

© 1997, 2004, Uitgeverij Boom, Amsterdam

Tweede tot en met vijfde druk, 1998, 2000, 2002, 2003

Zesde, herziene druk 2004

Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets uit deze uitgave worden vervoelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën, opnamen of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikelen 16h t/m 16m Auteurswet 1912 jo. Besluit van 27 november 2002, Stb 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (postbus 3060, 2130 KB, www.reprorecht.nl) of contact op te nemen met de uitgever voor het treffen van een rechtstreekse regeling in de zin van art. 16l, vijfde lid, Auteurswet 1912. Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16, Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot de Stichting PRO (Stichting Publicatie- en Reproductierechten, postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, www.cedar.nl/pro).

No part of this book may be reproduced in any way whatsoever without the written permission of the publisher.

Verzorging omslag

Marjo Starink, Amsterdam

Verzorging binnenwerk

H&R Communicatieve vormgeving, Purmerend

Afbeelding omslag

© Igor Mitroaj, Titan, c/o Beeldrecht Amsterdam 2004

collectie Beelden aan Zee/foto RKD - H. Platenburg

ISBN 90 5352 975 6

NUR 770, 876

Klinische neuropsychologie

Betto Deelman
Paul Eling
Edward de Haan
Ed van Zomeren
(redactie)

Amsterdam
Boom

4 Het brein in beeld

Edward de Haan en Peter Hagoort

- 1 Inleiding 82
- 2 Post-mortem- en klinisch neuropsychologisch onderzoek 83
 - 2.1 Autopsie 83
 - 2.2 De klinische methode 84
- 3 In-vivo-beeldvorming van hersenstructuren 84
 - 3.1 De röntgenmethode 84
 - 3.2 Het angiogram 85
 - 3.3 Computerised Tomography (CT) 85
 - 3.4 Magnetic Resonance Imaging (MRI) 86
- 4 In-vivo-beeldvorming van hersenactiviteit 86
 - 4.1 EEG/ERP 86
 - 4.2 Magneto-encefalografie (MEG) 89
- 5 De hemodynamische methode 90
 - 5.1 Positron Emissie Tomografie (PET) 90
 - 5.2 Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) 92
- 6 Hersenstimulatie 94
 - 6.1 Microstimulatie 95
 - 6.2 Transcraniële magnetische stimulatie (TMS) 95
- 7 Slot 96

1 Inleiding

De neuropsychologie heeft betrekking op het klinische en wetenschappelijke domein van de relatie tussen (beschadigingen aan de) hersenen en gedrag. Kennis over de structuur en de functionaliteit van het brein is dus een centraal onderwerp. Deze kennis is door de eeuwen heen telkens gevoed door nieuwe methoden voor en inzichten in neurowetenschappelijk onderzoek. Het systematisch bekijken van organen van gestorven medemensen is een methode die reeds in de Oudheid werd toegepast. De ontdekking van de microscoop creëerde de mogelijkheid tot meer gedetailleerd post-mortem-onderzoek, en inzichten uit de natuurkunde, zoals die betreffende elektriciteit, vormden de basis voor nieuwe ontwikkelingen zoals de elektrofysiologie. De spectaculaire ontwikkeling van in-vivo beeldvormende technieken in de laatste decennia van de vorige eeuw betekende een enorme vooruitgang die de rol van de klassieke klinische neuropsychologie sterk heeft beïnvloed. Thans kan structuur (en beschadigingen daarin) en werking van het brein direct in beeld gebracht worden met

behelp van onder andere (f)MRI en MEG. Dit hoofdstuk beschrijft in globale zin de belangrijkste ontwikkelingen op dit terrein.

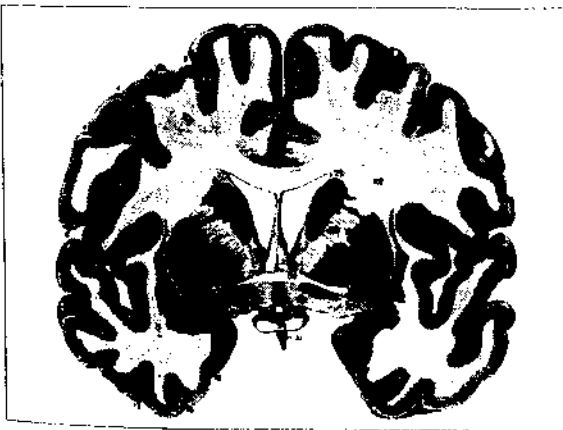
We zullen eerst kort de traditionele methoden beschrijven, daarna de methoden voor de beeldvorming van hersenstructuren, vervolgens beeldvorming van hersenfuncties, en ten slotte recente hersenstimulatietechnieken die van belang zijn voor het functieonderzoek. Het doel is de klinisch neuropsycholoog van voldoende achtergrondkennis over de diverse technieken te voorzien zodat de communicatie met cliënci wordt vergemakkelijkt.

2 Post-mortem- en klinisch neuropsychologisch onderzoek

2.1 AUTOPSIE

Oorspronkelijk was het alleen mogelijk de structuur van de hersenen zichtbaar te maken door de schedel te openen en binnenin te kijken. In het algemeen deed men dat nadat de persoon in kwestie gestorven was. Opening (of sectie) van het ontzielde lichaam werd al door Leonardo da Vinci toegepast. Bestudering van de anatomie van de hersenen begon pas echt in de zestiende eeuw, met het werk van Vesalius.

Wanneer de hersenzenuwen en het ruggenmerg zijn losgemaakt en de hersenen uit de schedel zijn gelicht, kan op verschillende niveaus onderzoek verricht worden. Op het meest globale niveau is de anatomie van de hersenen te beschrijven in termen van kwabben, *gyri* (windingen) en *sulci* (groeven), en kunnen beschadigingen aan het oppervlak geïdentificeerd worden. Om het binnenste van de hersenen te kunnen waarnemen, worden vervolgens de hersenen veelal in dunne plakjes gesneden, zodat een driedimensionaal beeld van de belangrijkste hersencompartimenten (grijze stof, witte stof, ventrikels) geconstrueerd kan worden. Daarbij zijn kleurverschillen van het weefsel behulpzaam. De vezelbanen (de 'witte stof') zijn lichter gekleurd dan de zogenaamde 'grijze stof' van de hersenkernen en de hersenschors (zie figuur 4.1).



Figuur 4.1: Witte en grijze stof van de hersenen

Meer gedetailleerd post-mortem-onderzoek dat licht kan doen schijnen op een hersenaandoening, is het *histologische onderzoek*. Zeer dunne plakjes hersenweefsel (*coupes*) worden daarbij onder de microscoop onderzocht. Hierbij worden vaak verschillende typen kleuring van het weefsel (*staining*) gebruikt om de aanwezigheid van bepaalde celtypen, zoals piramidecellen, en structurele elementen zoals celkernen of axonen zichtbaar te maken.

De diagrammakers uit de negentiende eeuw waren vrijwel volledig afhankelijk van het globale post-mortem-onderzoek. Dit betekende dat men soms lange tijd moest wachten tot de patiënt overleed, alvorens het geobserveerde gedrag aan het beschadigde substraat gerelateerd kon worden. Hierbij was vervolgens van belang dat de patiënt niet aan een hersenziekte overleed omdat het dan moeilijk werd vast te stellen welke beschadiging verantwoordelijk was voor het specifiek gedrag waarvan men de anatomische basis zocht.

2.2 DE KLINISCHE METHODE

De negentiende-eeuwse diagrammakers observeerden gedragsafwijkingen bij patiënten om reeds tijdens het leven van de patiënt de aard en de plaats van eventuele hersenaandoeningen vast te stellen. We noemen dat hier de 'klinische methode'. De klinische benadering om een beschadiging te lokaliseren is gebaseerd op bestaande kennis omtrent relaties tussen hersenbeschadiging en gedragsafwijkingen. Een welomschreven functionele uitval is vaak een goede indicatie voor de plaats van de laesie in het brein. Zo wijst bijvoorbeeld een quadrantanopsie (een verlies van het gezichtsvermogen voor een kwart van het visuele veld) linksboven op een laesie in het grensgebied tussen de temporale en de occipitaalkwab. Daar ligt namelijk het gedeelte van de optische radiatie dat voor informatietransmissie uit dit deel van het visuele veld verantwoordelijk is. Indien patiënten met een quadrantanopsie daarnaast ook nog een stoornis vertonen in het herkennen van gezichten, dan is aannemelijk dat de verantwoordelijke laesie voor de gezichtherkenningsstoornis (prosopagnosie) zich in de buurt van het voornoemde grensgebied bevindt. De klinische methode berust er dus op dat wat aan kennis over het brein beschikbaar is, betrokken wordt bij de interpretatie van het veelal complexe patroon van symptomen. Via deze *circumstantial evidence* wordt gepoogd plaats, aard en omvang van de hersenbeschadiging te bepalen.

3 In-vivo-beeldvorming van hersenstructuren

3.1 DE RÖNTGENMETHODE

Röntgenstralen (ook wel X-stralen genoemd) werden in 1895 ontdekt door de Duitse fysicus Wilhelm Conrad Röntgen. Honderd jaar geleden betekende de ontwikkeling van de op deze ontdekking gebaseerde röntgendiagnostiek een grote vooruitgang voor het medisch-diagnostisch onderzoek. Röntgenstralen zijn hoogfrequente

elektromagnetische stralen die door het menselijk lichaam heengaan zonder dat de patiënt dit voelt. Het principe van de röntgenfotografie is gebaseerd op het feit dat verschillende onderdelen van het menselijk lichaam de röntgenstralen in verschillende mate doorlaten. Het meest duidelijke verschil bestaat tussen de botten en de weke delen. De hoeveelheid doorgelaten straling wordt geregistreerd op een gevoelige plaat: meer straling heeft een hogere grijswaarde tot gevolg. Breuken of andere afwijkingen aan het skelet kunnen eenvoudig gediagnosticeerd worden. Helaas levert een röntgenfoto van het hoofd weinig op. De verschillende anatomisch onderscheiden structuren in de hersenen kunnen niet waargenomen worden. Deze onderzoeksmethode werd hoofdzakelijk gebruikt om de plaats van een fractuur op te sporen en de locatie van een 'vreemd lichaam' (denk bijvoorbeeld aan een kogel) vast te stellen. In tegenstelling tot wat men oorspronkelijk dacht, zijn röntgenstralen niet ongevaarlijk, en het gebruik moet tot een minimum beperkt blijven.

3.2 HET ANGIOGRAM

De Portugese neuroloog **Eyās** Moniz ontving in 1949 de Nobelprijs voor het ontwikkelen van de 'frontale lobectomie'. Ontegengesteld heeft zijn werk met betrekking tot het angiogram echter veel meer betekend voor de medische wetenschap. Met röntgenstralen was het toen (omstreeks 1940) niet mogelijk veel anders te diagnosticeren dan botdefecten. De gedachte achter het angiogram is eenvoudig. Door middel van het in de bloedstroom injecteren van een stof die met röntgenstralen gedetecteerd kan worden, kan het bloedvatstelsel zichtbaar gemaakt worden. Een angiogram is het beste middel om problemen aan bloedvaten te visualiseren, zoals aneurysma's (zie hoofdstuk 16: Infarcten en bloedingen). Ook bepaalde tumoren kan men hiermee op het spoor komen. Vandaag de dag is het mogelijk een angiogram te maken zonder het inspuiten van een contrastvloeistof, en wel met behulp van moderne MRI-technieken.

3.3 COMPUTERISED TOMOGRAPHY (CT)

De CT-scan is een verbetering van de oorspronkelijke röntgentechniek. Ten eerste is door middel van verschillende technische aanpassingen de gevoeligheid van de methode sterk toegenomen, waardoor verschillen tussen hersenstructuren zichtbaar gemaakt kunnen worden. Ten tweede worden de elektromagnetische stralen niet meer geregistreerd door middel van een gevoelige plaat, maar door sensoren die gevoelig zijn voor röntgenstralen. De sensoren geven de informatie vervolgens door aan een computersysteem. Ten slotte wordt de patiënt niet één, maar een groot aantal keren gescand, telkens vanuit een andere hoek. Deze grote hoeveelheid informatie wordt softwarematig verwerkt tot een driedimensionaal beeld van de hersenen. Vervolgens kan de radioloog naar believen virtuele coupes maken en afdrukken. Door middel van verschillende bewerkingen op de ruwe gegevens is het bovendien mogelijk om bepaalde ziekteprocessen op het spoor te komen. De CT-techniek is de laatste jaren sterk verbeterd en stelt de radioloog in staat een gedetailleerd beeld te produce-

ren van de hersenen en de locatie van afwijkingen precies te bepalen. Hoewel CT nog steeds een veel gebruikte methode is om de plaats en omvang van een hersenlaesie in kaart te brengen, is ook voor dit doel MRI in snel tempo CT aan het vervangen.

3.4 MAGNETIC RESONANCE IMAGING (MRI)

De jongste telg in de familie van structurele beeldvormingstechnieken is MRI (Magnetic Resonance Imaging). Bij het maken van een MRI-scan wordt de patiënt in een statisch magnetisch veld gebracht. Hierdoor richten de kernen van de waterstofatomen in bijvoorbeeld hersenweefsel en hersenvocht zich als waren het kleine draaiende magneetnaaldjes (*kernspins*) in het magneetveld. Als we vervolgens radiogolven met een specifieke frequentie op de gemagnetiseerde kernspins afsturen gaan deze resoneren. Bij het stopzetten van de radiosignalen zenden de natrillende kernspins een signaal uit dat door een ontvanger wordt geregistreerd en door een computer in zeer nauwkeurige beelden van het gescande object wordt omgezet. De geniale inval van Paul Lauterbur was om op het statische magneetveld een gradiënt aan te brengen waardoor het mogelijk werd de plaats van de resonerende kernspins in het gescande object (in casu het brein) te bepalen. Voor die bijdrage ontving hij tezamen met Peter Mansfield in 2003 de Nobelprijs voor de Geneeskunde.

De spatiale resolutie van de scan wordt mede bepaald door de veldsterkte van het statisch magnetisch veld. Deze sterkte wordt uitgedrukt in Tesla. In de klinische omgeving zijn meestal MR-scanners met een veldsterkte van 1,5 Tesla te vinden, maar er is een duidelijke trend zichtbaar om daarnaast scanners met een veldsterkte van 3 Tesla te plaatsen. Naast de hoge spatiale resolutie heeft MRI het voordeel dat er geen schadelijke straling plaatsvindt.

4 In-vivo-beeldvorming van hersenactiviteit

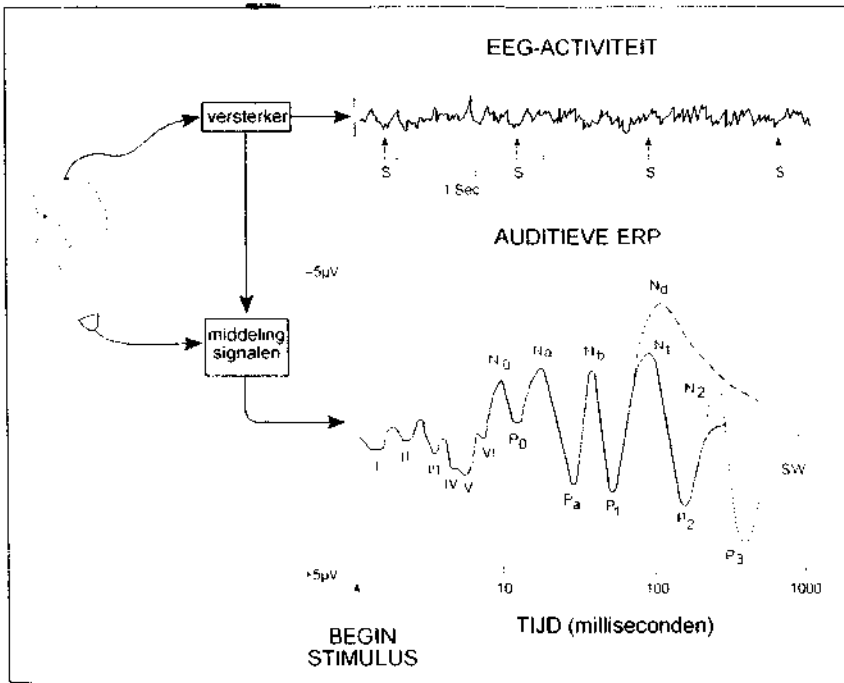
Hierboven hebben we methoden besproken om hersenstructuren en structurele laesies in beeld te brengen. Maar een structurele laesie kan zijn invloed doen gelden op het functioneren van de hersenen in gebieden die zich op afstand van de laesie bevinden (*diaschizis*). Beschadiging ergens in een functioneel netwerk van hersengebieden kan zijn invloed doen gelden op het functioneren van het hele netwerk. Derhalve is het veelal van belang ook een beeld te krijgen van het brein in werking, en functioneel relevante hersenactiviteit te lokaliseren. Hieronder bespreken wij de belangrijkste methoden om in-vivo-hersenactiviteit te registreren in het humane brein.

4.1 EEG/ERP

Informatieoverdracht in het centrale zenuwstelsel vindt onder andere plaats door middel van elektrische activiteit van de zenuwcellen (neuronen). Hans Berger (1873-1941) publiceerde in 1929 een methode om deze elektrische hersenactiviteit bij men-

sen te registreren met behulp van op de schedel bevestigde elektrodes. Het resulterende EEG (electro-encefalogram) heeft sindsdien een belangrijke rol gespeeld in de klinische diagnostiek bij patiënten met hersenaandoeningen, met name voor het diagnosticeren van epilepsie. Heden ten dage wordt het EEG meestal afgeleid via een groot aantal elektrodes, veelal evenredig verdeeld over de schedel. Daarbij varieert het aantal tussen de 32 en de 256.

Het klinische EEG geeft een globaal beeld van de elektrische activiteit van de hersenen onder bepaalde algemene condities van het organisme, zoals slapen of waken. Afwijkingen in het EEG kunnen een indicatie vormen voor een hersenaandoening, zoals epilepsie. Het is echter ook mogelijk het EEG te registreren in relatie tot cognitieve processen. Hiervoor is een speciale methode ontwikkeld omdat de hersenactiviteit in reactie op een bepaalde prikkel, bijvoorbeeld het zien van kleur, moeilijk geregistreerd kan worden daar zij 'verdrinkt' in alle andere activiteit die tegelijkertijd plaatsvindt in het brein. De *event-related potential* (ERP) methode lost dit probleem op.



Figuur 4.2: Geïdealiseerd golfpatroon van de reeks ERP-componenten die zichtbaar worden wanneer het EEG gemiddeld wordt in relatie tot de herhaalde aanbiedingen van een korte auditive stimulus. Op de logaritmische tijdsas zijn achtereenvolgens zichtbaar de vroege hersenstampotentialen (golven I-VI), de zogenaamde midden-latentiecomponenten (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 omhooggeplot, de componenten met een positieve polariteit hebben een naar beneden gerichte piek.

Figuur 4.2 geeft de essentie van ERP-registraties weer. Bij een deelnemer aan het onderzoek wordt het EEG geregistreerd, terwijl op gezette tijden een bepaalde prikkel (stimulus) wordt aangeboden. Omdat de ERP opgeroepen door één enkele stimulus en op de schedel gemeten doorgaans klein is (beneden de 10 microvolt), is middeling over meerdere exemplaren van een bepaald type stimulus (bijvoorbeeld een woord van een bepaalde semantische categorie, zoals een meubelstuk) nodig om een goede signaal-ruis-verhouding te krijgen. Alleen zo kunnen we een ERP van de elektrische achtergrondactiviteit onderscheiden. Doorgaans moet over zo'n 25 tot 60 exemplaren per conditie gemiddeld worden. Als we dat gedaan hebben, zien we in het gemiddelde ERP-sigitaal 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. Behalve de polariteit kan men een bepaalde ERP-component herkennen aan zijn *latentie*. Dat is het moment waarop deze voorkomt. In figuur 4.2 is de latentie op een logaritmische tijdas 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 taakvariabelen, de leeftijd van de proefpersoon, het gebruik van bepaalde psychoactieve substanties, zoals koffie en tabak, of ten gevolge van een hersenaandoening.

De gemeten ERP's zijn gebaseerd op de synchrone elektrische activiteit van een groot aantal neuronen die een bepaalde ruimtelijke configuratie hebben. 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. Ongeveer 70 procent van de neuronen in de neocortex zijn piramidecellen met apicale dendrieten die zich vanaf het cellichaam in de richting van het corticale oppervlak uitstrekken. 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.

ERP's hebben een hoge temporele resolutie, in de orde van milliseconden. Een belangrijk nadeel van ERP-registraties is dat we veelal niet kunnen reconstrueren waar de aan de schedel gemeten activiteit in het brein wordt gegenereerd. Het grote probleem dat zich voordoet bij het bepalen van de locatie, de oriëntatie en het tijdsverloop van de dipolen die verantwoordelijk zijn voor de elektrische oppervlakteactiviteit, staat bekend als het *inverseprobleem*. Dit houdt in dat er oneindig veel alternatieve verzamelingen van dipolen in de hersenen verenigbaar zijn met één bepaald elektrisch of magnetisch activiteitspatroon op de schedel. Voor een eenduidige oplossing van dit fundamentele probleem is aanvullende informatie nodig. Men kan bijvoorbeeld uitgaan van een vast aantal equivalente dipolen, die elk de bijdrage

representeren van een bepaald stukje hersenweefsel. Het probleem is echter dat we onvoldoende kennis bezitten om een betrouwbare inschatting te maken over het (mogelijke) aantal dipolen.

Er is de laatste jaren een toenemende tendens om over grote aantallen elektroden te meten. Meten over 32 elektrodes wordt steeds meer de norm, en 64 of 128 elektrodes zijn ook al 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 zijn er meer geavanceerde manieren ontwikkeld om de neurale bronnen die verantwoordelijk zijn voor de aan de schedel opgepikte potentialen, te karakteriseren en te lokaliseren. Om dat betrouwbaar te kunnen doen zijn een groot aantal afleidingen vereist.

4.2 MAGNETO-ENCEFALOGRAFIE (MEG)

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). MEG wordt tegenwoordig gemeten met een 'whole-head MEG-systeem', waarin zich grote aantallen sensoren (zo'n 120 tot 360) in een helmachtige constructie bevinden. Overal waar elektriciteit stroomt, ontstaat een magnetisch veld, ook in de zenuwcellen. Met MEG meten we het magnetische correlaat van de elektrische activiteit die met behulp van EEG gemeten kan worden.

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). MEG daarentegen is hoofdzakelijk gevoelig voor tangentieel georiënteerde dipolen. 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. MEG is veel minder gevoelig voor activiteit in de kroon van de gyrus, of in de diepte van de sulcus. Dit is een belangrijke beperking omdat de gyri ongeveer eenderde 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 verstoringen van het signaal door niet-homogeniteiten in de elektrische geleiding in het tussenliggende weefsel en de schedel. Met name de schedel leidt tot een uitsmering van het signaal, waardoor ERP-effecten er vaak minder focaal uitzien dan de 'event-related fields' (ERF's). Daardoor biedt MEG ons een combinatie van een superieure temporele resolutie en een redelijk goede spatiale resolutie.

5 De hemodynamische methode

Om uit te zoeken welke hersenstructuren betrokken zijn bij een bepaalde cognitieve functie of neuropsychologische stoornis is het vaak nodig om van andere technieken dan EEG en MEG gebruik te maken. De meest gebruikte methoden (PET en fMRI) om hersenactiviteit te lokaliseren maken gebruik van het feit dat neurale activiteit consequenties heeft voor de doorbloeding van het brein. De basisgedachte achter PET en fMRI is dat het lokale doorbloedingspatroon in het brein gerelateerd is aan hersenactiviteit. Dit idee werd in 1890 voor het eerst gelanceerd door de Engelse fysiologen Roy en Sherrington. Roy en Sherrington veronderstelden dat de bloedtoevoer naar een bepaald gebied toeneemt bij verhoogde activiteit. Om die reden worden PET en fMRI dan ook wel *hemodynamische* methoden genoemd. In het vervolg van deze paragraaf besteden we aandacht aan deze methoden.

5.1 POSITRON EMISSIE TOMOGRAFIE (PET)

- Bij PET wordt een zeer licht radioactieve tracer in de bloedbaan ingebracht. Voor activiteitsstudies is dit meestal met ^{15}O gelabeld water. ^{15}O is 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 in het lichaam voorkomende elektronen. Bij de botsing van een positron met een negatief geladen elektron wordt de massa van deze deeltjes omgezet in twee fotonen die zich met een hoek van 180 graden ten opzichte van elkaar bewegen.

De PET-camera bestaat uit meerdere ringen van detectoren. Elke keer dat twee fotonen worden uitgezonden, worden tegenover elkaar gelegen detectoren op hetzelfde moment door een foton aangeslagen. De detectoren zijn zo geschakeld dat ze alleen radioactieve straling detecteren wanneer tegenovergelegen detectoren tegelijk worden getroffen door een foton. 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.

Uiteindelijk willen we via PET-registraties te weten komen welke hersengebieden betrokken zijn bij een bepaalde cognitieve functie. Laten we als voorbeeld nemen het lezen van woorden. 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 activiteit die tegelijkertijd in het brein plaatsvindt. Deze gelijktijdige hersenactiviteit kan te maken hebben met toevallig op hetzelfde tijdstip optredende prikkels (het geluid van de getto-blasters op de achtergrond). Belangrijker zijn de taak-inherente koppelingen van activiteit. Als we lezen beginnen we in eerste instantie met het verwerken van puur visu-

ele informatie, die leidt tot activatie van de visuele gebieden in de hersenen. Maar deze gebieden zijn daarmee nog niet betrokken bij de omzetting van letters in klanken. We moeten dat proces van omzetting van letters naar klanken kunnen scheiden van de gelijktijdig optredende visuele verwerking. Dat vereist een vorm van experimenteren waarin de verschillende componenten van een complex proces van elkaar gescheiden kunnen worden. Alleen door vergelijking van activaties die in verschillende, goed gekozen taken optreden, is het mogelijk om de activaties die specifiek samenhangen met het omzetten van letters in klanken, te onderscheiden van activiteit die met andere componenten van het leesproces samenhangen. De kunst is, kortom, experimenten te ontwerpen waar door het vergelijken van activaties in verschillende taken isolering van de gezochte functie bewerkstelligd wordt.

Bij de bewerking van PET-registraties zijn een aantal stappen vereist. 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 activaties over meerdere proefpersonen te kunnen middelen is het dus allereerst nodig de omvang en vorm van de onspronkelijke beelden te transformeren naar de coördinaten van een zogenaamd standaardbrein.

Vervolgens worden de 'bloodflow'-beelden van individuele proefpersonen en de verschillende condities genormaliseerd voor globale verschillen in de doorbloeding. De volgende stap is de activaties 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 signaal-ruis-verhouding 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. Hierdoor kan een bepaalde experimentele conditie een aantal malen herhaald worden, en kunnen ook individuele proefpersoonresultaten soms een voldoende grote signaal-ruis-verhouding bereiken.

Wat uiteindelijk in publicaties verschijnt, zijn niet de 'bloodflow'-beelden. In plaats daarvan worden plaatjes getoond waarin na filtering alleen de activaties overblijven die een bepaalde statistische drempel hebben overschreden (t-maps). Op deze wijze worden verschillen in achtergrondruis verwijderd.

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

Bij 'ligand'-onderzoek wordt een radioactieve tracer aan een bepaalde stof gekoppeld, bijvoorbeeld aan een bepaalde neurotransmitter, en kan vervolgens nagegaan worden waar deze neurotransmitter in het brein gebruikt wordt. Door middel van PET kan dus ook biochemisch onderzoek naar het functioneren van het brein gedaan worden.

5.2 FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING (fMRI)

Zonder twijfel heeft MRI zich het laatste decennium ontwikkeld tot de belangrijkste lokalisatiemethode. Behalve voor het zichtbaar maken van hersenstructuren kunnen MRI-scanners namelijk ook gebruikt worden om fysiologische processen, waaronder hersenactiviteit, in kaart te brengen. Bij toepassing van MRI in de cognitieve neurowetenschap wordt gekeken naar de veranderingen in hersenactiviteit die gepaard gaan met het uitvoeren van een specifieke handeling, zoals bijvoorbeeld het bewegen van de vingers of het uitvoeren van een geheugentaak. Omdat met de handeling bepaalde functies in de hersenen worden aangesproken die in verband worden gebracht met activiteit in bepaalde hersenstructuren, wordt dit soort onderzoek aangeduid met de term 'functionele MRI' (fMRI).

Voor functioneel hersenscanningsonderzoek is een bepaalde fMRI-techniek zeer populair. Dit is de zogenaamde Echo-Planar-Imaging- of EPI-methode. 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 en bloedvolume zijn sterk gekoppeld aan de mate van activiteit (metabolisme) van zenuwcellen. BOLD-fMRI meet dus veranderingen in de doorbloeding die het gevolg zijn van veranderingen in hersenactiviteit.

De BOLD-methode maakt gebruik van het gedrag van hemoglobine in het magneetveld. Hemoglobine, de transporteur van zuurstof in het bloed, draagt een aantal ijzerionen in zich. Deze ijzerkernen hebben vrijwel geen effect op het magneetveld als er zuurstof aan het hemoglobine is gebonden. Wanneer echter de zuurstof is afgegaan, verstoren de ijzerkernen het veld zodanig dat het MRI-signaal op die plaats zwakker is. Het lokale signaal is dus afhankelijk van de oxygenatietoestand (de verhouding van zuurstofrijk en zuurstofarm hemoglobine) van het bloed. De paradox in fMRI is dat bij verhoging van hersenactiviteit het BOLD-signaal sterker wordt; dit ondanks het feit dat meer zuurstof wordt afgedragen door het bloed. De verklaring hiervoor is dat de bloedvaten al snel reageren op verhoogde zuurstofafname, en wel door een overmaat aan zuurstofrijk bloed aan te leveren. Er wordt bij activatie dus meer zuurstof aangevoerd dan door het weefsel wordt opgenomen. In een 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 van bloed of hemoglobine. Daarom moet net als bij PET in een fMRI-experiment evenveel aandacht besteed worden aan de taakcomponent (bijvoorbeeld het waarnemen van de emotionele uitdrukking van een gezicht) waarvan de functionele hersenactiviteit wordt onderzocht, als aan de referentietoestand ofwel de controletaak. De kunst is dan ook om taak en controletaak zo te kiezen dat alle voor het experiment niet terzake doende hersenprocessen in beide taken in gelijke mate optreden. Op die manier worden deze onzichtbaar wanneer de beelden die tijdens het uitvoeren van beide taken zijn gemaakt, van elkaar afgetrokken worden. In de praktijk

blijkt het echter niet altijd eenvoudig niet-relevante hersenactiviteit uit te schakelen of zelfs maar vast te stellen. Derhalve zijn steeds meer alternatieve manieren van experimenteren en data-analyse beschikbaar gekomen in de laatste jaren.

Ook de statistische analyse van de data is verre van triviaal. Voordat een statistische evaluatie van een experiment kan worden uitgevoerd, dienen de scans voorbewerkt te worden. Onbedoelde fluctuaties van de signalen treden op als gevolg van het verloop van materiaaleigenschappen van de scanner (bijvoorbeeld door opwarming van elektronica-elementen), 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, 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.

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 zo 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 20.000 à 30.000 voxels, en per experiment worden tussen de 50 en 3000 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 één daarvan een significant verschil kunt verwachten dat geheel aan toeval te wijten is (een zogenaamd vals-positieve bevinding). Als dit criterium voor elke voxel zou worden gehanteerd, dan zouden we ten onrechte in 1 van elke 20 voxels significante activiteit aantreffen. Om de kans op deze vals-positieve bevindingen door het gebruik van een te lage significantiedrempel te minimaliseren, moet er voor het grote aantal vergelijkingen gecorrigeerd worden. Dit resulteert per voxel in een p-waarde in de ordegrootte van 1 in een miljoen.

Tot voor kort werd in de meeste fMRI-experimenten net als bij PET gebruikgemaakt van een zogenaamd blok-design, waarbij een bepaalde taakconditie gedurende perioden van 20 à 30 seconden wordt uitgevoerd. Het fMRI-sigitaal wordt dan gesommeerd over die periode. Het is echter ook mogelijk om te meten wat er gebeurt bij de reactie op korte stimuli, zoals bijvoorbeeld een saccadische oogbeweging, of stimuli van verschillende condities te randomiseren, zoals bij ERP-experimenten. 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 12 tot 20 seconden (en in recente varianten nog korter) waarin snelle scans worden opgenomen (van 2 seconden of korter) en pas daarna wordt de volgende stimulus aangeboden. De vasculaire reactie op deze enkele stimulus, ook wel de BOLD-respons genoemd, wordt op deze manier gevolgd en in kaart gebracht. De BOLD-respons bestaat uit een trage toename van het fMRI-sigitaal, die rond de 6 seconden na de stimulusaanbieding een piekwaarde bereikt, en die 6 seconden later weer verdwenen is.

van de hypothetische processen. Het is goed mogelijk dat allerlei sterk geassocieerde, automatische processen geactiveerd worden die niet echt nodig zijn voor het uitvoeren van die mentale functie. Dit is ook aannemelijk gezien de vaak grote aantallen gebieden die activiteit laten zien bij het uitvoeren van een specifieke functie. Laesie-onderzoek is een van de mogelijke methoden om de noodzakelijkheidsvraag te beantwoorden. Als een laesie in een van de gebieden die 'oplichten' in een fMRI-onderzoek, systematisch leidt tot stoornissen in de mentale functie die in de scanner gemeten werd, dan is het aannemelijk dat dit gebied noodzakelijk is. Een probleem is dat natuurlijke laesies zelden precies een van die gebieden die in een fMRI-scanner gevonden zijn, beschadigen. Een andere methode voor neurowetenschappelijk onderzoek kan hier wellicht een oplossing bieden. Door het elektrisch stimuleren van neuronen, wat kan leiden tot verstoring of juist activatie van de neuronen, kan onderzocht worden wat de functie is van een bepaald deel van het brein.

6.1 MICROSTIMULATIE

Elektrische microstimulering van de hersenen vindt alleen plaats in het kader van een neurochirurgische ingreep. Bijvoorbeeld, wanneer een neurochirurg overweegt een stuk hersenweefsel te verwijderen omdat het een epilepsiehaard bevat, is het altijd de vraag wat de functie(s) is (zijn) van dat stuk hersenen. Een manier om daar achter te komen is om een patiënt die bij bewustzijn is, in die hersendelen elektrisch te stimuleren. Een micro-elektrode wordt voorzichtig in een bepaald gebied van de cortex ingebracht. Met de huidige elektroden is het zelfs mogelijk om één cel te stimuleren. De reacties van de patiënt kunnen een goed idee geven omtrent de functies van het betrokken gebied. In de jaren vijftig is deze methode uitgebreid toegepast door met name Penfield (1958), die opzienbarende resultaten rapporteerde. Hij beschreef een patiënt die levendige visuele ervaringen rapporteerde na stimulatie in de temporaalkwab.

6.2 TRANSCRANIËLE MAGNETISCHE STIMULATIE (TMS)

De TMS-apparaatuur bestaat uit een spoel waarin een kortdurende stroomstoot van een hoog amperage een sterk magnetisch veld induceert. Magnetische stimulatie is in feite ook elektrische stimulatie, maar omdat ze gegenereerd wordt door een fluctuerend magnetisch veld veroorzaakt ze geen pijnsensatie in de structuren die de zenuwbanen bedekken (huid, schedel, et cetera). Welk gebied van de hersenen exact gestimuleerd wordt, hangt af van het type spoel, van de intensiteit van de magnetische stimulus, de frequentie van de TMS-pulsen, van de oriëntatie van de spoel en van de structuur van het gestimuleerde neurale weefsel. In de motorische cortex is men erin geslaagd met een resolutie van één vierkante centimeter te stimuleren.

Transcraniële magnetische stimulatie (TMS) is oorspronkelijk ontwikkeld als alternatief voor elektrische stimulatie van zenuwweefsel. Deze laatste methode kan zeer pijnlijk zijn en werd onder andere in de klinische neurofysiologie gebruikt om de

geleidingssnelheid van zenuwbanen te bepalen bij ziektebeelden zoals MS en partiële dwarslaesie. Verder onderzoek indiceerde evenwel dat TMS ook gebruikt kon worden om het tijdsverloop van stimuli in de hersenen te traceren. Een van de interessante eigenschappen van TMS is dat men op elk gewenst moment in de tijd de informatiestroom in de hersenen kan beïnvloeden. Zo is het mogelijk om kortdurend de visuele waarneming te verstoren door 80 tot 100 msec na het aanbieden van een visuele prikkel de primaire visuele schors magnetisch te stimuleren. Ook is het mogelijk door het gebied van Broca te stimuleren een *speech arrest* te bewerkstelligen. De proefpersoon is tijdens de stimulatie slecht in staat spraak te produceren. Naast deze 'on-line'-effecten, dat wil zeggen effecten die optreden tijdens het stimuleren, bestaan er ook off-line-effecten. Door een bepaald gebied zo'n 20 minuten lang laag-frequent te stimuleren kan de activiteit ervan verhoogd worden. Het is bijvoorbeeld aangetoond dat bepaalde aandachtstaken voor emotionele stimuli anders werden uitgevoerd na off-line-stimulatie van de rechterprefrontaalkwab. TMS wordt nu steeds meer gebruikt voor fundamenteel onderzoek van de posterieure cortex, met name de bestudering van primaire sensorische processen.

7 Slot

In het bovenstaande zijn een aantal beeldvormende technieken besproken. Elk van deze methoden heeft bepaalde voor- en nadelen. Voor het onderzoek naar de relatie tussen cognitieve functies en hersenactiviteit in de verschillende hersengebieden is het derhalve van groot belang om te zoeken naar convergerende evidentie, onder andere door verschillende methoden te combineren.

Voor de klinische neuropsychologie is belangrijk dat het diagnostische onderzoek nu niet meer louter gericht is op het lokaliseren van een laesie. De beschikbare onderzoekstechnieken zijn veel beter in staat om laesies zichtbaar te maken. De kracht van het klinisch onderzoek is gelegen in een zo nauwkeurig mogelijke beschrijving van de functiestoornissen die tijdens het onderzoek naar voren komen. Op basis van die beschrijving moet getracht worden om de implicaties voor het functioneren in het dagelijks leven in kaart te brengen. Dergelijke implicaties zijn niet goed af te lezen uit de 'plaatjes' van de hersenen, en behoeven de inbreng van de klinisch neuropsycholoog.

Aanbevolen literatuur

- Aleman, A., 'PET-beeldvorming van cognitieve functies', *Nederlands Tijdschrift voor de Psychologie en haar Grensgebieden* 51: 145-153, 1996.
- Cohen, M.S. en S.Y. Bookheimer, 'Localization of brain function using magnetic resonance imaging', *Trends in Neurosciences* 17: 268-277, 1994.
- Hagoort, P. en N. Ramsey, 'De gereedschapskist van de cognitieve neurowetenschap', in: F. Wijnen en F. Verstraten (red.), *Het brein te kijk*. Lisse: Swets & Zeitlinger, 2001, pp. 39-67.
- Honk, J. van, D.J.L.G. Schutter, A.A.L. d'Alfonso, R.P.C. Kessels en E.H.F. de Haan, '1 Hz rTMS over the right prefrontal cortex reduces vigilant attention to unmasked but not to masked fearful faces', *Biological Psychiatry* 52: 312-317, 2002.
- Logothetis, N.K., 'The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal', *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 357: 1003-1037, 2002.
- Pascual-Leone, A., D. Bartres-Faz en J.P. Keenan, 'Transcranial magnetic stimulation: Studying the brain-behaviour relationship by induction of "virtual lesions"', *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 354: 1229-1238, 1999.
- Penfield, W. *The excitable cortex in conscious man*. Liverpool: Liverpool University Press, 1958.
- Posner, M. en M. Raichle *Beelden in ons brein*. Maastricht: Natuur en Techniek, 1995.
- Rugg, M.D. en M.G.H. Coles, *Electrophysiology of mind: Event related potentials and cognition*. Oxford: Oxford University Press, 1995.