activiteit als de verschillen in *power* tussen onthouden en vergeten kunnen worden gelokaliseerd in de occipitale cortex. Deze resultaten suggereren dus dat de occipitaalkwab een rol vervult in het langetermijngeheugen voor visuele stimuli.

3.4 De voordelen van elektromagnetische signalen voor cognitie-onderzoek

Als we de elektromagnetische registraties afzetten tegen de gebruikelijke gedragsmaten in cognitief-psychologisch onderzoek, met name de veelgebruikte reactietijden, dan is er op zijn minst een drietal voordelen van de elektromagnetische methode te noemen.

Allereerst is dat het *multidimensionele* karakter van het signaal (polariteit, amplitude, latentie, topografie). Het aantrekkelijke daarvan is dat kwalitatief verschil-



3.17 Het gemiddelde ERP-spoor voor grammaticaal correcte zinnen (de doorgetrokken lijn) en zinnen met een grammaticale schending (de gestippelde lijn). De aangebrachte schending is in dit geval een verschil in getal tussen het onderwerp van de zin en het hoofdwerkwoord. De zinnen zijn woord voor woord in het centrum van het scherm aangeboden. Elke 600 ms verscheen een volgend woord van de zin. Het woord dat de grammaticale schending belichaamt, is onderstreept en wordt voorafgegaan door een sterretje. De momenten waarop een nieuw woord wordt aangeboden zijn gemarkeerd op de tijdsas. Duidelijk zichtbaar is de toegenomen positiviteit in het ERP-spoor na aanbieding van het schendingswoord. Deze positiviteit (SPS) wordt gevolgd door een toegenomen negativiteit (N400) voor woorden volgend op de grammaticale schending (Hagoort et al., 1993).

lende cognitieve processen zich ook in het signaal als kwalitatief verschillend kunnen manifesteren. Zo weten we bijvoorbeeld dat syntactische en semantische taalprocessen met verschillende ERP-componenten samenhangen, en dus verschillende neurale bronnen hebben. Hieruit kunnen we meer afleiden over de organisatie van taalprocessen dan alleen uit de verschillen in tijdsduur van semantische en syntactische processen die met behulp van diverse reactietijdmethodes worden vastgesteld.

Een tweede voordeel is het *continue* karakter van het signaal. Met reactietijden moet de onderzoeker definiëren op welk stukje van de input gereageerd moet worden. Wat er voor en na deze 'momentopname' gebeurt, blijft zodoende verborgen. ERP's laten een continue monitoring van het hele proces toe, zoals in figuur 3.17 zichtbaar is.

Een laatste voordeel van ERP's is dat zij geregistreerd kunnen worden zonder een secundaire taak. Men kan proefpersonen bijvoorbeeld gewoon naar woorden en zinnen laten luisteren zonder dat zij iets anders hoeven te doen, zoals op knoppen drukken, oordelen geven enzovoort. Natuurlijk is het ook mogelijk ERP's en ERF's te registreren met dezelfde taakparameters als in reactietijdonderzoek, maar dat is niet noodzakelijk. In sommige gevallen kan het vermijden van dubbeltaaksituaties belangrijk zijn, bijvoorbeeld bij patiëntenonderzoek (zie Hagoort & Kutas, 1995).

De kracht van de elektromagnetische methode is dat deze een hoge temporele resolutie heeft. Veranderingen in de hersenactiviteit kunnen met een precisie van enkele milliseconden worden vastgesteld. Bovendien verschaft deze methode ons een directe maat voor de neurale activiteit. De keerzijde van de medaille is dat slechts een gedeelte van de elektromagnetische activiteit geregistreerd wordt. Bovendien maakt het inversieprobleem het nog altijd lastig om precies te bepalen waar in het brein de activiteit gegenereerd wordt. Om nauwkeurig te bepalen welke hersenstructuren betrokken zijn bij een bepaalde cognitieve functie maakt men dan ook in het algemeen gebruik van de zogenoemde hemodynamische technieken: PET en fMRI. In het vervolg van dit hoofdstuk besteden we aandacht aan deze methoden.

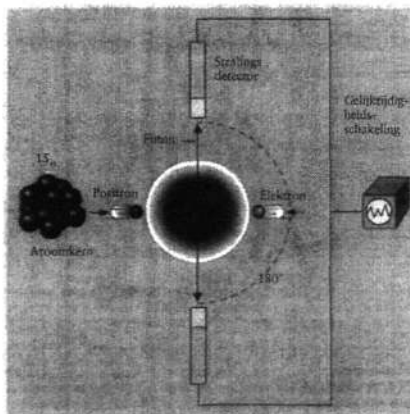
3.5 Hemodynamische signalen: PET

Bij positronemissietomografie (PET, zie figuur 3.18) wordt een zeer licht radioactieve tracer door middel van een injectie in de bloedbaan ingebracht (Posner & Raichle, 1994; Raichle, 1994). Voor activatieonderzoek is dit meestal water dat gelabeld is met ^{15}O , een radioactieve vorm van zuurstof met acht protonen en zeven neutronen in de kern. Via de bloedbaan bereikt het radioactief gemaakte water de hersenen. Omdat de kern van het radioactieve zuurstof niet stabiel is, verlaten radioactieve deeltjes deze kern. Dit zijn de positief geladen positronen. Op korte afstand van de kern botsen de positronen met negatief geladen elektronen. Bij iedere botsing wordt de massa van beide deeltjes omgezet in twee fotonen, die zich onder een hoek van 180° ten opzichte van elkaar bewegen.

De PET-camera bestaat uit meerdere ringen van detectoren (zie figuur 3.19). Elke keer dat twee fotonen worden uitgezonden, slaan zij twee tegenover elkaar

gelegen detectoren op hetzelfde moment aan. De detectoren zijn zo geschakeld dat ze alleen radioactieve straling detecteren wanneer twee tegenovergelegen detectoren tegelijk door een foton worden getroffen. Deze gelijktijdige botsingen worden geteld en het getelde aantal botsingen wordt omgezet in een plaatje van de doorbloeding van de hersenen. Om voldoende signaal te krijgen moet het aantal botsingen worden opgeteld gedurende een periode van bijna één minuut nadat de radioactieve tracer in de bloedbaan is ingebracht.

De basisgedachte achter PET-registraties (en ook achter fMRI) is dat het lokale doorbloedingspatroon in het brein gerelateerd is aan hersenactiviteit. Dit idee werd in 1890 voor het eerst gelanceerd door de fysiologen Roy en Sherrington. Zij veronderstelden dat de bloedtoevoer naar een bepaald gebied toeneemt bij verhoogde activiteit. Dit idee is geïllustreerd in figuur 3.20. Rechtsboven is de situatie weergegeven voor een gebied met neuronen in rusttoestand, rechtsonder zien we de toename van bloedtoevoer wanneer de neuronen actief worden. Met de toegenomen bloedtoevoer neemt ook de hoeveelheid radioactief gelabeld water toe en daarmee het aantal fotonenparen dat wordt uitgezonden en gedetecteerd.



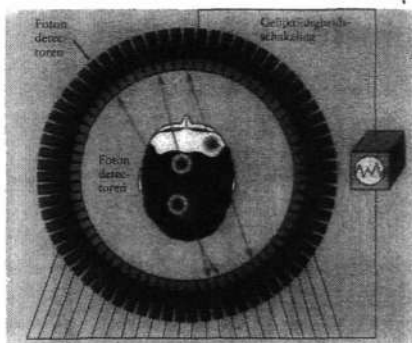
3.18 Een positron verlaat de onstabiele kern van ^{15}O en botst op enkele millimeters van de kern op een elektron. Bij deze botsing wordt de massa van beide deeltjes omgezet in twee fotonen die met de snelheid van het licht wegvliegen in een onderlinge hoek van 180° en twee tegenover elkaar gelegen stralingsdetectoren tegelijkertijd aanslaan. Deze gelijktijdige detecties worden geteld gedurende één minuut na het inbrengen van de radioactieve tracer, en de tellingen worden vervolgens omgezet in een beeld van de doorbloeding van het brein. Uit: Posner & Raichle, 1994, copyright © 1994 Scientific American Library.

Het is van belang dat we ons realiseren dat PET (evenals fMRI, zie onder) niet rechtstreeks de neurale activiteit meet. Met hemodynamische methoden kijken we door een 'vasculair filter' naar neurale activiteit. De dynamiek van bloedtransport en bloedvolume in de bloedvaten van de hersenen stelt ons in staat bepaalde conclusies te trekken over de activiteit van de neuronen, echter zonder deze neuronen zelf direct aan het werk te zien.

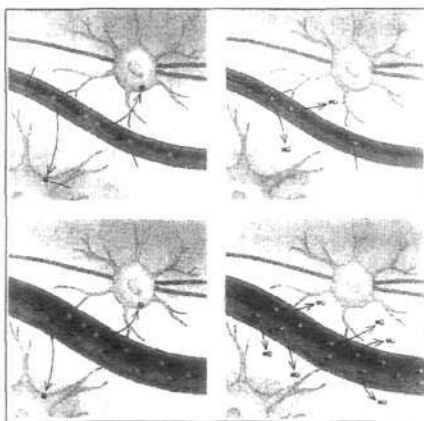
Als we het hemodynamische signaal afzetten tegen het elektromagnetische signaal zijn er een paar opvallende verschillen (Rugg, 1999). Allereerst is bij PET en fMRI niet vereist dat de neurale activiteit synchroon is. Bovendien doet de geometrische oriëntatie van de geactiveerde neuronen niet ter zake. We meten met PET en fMRI dus niet alleen de activiteit van piramidecellen, zoals bij ERP's en ERF's, maar ook die van andere ty-

pen neuronen. Een derde belangrijk verschil is dat we met PET en fMRI niet de van moment tot moment veranderende activiteit van groepen neuronen meten, maar de lokale doorbloedingsconsequenties over een langere periode. Daardoor is het signaal niet alleen afhankelijk van de grootteverandering van de neurale activiteit, maar ook van de duur van de verandering. Dat betekent dat zeer korte activiteiten niet zichtbaar gemaakt kunnen worden. Tenslotte kunnen met PET en fMRI alleen veranderingen in neurale activiteit worden waargenomen die de metabole behoefte (aan glucose en zuurstof) van de cellen verandert.

Uiteindelijk willen we via PET-registraties te weten komen welke hersengebieden betrokken zijn bij een bepaalde cognitieve functie. Laten we het lezen van woorden als voorbeeld nemen. Als we zouden willen weten welke gebieden verantwoordelijk zijn voor het omzetten van letters in klanken tijdens het lezen, moeten we de daarmee samenhangende neurale activiteit kunnen isoleren van andere activiteiten die tegelijkertijd in het brein plaatsvinden. Deze gelijktijdige hersenactiviteit kan te maken hebben met toevallig tegelijk optredende prikkels (het geluid van de kanariepiet op de achtergrond). Belangrijker zijn de koppelingen van activiteiten die aan de taak inherent zijn. Als we lezen, verwerken we in eerste instantie puur visuele informatie, die leidt tot activatie van de visuele gebieden in de hersenen. Maar deze gebieden zijn nog niet betrokken bij de om



3.19 Het principe van de PET-camera. Men ziet het hoofd van bovenaf, omgeven door een ring van detectoren. Fotonenparen verplaatsen zich vanuit een punt in de hersenen met de snelheid van het licht in tegenovergestelde richtingen en treffen gelijktijdig twee detectoren van de ring. Deze gebeurtenissen worden geregistreerd door met de detectoren verbonden coincidentie-elektronica. Uit: Posner & Raichle, 1994, copyright © 1994 Scientific American Library.



3.20 De bloedtoevoer naar het brein vormt de basis voor de signalen die met behulp van fMRI en PET worden gedetecteerd. Wanneer neuronen vanuit een relatieve rusttoestand (boven) actief worden (onder), neemt de bloedtoevoer naar het actieve gebied toe. Uit: Raichle, 1994, copyright © 1994 Scientific American.

Box 3.1 Schaling en corticale *flattening*

De cortex is sterk geplooid. Sommige gebieden worden als gevolg van plooiingen geheel of ten dele aan onze waarneming onttrokken. Het kan daarom moeilijk zijn om zichtbaar te maken waar zich hersenactiviteit afspeelt. Daarnaast bestaat er nog een ander probleem. Ook al lijken de hersenen van verschillende individuen op elkaar, er zijn toch ook aanzienlijke verschillen tussen mensen. De een heeft bijvoorbeeld een groter hoofd dan de ander. De onderzoeker wil echter weten of een bepaalde stimulus eenzelfde activiteit oproept in dezelfde locaties van deze individueel verschillende breinen. Hoe kun je deze verschillende hersenen vergelijken?

Voor dit probleem is het coördinatensysteem van Talairach opgesteld (Talairach & Tournoux 1988). Het principe is dat bepaalde 'landmarks' worden aangebracht op goed gedefinieerde plaatsen in het brein. Deze worden vervolgens geschaald, en de afbeelding van het tussenliggende weefsel gaat uiteraard mee. We hebben dan een gestandaardiseerde representatie van het brein, en zo kan een persoon met een groot brein vergeleken worden met iemand met een klein brein. Deze schalingsmethode wordt veel gebruikt, maar heeft een aantal nadelen. Een daarvan is het feit dat hij vrij ruw is. Er zijn inmiddels fijnmaziger schalingsmethoden, die heel specifieke landmarks nemen, zoals bepaalde sulci, en daardoor een betere standaardisatie mogelijk maken.

Het andere probleem is dat gebieden verstopt kunnen zitten in de sulci. Dit probleem, en de oplossing ervan, is duidelijk te maken als we de hersenen vergelijken met een rozijn. Een rozijn is een verschrompelde druif met sulci en gyri. Om er weer een mooie gladde druif van te maken, moet de rozijn als het ware opgeblazen worden: de sulci en gyri verdwijnen dan. Dit is wat er gebeurt in corticale flattening: een afbeelding van de hersenen wordt 'opgeblazen' zodat alle sulci en gyri op een bollend vlak getoond worden (een voorbeeld is te zien in hoofdstuk 4, figuur 4.10). Alle gebieden, ook de gebieden die verborgen lagen in sulci, zijn dan goed te zien (zie figuur 4.9). Vervolgens kun je delen van het gekromde oppervlakte 'platmaken'. Er ontstaan dan scheurtjes (probeer maar eens de schil van een halve uitgeperste sinaasappel plat te drukken), maar daar valt mee te leven. Het resultaat is een in twee dimensies afgebeelde kaart van een driedimensionaal, complex gevormd stuk hersenweefsel.

zetting van letters in klanken. We moeten dat proces kunnen scheiden van de gelijktijdig optredende visuele verwerking. Dat vereist een vorm van experimenteren waarin we de verschillende componenten van een complex proces van elkaar kunnen scheiden. Alleen door activaties te vergelijken die in verschillende, goedgekozen taken optreden, is het mogelijk om de activiteit die specifiek samenhangt met het omzetten van letters in klanken te onderscheiden van activiteiten die met andere componenten van het leesproces samenhangen. De kunst is, kortom, experimenten te ontwerpen waarin men de gezochte functie kan isoleren door activaties bij verschillende taken te vergelijken (zie ook paragraaf 3.6).

De bewerking van PET-registraties vereist een aantal stappen. Een eerste stap is de scans van de verschillende proefpersonen anatomisch te standaardiseren. Er zijn

grote individuele verschillen in vorm en omvang van de hersenen. Om activiteiten over meerdere proefpersonen te kunnen middelen is het dus allereerst nodig de omvang en vorm van de oorspronkelijke beelden te transformeren naar de coördinaten van een zogenaamd standaardbrein (zie box 3.1).

Vervolgens worden de *bloodflow* beelden van de individuele proefpersonen en de verschillende condities genormaliseerd voor globale verschillen in doorbloeding.

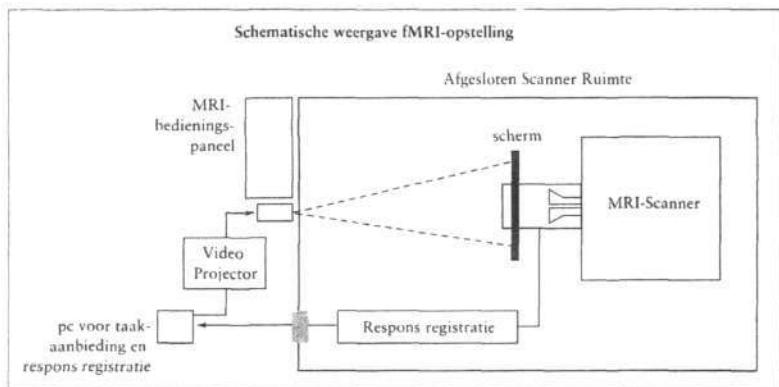
De volgende stap is de activiteiten in de twee taken van elkaar af te trekken. Dit resulteert in een *bloodflow* beeld waarin alleen nog maar het verschil in 'radioactieve counts' is overgebleven. Om een voldoende grote signaal-ruisverhouding te krijgen is het vaak nodig deze gestandaardiseerde verschilbeelden over meerdere proefpersonen te middelen. De laatste jaren is het dankzij technische verbeteringen mogelijk om per proefpersoon twaalf scans te maken zodat een bepaalde experimentele conditie een aantal malen herhaald kan worden. Daardoor kan men soms ook bij individuele proefpersonen een voldoende grote signaal-ruisverhouding bereiken.

Wat uiteindelijk in publicaties verschijnt, zijn niet de *bloodflow*-beelden. In plaats daarvan worden plaatjes getoond waarin na filtering alleen de activiteiten overblijven die een bepaalde statistische drempel hebben overschreden (*t-maps*). Op deze wijze verwijdert men verschillen in achtergrondruis.

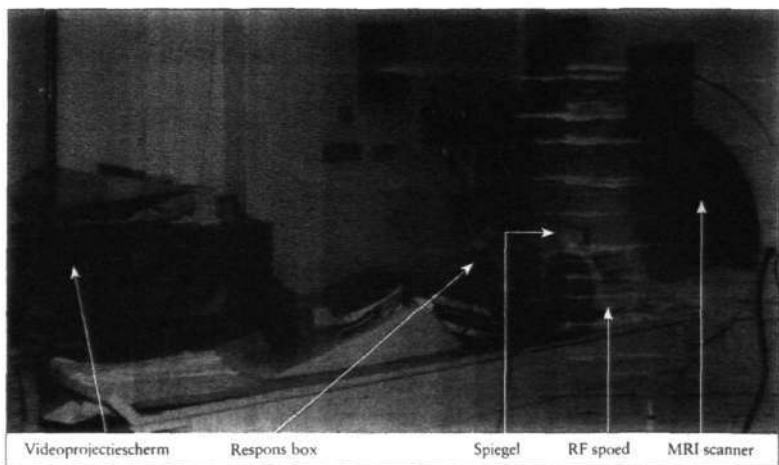
Tenslotte moeten de aldus verkregen activatiebeelden gerelateerd worden aan neuroanatomische structuren. Daartoe worden de *t-maps* geprojecteerd op de gemiddelde anatomische MR-scan van de proefpersonen, of op de MR van een standaardbrein.

3.6 fMRI als gereedschap voor onderzoek naar hersenfuncties

Functionele Magnetische Resonantie Imaging (fMRI) is een verzamelnaam voor een aantal MRI-technieken die vanaf het begin van de jaren negentig beschikbaar zijn gekomen (zie voor een uitvoerig overzicht Moonen & Bandettini, 1999). Deze technieken hebben met elkaar en met PET gemeen dat ze veranderingen meten in de mate van doorbloeding van de hersenen. Sommige van deze technieken maken gebruik van een contrastvloeistof, maar de meeste doen dat niet. Eigenschappen van het bloed zelf veroorzaken een verstoring van het magneetveld van de MRI-scanner en dat maakt het gebruik van contrastvloeistoffen overbodig. Hierdoor leent fMRI zich bij uitstek voor onderzoek bij gezonde personen, zelfs zeer jeugdige (vanaf 6 jaar). Sinds 1992, toen Ogawa en zijn collega's de eerste succesvolle toepassing van fMRI bij de mens publiceerden (Ogawa et al., 1992), is het gebruik van fMRI explosief toegenomen, niet in de laatste plaats omdat MRI-scanners in vrijwel alle moderne ziekenhuizen beschikbaar zijn. Deze scanners zijn primair ontwikkeld voor het in beeld brengen van weefselafwijkingen, zoals tumoren, bloedingen en letsels. Maar behalve voor het zichtbaar maken van weefsels (structuren) kunnen moderne MRI-scanners ook gebruikt worden om fysiologische processen in kaart te brengen, waaronder hersenactiviteit. Bij toepassing van MRI in de cogni-



3.21 Schema van een typische fMRI-opstelling. De scanner staat in een ruimte die afgeschermd is van RF-signalen. Alle elektronische apparatuur staat voor zover mogelijk daarbuiten, in de bedieningsruimte. Er zijn ook visuele projectiesystemen verkrijgbaar die visuele stimuli doorgeven via een digitale bril.



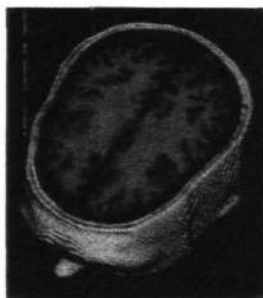
3.22 Functionele MRI-opstelling. De RF-spoel wordt over het hoofd geschoven, de proefpersoon wordt de scanner ingeregen en een projectiescherm wordt bij de voeten geplaatst. Het scherm is goed zichtbaar via een spiegel die op de RF-spoel bevestigd is, en voorziet in een vlak dat horizontaal een visuele hoek van ongeveer 50° bestrijkt en verticaal van ongeveer 40° .

tieve wetenschap wordt gekeken naar *de veranderingen in hersenactiviteit* die optreden bij het uitvoeren van een specifieke handeling, zoals het bewegen van de vingers, of het uitvoeren van een geheugentaak. Omdat met de handeling bepaalde functies in de hersenen worden aangesproken die men in verband kan brengen met de activiteit in bepaalde hersenstructuren, wordt dit soort onderzoek aangeduid

Hersenactiviteit gemeten met 3D fMRI
(getallen geven Brodmann-gebieden aan)



Taal: 44,45



Werkgeheugen: 9,46

3.23 Afbeelding van hersenactiviteit in één enkele persoon, verkregen na fMRI-beeldanalyse. In rood zijn de voxels weergegeven die een significant verhoogd signaal geven bij het uitvoeren van een taaltaak (*verbal fluency*, links), en van een werkgeheugen taak (*n-back*, rechts). De anatomische informatie is met een aparte scan verkregen. De getallen geven de specificatie van de actieve hersengebieden aan volgens de indeling van Brodmann.

met de term 'functionele topografie', of 'functionele MRI' (fMRI).

In het functioneel hersenscanningsonderzoek is een bepaalde fMRI-techniek zeer populair. Dit is de zogenoemde EPI-methode (*echo-planar-imaging*; Turner, 1992). Deze en aanverwante technieken zijn vooral gevoelig voor veranderingen in het zuurstofgehalte van het bloed en in het plaatselijke bloedvolume. Om die reden hebben zij de naam BOLD (*blood oxygen level dependent signal change*) gekregen. Zuurstofgehalte, bloedstroming en bloedvolume zijn sterk gekoppeld aan de metabole activiteit van zenuwcellen. BOLD-fMRI meet dus veranderingen in doorbloeding die het gevolg zijn van veranderingen in hersenactiviteit.

Om de aard van de meting uiteen te zetten is het nodig de basis van MRI toe te lichten. Een MRI-scanner bestaat uit een grote supergekoelde magneet, een aantal kleinere elektrische magneten die aan de binnenkant gemonteerd zijn en een reeks computers en versterkers (zie figuur 3.21 en figuur 3.22). In wezen komt een MRI-scanner enigszins overeen met een audioluidspreker en -versterker, zij het nogal zwaar uitgevoerd (in de orde van 25.000 à 50.000 Watt) en van een ongeëvenaard hoge kwaliteit en complexiteit. Maar daar houdt de vergelijking op. Het magneetveld in de buis is zeer sterk (tegenwoordig meestal 3 Tesla voor cognitief onderzoek). Ter oriëntatie: een veldsterkte van 1,5 Tesla zorgt ervoor dat een sleutelbos die bij de opening van de scannerbuis wordt losgelaten, een meter verderop een snelheid van zestig kilometer per uur heeft! Waterstofprotonen in het lichaam reageren op deze hoge veldsterktes. Protonen draarin om hun eigen as. De richting van die as is doorgaans willekeurig, maar in de magneet legt een klein deel van de waterstofprotonen zijn as in de richting van de magneet. Door energie toe te voe-

gen aan de protonen in de vorm van radiogolven van een heel specifieke frequentie (een zogenaemde RF-puls) raakt de rotatieas even uit het lood. Deze radiogolven zijn vergelijkbaar met de golven die elke radio gebruikt, zij het met een andere frequentie. Zodra de puls stopt, geven de 'aangeslagen' protonen de energie weer af als een radiogolf (in de gegeven frequentie), hetgeen door een uiterst gevoelige ontvanger wordt opgepikt. Om verstoring door de alom in de lucht aanwezige radiogolven te voorkomen, is de scannerruimte volledig afgeschermd met koperen gaaswerk in de muren (een Kooi van Faraday).

De protonen zijn bijzonder kieskeurig in de specifieke frequentie van de RF-puls die ze willen opnemen. Welke frequentie een proton opneemt, hangt af van de exacte sterkte van het plaatselijke magneetveld. De extra magneten binnen in de buis zorgen ervoor dat het magneetveld overal in het lichaam (c.q. het brein) een klein beetje verschilt. De variatie in de sterkte van het magneetveld in de buis is precies bekend. De frequentie van het radiosignaal dat een proton opneemt en na de RF-puls weer afgeeft, is daardoor afhankelijk van zijn plaats in het magneetveld. De frequentie van het signaal dat wordt afgegeven als de RF-puls stopt, geeft niet alleen aan waar het signaal vandaan komt maar ook hoeveel protonen zich op elke plaats bevinden. De signaalsterkte hangt af van de dichtheid van waterstof en van het type weefsel (grijze stof, witte stof, hersenvocht). Op basis van dit principe wordt in de radiologie een breed scala aan MRI-technieken toegepast. Het verschil tussen bijvoorbeeld een angiografische scan (een beeld van de bloedvaten) en een anatomische scan (een beeld van hersenweefsel) hangt af van de wijze waarop men de RF-pulsen geeft, in samenhang met het schakelschema van de extra magneten (Hashemi & Bradley, 1997).

3.6.1 Het BOLD-signaal

De BOLD-methode maakt gebruik van het gedrag van hemoglobine in het magneetveld. Hemoglobine, de transporteur van zuurstof in het bloed, bevat een aantal ijzerionen. Deze ijzerkernen hebben vrijwel geen effect op het magneetveld als er zuurstof aan het hemoglobine is gebonden. Wanneer het hemoglobine echter de zuurstof heeft afgestaan, verstoren de ijzerkernen het veld zodanig dat het MRI-signaal op die plaats zwakker is. Het lokale signaal is dus afhankelijk van de oxygenatietoestand van het bloed (de verhouding van zuurstofrijk en zuurstofarm hemoglobine). De paradox van fMRI is dat bij verhoging van hersenactiviteit het BOLD-signaal sterker wordt, ondanks het feit dat het bloed meer zuurstof afdraagt. De verklaring daarvoor is dat de bloedvaten al snel reageren op verhoogde zuurstofafname, en wel door een overmaat aan zuurstofrijk bloed aan te leveren. Bij activatie wordt dus meer zuurstof aangevoerd dan het weefsel opneemt. In 'rusttoestand' is derhalve lokaal meer zuurstofarm hemoglobine aanwezig dan in een actieve toestand.

Met BOLD-fMRI worden alleen relatieve signalen gemeten en geen absolute hoeveelheden bloed of hemoglobine. Daarom moet net als bij PET in een fMRI-experiment aan de taak waarvan de functionele hersenopografie wordt onderzocht evenveel aandacht besteed worden als aan de referentietoestand – de controletaak. De kunst is dan ook om taak en controletaak zo te kiezen dat alle voor het experiment niet ter zake doende hersenprocessen in beide taken in gelijke mate optre-

den. Op die manier worden deze onzichtbaar wanneer men de beelden die tijdens het uitvoeren van beide taken zijn gemaakt van elkaar aftrekt. In de praktijk blijkt het echter niet eenvoudig niet-relevante hersenactiviteit uit te schakelen of zelfs maar vast te stellen. Derhalve werkt men hard aan andere manieren van experimenteren en data-analyse.

Ook de statistische analyse van de data is complex. Voordat een statistische evaluatie van een experiment kan worden uitgevoerd, moeten de scans voorbewerkt worden. Onbedoelde fluctuaties van de signalen treden op als gevolg van het verloop van materiaaleigenschappen van de scanner (bijvoorbeeld door opwarming van de elektronica), en door verplaatsing van het weefsel ten gevolge van pulserende bloedvaten, bewegingen van het hoofd en ademhaling. Correcties voor dergelijke effecten worden ofwel uitgevoerd op de data zelf (Ramsey et al., 1998), ofwel verwerkt in de analyse. Inmiddels zijn er uitstekende correctiemethoden beschikbaar voor verschuivingen van het hoofd. Deze methoden zijn volledig automatisch en brengen elke scan in een anatomisch gestandaardiseerde ruimte (Woods et al., 1992).

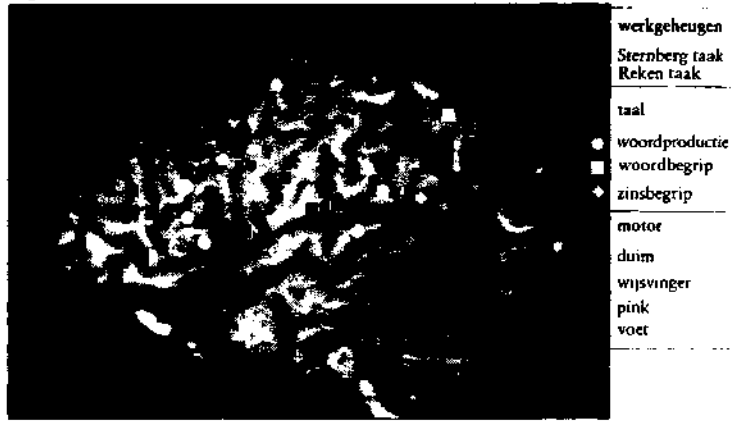
De statistische analyse van fMRI-experimenten is nauw verweven met het ontwerp van de taken en met het tijdschema van taakaanbieding. De klassieke statistische methoden zijn eigenlijk niet goed geschikt omdat fMRI bestaat uit een groot aantal gelijktijdige waarnemingen, namelijk de verzameling van volume-eenheden ('voxels') in het beeld. De meeste fMRI-scans bevatten twintigduizend à dertigduizend voxels, en per experiment worden tussen de vijftig en drieduizend scans gemaakt. Bij klassieke statistiek is de afspraak dat significantie optreedt bij een overschrijdingskans (p-waarde) van 0,05. Dit criterium komt erop neer dat als je twintig experimenten zou doen waarbij de twee groepen die je vergelijkt niet verschillend zijn (dat wil zeggen uit dezelfde populatie komen), je in van die twintig een significant verschil kunt verwachten dat geheel aan toeval te wijten is (een zogeheten fout-positieve bevinding). Als je dit criterium voor elke voxel zou hanteren, zou je ten onrechte in één van elke twintig voxels significante activiteit aantreffen. Om de kans op deze fout-positieve bevindingen door het gebruik van een te lage significantiedrempel te minimaliseren, moet voor het grote aantal vergelijkingen gecorrigeerd worden. Dit resulteert per voxel in een p-waarde in de ordegrrootte van één in een miljoen.

Simple fMRI-experimenten maken gebruik van een 'on-off' schema, waarbij subtractie van twee condities voldoet. Steeds vaker hanteert men echter complexe schema's, met meerdere condities. In dat geval gebruikt men bij de analyse multi-pele regressie van de tijdreeksen (Worsley & Friston, 1995). De getransformeerde variabelen worden ofwel omgezet in t-waarden, ofwel in niet-parametrische groot-heden. De beelden van deze statistische variabelen worden meestal *t-maps* of *Z-maps* genoemd (Bullmore et al., 1996; Friston et al., 1991; Van Gelderen et al., 1995; Worsley, 1994). Net als bij PET-onderzoek, maar nu voor elke persoon afzonderlijk, worden de actieve voxels ingekleurd op de anatomische scan om lokalisatie mogelijk te maken (zie figuur 3.23 en figuur 3.25).

3.6.2 Individuele benadering en middeling over personen

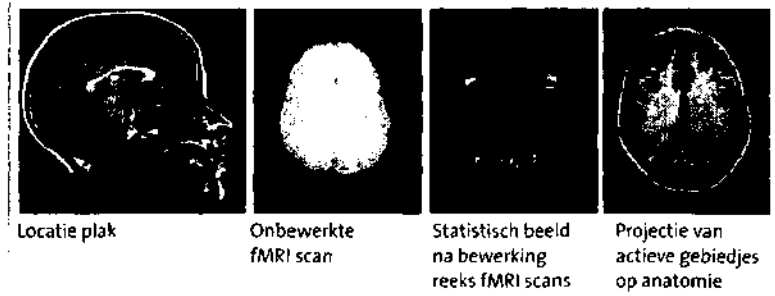
Omdat fMRI een non-invasieve methode is, is het zonder enig probleem mogelijk

Figuur A



3.24 Met fMRI kan van patiënten een uitgebreide kaart van hersenfuncties gemaakt worden. Afgebeeld is een brein dat in aanmerking komt voor een operatieve verwijdering van epileptogeen weefsel. De kaart helpt de neurochirurg om in te schatten waar weefsel behouden moet worden zodat de patiënt geen belangrijke functies verliest. Niet alle gebiedjes zijn van essentieel belang voor de functies: fMRI meet in principe alle betrokken netwerken, dus ook ondersteunende gebieden die bij chirurgische verwijdering gecompenseerd kunnen worden door andere gebieden. Welke gebieden onmisbaar zijn, is helaas niet zonder meer af te leiden uit de fMRI kaart.

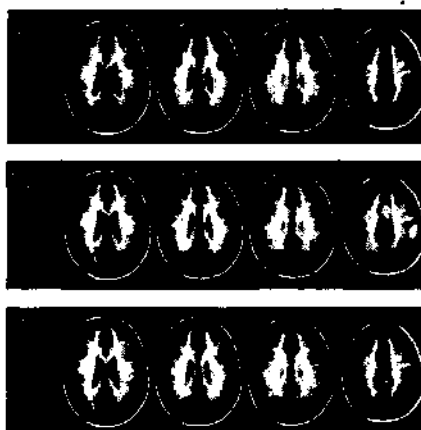
Voorbeeld van een 3D fMRI dataset voor en na verwerking (1 plak van de 26)



3.25 Weergave van verschillende stadia van dataverwerking. De anatomische scan (links) wordt tijdens het experiment gebruikt om een gebied te selecteren voor fMRI-scans. Daarnaast is een onbewerkte fMRI-scan te zien, gevolgd door een statistische t-map (grijswaarde geeft de t-waarde per voxel aan), en het gedrempelde activiteitsbeeld (voxels met een t-waarde hoger dan de drempel) geprojecteerd op de anatomie van die persoon). De in geel weergegeven voxels zijn uiteindelijk na bewerking de als zodanig gerapporteerde activiteiten.

om heel veel beelden te verzamelen van een bepaald individu. Er zijn namelijk geen nadelige effecten bekend van fMRI bij een veldsterkte van 1.5 of 3 Tesla. Daardoor kan men ook voor elke proefpersoon apart statistische uitspraken doen. Het is op die manier in principe mogelijk om hersenactivatiepatronen te bepalen als waren het vingerafdrukken. Voor klinische doeleinden, zoals voor neurochirurgische planning of voor diagnostiek in de neurologie en psychiatrie, is dat ideaal (figuur 3.24). Voor fundamenteel cognitief neurowetenschappelijk onderzoek is dat echter niet altijd zo. In dit laatste geval is men geïnteresseerd in de aard van hersenfuncties zoals die bij de 'mens in het algemeen' voorkomen, en zal men willen middelen over meerdere proefpersonen.

Middelen wordt op twee manieren gedaan. Bij de *volume of interest*-methode (VOI) worden bepaalde hersengebiedjes geselecteerd op basis van de anatomie en wordt het aantal actieve voxels binnen elk VOI geteld, of wordt de gemiddelde t-waarde berekend over de voxels in de VOI's. Dit wordt voor iedere persoon gedaan, en daarna worden deze waarden gemiddeld over alle personen in een groep. Daarbij maakt men gebruik van een hersenatlas, met een specificatie van de hersengebieden aan de hand van cytoarchitectonische indelingen zoals die van Brodmann (Brodmann, 1909; zie ook hoofdstuk 2). Op de set van VOI-gegevens voert men vervolgens een groepsanalyse uit met reguliere statistische procedures, zoals een variantieanalyse met herhaalde metingen. Een andere, minder bewerkelijke en vaker toegepaste methode is *statistical parametric mapping*. Daarbij maakt men eerst analyses per proefpersoon of patiënt en brengt vervolgens alle data onder in eenzelfde driedimensionale standaardruimte door de individuele anatomische scans samen met de corresponderende t-maps als het ware over elkaar heen te leggen (Friston et al., 1991). Ervan uitgaande dat de layout van de hersenen na deze bewerking het



3.26 Voorbeeld van groepsresultaten. Acht gezonde proefpersonen hebben twee versies van dezelfde verbale werkgeheugentaak uitgevoerd, één met een nieuwe set stimuli (bovenste rij) en één met een set waarmee zij een uur geoefend hadden voorafgaand aan de scansessie (middelste rij). In beide condities treedt activiteit op in de motorische gebieden (getoetst ten opzichte van een rustconditie), en alleen bij de nieuwe targetset komt de activiteit in de dorsolaterale prefrontale cortex boven de drempel uit (alles in blauw weergegeven). In de onderste rij staat het resultaat van directe toetsing van verschillen tussen de twee test-condities. In rood is een significante daling van activiteit weergegeven na oefening. Deze activiteitsafname is gelokaliseerd in het hersengebied dat bij het verbale werkgeheugen betrokken is (Jansma et al., 1999).

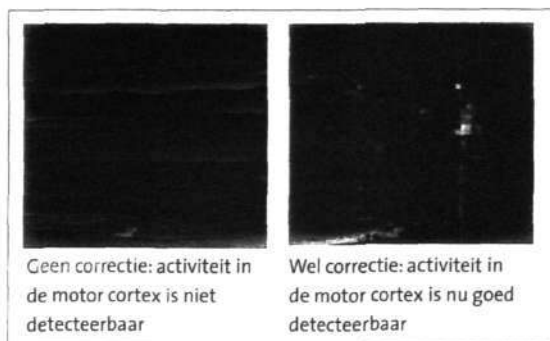
zelfde is voor alle personen, kun je per voxel de gemiddelde t-waarde van de groep toetsen. Het eindresultaat wordt geprojecteerd op het gemiddelde anatomische beeld of op een schematische weergave van een brein. Het nadeel van deze methode is dat er aan ruimtelijke nauwkeurigheid wordt ingeboet. Dit komt omdat het patroon van sulci behoorlijk kan verschillen tussen personen, waardoor bij het over elkaar heen leggen van individuele scans vaak ook verschillende gebieden over elkaar komen te liggen (zie ook box 3.1).

3.6.3 Vergelijken van groepen

Steeds meer wordt fMRI toegepast bij onderzoek naar hersenziekten zoals verslaving, schizofrenie en depressie. Zojuist is een aantal methoden beschreven om de scans van groepen mensen samen te voegen. Je kunt dan de resulterende groepsbeelden van meerdere patiëntengroepen met elkaar vergelijken en verschillen in patronen van hersenactiviteit opsporen. Meestal heeft dat tot doel vast te stellen welke hersengebieden afwijkend functioneren. Zo is bijvoorbeeld gevonden dat de dorsolaterale prefrontale cortex (PFC), die actief is wanneer je informatie heel kort moet vasthouden (werkgeheugen), bij schizofrene patiënten nauwelijks actief wordt.

Er is echter een aantal problemen dat de interpretatie van dergelijke bevindingen bemoeilijkt. Zo zijn patiënten bijna altijd onrustiger in de scanner dan controlepersonen en vertonen hun fMRI-scans dus meer bewegingsartefacten (beweging veroorzaakt vervorming van de fMRI beelden). Meestal is daardoor de kwaliteit van hun scans nogal slecht, en zijn deze minder gevoelig voor de aanwezige hersenactiviteit. Als gevolg hiervan wordt bij (beweeglijke) patiëntgroepen vaak verminderde hersenactiviteit gevonden, wat ten onrechte zou kunnen worden opgevat als evidentie voor een hersenafwijking. Het is dus bij patiëntenonderzoek van groot belang om bij elk experiment aan te tonen dat verhoogde beweeglijkheid niet de oorzaak kan zijn van verminderde hersenactiviteit. Vooralsnog zal dit een lastig punt blijven bij fMRI, omdat het een techniek is die erg gevoelig is voor bewegingen. Enige correctie is echter wel mogelijk; die dient dan ook altijd uitgevoerd te worden (zie figuur 3.27).

Naast het probleem van de beweeglijkheid is er het prestatiedilemma, dat betrekking heeft op het uitvoeren van de taken in de scanner. De keuze van een bepaalde taak is doorgaans gebaseerd op neuropsychologische of psychofysiologische indicaties van dysfunctioneren. Zo gebruikt men bij fMRI-onderzoek naar schizofrenie taken die het werkgeheugen (zie hoofdstuk 6) en/of de selectieve aandacht aanspreken (zie hoofdstuk 5), omdat schizofrene patiënten over het algemeen vrij slecht presteren op dergelijke taken. Het dilemma is of je een taak moet kiezen waarop patiënten duidelijk minder presteren dan controlepersonen, of juist een taak die wel de genoemde functies aanspreekt maar zo gemakkelijk is dat er geen verschil in prestatie optreedt. Als een patiënt verminderde hersenactiviteit vertoont, rijst in het eerste geval de vraag of dat de oorzaak of juist het gevolg is van minder presteren. In het tweede geval zul je niet zo gauw een verschil in activatie zien, omdat het systeem niet bekeken wordt in een toestand van verminderd functioneren. De oplossing voor het prestatiedilemma ligt in het ontwerp van het experiment.



3.27 Effect van bewegingscorrectie op activiteitsbeelden. We zien een plak uit de t-map van een en dezelfde patiënt, zonder en met bewegingscorrectie in de datareconstructie. Door beweging is de ruis in de scandata zo hoog opgelopen dat de activiteit in de motorische cortex bij simpele vingerbewegingen verdwenen is (links). Correctie tijdens het scannen herstelt dit effect, waardoor de activiteit detecteerbaar is geworden (rechts).

De vraag die we eigenlijk moeten beantwoorden is niet: ‘Welke gebieden werken niet goed?’, maar: ‘Hoe gedragen gebieden zich bij variabele belasting?’ Door de werking van de hersenen te bestuderen bij meerdere niveaus van belasting, kan men inzicht krijgen in de dynamiek van activatiepatronen en in de aard van de communicatie tussen verschillende gebieden.

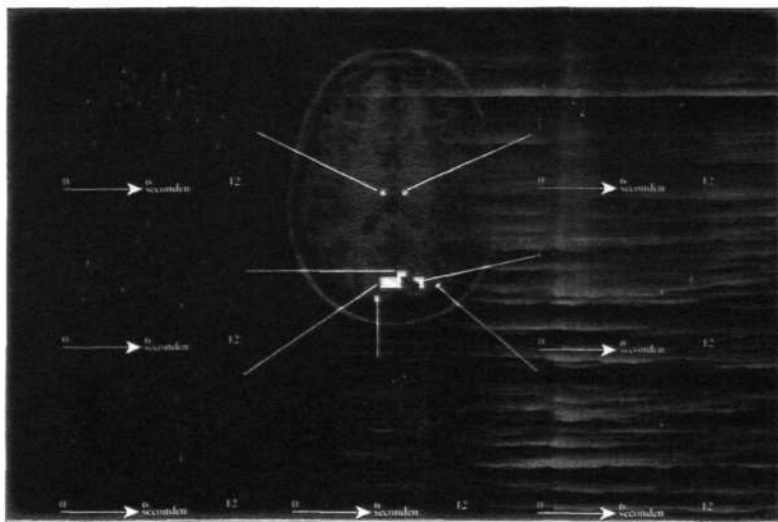
Door de enorme hoeveelheid data die bij fMRI wordt verzameld, bepaalt het ontwerp van een experiment in sterke mate de interpretatie van de resultaten. Een belangrijk voordeel van fMRI is dat binnen een en dezelfde scansessie meerdere taken kunnen worden opgenomen. Dit maakt het mogelijk om de dynamiek van de hersenen te bestuderen, iets wat met eenvoudige subtractiebenaderingen niet goed te doen is (zie paragraaf 3.3.5). De toenemende complexiteit van fMRI-experimenten vereist flexibele analysetechnieken, zoals multiële regressieanalyse, waarbij men uitgaat van bepaalde verwachtingen over de hersenactiviteit. Bijvoorbeeld, bij een experiment met een taak die steeds moeilijker wordt, kent men aan de belastingniveaus waarden toe die aangeven hoe actief een gebied zou moeten zijn bij het uitvoeren van de taak. Vervolgens zoekt men in de analyse naar gebieden die het verwachte patroon vertonen. De gevonden gebieden worden dan verondersteld de desbetreffende functie uit te voeren. Dit is hypothesegestuurde analyse.

Een andere strategie om functie en locatie eenduidig aan elkaar te verbinden is verschillende taken te gebruiken die in beperkte mate overlap vertonen in de functies die worden aangeroepen (Price & Friston, 1997). Ook in deze zogenoemde conjunctieanalyse formuleert de onderzoeker een verwachting als model om de voxels aan te toetsen. Met conjunctieanalyse kan bijvoorbeeld onderscheid gemaakt worden tussen gebieden die onmisbaar zijn voor de taalexpressie en gebie-

den die een secundaire rol vervullen (Indefrey & Levelt, 2000). Met deze methode heeft men enige jaren geleden bewezen dat alleen die hersengebieden die bij verschillende taaltaken actief zijn onmisbaar zijn voor de verwerking van taal (Rutten et al., 1999). Gebieden die slechts actief waren bij specifieke taken, bleken niet onmisbaar te zijn voor normale taalverwerking. De onderzoekers schakelden (met een neurochirurgische ingreep) specifieke gebiedjes tijdelijk uit bij een wakkere patiënt die een taalproductietaak uitvoerde. Wanneer die uitschakeling leidde tot problemen bij het uitvoeren van de taak, was het betreffende gebiedje kennelijk onmisbaar.

3.6.4 Mogelijkheden en beperkingen van fMRI

Wat voor ontwikkelingen kunnen we verwachten op het gebied van fMRI? Menige MRI-specialist heeft in de afgelopen vijftien jaar afgeleerd op deze vraag antwoord te geven. De technische vooruitgang heeft metingen mogelijk gemaakt die nog maar kort geleden niet denkbaar waren. De gevoeligheid van de apparatuur zal nog verder toenemen doordat de magneten steeds sterker worden. In een hoger magneetveld neemt het versturende effect van zuurstofarm hemoglobine op het MRI-signaal toe, en dat maakt de BOLD-techniek gevoeliger voor hersenactiviteit. In een paar jaar tijd zijn scanners met een veldsterkte van 3 Tesla de norm geworden in onderzoekscentra voor cognitieve neurowetenschap, en verschillende neurowetenschappelijke centra wagen zich al aan nog zwaardere scanners (7 Tesla).



3.28 Weergave van het BOLD-signaal in een event-related fMRI-experiment. De proefpersoon kreeg elke 12 seconden kort een getekend plaatje te zien en moest dat vervolgens benoemen (75 stimuli). Elke 340 ms werd een scan opgenomen, waarvan de ruwe signalen met een significante BOLD-reactie zijn weergegeven voor de thalamus en diverse visuele gebieden. Daarbij gelden 95%-betrouwbaarheidsintervallen (stippellijnen).

De gevoeligheid zal ook toenemen door verbeteringen aan de RF-spoel die het signaal van de hersenen oppikt, zodat de scans sneller gemaakt kunnen worden en de scantijd verkort wordt. Dit is weer van belang voor het reduceren van bewegingsartefacten. Ook kan de voxelmaat verkleind worden, zodat de corticale topografie in groter detail zichtbaar wordt en de plaatsbepalingen waarschijnlijk nauwkeuriger zullen worden. Bovendien is het dan mogelijk om onderscheid te maken tussen bloedvaten en hersenweefsel.

Naast deze ontwikkelingen in de hardware kunnen we nog veel verwachten van verbeteringen in de beeldanalysetechnieken. Door de oorzaken van verstoringe signaalfluctuaties te modelleren, kan de gevoeligheid voor hersenactiviteit verhoogd worden. De meeste fMRI-experimenten hebben een zogeheten blok-design, waarbij de taak gedurende perioden van twintig à dertig seconden wordt uitgevoerd. Het fMRI-signaal wordt dan gesommeerd over die periode. Het is echter nu al mogelijk om te meten wat er gebeurt bij de reactie op een korte stimulus, bijvoorbeeld een saccadische (snelle) oogbeweging. Deze methode wordt aangeduid met de term *event-related fMRI* of *single-event fMRI* en gaat als volgt in zijn werk: op het aanbieden van de stimulus volgt een periode van twaalf tot twintig seconden waarin snelle scans worden opgenomen (van twee seconden of korter), waarna pas de volgende stimulus verschijnt. De vasculaire reactie (BOLD-respons) op deze enkele stimulus wordt gevolgd en in kaart gebracht. (Buckner et al., 1996). De BOLD-respons bestaat uit een trage toename van het fMRI-signaal, dat rond de zes seconden na de stimulusaanbieding een piekwaarde bereikt en nog eens zes seconden later weer terug is op de uitgangswaarde (zie figuur 3.28). Door continue te scannen en de stimulus enkele tientallen keren te herhalen, kan de BOLD-respons vrij goed beschreven worden voor elke voxel die bij stimulusverwerking betrokken is. Deze benadering lijkt sterk op ERP-metingen, zij het dat bij fMRI in elke voxel gekeken kan worden of daar een stimulusgerelateerde BOLD-respons heeft plaatsgevonden. Een ander verschil met ERP is dat de BOLD-respons alleen maar aangeeft dat er een reactie heeft plaatsgevonden in die voxel, terwijl het ERP-signaal een scala van elektrische golven laat zien die iets vertellen over de aard van de reactie(s). Event-related fMRI stelt onderzoekers weliswaar in staat om snelle en korte processen te detecteren, maar het is niet mogelijk om binnen een gebiedje onderscheid te maken tussen meerdere, elkaar snel opvolgende gebeurtenissen (actiepotentialen). fMRI meet immers de inherent trage reactie van het bloedvatsysteem op neurale activiteit. De werkelijke tijdsresolutie, dat wil zeggen het onderscheidend vermogen in de tijd binnen een voxel, wordt bepaald door hemodynamische processen en is in de orde grootte van seconden. In principe is het wel mogelijk om vrij nauwkeurig de *volgorde* van gebeurtenissen in de hersenen in kaart te brengen. Dit kan onder andere door voor elke voxel eerst te bepalen of daar een BOLD-respons heeft plaatsgevonden en vervolgens de tijd te schatten tussen de stimulus en het begin van de respons. Dit kan met een nauwkeurigheid van ongeveer 100 ms. Vervolgens kan dan de volgorde van reacties in de verschillende delen van het brein geschat worden.

Een andere recente ontwikkeling is het kwantificeren en karakteriseren van de communicatie tussen meerdere hersengebieden. Daartoe berekent men, in een ex-

tra analyse van de fMRI-gegevens, de correlaties tussen bepaalde gebieden op basis van het fMRI-signaal in de tijd. Voor deze techniek, ook wel 'functionele' of 'effectieve connectiviteit' genoemd, worden momenteel nieuwe rekenmethoden ontwikkeld, naast de reeds beschikbare methoden zoals *structural equation modeling*, *principal component analysis*, *pathway analysis* of *dynamic causal modeling* (Horwitz, 2003; Penny et al., 2004).

De gevoeligheid voor BOLD-responsen kan behalve door verhoging van de magnetische veldsterkte ook verbeterd worden door sterkere gradiënten (extra magneten die snellere scans mogelijk maken) en betere RF-spoelen. Met name de ontwikkeling van meervoudige RF-spoelen is uitermate nuttig gebleken. Door met meer spoelen tegelijk te meten kan de BOLD-gevoeligheid met een factor twee of zelfs meer toenemen. Spoelen met acht kanalen zijn tegenwoordig de norm, maar er wordt al gewerkt aan systemen met rond de honderd kanalen. Met deze systemen, die bestaan uit een helm met honderd kleine spoeltjes, kunnen niet alleen fMRI-scans gemaakt worden maar ook een nieuw type scan: *dynamic magnetic inverse imaging functional scans* (Lin et al., 2006). Deze nieuwe methode werkt zonder gebruik van de extra gradiënten en gebruikt dezelfde analysetechnieken als EEG en MEG, namelijk bronlokalisatie en beamforming.

Een zeer spannende maar nog niet bewezen techniek is *neuronal current fMRI*. Deze techniek maakt gebruik van de elektrische oscillaties van neuronen (Petridou et al., 2006) en heeft veel baat bij hogere veldsterkten. Als dit werkelijkheid wordt, kan neurale activiteit gemeten worden met een hoge ruimtelijke nauwkeurigheid.

Bij de meeste analyses van fMRI-gegevens analyseert men gebiedjes of voxels apart. Met moderne analysetechnieken die bedoeld zijn voor zeer grote gegevensbestanden (*data mining*) is het echter ook mogelijk om grote aantallen voxels gezamenlijk te onderzoeken. Met *multi-voxel pattern analysis* kunnen specifieke patronen van BOLD-responsen (verspreid over de hersenen) geïdentificeerd worden die optreden bij verwerking van bepaalde stimuli (Norman et al., 2006). Aangehouden is bijvoorbeeld dat het mogelijk is om op basis van deze patronen, zonder te weten wat de proefpersoon te zien krijgt, vast te stellen welke stimulus hij of zij heeft gezien.

Neuro-imaging is op een punt beland waar hersenactiviteit non-invasief gemeten kan worden met een nauwkeurigheid die tot voor kort ondenkbaar was. Een struikelblok is echter nog de manier waarop cognitieve functies gedefinieerd worden. De interpretatie van fMRI-resultaten hangt immers nauw samen met aannamen over de betrokkenheid van functionele eenheden bij het uitvoeren van de gebruikte taak. Cognitieve functies zijn veelal gedefinieerd aan de hand van meetbaar gedrag. Of die indeling in functies terug te vinden is in de neurale organisatie van de hersenen, is nog maar de vraag. De komende tijd zal moeten uitwijzen of het mogelijk is om *elementaire* cognitieve functies te koppelen aan specifieke hersengebieden. Het is niet uitgesloten dat het neurale substraat van dergelijke functies omschreven moet worden in termen van communicatiepatronen (zowel in de tijd als in de ruimte) tussen meerdere multifunctionele hersengebiedjes.

3.7 Literatuur

Bronnen

- Berger H (1929): Über das Elektroenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87, 527-570.
- Brodmann, K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde*. Leipzig: Barth, 1909.
- Brown, C. M., Hagoort, P., & Keurs, M. ter (1999). Electrophysiological signatures of visual lexical processing: Open- and closed-class words. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11, 261-281.
- Büchel, C., Coull, J.T., & Friston, K. J. (1999). The predictive value of changes in effective connectivity for human learning. *Science*, 283, 1538-1541.
- Buckner, R.L., Bandettini, P.A., Ocraven, K.M., Savoy, R.L., Petersen, S.E., Raichle, M.E., et al. (1996). Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 93, 14878-14883.
- Bullmore, E., Brammer, M., Williams, S.C.R., Rubenke, S., Janot, N., David, A., et al. (1996). Statistical methods of estimation and inference for functional MR image analysis. *Magnetic Resonance in Medicine*, 35, 261-277.
- Dale, A.M. (2002). N400-like magnetoencephalography responses modulated by semantic context, word frequency, and lexical class in sentences. *Neuro-image*, 17:1101-1116.
- Friston, K.J., Frith, C.D., Liddle, P.F., & Frackowiak, R.S.J. (1991) Comparing functional (PET) images: The assessment of significant change. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 11, 690-699.
- Gelderen, P. van, Ramsey, N.F., Liu, G., Duyn, J.H., Frank, J.A., Weinberger, D.R., et al. (1995). Three dimensional functional MRI of human brain on a clinical 1.5 T scanner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 92, 6906-6910.
- Hagoort, P., & Kutas, M. (1995). Electrophysiological insights into language deficits. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of Neuropsychology* (Vol. 10, pp. 105-134). Amsterdam: Elsevier.
- Hagoort, P., Brown, C.M., & Groothusen, J. (1993). The Syntactic Positive Shift (SPS) as an ERP-measure of syntactic processing. *Language and Cognitive Processes*, 8, 439-483.
- Halgren, E., Dhond, R.P., Christensen, N., Petten, C. van., Marinkovic, K., Lewine, J.D., et al. (1993). Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working brain. *Reviews of Modern Physics*, 65, 413-497.
- Hashemi, R.H., & Bradley, W.G. (1997). *MRI basics*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Helenius, P., Salmelin, R., Service, E., Connolly, J.F., Lemonen, S., & Lyytinen, H. (2002). Cortical activation during spoken-word segmentation in nonreading-impaired and dyslexic adults. *Journal of Neuroscience*, 22, 2936-2944.
- Horwitz, B. (2003). The elusive concept of brain connectivity. *Neuro-image*, 19, 466-470.
- Indefrey, P., & Levelt, W.J.M. (2000). The neural correlates of language production. In M. Gazzaniga (Ed.), *The new cognitive neurosciences* (2nd ed., pp. 845-865). Cambridge, MA: MIT Press.
- Jansma, J.M., Slagter, H.A., Ramsey, N.F., & Kahn, R.S. (1999). Practice-related brain-activity changes in a sternberg task. *Neuro-image*, 9, s925.

- Kutas, M., & Dale, A. (1997). Electrical and magnetic readings of mental functions. In M.D. Rugg (Ed.), *Cognitive neuroscience* (pp. 197-242). Hove: Psychology Press.
- Kutas, M., Federmeier, K.D., & Sereno, M.I. (1999). Current approaches to mapping language in electromagnetic space. In C.M. Brown & P. Hagoort (Eds.), *The neurocognition of language* (pp. 359-392). Oxford: Oxford University Press.
- Lin, F.H., Wald, L.L., Ahlfors, S.P., Hamalainen, M.S., Kwong, K.K., & Belliveau, J.W. (2006). Dynamic magnetic resonance inverse imaging of human brain function. *Magnetic Resonance in Medicine*, 56, 787-802.
- Norman, K.A., Polyn, S.M., Detre, G.J., & Haxby, J.V. (2006). Beyond mind-reading: Multi-voxel pattern analysis of fMRI data. *Trends in Cognitive Sciences*, 10, 424-430.
- Ogawa, S., Tank, G.W., Menon, R.S., Ellermann, J., Kim, S., Merkle, H., et al. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 89, 5951-5955.
- Osipova, D., Takashima, A., Oostenveld, R., Fernandez, G., Maris, E., & Jensen, O. (2006). Theta and gamma oscillations predict encoding and retrieval of declarative memory. *The Journal of Neuroscience*, 26, 7523-7531.
- Penny, W.D., Stephan, K.E., Mechelli, A., & Friston, K.J. (2004). Modelling functional integration: a comparison of structural equation and dynamic causal models. *Neuro-image*, 23 Suppl 1, S264-S274.
- Petridou, N., Plenz, D., Silva, A.C., Loew, M., Bodurka, J., & Bandettini, P.A. (2006). Direct magnetic resonance detection of neuronal electrical activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 16015-16020.
- Picton, T.W., Lins, O.G., & Scherg, M. (1995). The recording and analysis of event-related potentials. In F. Boller, & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (Vol. 10, pp. 3-73). Amsterdam: Elsevier.
- Posner M.I., & Raichle, M.E. (1994). *Images of mind*. New York: Scientific American Library.
- Price, C.J. & Friston, K.J. (1997). Cognitive conjunction: a new approach to brain activation experiments. *Neuro-image*, 5, 261.
- Raichle M.E. (1994). Visualizing the mind. *Scientific American*, 36-42.
- Ramsey, N.F., Brink, J.S. van den, Van Muiswinkel, A.M.C., Folkers, P.J.M., Moonen, C.T.W., Jansma, J.M., et al. (1998). Phase navigator correction in 3D fMRI improves detection of brain activation. *Neuro-image*, 8, 240-248.
- Rugg, M.D. (1999). Functional neuro-imaging in cognitive neuroscience. In C.M. Brown & P. Hagoort (Eds.), *The neurocognition of language* (pp. 15-36). Oxford: Oxford University Press.
- Rugg, M.D., & Coles, M.G.H. (1995). The ERP and cognitive psychology: Conceptual issues. In M.D. Rugg & M.G.H. Coles (Eds.), *Electrophysiology of mind: Event-related brain potentials and cognition* (pp. 27-39). Oxford: Oxford University Press.
- Rutten, G.J.M., Rijen, P.C. van, Veelen, C.W.M. van, & Ramsey, N.F. (1999). Language area localization with threedimensional functional Magnetic Resonance Imaging matches intrasulcal electrostimulation in Broca's Area. *Annals of Neurology*, 46, 405-408.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme.

- Tallon-Baudry C., & Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences*, 3, 151-162.
- Turner, R. (1992) Magnetic resonance imaging of brain function. *American Journal of Physiological Imaging*, 3/4, 136.
- Woods, R.P., Cherry, S.R., & Mazziotta, J.C. (1992). Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 16, 620-633.
- Worsley, K.J. (1994). Local maxima and the expected Euler characteristic of excursion sets of Chi square, F and t fields. *Advances in Applied Probability*, 26, 13.
- Worsley, K.J., & Friston, K.J. (1995) Analysis of fMRI time-series revisited – again. *Neuroimage*, 2, 173-181.

Verder lezen

- Moonen, C.T.W., & Bandettini, P.A. (1999). *Functional MRI*. New York: Springer.
- Buxton, R.B. (2002). *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Luden, S.J. (2005). *An introduction tot the Event-Related Potential Technique*. Cambridge, Mass.: MIT Press.

Toetsvragen

- 1 Leg uit waarom middeling van EEG-signalen noodzakelijk is om een ERP te kunnen observeren.
- 2 Wanneer een ERP-effect het grootst is over, bijvoorbeeld, het linker frontale schedeldeel, ligt de bron van het signaal dan ook in de linker frontaalkwab? Leg uit waarom wel of niet.
- 3 Noem de belangrijkste verschillen tussen EEG en MEG met betrekking tot de bron en de registratie van het signaal.
- 4 Waarom is de topografie van EEG-potentiaalkaarten meer 'versmeerd' (blurred) dan die van MEG-veldkaarten?
- 5 Wat is het verband tussen uitgelokte oscillatieresponsen en ERP's?
- 6 Waarom is een MRI-scanner omgeven door een kooi van Faraday?
- 7 Waarom heb je bij fMRI een controletaak nodig?
- 8 Waarom heeft het geen zin om statistical parametric mapping toe te passen bij tumorpatiënten?
- 9 Kun je bij patiënten die een verlaagde hersenactiviteit vertonen bij fMRI er zonder meer van uitgaan dat hun hersenfunctie verstoord is?
- 10 Waarom kun je met fMRI binnen een bepaald hersengebied geen processen van elkaar onderscheiden die minder dan een paar honderd milliseconden uit elkaar liggen?