

3 De gereedchapskist van de cognitieve neurowetenschap

Peter Hagoort & Nick Ramsey

- 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
- 3.4 De voordelen van elektrische en magnetische signalen voor cognitieonderzoek
- 3.5 Hemodynamische signalen: PET
- 3.6 fMRI als gereedschap voor onderzoek naar hersenfuncties
 - 3.6.1 Het BOLD-sigitaal
 - 3.6.2 Individuele benadering en middeling over personen
 - 3.6.3 Vergelijking van groepen
 - 3.6.4 Mogelijkheden en beperkingen van fMRI
- 3.7 Referenties

3.1 Inleiding

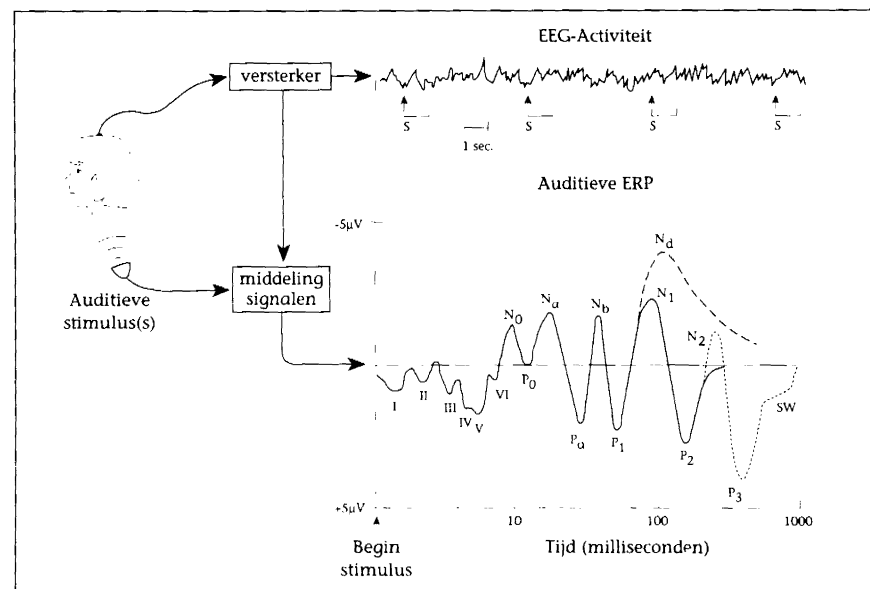
De gereedchapskist van de cognitieve neurowetenschap is de laatste twee decennia flink uitgebreid en zal dankzij technologische ontwikkelingen de komende jaren nog verder gevuld worden. Hadden wij tot voor kort niet veel meer dan het blote oog om naar het actieve brein te kijken, tegenwoordig staat een hele reeks aan kijkinstrumenten tot onze beschikking. In dit hoofdstuk zullen wij de belangrijkste hersenscanningstechnieken de revue laten passeren. Dit zijn momenteel het meten 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 magnetisch signaal van de hersenen (magneto-encefalogram: MEG), het meten van lokale doorbloedingsveranderingen in de hersenen met behulp van positron emissie tomografie (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? (3) Wat kan er wel en niet uit worden afgeleid?

3.2 Elektrische signalen

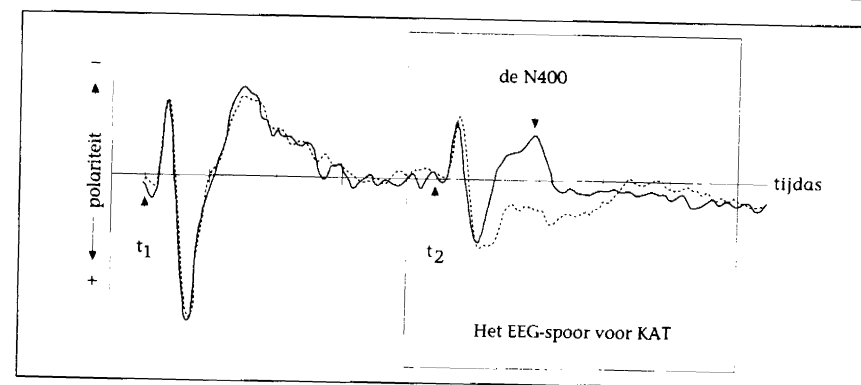
Figuur 3.1 geeft de essentie van ERP-registraties weer. Bij een deelnemer aan een onderzoek wordt het EEG geregistreerd, terwijl op gezette tijden een bepaalde prikkel (stimulus) wordt aangeboden. Omdat de door deze prikkel opgeroepen potentiaalverandering, de 'event-related potential' (ERP), doorgaans klein is (minder dan 10 microvolt), is middeling over verschillende stimuli van hetzelfde type (zoals woorden uit dezelfde semantische categorie, bijvoorbeeld 'meubelstuk') nodig om een goede signaal-ruisverhouding te krijgen. Alleen zo kunnen we een ERP van de elektrische achtergrondactiviteit onderscheiden. Doorgaans moet over zo'n 25 tot 60 stimuli gemiddeld worden.

Als we dat gedaan hebben, zien we in het 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. Doorgaans worden negatieve pieken omhooggaand weergegeven en positieve pieken als omlaaggaand. Maar dit is geen universele conventie, en men kan ook het omgekeerde aantreffen.

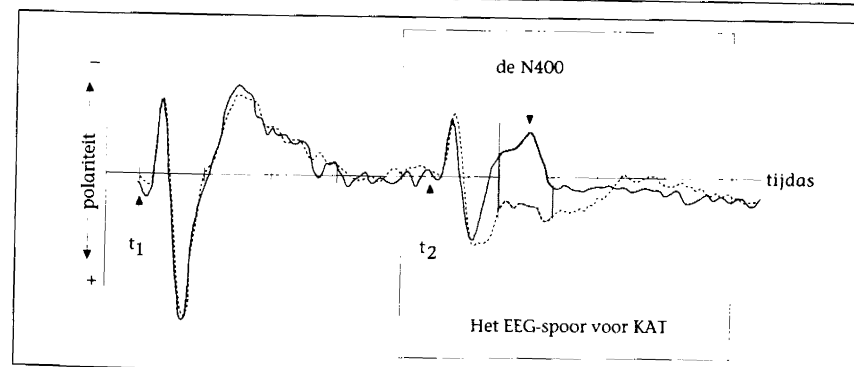
Behalve de polariteit kan men een bepaalde ERP-component herkennen aan zijn *latentie*. Dat is het moment waarop deze voorkomt. In figuur 3.1 is de latentie op een logaritmische tijdas weergegeven. Bijvoorbeeld de P300, hier



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 auditieve stimulus. Op de logaritmische tijdas 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, P300). De componenten met een negatieve polariteit zijn omhoog geplott, de componenten met een positieve polariteit hebben een naar beneden gerichte piek.



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 t1 wordt ofwel 'hond' ofwel 'lamp' aangeboden. Als een functie van de mate waarin 'kat' met het voorafgaande woord in betekenis verwant is, blijkt de grootte van de N400-uitslag (de amplitude) voor het woord '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 300-500 milliseconden 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.

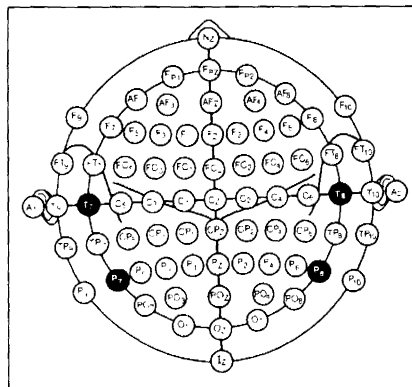
als P3 aangeduid, is een positieve ERP-component met een maximale uitslag (amplitude) om en nabij 300 milliseconden na aanbieding van een prikkel. Voor de latere componenten, zoals de P300, moet de tijds aanduiding echter niet al te letterlijk genomen worden. De latentie kan behoorlijk variëren als functie van onder andere de complexiteit van stimuli en taak, de leeftijd van de proefpersoon en het gebruik van bepaalde psychoactieve stoffen, zoals koffie of tabak.

In het ERP-sigitaal wordt onderscheid gemaakt tussen *exogene* en *endogene* componenten. Exogene componenten worden grotendeels bepaald door fysieke eigenschappen van de prikkel, zoals zijn intensiteit. Endogene componenten reflecteren daarentegen de cognitieve effecten van de stimulatie. Dit geldt onder andere voor de N400, een negatieve ERP-component met een maximale uitslag om en nabij de 400 milliseconden. In figuur 3.2 zien we dat de amplitude kan

variëren bij identieke stimulatie (het woord 'kat'), louter op basis van de betekenisverwantschap met het voorafgaande woord. Hoe sterker deze relatie, hoe kleiner de N400. Simpel gezegd, het brein kan gemakkelijker woorden met een grote betekenisverwantschap aan elkaar knopen dan woorden die qua betekenis weinig gemeenschappelijks hebben (zie verder hoofdstuk 7).

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'-'kat' versus 'lamp'-'kat'), per proefpersoon en per elektrode de gemiddelde amplitude te bepalen in een gespecificeerd latentiegebied. Dit latentiegebied strekt zich voor een N400 bijvoorbeeld uit van 300 tot 500 milliseconden (zie figuur 3.3). De statistische toetsing is op deze waarden gebaseerd. Op deze wijze kan worden vastgesteld of het verschil dat in de gemiddelde ERP-golfvorm zichtbaar is ook werkelijk betrouwbaar (statistisch significant) is. Voor componenten met een zeer duidelijk identificeerbare piek, zoals de N1, wordt ook wel de amplitude (de 'grootte') van de piek in de verschillende experimentele condities als datapunt genomen voor verdere statistische analyse. Bij andere componenten (P300, N400) is de golfvorm meer uitgesmeerd, en de piek vaak minder duidelijk. Deze componenten lenen zich derhalve minder voor een analyse op basis van piekwaarden.

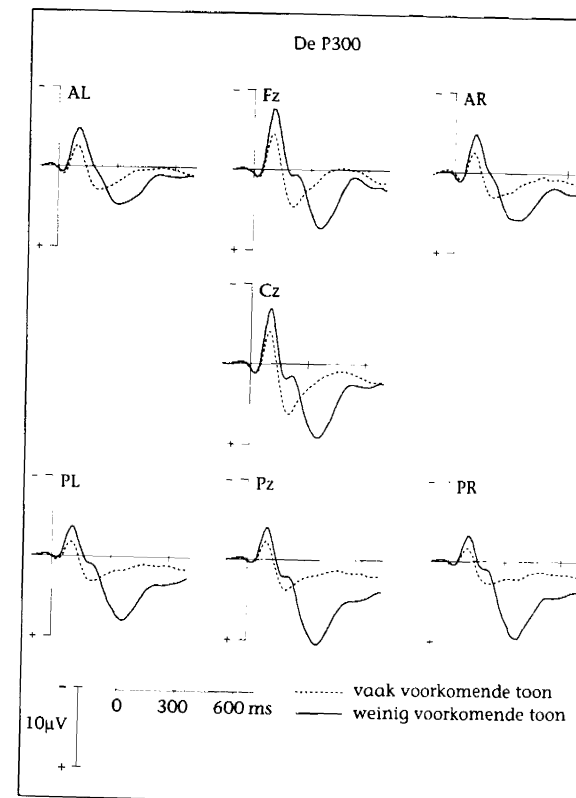
ERP-registraties worden over verschillende elektrodes gedaan, die volgens een gestandaardiseerde positiebepaling zijn aangebracht. In figuur 3.4 zien we daarvan een voorbeeld met bij elke elektrode de benaming die voorgeschreven is door de American Electro-encephalographic Society. Metingen over verschillende elektrodes geven informatie over de *topografie* van een bepaalde ERP-component. Met topografie bedoelen we het patroon in de verdeling van elektrische activiteit over het schedeloppervlak. Een bepaald ERP-effect kan bijvoorbeeld groter zijn



3.4 Weergave van de elektrodeposities over het hoofd volgens de standaard van de American Electro-encephalographic Society. Oneven nummers geven posities over de linkerhersenhalfrand aan, even nummers posities over de rechterhersenhalfrand. De z-posities zijn die over de middellijn van het hoofd.

achterop de schedel, een ander effect kan zich vooral over de linkerhersenhalfrand manifesteren, enzovoort.

Figuur 3.5 toont de P300, dat wil dus zeggen een positief-gaande component die z'n maximale amplitude bereikt ongeveer 300 milliseconden na aanbieding van de stimulus. In dit geval is die stimulus een toon met een frequentie van 1.000 Hertz (Hz), die af en toe voorkomt in een reeks tonen die allemaal een frequentie van 2.000 Hz hebben. Deze 1.000-Herz-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



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

om over grote aantallen elektrodes te meten. Meten over 32 elektrodes wordt steeds meer de standaard, 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 is er de ontwikkeling naar meer geavanceerde manieren van karakteriseren en lokaliseren van de neurale bronnen van de aan de schedel opgepikte potentialen. Om dat betrouwbaar te kunnen doen is een groot aantal meetpunten (elektrodes) vereist. Verderop komen we daar nog op terug.

Bij de benaming van ERP-componenten kan men twee conventies onderscheiden. In de eerste wordt de naam van een component bepaald door zijn polariteit en latentie. Voorbeelden daarvan zijn de P300, een positieve component met een maximale amplitude bij ongeveer 300 milliseconden, en de N400, een negatieve component met een maximale amplitude om en nabij 400 milliseconden. Ook worden componenten wel benoemd op basis van hun plaats in

afleidingen (achter op de schedel, vergelijk hoofdstuk 1), dan over anterieure afleidingen. Deze topografische informatie is belangrijk om ERP-componenten van elkaar te kunnen onderscheiden.

Wanneer bijvoorbeeld in een andere experimentele taak een met de P300 vergelijkbaar ERP-effect wordt gevonden, maar met een frontaal in plaats van posterieur 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 opgepikte hersenpotentialen.

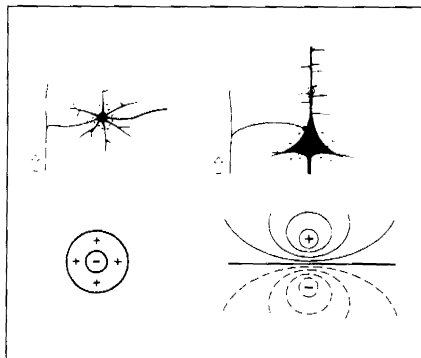
Er is de laatste jaren een toenemende tendens

de rij van pieken en dalen. Een voorbeeld is de N1, de eerste negatieve piek in de reeks van in de cortex opgewekte ERP-componenten.

De andere conventie is componenten een functioneel label te geven. Bekende voorbeelden daarvan zijn de Mismatch Negativity (MMN), de Error Related Negativity (ERN) en de Syntactic Positive Shift (SPS). De SPS is een ERP-effect dat gerelateerd is aan de verwerking van syntactische informatie bij het begrijpen van zinnen (zie ook paragraaf 7.5.2); de ERN wordt gevonden bij het detecteren en corrigeren van fouten.

Het nadeel van het eerste type benaming is dat de aangeduide latentietijd niet hoeft overeen te stemmen met de geobserveerde latentietijd. Een P300 kan ook na 600 milliseconden 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 dezelfde component beïnvloeden. Zo 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 op verschillende manieren gebruikt. Volgens een *functionele* definitie is een ERP-component een deel van het ERP-golfpatroon dat een polariteit, een latentietijd en een topografie vertoont die in termen van een psychologisch proces interpreteerbaar zijn. In een dergelijke opvatting doet het er eigenlijk weinig toe dat een ERP in het brein gegenereerd



3.6 Elektrische velden behorend bij de activiteit van verschillende typen neuronen. Links in de figuur een stercel. De oriëntatie van de dendriten 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 pyramidecel rechts in de figuur is daarentegen sprake van een open veld. Door de asymmetrische positie van de dendriten ten opzichte van het cellichaam is nu wel op afstand een elektrische potentiaalverandering te registreren [18]. © 1995 Elsevier Science.

is. De nadruk ligt op de samenhang tussen de eigenschappen van de component en de eigenschappen van het psychologische 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 bepaald 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

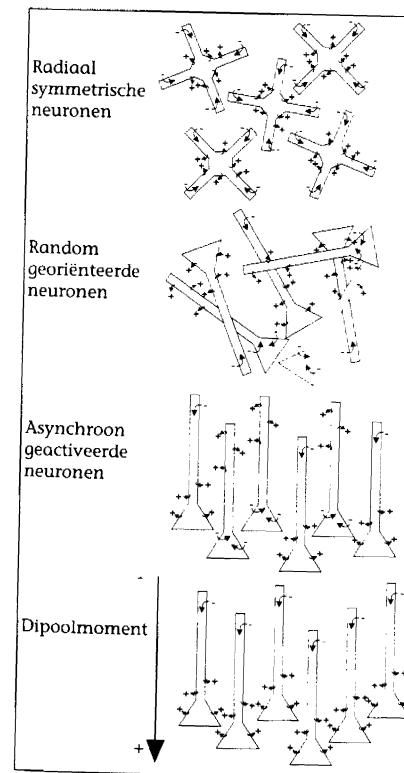
Niet alle neurale activiteit leidt tot op de schedel meetbare elektrische activiteit. Er is een aantal voorwaarden waaraan voldaan moet worden om aan de schedel een potentiaalverandering te registreren (zie [15, 18, 24]).

Een eerste vereiste is dat de neuronen een structurele asymmetrie vertonen. Dit geldt voor de piramidecellen, zoals zichtbaar in figuur 3.6. Depolarisatie van

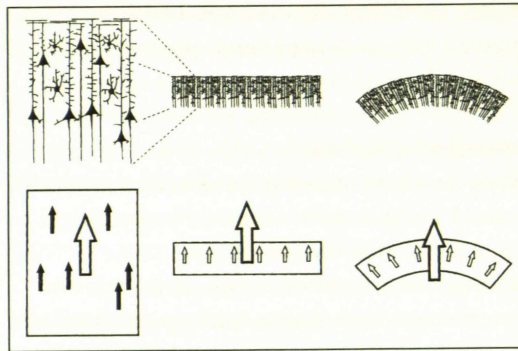
het cellichaam resulteert in een elektrische stroom die de cel binnengaat in de buurt van het cellichaam en die de cel verlaat via de apicale dendriet (de lange, boomachtige dendriet die ontspruit aan de 'top' (*apex*) van de piramidecel). Daardoor ontstaat een dipoolveld in de extracellulaire ruimte, dat meetbaar is op afstand van het neuron zelf.

De cel links in figuur 3.6 is een stercel. Bij dit type neuron zijn de dendriten in alle richtingen georiënteerd, en langs elke dendriet lopen stroompjes in de richting van het cellichaam (de soma). Omdat al die stroompjes een verschillende richting hebben is er op afstand geen potentiaalverandering te detecteren. Om die reden is er dan ook geen spreiding van stroom buiten het gebiedje van het betreffende neuron. Voor metingen op afstand is hier sprake van een gesloten veld. De activiteit van dergelijke neuronen draagt dus niet bij aan de ERP's die aan de schedel gemeten worden. Bij piramidecellen daarentegen is 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



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 [14]). © 1997 Psychology Press).



3.8 Equivalente dipolen. Een stukje hersenschors met piramidecellen en stercellen is links in de figuur zichtbaar. Depolarisatie van de cellichamen van deze piramidecellen resulteert in dipoolvelden in de extracellulaire ruimte, zoals zichtbaar in figuur 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 geactiveerde 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 midden- en rechtergedeelte van de figuur illustreren wat er gebeurt als het stukje geactiveerde hersenschors over een breder gebied is uitgesmeerd. Over een vlak stuk hersenschors is de equivalente dipool gelokaliseerd 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 ([18]. © 1995 Elsevier Science).

del gemeten ERP's berusten op de synchrone activatie van enkele honderdduizenden piramidecellen. Een 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 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 vooral de activiteit van deze cellen die we met behulp van ERP's meten. Kortom, elektrische oppervlakteregistraties meten hoofdzakelijk de postsynaptische stromen in de apicale dendrieten van corticale piramidecellen.

3.3 Magnetische signalen

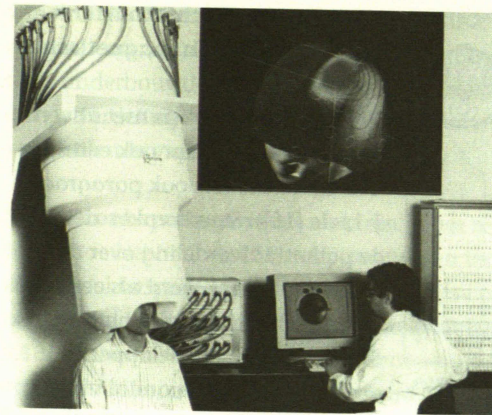
Wat hierboven beschreven is voor de gemeten ERP's geldt grotendeels ook voor magneto-encefalografie (MEG) en de daarmee verkregen *event-related fields* (ERF's). Figuur 3.9 laat een zogenaamde 'whole-head MEG-scanner' zien met 122 registratieposities in de helm. Overal waar elektriciteit stroomt ontstaat een

wijze waarop de neuronen ten opzichte van elkaar geïmponeerd zijn. Een tweede voorwaarde is dan ook dat de neuronen op min of meer dezelfde wijze georiënteerd zijn (zie figuur 3.7).

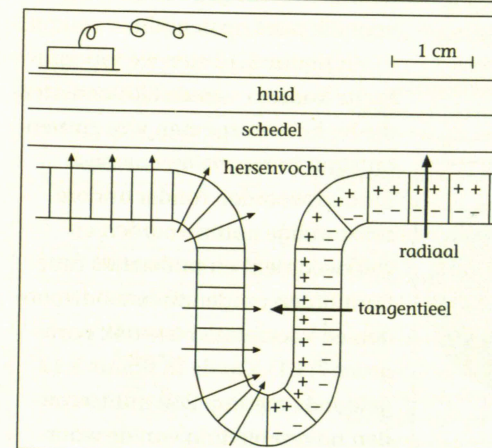
Willekeurig georiënteerde neuronen leiden niet tot een detecteerbaar veld, maar dat kan wel met neuronen waarvan de apicale dendrieten allemaal dezelfde kant op wijzen, zoals bij de piramidecellen. Willekeurig georiënteerde cellen treffen we onder andere in de basale ganglia aan. Uit deze structuren komen dus geen meetbare signalen.

Een derde voorwaarde is dat grote aantallen neuronen *synchroon* actief worden. Bij *asynchrone* activatie wordt er op enige afstand geen veld gedetecteerd.

In de praktijk komt het erop neer dat de aan de sche-



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.



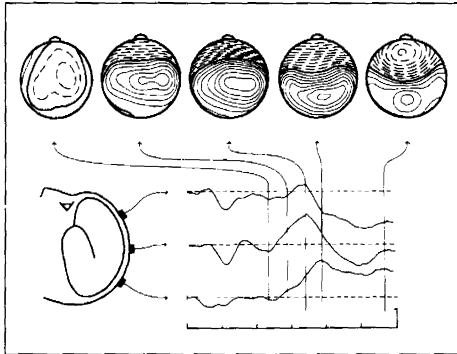
3.10 De oriëntatie van de dipolen in de hersenschors. In de gyri is deze oriëntatie radiaal, in de sulci tangenteel. EEG registreert beide typen dipolen. MEG is alleen gevoelig voor de tangentiële component van de dipolen.

magnetisch veld, zo ook in de zenuwcellen. Met MEG meten we het magnetische correlaat van de elektrische activiteit die met behulp van EEG gemeten kan worden (zie [10]).

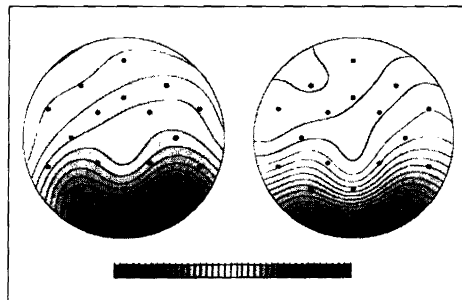
Een belangrijk verschil tussen MEG en EEG is dat het EEG meer neurale activiteit oppikt dan het MEG. Het EEG registreert zowel dipolen die parallel aan de schedel lopen (tangenteel), als dipolen die loodrecht op het schedeloppervlak staan (radiaal). MEG daarentegen is hoofdzakelijk gevoelig voor tangenteel 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 vooral gevoelig voor oppervlakkig gelegen bronnen. In de praktijk komt het erop neer dat MEG de activiteit registreert van piramidecellen in de bovenste gedeelten van de sulci. Voor activiteit in de kroon van de gyrus, of in de diepte van de sulcus, is MEG veel minder gevoelig. 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 inhomogeniteiten in de elektrische geleiding in het tussenliggende weefsel en de schedel. Vooral de schedel leidt tot een uitsmering van het signaal, waardoor ERP-effecten er vaak minder focaal uitzien dan de ERF's.



3.11 Verdeling over de schedel van de gemeten ERP's. Onder in de figuur zijn drie meetplaatsen over de middellijn van het hoofd zichtbaar, alsmede de op deze plaatsen geregistreerde hersenpotentialen. Boven in de figuur zijn voor verschillende momenten in de tijd de topografische kaarten voor de daarbij horende ERP's zichtbaar. De stippellijnen 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 milliseconden worden afgelezen dat deze achter op het hoofd maximaal is en geen duidelijke asymmetrie over de hersenhelften vertoont ([18]. © 1995 Elsevier Science).



3.12 De verdeling van elektrische hersenactiviteit over de schedel voor inhoudswoorden (links) en functiewoorden (rechts) op 260 milliseconden 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 [2]. Voor full color afbeelding zie het kleurenkatern.

Twee dingen zijn echter belangrijk om in de gaten te houden. Allereerst kan uit een oppervlaktekaart als deze niet worden afgeleid waar de onderliggende neurale bronnen zich bevinden. Ten tweede ziet men soms dat op grond

3.3.1 Topografische kaarten van elektrische en magnetische activiteit

ERP's en ERF's hebben niet alleen een temporele, maar ook een spatiële dimensie (zie ook paragraaf 3.1; zie [18]). 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 die zijn 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 tijdas.

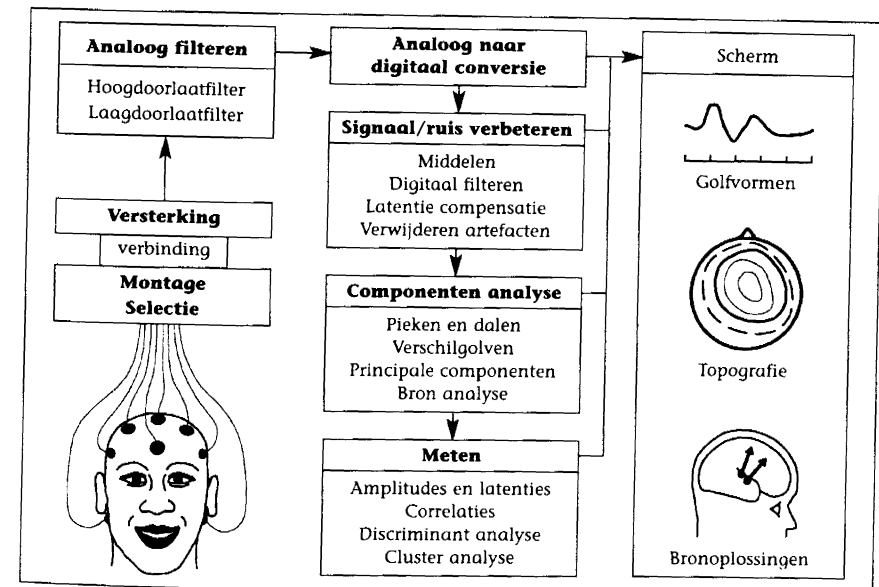
In figuur 3.12 zien we topografische kaarten van de ERP-activiteit die bij het waarnemen van zinnen ontstaat in reactie op enerzijds inhoudswoorden (onder andere zelfstandige naamwoorden en werkwoorden) en anderzijds functiewoorden (onder andere lidwoorden en voorzetsels) (zie ook paragraaf 7.3.1). Op de in figuur 3.12 getoonde meting, 260 milliseconden na aanbieding van de woorden, laten de functiewoorden een duidelijk andere potentiaalverdeling over de schedel zien dan de inhoudswoorden [2]. Dit betekent dat de neurale bronnen die op dat moment aan de beide verdelingen bijdragen (op zijn minst gedeeltelijk) verschillend zijn.

van deze kaarten *alleen* geconcludeerd wordt dat beide activiteitsverdelingen verschillend zijn. Dit is fout. Die conclusie moet te allen tijde met een statistische toets onderbouwd worden. Dit betekent dat statistisch vastgesteld moet worden dat de verdeling van de potentiaalwaarden over de elektrodes niet gelijk is voor verschillende experimentele condities.

3.3.2 Bronbepalingen van elektrische en magnetische activiteit

Tot nu toe hebben we ERP-golfsignalen en topografische potentiaalkaarten van de schedel besproken. Natuurlijk zouden we ook graag willen weten waar in de hersenen de aan de schedel opgepikte activiteit wordt gegenereerd (zie figuur 3.13). Kunnen we de locatie van bronnen schatten op basis van de oppervlakteactiviteit? Hieraan wordt in Nederland op verschillende plaatsen zeer belangrijk werk verricht, waarbij geavanceerde wiskunde wordt ingezet.

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 en magnetische 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. Om dit probleem aan te kunnen, is er aanvullende informatie nodig om een eenduidige oplossing te bereiken. Men kan bijvoorbeeld uitgaan van een vast aantal dipolen, die elk de bijdrage representeren van een



3.13 Een overzicht van de verschillende procedures die bij het registreren van ERP's gevolgd worden. De linkerkolom specificeert 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 geregistreerde 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 (naar [18]. © 1995 Elsevier Science).

bepaald stukje hersenweefsel. Het probleem is echter dat we nog onvoldoende kennis hebben om een enigszins acceptabele veronderstelling te doen over het (mogelijke) aantal dipolen. Vooral voor de componenten die een cognitief proces reflecteren, zoals P300 en N400, ontbreekt het ons aan de neurofysiologische informatie om het oneindige aantal mogelijke oplossingen tot een beperkt aantal te reduceren. Als men voor deze componenten soms dipoolbronnen aangegeven ziet, moeten die dan ook met een zekere scepsis bekeken worden.

Het inverseprobleem is bij MEG precies hetzelfde als bij EEG. Bronmodellering is wel iets makkelijker met MEG dan met EEG, omdat de oriëntatie van de MEG-bronnen bekend is (die is tangentieel), en de uitsmering van het signaal door geleidingsinhomogeniteiten en de hoge weerstand van de schedel bij MEG nauwelijks een rol speelt. Maar tot op heden heeft dit voor cognitief onderzoek nog niet heel veel opgeleverd. Op dit moment is voor bronbepaling de hoop gevestigd op het combineren van EEG/MEG met PET/fMRI. De via PET of fMRI verkregen locaties van hersenactiviteit voor een bepaalde cognitieve taak worden in dat geval als informatie gebruikt bij het bepalen van de bronnen van ERP's/ERF's die in eenzelfde taak verkregen zijn.

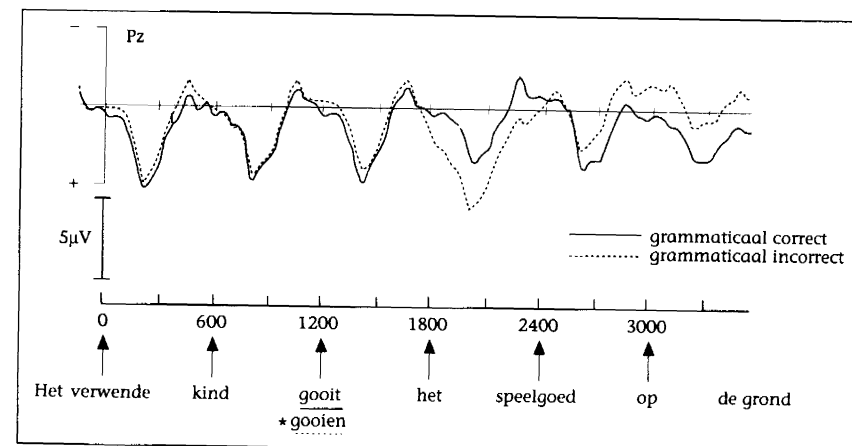
3.4 De voordelen van elektrische en magnetische signalen voor cognitieonderzoek

Als we de elektrische en magnetische registraties afzetten tegen de gebruikelijke gedragsmaten in cognitief psychologisch onderzoek, en dan in het bijzonder de veel gebruikte reactietijden, dan is er op zijn minst een drietal voordelen van de elektromagnetische methode te noemen.

Allereerst is dat het *multidimensionale* karakter van het signaal (polariteit, amplitude, latentie, topografie). Het aantrekkelijke daarvan is dat kwalitatief verschillende cognitieve processen zich ook als kwalitatief verschillend in het signaal kunnen manifesteren. Zo weten we bijvoorbeeld dat syntactische en semantische taalprocessen met verschillende ERP-componenten samenhangen, en daarmee met verschillende neurale bronnen (zie paragraaf 7.5.2). Hieruit kunnen we meer afleiden over de organisatie van taalprocessen dan op basis van alleen de duurverschillen tussen semantische en syntactische processen die met behulp van de reactietijdmethode 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 dit 'snapshot' gebeurt blijft zodoende veelal verborgen. ERP's laten een continue monitoring van het hele proces toe, zoals in figuur 3.14 zichtbaar is.

Ten slotte is een voordeel dat ERP's geregistreerd kunnen worden *zonder een dubbeltaak*. Men kan proefpersonen bijvoorbeeld naar woorden of zinnen laten luisteren, zonder dat er op grond van dat materiaal iets gedaan hoeft te worden, zoals het drukken op knoppen, het geven van oordelen, enzovoort. Natuurlijk is het ook mogelijk ERP's en ERF's te registreren met dezelfde taakparameters als in



3.14 Het gemiddeld 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 milliseconden 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 [8].

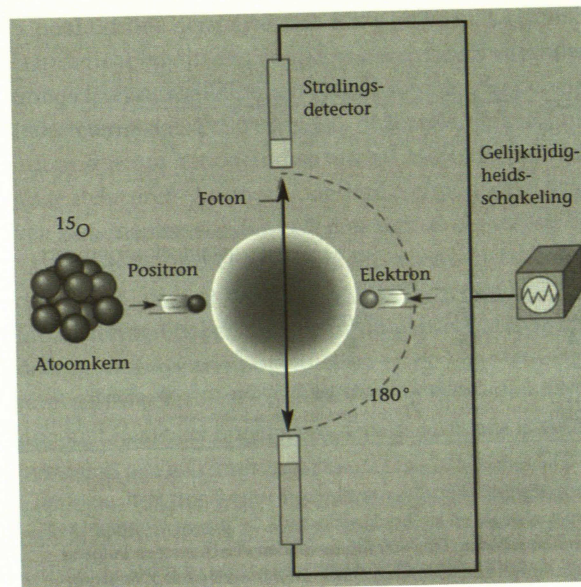
reactietijdonderzoek, maar het is niet noodzakelijk. In sommige gevallen kan het vermijden van dubbeltaaksituaties belangrijk zijn, bijvoorbeeld bij patiëntonderzoek (zie [9]).

De kracht van de elektromagnetische methode is dat deze een hoge temporele resolutie heeft. Hierdoor kunnen veranderingen in hersenactiviteit met een precisie van enkele milliseconden worden vastgesteld. Bovendien verschaft deze methode ons een directe maat van neurale activiteit. De keerzijde van de medaille is dat er slechts een gedeelte van de elektrische en magnetische activiteit geregistreerd wordt. Door het inverseprobleem is het bovendien lastig of onmogelijk te bepalen waar in het brein de activiteit gegenereerd wordt. De spatiële resolutie (waar in de hersenen vindt activiteit plaats) is daardoor verre van optimaal.

Om uit te zoeken welke hersenstructuren betrokken zijn bij een bepaalde cognitieve functie is het nodig om van andere technieken dan EEG en MEG gebruik te maken. De huidige methoden (PET en fMRI) om hersenactiviteit te lokaliseren maken gebruik van het feit dat neurale activiteit consequenties heeft voor de doorbloeding van het brein. Om die reden worden PET en fMRI dan ook wel *hemodynamische* methoden genoemd. In het vervolg van dit hoofdstuk besteden we aandacht aan deze methoden.

3.5 Hemodynamische signalen: PET

Bij positron emissie tomografie (PET, zie figuur 3.15) wordt een zeer licht radioactieve tracer in de bloedbaan ingebracht, via een injectie in een ader van de



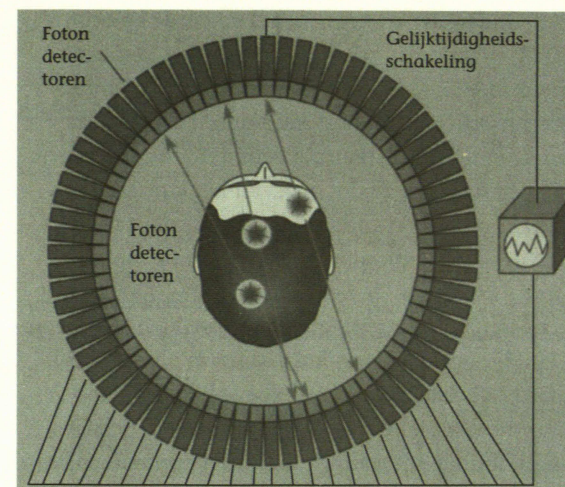
3.15 Een positron verlaat de onstabiele kern van het ^{15}O en botst op enige afstand (enkele millimeters) van deze kern op een elektron. Bij deze botsing wordt de massa van beide deeltjes omgezet in twee fotonen die met een hoek van 180 graden ten opzichte van elkaar met de snelheid van het licht tegelijkertijd tegenover elkaar gelegen stralingsdetectoren aanslaan. Deze gelijktijdige detecties worden geteld, en de tellingen worden vervolgens omgezet in een beeld van de doorbloeding van het brein gedurende één minuut na het inbrengen van de radioactieve tracer ([19]. © 1994 Scientific American Library).

omgezet in twee fotonen die zich met een hoek van 180 graden ten opzichte van elkaar bewegen.

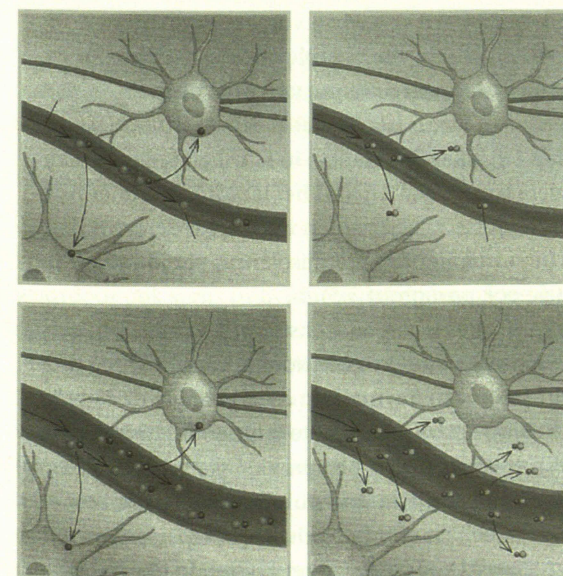
De PET-camera bestaat uit verschillende ringen van detectoren (zie figuur 3.16). Elke keer dat twee fotonen worden uitgezonden, worden tegenover elkaar gelegen detectoren op hetzelfde moment door een foton aangeslagen. De detectoren zijn zo geschakeld dat ze alleen radioactieve straling detecteren wanneer tegenovergelegen detectoren tegelijk 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 gedachte achter PET-registraties (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 fysiologen Roy en Sherrington. Roy en Sherrington veronderstelden dat de bloedtoevoer naar een bepaald gebied toeneemt bij verhoogde activiteit. Dit wordt geïllustreerd in figuur 3.17. Rechtsboven is de situatie weergegeven voor een gebied met neuronen in rusttoestand, rechtsonder zien we de toename van bloedtoevoer wanneer de neuronen actief

arm [19, 21]. Voor activatiestudies 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



3.16 Het principe van de PET-camera. Zichtbaar is een weergave van het hoofd van bovenaf gezien, omgeven door een ring van detectoren van de PET-camera. 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 coïncidentie-elektronica ([19]. © 1994 Scientific American Library).



3.17 De bloedtoevoer naar het brein vormt de basis voor de signalen die met behulp van fMRI en PET worden gedetecteerd. Wanneer neuronen in relatieve rusttoestand (boven) actief worden (onder), neemt de bloedtoevoer naar het actieve gebied toe ([21]. © 1994 Scientific American).

worden. Met de toegenomen bloedtoevoer neemt ook de hoeveelheid radioactief gelabeld water toe en daarmee het aantal fotonenparen dat wordt uitgezonden en gedetecteerd.

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 hemodynamisch signaal afzetten tegen de elektrische en magnetische signalen, dan zijn er een paar opvallende verschillen [23]. 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 typen 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. Ten slotte is het zo dat gegeven het karakter van het vasculair filter met PET en fMRI alleen veranderingen in neurale activiteit wordt waargenomen, voorzover deze consequenties hebben voor de metabolische behoefte (aan glucose en zuurstof) van de neuronen.

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, dan 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 tegelijk optredende prikkels (het geluid van de kanariepiet op de achtergrond). Belangrijker zijn de taakinherente koppelingen van activiteit. Als we lezen, beginnen we in eerste instantie met het verwerken van puur visuele 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 dergelijke vergelijkingen van activaties in verschillende taken, isolering van de gezochte functie bewerkstelligd wordt (zie ook paragraaf 3.5).

Bij de bewerking van PET-registraties is een aantal stappen vereist. Een eerste stap is het anatomisch standaardiseren van de scans van de verschillende proefpersonen. Er zijn grote individuele verschillen in vorm en omvang van de hersenen. Om activaties over verschillende 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 individuele proefpersonen en de verschillende condities genormaliseerd voor globale verschillen in 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-ruisverhouding te krijgen is het vaak nodig deze gestandaardiseerde verschilbeelden over meer proefpersonen te middelen. De laatste jaren is het dankzij technische

3.1 Schaling en corticale flattening

De cortex is sterk geplooid. Sommige gebieden worden als gevolg van de plooiingen deels of geheel aan ons oog 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 de tussen individuen verschillende breinen. Hoe deze verschillende hersenen nu te vergelijken?

Voor dit probleem bestaat het zogenaamde Talairach-coördinatensysteem (zie paragraaf 2.3.3). Het principe is dat bepaalde landmarks worden aangebracht op goed gedefinieerde plaatsen in het brein. Deze worden vervolgens geschaald, en 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 nog steeds veel gebruikt, maar heeft een aantal nadelen. Een daarvan is het feit dat het een ruwe maat is. Er zijn thans 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 zijn gemakkelijk duidelijk te maken aan de hand van een voorbeeld. De hersenen zijn te vergelijken met een rozijn. Een rozijn is een verschrompelde druif met sulci en gyri. Het idee achter flattening is deze rozijn langzaam op te blazen totdat hij de vorm heeft van een druif. Als de gyri en de sulci verdwenen zijn, zijn alle gebieden netjes te zien (zie figuur 4.13). Daarna kun je delen eventueel platmaken door een deel uit de druif te snijden en dat plat te drukken. Er ontstaan dan wel 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 (zie figuur 4.19).

verbeteringen mogelijk om per proefpersoon twaalf scans te maken. Hierdoor kan een bepaalde experimentele conditie een aantal malen herhaald worden, waardoor ook soms individuele proefpersoonresultaten 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 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 van een standaardbrein.

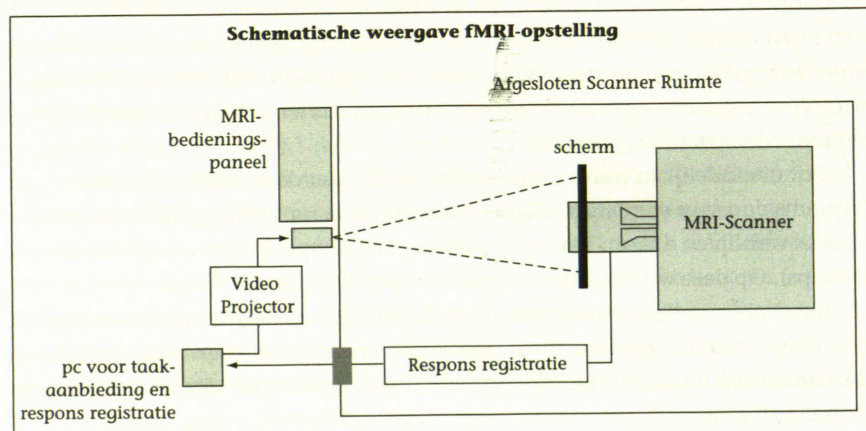
3.6 fMRI als gereedschap voor onderzoek naar hersenfuncties

Functionele magnetische resonantie imaging (fMRI) is een verzamelnaam voor een aantal MRI-technieken die in de vorige eeuw vanaf het begin van de jaren

negentig op de markt zijn gekomen (zie [16] voor een uitvoerig overzicht). Deze technieken hebben met elkaar en met PET gemeen dat ze veranderingen meten in de mate van doorbloeding in de hersenen. Sommige van deze technieken maken gebruik van een contrastvloeistof, maar de meeste doen dat niet. Eigenschappen van het bloed zelf zoals verplaatsing en verstoring van het magnetisch veld (van de MRI-scanner) maken contrastvloeistoffen overbodig. Hierdoor leent fMRI zich bij uitstek voor onderzoek met gezonde personen, en zelfs zeer jeugdige (vanaf zo'n zes jaar). Sinds 1992, toen Ogawa publiceerde over de eerste succesvolle toepassing van fMRI bij de mens [17], 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 in de kliniek. Daarbij kan gedacht worden aan tumoren, bloedingen, letsel, enzovoort.

Behalve voor het zichtbaar maken van weefsels (structuren), kunnen moderne MRI-scanners 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 topografie', of 'functionele MRI' (fMRI).

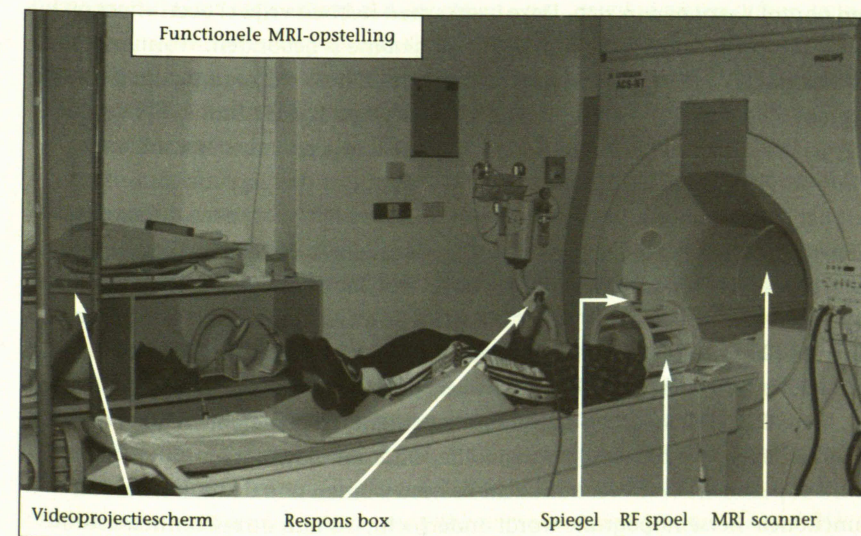
Voor functioneel hersenscanningsonderzoek is één bepaalde fMRI-techniek zeer populair. Dit is de zogenaamde echo-planar-imaging (EPI) methode [26]. Deze en aanverwante technieken zijn vooral gevoelig voor veranderingen in het zuurstofgehalte van het bloed en in het plaatselijke bloedvolume. Om die reden



3.18 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.

hebben zij de naam 'BOLD' (*Blood Oxygen Level Dependent signal change*) gekregen. Zuurstofgehalte en bloedvolume zijn sterk gekoppeld aan de mate van activiteit (het metabolisme) 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 om 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 3.18 en figuur 3.19). 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 magnetisch veld in de buis is zeer sterk (doorgaans 1,5 Tesla – dat is ongeveer 30.000 maal sterker dan het aardmagnetisch veld). Bij deze veldsterkte zal bijvoorbeeld een sleutelbos die bij de opening van de buis wordt losgelaten, een meter verderop in de buis een snelheid van 60 kilometer per uur bereiken. Het veld is ook zo sterk dat de waterstofprotonen in het lichaam erop reageren. Zoals in alle atomen draaien de protonen om een 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 voegen aan de protonen in de vorm van radiogolven van een heel specifieke frequentie (een zogenaamde RF-puls) raakt de rotatie-as even uit het lood. Deze radiogolven zijn vergelijkbaar met de golven die elke radio gebruikt, zij het met een heel andere frequentie. Zodra de puls stopt, geven de 'aangeslagen' protonen de energie weer als een radiogolf (in de gegeven frequentie) af, hetgeen door een



3.19 Functionele MRI-opstelling. De RF-spoel wordt over het hoofd geschoven, de proefpersoon wordt de scanner ingereiden 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 graden en verticaal van ongeveer 40 graden bestrijkt.

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 (de zogeheten kooi van Faraday).

58 De protonen zijn bijzonder kieskeurig met betrekking tot 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. brein) een klein beetje verschilt. De variatie in de sterkte van het magneetveld in de buis is precies bekend. De frequentie van het radio-signaal 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 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 (dat wil zeggen een beeld van de bloedvaten) en een anatomische scan (een beeld van hersenweefsel) hangt af van de wijze waarop RF-pulsen worden gegeven, in samenhang met het schakelschema van de extra magneten [11].

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, 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 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 (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; ondanks het feit dat er meer zuurstof wordt afgedragen door het bloed. De verklaring daarvoor 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 'rust'-toestand 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 taak waarvan de functionele hersentopografie 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 ter zake 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 eenvoudig niet-relevante hersenactiviteit uit te schakelen of zelfs maar vast te stellen. Derhalve wordt hard gewerkt aan andere manieren van experimenteren en data-analyse.

Ook de statistische analyse van de data is verre van eenvoudig. Voordat een statistische evaluatie van een experiment kan worden uitgevoerd, dienen de scans voorbereid 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 [22], 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 [27].

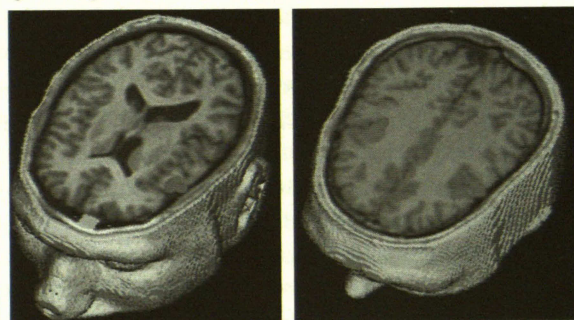
De statistische analyse van fMRI-experimenten is nauw verweven met het ontwerp van de taken en met het tijdschema van taakaanbieding. De klassieke statistische methoden zijn eigenlijk niet geschikt, omdat fMRI bestaat uit een groot aantal gelijktijdige waarnemingen, namelijk de verzameling van volume-eenheden ('voxels') in het beeld. De meeste fMRI-scans bevatten 20.000 à 30.000 voxels, en per experiment worden tussen de 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 (uit dezelfde populatie komen), je in één daarvan een significant verschil kunt verwachten dat geheel aan het toeval te wijten is (een zogenaamd vals-positieve bevinding). Als dit criterium voor elke voxel zou worden gehanteerd, dan zouden we ten onrechte in één van elke twintig 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 één in een miljoen.

Simpele fMRI-experimenten maken gebruik van een 'on-off'-schema, waarbij subtractie van twee condities voldoet. Steeds vaker worden echter complexe schema's gehanteerd, met meer condities. In dat geval wordt bij de analyse gebruikgemaakt van multiële regressie van de tijdreeksen [29]. De getransformeerde variabelen worden ofwel omgezet in t-waarden, ofwel in non-parametrische grootheden. De beelden van deze statistische variabelen worden meestal t-maps of Z-maps genoemd [7, 5, 28, 6]. 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 figuren 3.20 en 3.21).

3.6.2 Individuele benadering en middeling over personen

Omdat fMRI een non-invasieve methode is, is het zonder enig probleem mogelijk om heel veel beelden te verzamelen van een individu. Er zijn namelijk geen

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



3.20 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 werkgeheugentaak ('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. Voor full color afbeelding zie het kleurenkatern.

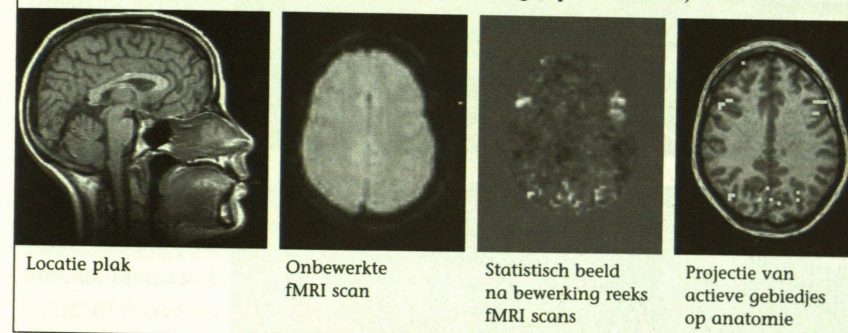
damenteel cognitief neurowetenschappelijk onderzoek is dat echter niet altijd zo. In dit laatste geval is men geïnteresseerd in de aard van hersenfuncties zoals die bij de 'mens in het algemeen' voorkomen, en zal men willen middelen over meer proefpersonen.

Middelen wordt op twee manieren gedaan. Bij de 'Volume of Interest' (VOI) methode worden bepaalde hersengebiedjes geselecteerd op basis van de anatomie, en wordt het aantal actieve voxels binnen elke VOI geteld. Dit wordt voor iedere persoon gedaan en daarna worden deze waarden gemiddeld over alle personen in een groep. Daarbij maakt men van een hersenatlas gebruik, met een specificatie van de hersengebieden aan de hand van cytoarchitectonische indelingen zoals die van Brodmann [1]. Hierna volgt een groepsanalyse op de set van VOI-gegevens met reguliere statistische procedures, zoals een variantieanalyse met herhaalde metingen. Een nadeel van deze methode is dat de fMRI-data voor de groepsanalyse een drempelwaarde moeten overschrijden. Voxels die net niet boven de drempel uitkomen worden op die manier gelijkgesteld aan voxels die geen enkele activiteit vertonen. Bij een andere, minder bewerkelijke en wellicht daarom meer toegepaste methode worden de individuele anatomische scans 'over elkaar heen gelegd', evenals de corresponderende t-maps [6]. Ervan uitgaande dat de lay-out van de hersenen na deze bewerking hetzelfde is voor alle personen, kan per voxel de gemiddelde t-waarde van de groep worden getoetst. Het eindresultaat wordt geprojecteerd op het gemiddelde anatomische beeld of op een schematische weergave van een brein. Het nadeel is dat hierbij aan ruimtelijke nauwkeurigheid wordt ingeboet. Dit komt omdat het patroon van sulci behoorlijk kan verschillen tussen personen, waardoor bij het over

nadelige effecten bekend van fMRI bij een veldsterkte van 1,5 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. Voor fun-

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



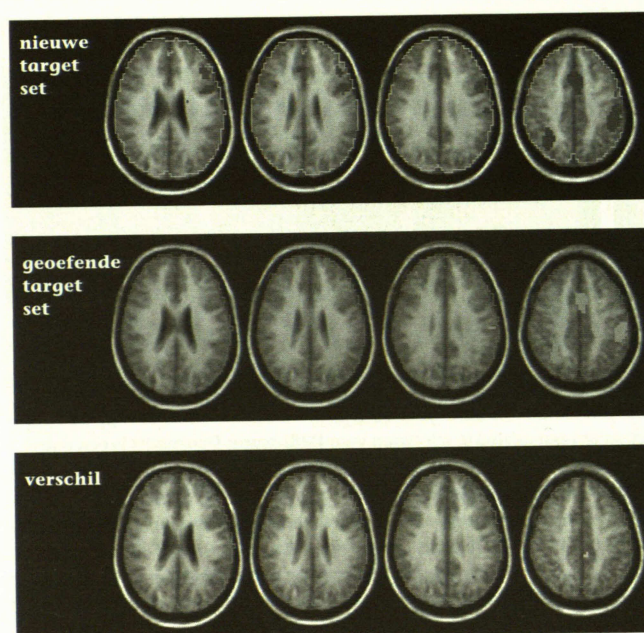
3.21 Weergave van verschillende stadia van dataverwerking. De anatomische scan (links) wordt tijdens het experiment gebruikt om een gebied te selecteren voor fMRI-scans. Daarnaast is een onbewerkte fMRI-scan te zien, gevolgd door een statistische t-map (grijswaarde geeft de t-waarde per voxel aan) en 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 activaties. Voor full color afbeelding zie het kleurenkatern.

elkaar heen leggen van individuele scans vaak ook verschillende gebieden over elkaar komen te liggen (zie ook box 3.1).

3.6.3 Vergelijking van groepen

Steeds meer wordt fMRI toegepast bij onderzoek naar hersenziekten zoals verslaving, schizofrenie en depressie, enzovoort. Zoals zojuist beschreven is er een aantal mogelijkheden om scans van groepen mensen samen te voegen. Zo kunnen de resulterende groepsbeelden van verschillende patiëntengroepen met elkaar vergeleken worden, waardoor het mogelijk is om verschillen in patronen van hersenactiviteit op te sporen. Het doel daarvan is veelal vast te stellen welke hersengebieden verminderd functioneren. Zo is bijvoorbeeld gevonden dat de dorsolaterale prefrontale cortex, die actief is wanneer informatie voor heel korte tijd moet worden vastgehouden (werkgeheugen), bij schizofrene patiënten nauwelijks actief is.

Er is echter een aantal problemen die de interpretatie van dergelijke bevindingen bemoeilijken. Zo zullen patiënten bijna altijd onrustiger zijn in de scanner dan de controlegroep en dus meer bewegingsartefacten (beweging veroorzaakt vervorming van de fMRI-beelden) vertonen in de fMRI-scans. Meestal heeft dat als gevolg dat de kwaliteit van de scans nogal slecht is, waardoor de gevoeligheid voor de aanwezige hersenactiviteit laag is. Dit heeft als consequentie dat bij (beweeglijke) patiëntengroepen vaak gereduceerde hersenactiviteit gevonden wordt, hetgeen ten onrechte zou kunnen worden opgevat als evidentie voor een hersenafwijking. Het is dus van groot belang dat in patiëntenonderzoek bij elk experiment wordt aangetoond 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 en dient dan

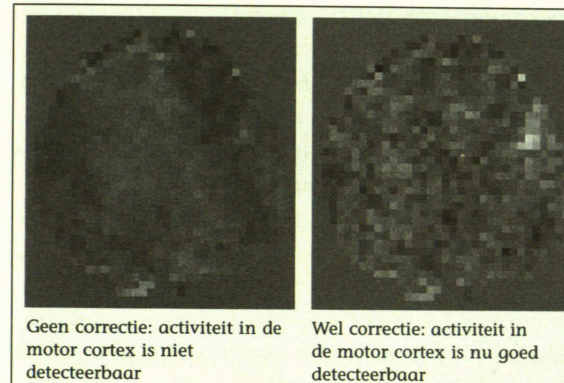


3.22 Voorbeeld van groepsresultaten. Acht gezonde proefpersonen hebben twee versies van dezelfde verbale werkgeheugentaak uitgevoerd, één met een nieuwe set van stimuli (bovenste rij) en één met een set waarmee een uur geoefend was voorafgaand aan de scansessie (middelste rij). In beide condities treedt activiteit op in de motorische gebieden (getoetst ten opzichte van een rustconditie), en alleen bij de nieuwe targetset komt 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 testcondities. 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 [13]. Voor full color afbeelding zie het kleurenkatern.

over het algemeen vrij slecht presteren op dergelijke taken. Het dilemma is of er gekozen moet worden voor een taak waarbij de prestatie duidelijk minder is dan die van controlepersonen, of voor een taak die weliswaar de genoemde functies aanspreekt, maar zo gemakkelijk te doen is dat er geen verschil in prestatie optreedt. Indien bij de patiënten verminderde hersenactiviteit wordt gevonden, rijst in het eerste geval de vraag of dat de oorzaak, of juist het gevolg is van minder presteren. In het tweede geval zal niet zo gauw een verschil in activatie worden gezien, omdat het systeem niet bekeken wordt in een toestand van verminderd functioneren. De oplossing voor het prestatiedilemma ligt in het ontwerp van het experiment. De vraag die we eigenlijk moeten beantwoorden is niet 'welke gebieden werken niet goed?', maar 'hoe gedragen gebieden zich bij een variabele belasting?'. Door de werking van de hersenen te bestuderen bij verschillende niveaus van belasting, kan inzicht verkregen worden in de dynamiek van activatiepatronen en in de aard van de communicatie tussen verschillende gebieden.

ook altijd uitgevoerd te worden (zie figuur 3.23).

Naast het probleem van de beweeglijkheid, is er een dilemma dat betrekking heeft op de prestatie tijdens het uitvoeren van de taken in de scanner. De keuze van een bepaalde taak is doorgaans gebaseerd op neuropsychologische of psychofysiologische indicaties van disfunctioneren. Zo worden bij fMRI-onderzoek naar schizofrenie taken gebruikt die het werkgeheugen en/of de selectieve aandacht aanspreken, omdat schizofrene patiënten



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

niet goed te doen is. De toenemende complexiteit van fMRI-experimenten vereist flexibele analysetechnieken, zoals multiële regressie, waarin verwachtingen over de hersenactiviteit een leidraad vormen. Bijvoorbeeld bij een experiment met een taak die steeds moeilijker wordt, worden aan de belastingniveaus waarden toegekend die aangeven hoe actief een gebied zou moeten zijn bij het uitvoeren van de taak. Vervolgens richt de analyse zich op het zoeken naar gebieden die het verwachte patroon vertonen. De gebieden die voldoen aan deze verwachting 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 het gebruiken van verschillende taken die in beperkte mate overlap vertonen in de functies die worden aangeroepen [20]. Ook in deze zogenaamde conjunctieanalyse wordt een verwachting geformuleerd die als model dient waaraan voxels getoetst worden. Met een dergelijke methode kan bijvoorbeeld onderscheid gemaakt worden tussen gebieden die onmisbaar zijn voor taalexpressie en gebieden die een secundaire rol vervullen [12]. Zo is recentelijk bewijs geleverd dat alleen die hersengebieden die bij verschillende taaltaken actief zijn, onmisbaar zijn voor de verwerking van taal [25]. Gebieden die slechts actief waren bij specifieke taken, bleken niet onmisbaar te zijn voor normale taalverwerking. Daarbij werd onmisbaarheid beoordeeld door specifieke gebiedjes tijdelijk uit te schakelen tijdens een neurochirurgische ingreep bij een wakende patiënt die een taalproductietaak uitvoerde. Wanneer tijdelijke uitschakeling van een gebiedje tot problemen bij het produceren van taal leidt, is dat deel van de hersenen als onmisbaar te kwalificeren.

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 verschillende taken kunnen worden opgenomen. Dit maakt het mogelijk om de dynamiek van de hersenen te bestuderen, iets wat met eenvoudige subtractiebenaderingen

3.6.4 Mogelijkheden en beperkingen van fMRI

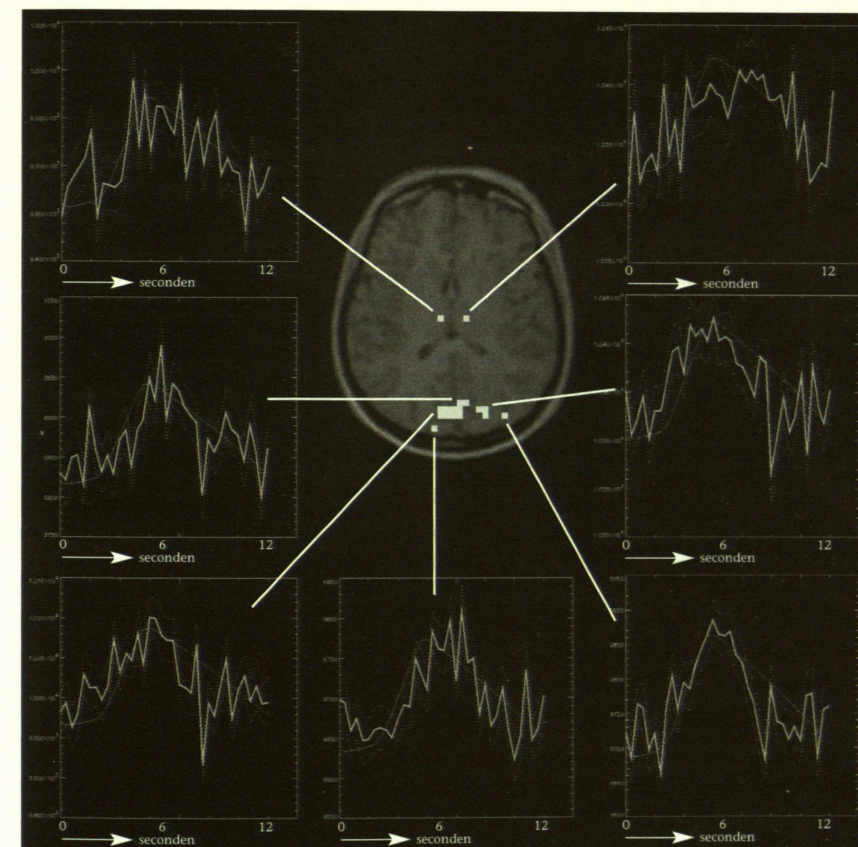
Wat kunnen we voor ontwikkelingen verwachten op het gebied van fMRI?

Menig 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 ondenkbaar waren. De gevoeligheid van de apparatuur zal nog verder toenemen als gebruikgemaakt wordt van sterkere magneten. In een hoger magneetveld neemt namelijk het verstoringseffect van zuurstofarm hemoglobine op het MRI-signaal toe, hetgeen de gevoeligheid van de BOLD-techniek voor hersenactiviteit verbetert. Het aantal scanners met een veldsterkte van 3 Tesla neemt snel toe in onderzoekscentra voor cognitieve neurowetenschap. De gevoeligheid zal ook toenemen door de snelheid waarmee de scans gemaakt kunnen worden en door verbetering van de RF-spoel (die het signaal van de hersenen oppikt). Deze verbetering kan aangewend worden om de scantijd te verkorten, en dit is weer van belang voor het reduceren van bewegingsartefacten.

Ook kan de voxelmaat verkleind worden. Of dat zinnig is valt echter te betwijfelen, omdat de hersenen continu in beweging zijn door ademhaling en door pulsaties van bloedvaten, waardoor de beoogde nauwkeurigheid niet gehaald wordt. Deze kleine bewegingen hebben minder invloed op grotere voxels.

Naast de technische ontwikkelingen kunnen we nog veel verwachten van verbeteringen in de beeldanalysetechnieken. Door de oorzaken van verstoringse signaalfunctuaties te modelleren, kan de gevoeligheid voor hersenactiviteit verhoogd worden. In de meeste fMRI-experimenten wordt gebruikgemaakt van een zogenaamd blok-design, waarbij de taak gedurende perioden van 20 tot 30 seconden wordt uitgevoerd. Het fMRI-signaal wordt dan over die periode opgeteld. Het is echter ook mogelijk om te meten wat er gebeurt bij de reactie op korte stimuli, zoals bijvoorbeeld een saccadische 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 12 tot 20 seconden waarin snelle scans worden opgenomen (van 2 seconden of korter), waarna pas de volgende stimulus wordt aangeboden. De vasculaire reactie op deze enkele stimulus, de BOLD-respons, wordt op deze manier gevolgd en in kaart gebracht [4]. De BOLD-respons bestaat uit een trage toename van fMRI-signaal die rond de 6 seconden na de stimulusaanbieding een piekwaarde bereikt, en die 6 seconden later weer verdwenen is (zie figuur 3.24). Door continu 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 stimulus-gerelateerde BOLD-respons heeft plaatsgevonden. Het verschil met ERP is dat de BOLD-respons alleen maar aangeeft dat er een reactie heeft plaatsgevonden in die voxel, terwijl het elektrische 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



3.24 Weergave van het BOLD-signaal in een event-related fMRI-experiment. De proefpersoon moest een plaatsjebenoemtaak uitvoeren. Daarbij werd elke 12 seconden kort een getekend plaatje getoond, dat vervolgens benoemd diende te worden (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 procent betrouwbaarheidsintervallen (stippellijnen).

in staat om snelle en korte processen te detecteren, maar het is niet mogelijk om binnen een gebiedje onderscheid te maken tussen verschillende, elkaar snel opvolgende gebeurtenissen (actiepotentialen). fMRI meet immers de inherent trage reactie van het bloedvatstelsel op neurale activiteit. De werkelijke tijds-resolutie, dat wil zeggen het onderscheidend vermogen in de tijd binnen een voxel, wordt bepaald door hemodynamische processen, en is in de ordegrootte 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 waarin een BOLD-respons is opgetreden, de tijd te schatten tussen stimulusaanbieding en het begin van de BOLD-respons. Dit kan met een nauwkeurigheid van ongeveer 100 milliseconden. 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 verschillende hersengebieden. Daarbij wordt een extra

analyse uitgevoerd op de fMRI-gegevens, waarbij correlaties berekend worden tussen bepaalde gebieden. Deze berekeningen zijn gebaseerd op het fMRI-sig-naal 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 Modelling*, *Principal Component Analysis*, of *Pathway Analysis* [3].

Neuro-imaging is op een punt beland waar hersenactiviteit non-invasief gemeten kan worden met een tot voor kort ondenkbare mate van nauwkeurigheid. De grotere struikelblokken zijn gelegen in 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 in de neurale organisatie van de hersenen een dergelijke indeling in functies terug te vinden is, 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 zich het best laat omschrijven in termen van communicatiepatronen (zowel in de tijd als in de ruimte) tussen verschillende multifunctionele hersengebiedjes.

3.7 Referenties

- 1 Brodmann, K. (1909). *Vergleichende lokalisationslehre der grosshirnrinde*. Leipzig: Barth.
- 2 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.
- 3 Büchel, C., Coull, J.T., & Friston, K.J. (1999). The predictive value of changes in effective connectivity for human learning. *Science*, 283, 1538-1541.
- 4 Buckner, R.L., Bandettini, P.A., Ocraven, K.M., Savoy, R.L., Petersen, S.E., Raichle, M.E. & Rosen, B.R. (1996). Detection of cortical activation during average single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 93, 14878.
- 5 Bullmore, E., Brammer, M., Williams, S.C.R., Rubeneshketh, S., Janot, N., David, A., Mellers, J., Howard, R., & Sham, P. (1996). Statistical methods of estimation and inference for functional MR image analysis. *Magnetic Resonance Medicine*, 35, 261.
- 6 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.
- 7 Gelderen, P. van, Ramsey, N.F., Liu, G., Duyn, J.H., Frank, J.A., Weinberger, D.R., & Moonen, C.T.W. (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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R.J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O.V. (1993). Magnetoencephalography – theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working brain. *Reviews of Modern Physics*, 65, 413-497.
- 11 Hashemi, R.H., & Bradley, W.G. (1997). *MRI basics*. Williams, & Wilkins: Baltimore.
- 12 Indefrey, P. & Levelt, W.J.M. (2000). The neural correlates of language production. In: M.

- Gazzaniga (Ed.), *The new cognitive neurosciences*, 2nd edition (pp. 845-865). Cambridge: MIT Press.
- 13 Jansma, J.M., Slagter, H.A., Ramsey, N.F., & Kahn, R.S. (1999). Practice-related brain-activity changes in a Sternberg task. *NeuroImage*, 9, s925.
- 14 Kutas, M., & Dale, A. (1997). Electrical and magnetic readings of mental functions. In: M.D. Rugg (ed.), *Cognitive Neuroscience* (pp. 197-242). Hove East Sussex: Psychology Press.
- 15 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.
- 16 Moonen, C.T.W., & Bandettini, P.A. (1999). *Functional MRI*. Berlin: Springer Verlag.
- 17 Ogawa, S., Tank, G.W., Menon, R.S., Ellermann, J., Kim, S., Merkle, H. & Ugurbil, K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 89, 5951.
- 18 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.
- 19 Posner M.I. & Raichle, M.E. (1994). *Images of mind*. New York: Scientific American Library.
- 20 Price, C.J. & Friston, K.J. (1997) Cognitive conjunction: a new approach to brain activation experiments. *NeuroImage*, 5, 261.
- 21 Raichle M.E. (1994), Visualizing the mind. *Scientific American*, April, 36-42.
- 22 Ramsey, N.F., Brink, J.S. van den, Muiswinkel, A.M.C. van, Folkers, P.J.M., Moonen, C.T.W., Jansma, J.M., & Kahn, R.S. (1998). Phase navigator correction in 3D fMRI improves detection of brain activation. *NeuroImage*, 8, 240-248.
- 23 Rugg, M.D. (1999). Functional neuroimaging in cognitive neuroscience. In: C.M. Brown, & P. Hagoort (Eds.), *The neurocognition of language* (pp. 15-36). Oxford: Oxford University Press.
- 24 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.
- 25 Rutten, G.J.M., Rijen, P.C. van, Veelen, C.W.M. van, & Ramsey, N.F. (1999). Language area localization with three-dimensional functional Magnetic Resonance Imaging matches intrasulcal electrostimulation in Broca's Area. *Annals of Neurology*, 46, 405-408.
- 26 Turner, R. (1992) Magnetic resonance imaging of brain function. *American Journal of Physiological Imaging* 3/4, 136.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 Worsley, K.J. & Friston, K.J. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited – again. *NeuroImage* 2, 173.