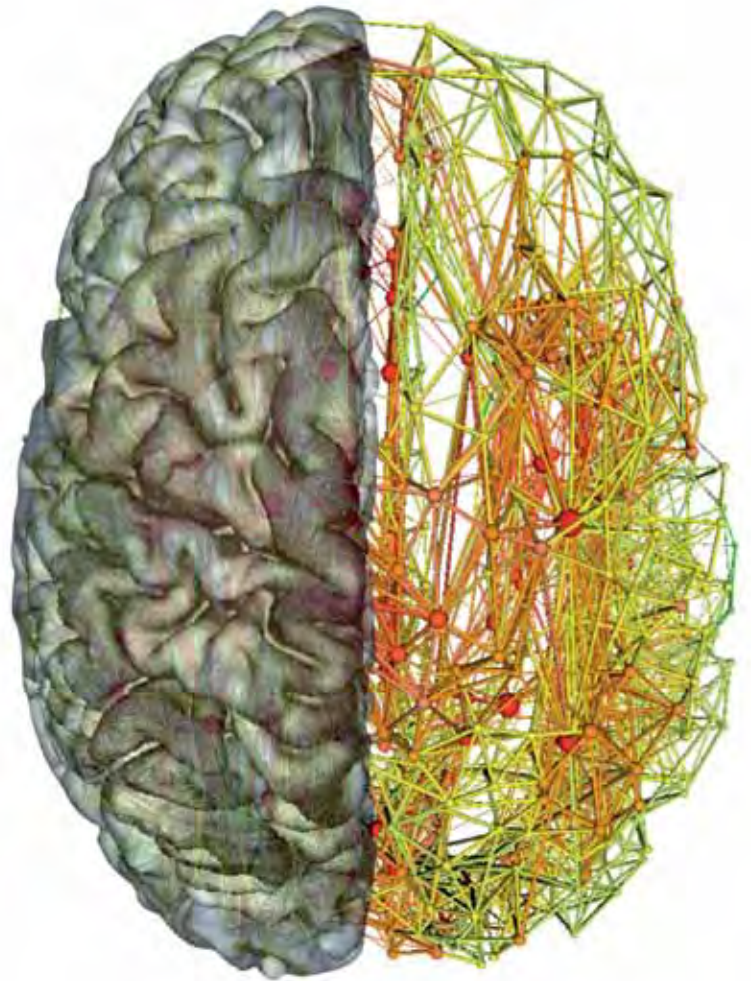
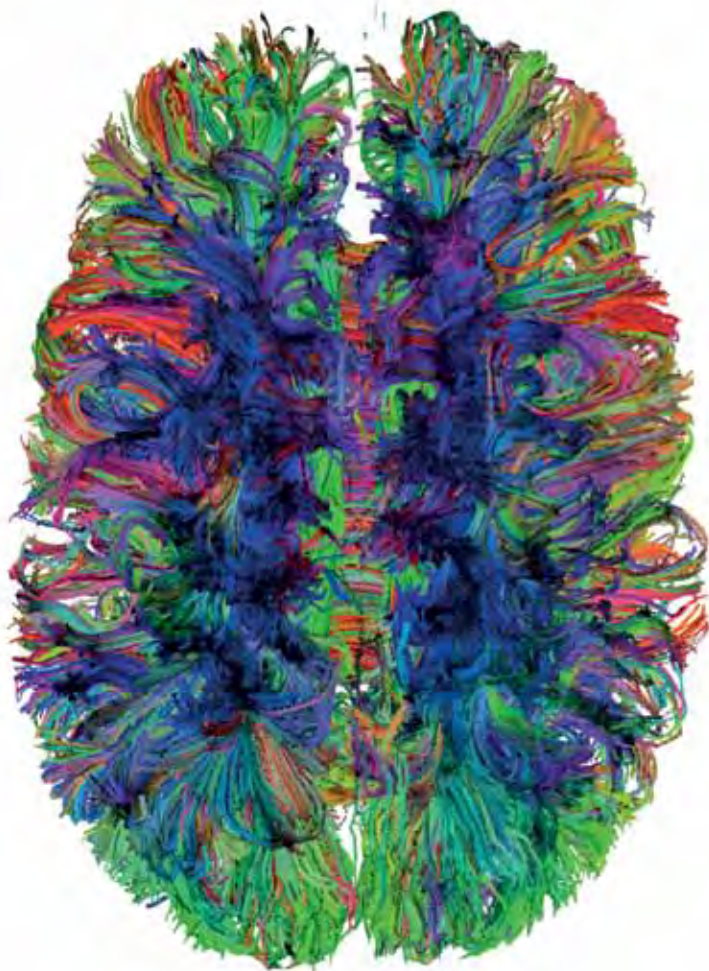


THEMA NEURO fMRI

BEHOREND BIJ MEMORAD - JAARGANG 17 - NUMMER 1 - LENTE 2012



INHOUD

Ten geleide 19

ARTIKELN

Functionele MRI – the bare basics – dr. M. Smits 20

Klinische toepassing van fMRI, preoperatieve taal- en motormapping –
dr. P.A.M. Hofman en dr.ir. W.H. Backes 21

Diffusie tensor beeldvorming in klinische setting –
dr. L. van den Hauwe, S. Van Cauwer, F. D'Arco, dr.ir. W. Van Hecke,
prof.dr. P.M. Parizel en prof.dr. S. Sunaert 24

Het sprekende brein – prof.dr. P. Hagoort 27

fMRI en DTI-fibertracking: zicht op taal – prof.dr. J. Valk 30

Resting state fMRI: het brein rust nooit! –
dr. S.P. Roosendaal en prof.dr. F. Barkhof 34

**Connecting the dots – functional networks and cognition in chronic
epilepsy** – dr. M.C.G. Vlooswijk 36

Functionele reorganisatie in het brein van parkinsonpatiënten –
dr. R.C. Helmich 38

fMRI bij veroudering en dementie: het 'default-mode netwerk' –
A. Hafkemeijer, dr. J. van der Grond, prof.dr. M.A. van Buchem en
prof.dr. S.A.R.B. Rombouts 40

fMRI en akoestische verbale hallucinaties – dr. K.M.J. Diederens 44

Verslaving als hersenziekte – M. Luijten MSc en prof.dr. I.H.A. Franken 47

**Magneto-encefalografisch functioneel hersenonderzoek
en chronische pijn** – P.J. Theuvenet en prof.dr. J.M. van Ree 49

Structurele en functionele neuroimaging bij myoclonusdystonie –
dr. R.J. Beukers 52

Preoperatieve fMRI/DTI met 1,5T –
A. Issa, W. Fu Tan, dr. P.R. Algra en H. Eijkenboom 54

Farmacologische fMRI – niet alleen informatie over het medicijn –
dr. O.T. Wiebenga en dr. J.G. Geurts 55

Neurotransmitters in de MRI – dr. L. Reneman 57

Geïntegreerde EEG en fMRI: het beste van twee werelden –
prof.dr. J.W. van Strien en I. van den Berg 59

Het fMRI-circus – Bert Keizer 61

The final frontier: to (BOLD)ly go where no man has gone before –
dr. W. van Lankeren 63

Pinocchio's brein: fMRI en leugendetectie –
dr. E.H. Meijer en prof.dr. H.L.G.J. Merckelbach 66

**BrainVoyager – een veelzijdig, multimodaal neuroimaging software-
pakket voor data-analyse en visualisatie** – prof.dr. R. Goebel en dr. J. Peters 68

Een hersenscanner voor iedereen! –
T.A. de Graaf MSc, J. van den Hurl, M. Moerel MSc en prof.dr. R. Goebel 72

Functionele MRI: zegt een plaatje echt meer dan 1000 woorden? –
prof.dr. A. Aleman 73

Het connectome – dr. M. van den Heuvel 74

Liefdesverdriet en het brein –
E.A. van der Meijden, A. de Boer en prof.dr. G.J. ter Horst 77

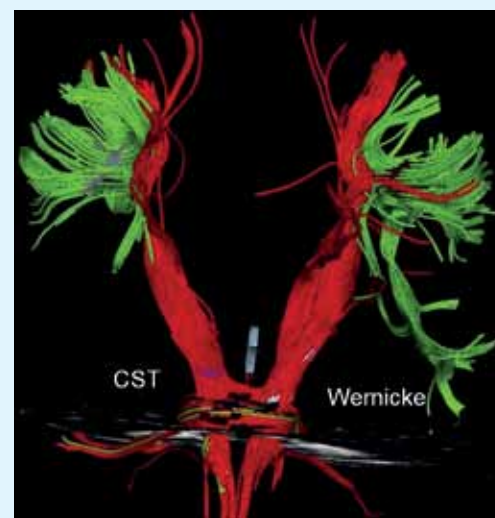
Sexy fMRI – dr. J.R. Georgiadis 79

Een vreemde eend in de MRI-scanner – M. de Munnik 82

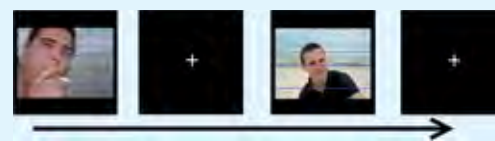
**Spiegelneuronen worden geactiveerd als verkopers de pijn
van de klant voelen** – prof.dr. W.J.M.I. Verbeke 84

De breinbasis van kuddegedrag –
prof.dr.ir. A. Smidts, dr. V.A. Klucharev en prof.dr. G. Fernández 86

Figuur op de cover: witte stof en het breinnetwerk.
Uit: Martijn van den Heuvel. Het connectome (pagina 74).



Kijk op pagina 33



Kijk op pagina 47



Kijk op pagina 64



Kijk op pagina 72

Ten geleide



PAUL ALGRA

De scheidslijn tussen 'neurologische' en 'psychiatrische' hersenziekten is een kunstmatige en zal onder andere door de verdere ontwikkeling van functionele beeldvormende technieken verdwijnen [1].

Neurowetenschappen zijn hot: Filosofie en liefde, sex en geld!

Hoog tijd dus voor een themanummer Neuro-fMRI. Dat wil de MemoRad-redactie gelijk goed doen door het aanstellen van de gastredacteur Marion Smits. Marion is associate professor neuroradiologie aan de Erasmus Universiteit Rotterdam en heeft veel ervaring met neuro-fMRI. Dat hebben de auteurs ook gemerkt; vrijwel elk ingediend manuscript werd uitgebreid voorzien van haar gewaardeerde commentaar. Het themanummer is een echt peer reviewed tijdschrift geworden.

Niet alleen kwalitatief een wereldnummer maar ook lekker dik! 29 artikelen, waarbij veel bijdragen van niet-radiologen (20), radiologen (5) en een combinatie van beide (4).

Veel is een jubelzang op wat neuro-fMRI allemaal vermag; taalcentra worden geïdentificeerd, niet vermoede netwerken worden blootgelegd en het nut van fMRI voor preoperatieve evaluatie, maar ook voor farmacotherapie, wordt aangetoond. Een heel nieuw vak is ontstaan met neuro-fMRI: neuromarketing.

De met DTI fraai afgebeelde banen motiveren ons om de oude anatomieboeken open te slaan. Het is weer van belang te weten waar de corticospinale banen, de fasciculus longitudinalis medialis, etc., verlopen.

Gedachtenlezen? Emoties bekijken? Geen probleem. De (mogelijke) waarde van neuro-fMRI voor het aantonen van homofilie, pedofilie, bijna doodervaringen en reli-kwabjes is met een paar muisklikken op internet te vinden. Wij zijn ons Brein [2].

Echter ook momenten van reflectie. Bert Keizer, verpleeghuisarts en filosoof, vraagt zich af waar de reductionistische hersenonderzoeken toe leiden. Hij doet dat op de aangenaam kritische toon zoals we van zijn columns en boeken gewend zijn. Dus hoezo is de mens een optelsom van stroompjes, chemie

en hier en daar wat extra zuurstofgebruik? Ook Winnifred van Lankeren met haar Rotterdamse non-sense benadering dwingt tot beschouwing.

Die kritiek is van belang, want het enthousiasme over nieuwe neuro-fMRI indicaties is grenzeloos. Zo wordt in sommige staten van de VS neuro-fMRI toegelaten als leugendetector. Meerdere bedrijven bieden hun leugendetectorsoftware aan [3]. Meijer en Merckelbach zetten het in perspectief.

Dat wetenschap ook leuk kan zijn bewijzen de studies over liefde en sex uit Groningen. En er valt ook nog geld met fMRI te verdienen; zie de bijdrage van De Munnik over neuromarketing.

Voor wie het fMRI-geweld nog eens wil laten bezinken en de klinische waarde wil weten, zij verwezen naar recente boeken over de klinische correlatie van de nieuwe fMRI techniek [4].

Vanaf deze plaats dank ik alle auteurs voor hun bijdragen. Het merendeel betreft oorspronkelijk werk en is speciaal voor MemoRad geschreven. Bijzonder verguld ben ik met de bijdragen van onze Belgische vrienden. En ook veel dank aan de niet-radioloog zijnde schrijvers die de moeite hebben genomen over hun werk te vertellen! Een belangrijk (belangrijkste?) deel van de ontwikkeling van neuro-fMRI wordt onder hun verantwoordelijkheid, en soms buiten radiologieafdelingen om, uitgevoerd. ■

Paul Algra

- 1 Stelling bij proefschrift Richard J. Beukers (zie zijn artikel in dit tijdschrift).
- 2 Dick Swaab. Wij zijn ons Brein. Uitgeverij Contact, 2010.
- 3 onder andere No lie MRI: <http://noliemri.com/>
- 4 www.uitgeverijtenhave.nl/boeken/psychologie/kevin-nelson-de-goddelijke-hersenstam.html



MARION SMITS

Maastricht, 30 september 2011, 20.51 uur, bushalte MECC:

"Wil jij gastredacteur worden voor het volgende nummer van MemoRad? Ik weet dat je het druk hebt, maar het gaat helemaal over functionele MRI, dusseh..." Ik kon nergens heen, bus in geen velden of wegen te bekennen, net organisatie Radiologendagen achter de rug: goed moment, Van Lankeren! Mijn overvolle to-do-lijst trok in volle glorie aan mijn geestesoog voorbij...

Maar de kans om een sneak preview te krijgen van het fMRI-onderzoek in Nederland kon ik natuurlijk niet laten liggen. En zo is het gekomen dat ik nu een halfjaar later deze MemoRad mee mag presenteren. Het is werkelijk ongelooflijk wat een diversiteit aan onderzoek en klinische toepassingen er in ons land op dit gebied plaatsvindt. Geweldig dat we al dit werk, vergezeld van hier en daar een kritische blik, in deze uitgave kunnen bundelen, en ik wil bij dezen alle auteurs heel hartelijk bedanken voor hun prachtige bijdragen.

Heel speciaal voor mij is de bijdrage uit Leuven (Van den Hauwe et al.). Aan de K.U. Leuven op de Gasthuisberg, onder begeleiding van Stefan Sunaert, ben ik in 2003 zelf begonnen met fMRI-onderzoek tijdens een Marie Curie-fellowship. Een bijdrage van de groep waar ik zelf ooit ben begonnen mocht niet ontbreken in dit nummer en onderschrijft de voortdurende warme banden met onze zuiderburen.

Paul Algra, het was me een eer en heel groot genoeg om mee te mogen werken aan deze wel heel bijzondere editie van MemoRad. Het is fantastisch om te zien met hoe ontzettend veel inzet en enthousiasme de MemoRad tot stand komt. Ik wens iedereen veel plezier met dit prachtige blad dat de MemoRad-redactie weer heeft weten neer te zetten. ■

Marion Smits

Functionele MRI – the bare basics



MARION SMITS

KATTENHERSENEN

Daar is het allemaal mee begonnen, die stortvloed aan meer en minder wetenschappelijke publicaties waarin functionele MRI (fMRI) als onomstotelijk bewijs wordt aangevoerd voor de hersenprocessen die aan al onze gedragingen, emoties en tekortkomingen ten grondslag liggen. Het was in 1990 dat Ogawa publiceerde over de zogenaamde blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) MRI, waarmee hij hypoxie in de hersenen kon visualiseren [1]. Bij katten dus.

BOLD MRI berust op het feit dat deoxygenering van het bloed – hypoxie – leidt tot lokale susceptibiliteitseffecten, meetbaar als signaalverlies met T2*-gevoelige gradiënt-echo-sequenties. Overigens was het hieraan onderliggende principe al in 1936 door Pauling en Coryell beschreven [2]. De magnetisering van het in bloed aanwezige hemoglobine is namelijk afhankelijk van de binding van zuurstof aan de ijzeratomen in het hemoglobinemolecuul. Hemoglobine met gebonden ijzer, geoxygeneerd hemoglobine, is diamagnetisch, terwijl hemoglobine met ongebonden ijzer, gedeoxygeneerd hemoglobine, paramagnetisch is.

VAN DE KAT NAAR DE MENS

Ogawa toonde vervolgens aan dat met de BOLD-techniek ook kleine variaties in de oxygenering van veneus bloed in het menselijk brein gemeten kunnen worden. En het zijn die kleine variaties die we gevoeligelijk gelijkstellen aan hersenactivering.

Alle fMRI-technieken zijn gebaseerd op een en hetzelfde principe: de zeer nauwe relatie tussen lokale neuronale activiteit en lokale perfusie. Deze relatie wordt neurovasculaire koppeling genoemd. De toegenomen behoefte aan zuurstof en glucose van neuronen die actief zijn, leidt tot een toename van perfusie ter plaatse. Het is deze perfusie die we meten en gebruiken als maat voor neuronale activiteit. Bij BOLD fMRI wordt deze toename in perfusie slechts indirect gemeten. De toename van perfusie, en daarmee dus de toevoer van zuurstofrijk bloed, als gevolg van de neurovasculaire koppeling is namelijk vele malen groter dan noodzakelijk om in de toegenomen zuurstofbehoefte te voorzien. Dit betekent dat de mate van oxygenering van het veneuze bloed bij hersenactiviteit lokaal toeneemt. Dit effect is met een T2*-gewogen sequentie meetbaar als een – weliswaar zeer kleine – toename van signaalintensiteit.

PROBLEMEN MET HET BOLD-SIGNAAL

Het is belangrijk zich te realiseren dat er diverse problemen zijn met het meten van het BOLD-signaal. Ten eerste is het zogenaamde BOLD-signaal relatief: we hebben het altijd over een toename van signaalintensiteit ten opzichte van een baseline. Ten tweede hebben we het over heel kleine signaalverschillen, van minder dan één tot hooguit enkele procenten. Dit betekent dat een enkele meting niet volstaat, en er dus vele metingen nodig zijn om een voldoende betrouwbaar resultaat te krijgen. Voor hersenactiviteit met een sterke BOLD-respons, zoals bijv. die van de motorische schors, zijn zo'n 100 metingen nodig, maar voor de meer subtiele hersenprocessen gaat het om een veelvoud hiervan. Een laatste punt is dat de BOLD-respons met een vertraging en een verlenging optreedt. De piek van de BOLD-respons wordt gemeten zo'n 5-8 seconden na de stimulus, en pas na zo'n 15-20 seconden is het signaal weer teruggekeerd naar de baseline.

RECAPITULEREND

We meten met BOLD fMRI lokale – zeer kleine – veranderingen in oxygenering van veneus bloed die optreden met een vertraging en een verlenging, als maat voor lokale veranderingen in perfusie, die vanwege de neurovasculaire koppeling beschouwd worden als hersenactiviteit. Deze enorme omweg is

gemakkelijk vergeten bij het zien van de prachtige kleurenplaatjes die we normaliter gepresenteerd krijgen...

HET fMRI-EXPERIMENT

Maar, hoe indirect en complex BOLD fMRI ook is, het werkt wel en is momenteel zelfs de meest gebruikte fMRI-methode. Het mag echter duidelijk zijn dat het fMRI-experiment zodanig moet zijn ontworpen dat bovengenoemde problemen met het BOLD-signaal overkomen worden.

Er kan een onderscheid gemaakt worden tussen taakgerelateerde en resting state fMRI-experimenten. U vindt voorbeelden van toepassing van beide typen experimenten in deze uitgave. Zoals de naam doet vermoeden, zit het verschil in het al dan niet uitvoeren van een taak in de scanner. Bij taakgerelateerde fMRI is het ontwikkelen van de taak een belangrijke uitdaging. Zo zal het experiment bestaan uit diverse condities, waaronder een (of meerdere) baseline- of controlecondities en een (of meerdere) actieve conditie(s). Het BOLD-signaal is afhankelijk van het verschil in signaalintensiteit tussen de controleconditie en de actieve conditie(s). Voor de keuze van de actieve conditie is het hersenproces van interesse uiteraard bepalend. De controleconditie kan simpelweg betekenen dat de participant niets doet, maar kan ook gebruikt worden om activiteit geassocieerd aan de actieve conditie, die niet gewenst is, als het ware weg te filteren. Zo kan bij een auditief aangeboden taalexperiment de aan het horen van de stimuli gerelateerde activering, die dus verder niet van belang is voor het identificeren van taalgebieden, weggefilterd worden door in de controleconditie niet-talige auditieve stimuli aan te bieden. Een slimme combinatie van verschillende actieve en controlecondities maakt het mogelijk zelfs heel subtiele cognitieve processen te visualiseren en van elkaar te onderscheiden.

Bij resting state fMRI hoeft de participant geen taak uit te voeren; hij krijgt als enige opdracht mee de gedachten te laten dwalen en niet in slaap te vallen. Er worden in een dergelijk experiment dus geen vergelijkingen gemaakt tussen condities.

ASL	arterial spin labeling
BOLD	blood-oxygenation-level-dependent

Er wordt daarentegen gekeken naar de spontane fluctuaties van signaalintensiteit (geïnterpreteerd als hersenactiviteit) die met bepaalde frequenties in diverse hersengebieden optreden. Hersengebieden die met dezelfde frequentie fluctueren worden beschouwd als behorende tot een netwerk, waarin de hersengebieden functioneel met elkaar verbonden zijn.

ALTERNATIEVEN

Zoals gezegd is BOLD fMRI momenteel de meest gebruikte fMRI-techniek, maar zeker niet de enige. Een alternatief is bijv. om meer rechtstreeks perfusie te meten met Arterial Spin Labeling (ASL). Deze non-invasieve techniek heeft weliswaar een lagere

signaal-ruisverhouding dan BOLD fMRI, maar vindt in toenemende mate toepassing in fMRI-onderzoek, zij het voor specifieke indicaties. U vindt hiervan diverse voorbeelden in deze uitgave (zie Georgiadis, Reneman). Met de toenemende beschikbaarheid van scanners met hoge veldsterkte en verbetering van de ASL-techniek zelf zal naar verwachting ASL fMRI in de toekomst verdere toepassing vinden. Daarnaast wordt met nieuwe analysetechnieken (zie Goebel & Peters in deze uitgave) het gemeten signaal beter uitgebuit, wat voor zowel BOLD- als andere fMRI-technieken betekent dat we meer en meer kunnen gaan zien van onze hersenfuncties. En als hersenscanners dan ook nog klein, mobiel en stil worden, dan lijkt de sky echt de limit!

Dr. Marion Smits

Radiologie Erasmus MC Rotterdam

Literatuur

1. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:9868-72.
2. Pauling L, Coryell CD. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. Proc Natl Acad Sci USA 1936;22(4):210-6.

Klinische toepassing van fMRI, preoperatieve taal- en motormapping



WALTER BACKES EN PAUL HOFMAN

Functionele MRI is een techniek die vanaf de eerste publicaties in het begin van de jaren negentig een ontwikkeling heeft doorgemaakt van een research tool tot een klinische applicatie. Daarnaast blijft het een belangrijk instrument voor hersenonderzoekers, maar in toenemende mate ook voor psychologen, gedragswetenschappers, forensisch onderzoekers en economen.

Alvorens fMRI gebruikt kan worden in de klinische praktijk dient men kennis nemen van de technische aspecten en voor- en nadelen van de techniek. Het is bijv. niet zo dat er een één-op-één relatie is tussen de resultaten van fMRI en directe corticale mapping of tussen hersenactiviteit en functie.

KLINISCHE TOEPASSING

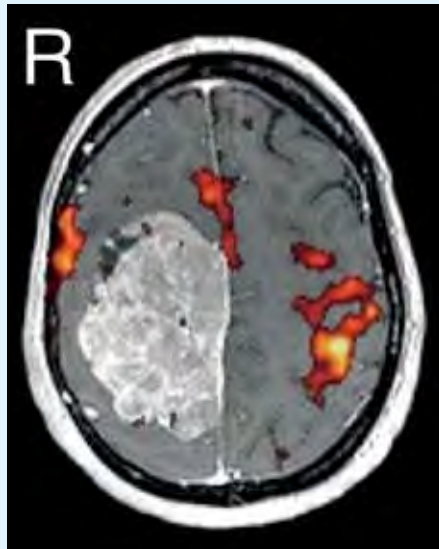
De meest gebruikte klinische applicatie van fMRI is de prechirurgische mapping van de zogenaamde eloquente cortex, de corticale gebieden waar letsels aanleiding geven tot symptomatische cognitieve of motorische uitval. Het gaat daarbij met name om de primaire sensorische en motorcortex, de taalgebieden, de occipitale visuele cortex en de mesiotemporale cortex die essentieel is voor het episodisch geheugen. Naast de cortex zijn ook de verbindende wittestofbanen van belang voor deze functies, maar die kunnen niet met fMRI in kaart worden gebracht.

Een andere MRI-techniek, de zogenaamde 'Diffusion Tensor Imaging', (DTI) is hiervoor wel geschikt.

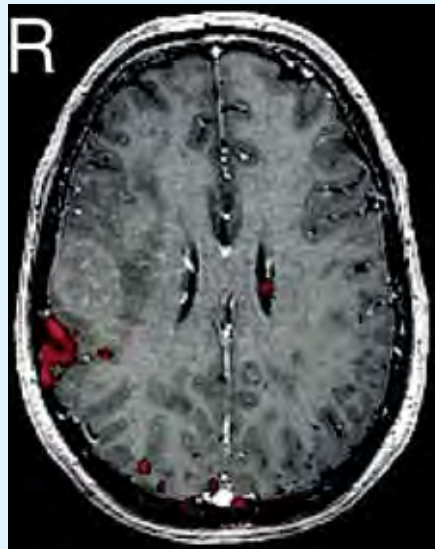
Het doel van neurochirurgisch ingrijpen bij patiënten met epilepsie of een tumor is een zo optimaal mogelijke therapie te bieden, waarbij er een afweging moet worden gemaakt tussen enerzijds het therapeutisch effect en anderzijds het functioneel verlies als gevolg van de ingreep. Voor de neuro-oncologie betekent dit dat bij scherp afgrensbare laesies een volledige en curatieve resectie kan worden nagestreefd wanneer deze niet in of nabij de eloquente cortex ligt. Bij patiënten met een infiltratief groeiend proces is een volledige resectie vaak niet mogelijk, maar ook hier bepaalt de uitgebreidheid van de resectie voor een deel de overleving. Patiënten met medicamenteus niet behandelbare epilepsie kunnen in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie wanneer de epileptogene focus volledig geresecteerd kan worden.

In alle gevallen is het echter zo dat de patiënt zo min mogelijk beperkt moet worden in het postoperatief functioneren. Dat betekent dus dat de eloquente cortex dient te worden gespaard [1]. Voor een optimale planning van neurochirurgisch ingrijpen is dus kennis nodig van de exacte lokalisatie van de eloquente cortex bij de betreffende patiënt.

BOLD	blood-oxygenation-level-dependent
DTI	diffusion tensor imaging
ISAP	intracarotid sodium amobarbital procedure
MEG	magneto-encefalografie
TMS	transcraniale magnetische stimulatie



Figuur 1. Bilaterale motortak van de hand met activering van de primaire motorcortex beiderzijds en activering van de sensorische cortex links. Het meningeoom heeft de motorcortex rechts verplaatst.



Figuur 2. Tongactivatie-paradigma bij een patiënt met een tumor rechts frontaal laat activering zien in de directe nabijheid van de tumor.



Figuur 3. Normaal activeringspatroon in de 'handknob' bij een motortak voor de rechterhand. Naast de activering links wordt er ook enige activering gezien in het handgebied aan de rechterzijde.



Figuur 4. Woordgeneratietaak bij een patiënt met een cavernoom links frontaal laat activering zien in de gyrus frontalis inferior (Broca).

Hoewel er een min of meer vast patroon is, zijn er individuele variaties in de locatie van de eloquente cortex. Het lokaliseren van de centrale sulcus op alleen anatomische kenmerken kent een interobserver overeenkomst van 76% bij MRI-scans van gezonde personen [2]. Deze zeer matige overeenkomst geeft aan dat zelfs de lokalisatie van bijv. het handgebied op een structurele MRI bij een op de vier personen tot discussie zal leiden. In een brein met bijv. een tumor kan er daarnaast ook nog sprake zijn van een reorganisatie van functies, waarbij eloquente gebieden verplaatst zijn ten opzichte van het meest voorkomende patroon of een vervorming van de anatomie door massawerking (Figuur 1 en 2). De informatie over de exacte locatie van eloquente gebieden kan op verschillende wijze worden verkregen middels niet-invasieve preoperatieve technieken aan de ene kant van het spectrum tot

peroperatieve invasieve technieken aan de andere kant van het spectrum.

De belangrijkste niet-invasieve technieken zijn het neuropsychologisch onderzoek, MRI-technieken, transcraniale magnetische stimulatie (TMS) en magneto-encefalografie (MEG). Invasieve technieken zijn de corticale stimulatie tijdens een craniotomie bij bewustzijn en de 'Intracarotid Sodium Amobarbital Procedure' (ISAP) of Wada-test [3].

Het grote voordeel van fMRI boven de andere technieken is het relatief groot ruimtelijk oplossend vermogen en het niet-invasieve karakter van de techniek. Met behulp van fMRI kan de eloquente cortex betrouwbaar worden geactiveerd, met uitzondering van de mesiotemporale gebieden. Er is namelijk nog geen betrouwbaar geheugen fMRI-paradigma voor de klinische praktijk.

Een groot verschil tussen fMRI en de invasieve technieken is dat de invasieve technieken min of meer een resectie simuleren door tijdelijk een deel van de cortex of een hemisfeer functioneel uit te schakelen. Daarmee kan worden aangetoond welke structuren essentieel zijn voor het uitvoeren van een functie. Bij een fMRI-experiment wordt getoond welke corticale gebieden actief zijn bij een bepaalde taak, zonder dat duidelijk is of die gebieden essentieel zijn. Daarnaast is het op grond van het resultaat van een fMRI vaak niet mogelijk met zekerheid te stellen dat een niet geactiveerd gebied niet nodig is voor het uitvoeren van een functie. Desalniettemin is het zo dat fMRI een heel waardevolle methode is om bij potentiële neurochirurgische patiënten preoperatief de eloquente cortex in kaart te brengen.

MOTORMAPPING

Om de primaire motorcortex te lokaliseren is het over het algemeen beter verschillende motorparadigma's te gebruiken, waarbij bijv. de corticale representatie van de hand, de voet en de tong separaat wordt bepaald (Figuur 3). Het veel gebruikte 'finger-tapping' paradigma heeft het nadeel dat het zowel de motorcortex als de primaire sensorische cortex activeert, en daarom heeft een zogenaamde klauwbeweging van de hand de voorkeur. Het bewegen van alleen de voet kan over het algemeen ook goed worden uitgevoerd door patiënten. Tongbewegingen zonder het hoofd te bewegen zijn na een goede instructie ook vaak mogelijk (Figuur 2).

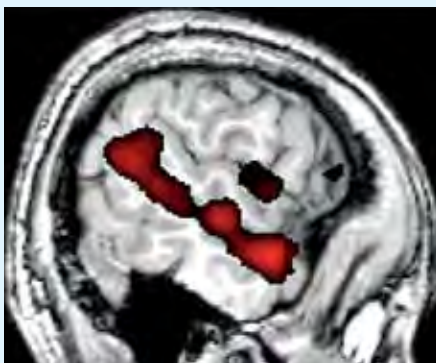
TAALMAPPING

Vergeleken met de lokalisatie van de motorfunctie is de lokalisatie van taalcentra veel lastiger. De functionele gebieden die nodig zijn voor taalfuncties liggen verspreid door het brein, en het BOLD-signaal dat een activering oproept is veel minder robuust dan bij een motortak. Aan de andere kant is ook de peroperatieve mapping door middel van corticale stimulatie voor de taalfunctie veel lastiger. Daarnaast is de concordantie tussen corticale stimulatie en de resultaten van fMRI veel minder robuust dan bij motortaken. Voor een deel ligt dit aan de verschillende taalparadigma's die gebruikt worden. Bij corticale stimulatie wordt bijv. het ontstaan van een 'speech arrest' gebruikt als teken dat het corticale gebied belangrijk is voor taalfuncties [4]. Een krachtige fMRI-taak om taalexpressie in kaart te brengen is de woordgeneratietaak (Figuur 4). Hierbij moet de patiënt woorden genereren, zonder ze uit te spreken. Er is een grote overeenkomst tussen de geactiveerde gebieden in de inferieure en middelste frontale gyrus links en de gebieden die resulteren in een speech arrest bij corticale stimulatie. Omdat tijdens fMRI

de woorden niet worden uitgesproken, worden de gebieden in de premotorcortex en motorcortex niet geactiveerd, en bij corticale stimulatie van deze gebieden ontstaat wel een speech arrest. Het zou dan voor de hand liggen de fMRI-taak uit te breiden van stille woordgeneratie naar gesproken woordgeneratie. De bewegingsartefacten die ontstaan bij het spreken maken echter dat dit niet goed uitvoerbaar is, zeker niet bij patiënten.

Een tweede veel gebruikte taalkaak is de leestaak (Figuur 5). Het bepalen van de dominante hemisfeer met betrekking tot de taalfunctie lijkt eenvoudiger; het is immers zo dat bij de overgrote meerderheid van de rechtshandige patiënten de taalfuncties gelateraliseerd zijn in de linker hemisfeer, of met andere woorden dat de linker hemisfeer dominant is. Dit geldt ook voor de meerderheid van de linkshandige patiënten. Het is voor de neurochirurg van groot belang de uitzonderingen op deze regel te kunnen identificeren (Figuur 6). De historische gouden standaard voor het bepalen van de dominante hemisfeer met betrekking tot de taalfunctie is de Wada-test [3]. Hierbij wordt via een in de a. carotis interna gelegen katheter een kortwerkend anestheticum geïnjecteerd, waarmee de betreffende hemisfeer tijdelijk functioneel wordt uitgeschakeld. Dit is zichtbaar omdat de patiënt een acute parese ontwikkelt aan de contralaterale zijde en omdat bepaalde hogere corticale functies uitvallen. Dit wordt getest middels 'eenvoudige' neurocognitieve taken, waaronder woordgeneratietaken, benoemtaken en geheugentaken.

De overall concordantie tussen de Wada-test en taal-fMRI is rond de 90% bij patiënten met epilepsie [5], en de discrepantie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een veranderde neurovasculaire reactie van het brein op activering rond een aanwezig pathologisch proces [6]. Daarnaast speelt ook nog een rol dat er nog geen standaard is om de taallateralisatie met behulp van fMRI te bepalen.



Figuur 5. Typische activering in de gyrus temporalis superior bij een leestaak.

Een klinisch robuuste fMRI-methode om de functionele integriteit van de mesiotemporale cortex te toetsen is er nog niet, maar een combinatie van neuropsychologisch onderzoek en structurele beeldvorming biedt in de meeste gevallen voldoende informatie om een klinische beslissing te kunnen nemen.

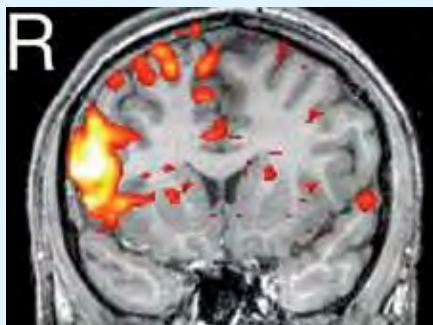
ONZE ERVARING

In totaal zijn tussen 2003 en 2010 ongeveer 170 patiënten onderzocht. De twee grootste patiëntengroepen waren neuro-oncologische patiënten (N=46) en epilepsie-chirurgiekandidaten (N=119). De leeftijdsverspreiding van de patiënten was van 6 tot 70 jaar, met een gemiddelde leeftijd van 32 jaar. De afgelopen jaren zijn er 47 patiënten onderzocht met een motorparadigma. Bij 94% van deze patiënten leverde dit onderzoek een klinisch bruikbaar resultaat op; bij de overgrote meerderheid van de patiënten was m.a.w. de motoractiveringmap interpreteerbaar.

Taal-fMRI-studies zijn bij 128 patiënten verricht, en bij 80% verliep het onderzoek succesvol. De belangrijkste reden voor het niet lukken van het onderzoek is naast bewegingsartefacten de beperkte taalvaardigheid van sommige patiënten.

De internationale trend om af te stappen van de Wada-test zien we ook terug in onze data [7]. Bij slechts 24 van de 128 patiënten is naast de fMRI een Wada-test verricht. Vooral het afgelopen decennium is het vertrouwen in de klinische toepasbaarheid van fMRI bij de taallateralisatie toegenomen. Bij alle patiënten met een taallateralisatie naar links op basis van de fMRI was er volledige concordantie met de resultaten van de Wada-test. In de populatie waren geen patiënten met een lateralisatie naar rechts; wel toonde fMRI bij vier patiënten een bilaterale taalrepresentatie. Bij deze patiënten toonde de Wada-test driemaal een lateralisatie naar links en eenmaal een lateralisatie naar rechts.

In de praktijk betekent dit dat een patiënt met een laesie in de linker hemisfeer in de nabijheid van de



Figuur 6. Atypische lateralisatie van de taalfunctie bij een woordgeneratietask. Er is een duidelijke lateralisatie naar rechts van de activering in de gyrus frontalis inferior.

taalcentra een taal-fMRI zal ondergaan. Alleen wanneer de bevindingen wijzen op een atypische lateralisatie of lokalisatie van taal zal een Wada-test volgen. Een peroperatieve mapping van taal wordt meestal wel verricht, maar met de resultaten van de fMRI neemt deze procedure minder tijd in beslag dan voorheen. Bij een rechtszijdige laesie en wanneer de patiënt rechtshandig is, is taalmapping meestal niet nodig.

CONCLUSIE

fMRI in het prechirurgische traject geeft de mogelijkheid op niet-invasieve wijze een belangrijk deel van de eloquente cortex in kaart te brengen. Deze informatie is klinisch relevant en geeft de clinicus de mogelijkheid een meer op feiten gebaseerd behandelplan te maken. Daarnaast vervangt de fMRI meer invasieve onderzoekstechnieken zoals de Wada-test. Wanneer op een juiste wijze uitgevoerd is het een robuuste techniek die ook in een klinische setting heel goed toepasbaar is.

Dr. P.A.M. Hofman, radioloog

Dr.ir. W.H. Backes, fysisicus

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Literatuur

1. Stippich C. Presurgical functional MRI in patients with brain tumors. In: Stippich C (ed). Clinical functional MRI: presurgical functional neuroimaging. Berlin: Springer, 2007.
2. Sobel DF, Gallen CC, Schwartz BJ, Waltz TA, Copeland B, Yamada S, et al. Locating the central sulcus: comparison of MR anatomic and magnetoencephalographic functional methods. AJNR Am J Neuroradiol 1993;14:915-25.
3. Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960. J Neurosurg 2007;106:1117-33.
4. Petrovich N, Holodny AI, Tabar V, Correa DD, Hirsch J, Gutin PH, Brennan CW. Discordance between functional magnetic resonance imaging during silent speech tasks and intraoperative speech arrest. J Neurosurg 2005;103:267-74.
5. Arora J, Pugh K, Westerveld M, Spencer S, Spencer DD, Todd Constable R. Language lateralization in epilepsy patients: fMRI validated with the Wada procedure. Epilepsia 2009;50:2225-41.
6. Fujiwara N, Sakatani K, Katayama Y, Murata Y, Hoshino T, Fukaya C, Yamamoto T. Evoked- cerebral blood oxygenation changes in false-negative activations in BOLD contrast functional MRI of patients with brain tumors. NeuroImage 2004;21:1464-71.
7. Baxendale S. The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: An international survey. Epilepsia 2008;49:715-20.

Diffusie tensor beeldvorming in klinische setting



LUC VAN DEN HAUWE



SOFIE VAN CAUTER



FELICE D'ARCO



PAUL M. PARIZEL



STEFAN SUNAERT



WIM VAN HECKE

Luc van den Hauwe is als neuroradioloog deeltijds werkzaam in het AZ KUNA, Brasschaat. Daarnaast is hij nog steeds als consultant verbonden aan het UZ Antwerpen, waar hij zijn eerste stappen zette in de neuroradiologie samen met Paul M. Parizel en Johan Van Goethem. In de zomer van 2011 vervoegde hij zich bij de groep rond Stefan Sunaert waar hij mede de klinische fMRI en DTI onderzoeken uitvoert.

Sofie Van Cauter is aan de dienst Radiologie van de UZ Leuven verbonden als assistente-in-opleiding en research fellow. In haar thesis doet zij onderzoek naar geavanceerde MR- beeldvormingstechnieken. Het doel van dit doctoraatsonderzoek is een protocol te ontwikkelen voor de follow-up van patiënten met gliomen die behandeld worden met immuuntherapie. Daarnaast voert zij de klinische fMRI- en DTI-onderzoeken uit.

Felice d' Arco behaalde zijn geneeskundediploma aan de Federico II Universiteit te Napels, waar hij vervolgens een opleiding startte aan de dienst Radiologie. Hij heeft een bijzondere interesse in de neuroradiologie, pediatrie neuroradiologie en geavanceerde MR-beeldvormingstechnieken. Omwille van die interesse is hij als 'visiting fellow' actief in het Medical Imaging Research Center van het UZ Leuven.

Paul M. Parizel is afdelingshoofd van de afdeling Radiologie in het UZ Antwerpen en hoogleraar radiologie aan de Universiteit Antwerpen. Zijn wetenschappelijke interesse situeert zich op het vlak van neuroradiologie en MR-beeldvorming. De vertaling van fundamentele wetenschap naar de klinische praktijk is een van zijn aandachtspunten. Op dit ogenblik is hij voorzitter van de European Society of Neuroradiology. Hij is lid van de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België.

Stefan Sunaert is neuroradioloog in het UZ Leuven. Als onderzoeker van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen leidt hij een kleine groep onderzoekers die functionele en morfologische beeldvorming aanwenden in de studie van neurologische en psychiatrische aandoeningen. Hij is hoofd van het 'Scientific Program Committee' van de jaarlijkse meeting van de ESMRMB in 2012.

Wim Van Hecke is burgerlijk ingenieur en heeft een diploma als master in neuroimaging. Zijn expertise situeert zich vooral op het vlak van geavanceerde MR beeldvormingstechnieken, met bijzondere aandacht voor DTI. Hij behaalde zijn PhD in 2009 met een proefschrift getiteld: 'Diffusion Tensor Magnetic Resonance Image Processing for Improved Quantitative Group Studies'. Hij is mede-oprichter van IcoMetrix, een spin-off bedrijf van de Universiteit Antwerpen en de Katholieke Universiteit Leuven.

Diffusie tensor beeldvorming (DTI, diffusie tensor imaging) is een recent ontwikkelde MR- beeldvormingstechniek die moleculaire beweging van waterstofprotonen beschrijft in biologische weefsels [1]. Het is dé beeldvormingstechniek bij uitstek om de witte stof kwantitatief te bestuderen en de anatomie van de wittestofvezelbundels *in vivo* in beeld te brengen [2]. Het succes van deze techniek vertaalt zich in een exponentieel groeiend aantal publicaties in het gebied van de neurowetenschappen [3]. Sinds enkele jaren wordt DTI geleidelijk aan in klinische setting geïmplementeerd, vooral voor gerichte neurochirurgische indicaties [4-6]. DTI wordt in klinische setting vaak in één adem genoemd met fMR-beeldvorming gezien hun complementariteit bij het in beeld brengen van zowel witte als grijze stof [4-6]. We zullen ons in deze review beperken tot de klinische toepasbaarheid van DTI.

KLINISCHE TOEPASSINGEN VAN DTI

DTI is gevoelig voor de directionele diffusie van watermoleculen. In biologische weefsels wordt de vrije diffusie van watermoleculen beperkt door celmembranen, macromoleculen, subcellulaire structuren en het

cytosol. Witte stof heeft een specifieke histologische structuur bestaande uit axonen gepakt in myelineschedes [7]. De watermoleculen zullen preferentieel diffunderen in de richting van het axonaal verloop, terwijl beweging loodrecht hierop sterk gehinderd wordt door de dense myelineschedes en axonale membranen. Zo is er een uitgesproken directionele voorkeur van diffusie langsheen de axonen in witte stof. Dit noemt men anisotrope diffusie. Deze anisotropie kan mathematisch worden uitgedrukt; een manier is het berekenen van de fractionele anisotropie (FA) die gebruikt wordt om de directionaliteit van de diffusie te beschrijven. Deze varieert tussen 0 (voor een isotroop medium) en 1 (voor een anisotroop medium) en heeft geen eenheid. De corticospinale tractus (CST) en het corpus callosum hebben door hun opbouw uit parallel verlopende vezels een zeer hoge FA-waarde van 0,7 en meer [8]. FA lijkt de meest betrouwbare parameter om resultaten te vergelijken tussen verschillende centra en toestellen [9]. De gemiddelde diffusie (Mean Diffusivity, MD) daarentegen beschrijft de gemiddelde hoeveelheid diffusie per voxel, onafhankelijk van de richting [1].

DTI als biomarker

De belangrijkste toepassing van DTI is de kwantita-

ALS	amyotrofe laterale sclerose
CST	corticospinale tractus
DAI	diffuse axonale injury
DTI	diffusion tensor imaging
FA	fractionele anisotropie
FT	fiber tractography
HGG	hooggradige gliomen
LGG	laaggradige gliomen
MD	mean diffusivity
MS	multiple sclerose

tieve evaluatie van wittestofaandoeningen, bijv. als biomarker bij aandoeningen als amyotrofe laterale sclerose (ALS) [10,11] en multiple sclerose (MS) [12], of na beschadiging door diffuse axonale schade (DAI, diffuse axonal injury) [13] of bij door chemotherapie geïnduceerde neurotoxiciteit [14]. Een daling van de FA en toename van de MD worden teruggevonden zowel in MS-letsels, maar ook in de normaal voorkomende witte stof [15]. Bij patiënten met ALS worden in de CST eveneens een verlaagde FA en een verhoogde MD teruggevonden [16]. Deze afname in FA is enerzijds het gevolg van intracellulaire afwijkingen van overlevende axonen en de vorming van 'nieuwe' isotrope barrières die ontstaan door de opstapeling van celdébris afkomstig van gedeeltelijk gedegenererde of gedesintegreerde wittestofvezels, inflammatoire infiltraten en astrocytose. Een verhoogde MD kan verklaard worden door een toename van de extracellulaire ruimte door het wegvallen van de barrières die normaal de vrije beweging van watermoleculen verhinderen [7].

DTI in de neuro-oncologie

Meerdere studies zochten uit in hoeverre de MD en FA correleerden met de graad van maligniteit bij gliomen, m.a.w. of DTI het toelaat een onderscheid te maken tussen laaggradige gliomen (LGG) en hooggradige gliomen (HGG) [4,17-19]. Dit is nuttig bij het bepalen van de chirurgische strategie of het

kiezen van de plaats van stereotactische biopsie. De intratumorale MD is omgekeerd evenredig met de cellulariteit van een tumor. Tumoren met een hoge cellulariteit (bijv. lymfomen, medulloblastomen, glioblastoma multiforme) hebben een sterk verminderde diffusiviteit. De hoge celdichtheid verhindert immers de vrije diffusie van de watermoleculen [20]. MD-waarden lijken dus te correleren met de histologische ceileigenschappen van gliomen en kunnen gebruikt worden om LGG te onderscheiden van HGG [4,21]. De FA in de tumor vertelt ons iets over de microstructuur van de tumor. Ook de FA-waarden correleren met de graad van maligniteit; FA-waarden in HGG waren significant hoger dan die van de LGG. Hoge FA houdt in dat het weefsel complex is georganiseerd. HGG worden histologisch gekenmerkt door pseudo-palisadering, endotheliale proliferatie of glomerulaire formatie. Deze complexe histologische organisatie kan invloed hebben op de anisotropie en dus de FA-waarde verhogen [22].

Studies naar de rol van DTI bij meningeomen hebben aangetoond dat de FA-waarden de consistentie van meningeomen kunnen voorspellen. Consistentie is een belangrijke factor, die mede het chirurgische resultaat bepaalt, vooral voor schedelbasismeningeomen [23]. Ook de duur van de ingreep wordt beïnvloed door de consistentie van de tumor. FA-waarden van harde meningeomen waren significant hoger dan die van zachte meningeomen. Meninge-

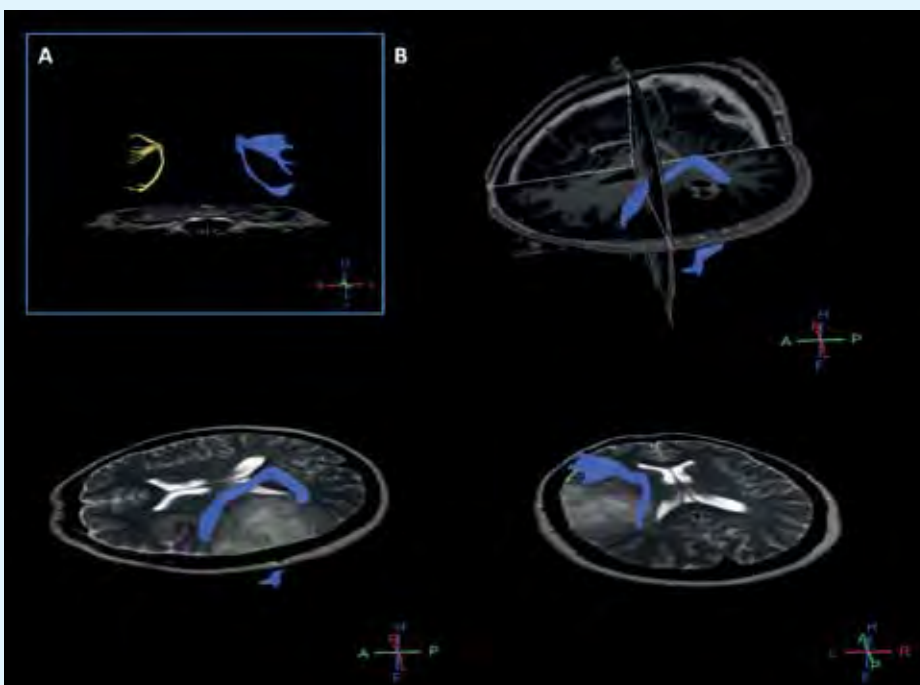
oomconsistentie is namelijk afhankelijk van de hoeveelheid fibreus weefsel, die de FA-waarde beïnvloedt. De FA-waarden van fibroblastische meningeomen waren dan ook significant hoger dan die van meningotheleale meningeomen, waar de cellen een meer willekeurige oriëntatie hebben. Alle fibroblastische meningeomen werden correct als hard aangeduid [23].

Diffusie tensor tractografie

De meest spectaculaire toepassing, doch nog met beperkte toepassing in de klinische setting, is de vezeltractografie (FT, fiber tractography), een techniek die het toelaat in 3D de wittestofbanen te reconstrueren [1].

Deze klinische toepassing van DTI (en ook fMRI) vindt voornamelijk plaats in de neurochirurgische setting en is drievoudig. Ten eerste laten fMRI en DTI toe om bij patiënten met hersentumoren gesitueerd in eloquente zones een preoperatieve risico-inschatting te maken. Het letsel kan gelokaliseerd worden in relatie tot de voornaamste functionele gebieden, zoals taal en motoriek en de corresponderende wittestofbanen. Ten tweede kunnen deze technieken gebruikt worden bij intraoperatieve mapping. Ten slotte kan de neurochirurg gebruik maken van zogenaamde 'functionele neuronavigatie' bij het bepalen van het operatietraject [24].

Het uiteindelijke doel van neurochirurgie bij patiënten met hersenletsels is een maximale resectie van het letsel zonder het veroorzaken van iatrogene neurologische schade. Bij de preoperatieve risico-evaluatie wordt DTI gebruikt om de relatie te beoordelen tussen de rand van het letsel en de belangrijkste wittestofbanen, zoals de CST en de fasciculus arcuatus (Figuur 1). Op deze manier kan DTI mogelijk postoperatieve complicaties voorspellen. Dit is vooral nuttig bij hersentumoren met een uitgesproken massa-effect, gezien de vaak zwaar verstoorde anatomie [5,6]. De 'veilige afstand' voor resectie tussen de hersentumor en de gereconstrueerde wittestofbaan is geen vanzelfsprekend begrip en heden ongekend, gezien de beperkingen van de DTI-vezelreconstructie, zoals de onvolledige reconstructie in geval van oedeem en de afwezigheid van reconstructie van kruisende vezels. Indien een veiligheidsmarge van ongeveer 10 mm in acht genomen wordt bij het benaderen van eloquente gevisualiseerde wittestofbanen, lijkt er een positief effect te zijn op de postoperatieve resultaten [25]. Dit is echter nog geen gestandaardiseerde waarde, en sommige groepen hanteren dan ook andere waarden. ▶



Figuur 1. Dertigjarige rechtshandige man presenteert met klachten van epilepsie (spraakstoornissen). MR toont een diffuus infiltrerend proces in de linker gyrus supramarginalis en angularis met cystisch/necrotische componenten die een perifere aankleuring vertonen na IV-injectie van gadolinium (Gd). Beeld van laaggradig glioom met haarden van maligne degeneratie. (A) Geïsoleerde 3D vezeltractografie van beide fasciculus arcuatus, waarbij deze aan de linkerzijde duidelijk meer volumineus voorkomt, overeenkomend met links gelateraliseerde taaldominantie aangetoond op fMRI. (B) 3D vezeltractografie van de linker fasciculus arcuatus geco-registreerd met T1-gewogen beelden na Gd-injectie, voor het aantonen van de meest maligne focus van de tumor, en met T2-gewogen beelden om de uitgebreidheid van het letsel aan te tonen. Beide tonen het nauw contact tussen de rand van de tumor en de fasciculus arcuatus, die op 5 mm van het letsel gelegen is.

Bovendien moet ook worden benadrukt dat FT-resultaten voortvloeien uit statistische analyses. Door het veranderen van het onderliggend mathematisch algoritme kan de resulterende reconstructie van de wittestofbaan variëren in ruimtelijke omvang.

Wanneer het letsel in de buurt ligt van een belangrijke wittestofbaan, kan de neurochirurg overgaan tot subcorticale mapping om de exacte marges van de resectie te bepalen tijdens de operatie. Corticale en subcorticale elektrostimulatie worden gezien als de gouden standaard bij het lokaliseren van eloquente corticale en subcorticale gebieden, en dragen op die manier bij tot een maximaal veilige resectie met minimale postoperatieve uitval [26,27]. Verder kan subcorticale intraoperatieve mapping ook gebruikt worden voor de validering van de op DTI gebaseerde FT. Een sterke correlatie tussen de resultaten van FT en intraoperatieve subcorticale stimulatie werd reeds aangetoond door Bello et al. [26]. De sensitiviteit voor het opsporen van de CST en de fasciculus arcuatus was resp. 95% en 97% [26]. Het gebruik van DTI-reconstructies bij intraoperatieve mapping verkort de operatieduur sterk en zorgt voor minder postoperatieve complicaties.

Tot slot kunnen de resultaten van op DTI gebaseerde reconstructie van wittestofbanen ook gebruikt worden in de begeleiding van de neurochirurg bij het bepalen van het operatietraject. De coregistratie van de DTI-resultaten met hogeresolutie anatomische beelden is een onderdeel van de functionele neuronavigatie. Stereotactische neurochirurgie of neuronavigatie wordt al meer dan twintig jaar gebruikt; functionele neuronavigatie is echter een recentere ontwikkeling. Wu et al. toonden in een gerandomiseerde studie van 238 patiënten aan dat op DTI gebaseerde functionele neuronavigatie de optimale keuze was voor operatieplanning en intraoperatieve begeleiding bij chirurgie van gliomen in of net naast de CST [28].

CONCLUSIE

DTI laat de niet-invasieve karakterisering en visualisatie van witte stof toe. In dit artikel bespreken we de rol van DTI in een klinische setting, meer bepaald in de prechirurgische risico-opponstelling bij patiënten met hersenletsels en de begeleiding van de neurochirurg bij het uitvoeren van deze ingrepen. Deze techniek levert een belangrijke bijdrage bij het verminderen van postoperatieve complicaties, wat de veiligheid van neurochirurgische ingrepen aanzienlijk verhoogt. Verder wetenschappelijk onderzoek is echter nodig voor het verkrijgen van standaardisatie van op DTI gebaseerde FT in klini-

sche setting. Dit zal tevens bijdragen aan de verdere integratie van deze nog relatieve jonge techniek in de kliniek.

Dr. Luc van den Hauwe^{1,2,3}

Sofie Van Cauwer¹

Felice D'Arco¹

Dr.ir. Wim Van Hecke⁴

Prof.dr. Paul M. Parizel²

Prof.dr. Stefan Sunaert¹

¹ Medical Imaging Research Center, Radiologie,

UZ Gasthuisberg, Leuven

² Dienst Radiologie, UZ Antwerpen

³ Dienst Radiologie, AZ KLINA, Brasschaat

⁴ icoMetrix, Leuven

Literatuur

- Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. 1996. *J Magn Reson* 2011;213:560-70.
- Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PCM, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology* 2004;230:77-87.
- Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 2006;51:527-39.
- Dong Q, Welsh RC, Chenevert TL, Carlos RC, Maly-Sundgren P, Gomez-Hassan DM, et al. Clinical applications of diffusion tensor imaging (review). *J Magn Reson Imaging* 2004;19:6-18.
- Pillai JJ. The evolution of clinical functional imaging during the past 2 decades and its current impact on neurosurgical planning. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:219-25.
- Bick AS, Mayer A, Levin N. From research to clinical practice: Implementation of functional magnetic imaging and white matter tractography in the clinical environment. *J Neurol Sci* 2012;312:158-65.
- Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996;201:637-48.
- Cosottini M, Giannelli M, Siciliano G, Lazzarotti G, Michelassi MC, Del Corona A, et al. Diffusion-tensor MR imaging of corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis and progressive muscular atrophy. *Radiology* 2005;237:258-64.
- Fox RJ, Sakaie K, Lee J-C, Debbins JP, Liu Y, Arnold DL, et al. A validation study of multicenter diffusion tensor imaging: reliability of fractional anisotropy and diffusivity values. *AJNR Am J Neuroradiol*, published ahead of print December 15, 2011 as 10.3174/ajnr.A2844.
- Agosta F, Pagani E, Petrolini M, Sormani MP, Caputo D, Perini M, et al. MRI predictors of long-term evolution in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci* 2010;32:1490-6.
- Sage CA, Van Hecke W, Peeters R, Sijbers J, Robberecht W, Parizel P, et al. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: revisited. *Hum Brain Mapp* 2009;30:3657-75.
- Filippi M, Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:770-88.
- Huisman TAGM, Schwamm LH, Schaefer PW, Koroshetz WJ, Shetty-Alva N, Ozsunar Y, et al. Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol*.2004;25:370-6.
- Deprez S, Amant F, Smeets A, Peeters R, Leemans A, Van Hecke W, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *J Clin Oncol* 2011, published ahead of print December 19, 2011 as 10.1200/JCO.2011.36.8571.
- Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology* 1999;52:1626-32.
- Agosta F, Pagani E, Petrolini M, Caputo D, Perini M, Prella A, et al. Assessment of white matter tract damage in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a diffusion tensor MR imaging tractography study. *AJNR Am J Neuroradiol*.2010;31:1457-61.
- Beppu T, Inoue T, Shibata Y, Kurose A, Arai H, Ogasawara K, et al. Measurement of fractional anisotropy using diffusion tensor MRI in supratentorial astrocytic tumors. *J Neurooncol* 2003;63:109-16.
- Beppu T, Inoue T, Shibata Y, Yamada N, Kurose A, Ogasawara K, et al. Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas. *Surg Neurol* 2005;63:56-61.
- Liu X, Tian W, Kolar B, Yeany GA, Qiu X, Johnson MD, et al. MR diffusion tensor and perfusion-weighted imaging in preoperative grading of supratentorial nonenhancing gliomas. *Neuro-Oncology* 2011;13:447-55.
- Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. *Radiology* 2002;224:177-83.
- Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:53-60.
- Inoue T, Ogasawara K, Beppu T, Ogawa A, Kabasawa H. Diffusion tensor imaging for preoperative evaluation of tumor grade in gliomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107:174-80.
- Kashimura H, Inoue T, Ogasawara K, Arai H, Otawara Y, Kanbara Y, et al. Prediction of meningioma consistency using fractional anisotropy value measured by magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2007;107:784-7.
- Van Cauwer S, Kovacs S, Sage C, Peeters R, Verhoeven J, Deprez S, Sunaert S. The clinical applicability of fMRI and DTI in patients with brain tumours. In: Drevelegas A (ed.). *Imaging of brain tumors with histological correlations*. Berlin: Springer, 2011:49-71.
- Krishnan R, Raabe A, Hattingen E, Szélnyi A, Yahya H, Hermann E, et al. Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome. *Neurosurgery* 2004;55:904-14.
- Bello L, Gambini A, Castellano A, Carrabba G, Acerbi F, Fava E, et al. Motor and language DTI Fiber Tracking combined with intraoperative subcortical mapping for surgical removal of gliomas. *NeuroImage* 2008;39:369-82.
- Coenen VA, Krings T, Axer H, Weidemann J, Kränzlein H, Hans F-J, et al. Intraoperative three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system (PTV) reliably predicts true position of principal motor pathways. *Surg Neurology* 2003;60:381-90.
- Wu J-S, Zhou L-F, Tang W-J, Mao Y, Hu J, Song Y-Y, et al. Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: a prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. *Neurosurgery* 2007;61:935-48.

Het sprekende brein



PETER HAGOORT

Peter Hagoort is oprichter (sinds 1999) van het F.C. Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, directeur van het Centre for Cognitive Neuroimaging (onderdeel van het Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour), en is sinds eind 2006 tevens directeur van het Max Planck Instituut voor Psycholinguïstiek. Beide instituten zijn internationaal vermaarde wetenschappelijke onderzoeksinstituten, waar in totaal zo'n 300 mensen uit 25 verschillende landen werkzaam zijn. Het Centre for Cognitive Neuroimaging is een instelling van de Radboud Universiteit Nijmegen. Het Max Planck Instituut behoort tot de Duitse Max Planck Gesellschaft, de meest succesvolle wetenschappelijke organisatie in Europa. Peter Hagoort is tevens hoogleraar in de cognitieve neurowetenschap aan de Radboud Universiteit Nijmegen.

Beide instituten bevinden zich op het terrein van hersenen en cognitie, met voor het Max Planck Instituut een focus op het menselijk taalvermogen. Dankzij de ontwikkeling van een reeks geavanceerde nieuwe technieken om de hersenen in actie te onderzoeken, wordt momenteel grote vooruitgang geboekt in onze kennis over de menselijke hersenen en de wijze waarop deze centrale cognitieve functies (geheugen, taal, waarneming, aandacht, emotie, bewustzijn) mogelijk maken. Uiteindelijk is dit mede van belang voor de kwaliteit van leven van mensen met een hersenaandoening. Kosten gerelateerd aan hersenaandoeningen beslaan op dit moment zo'n 30% van alle ziektegerelateerde kosten in de EU. Maar ook voor leren en onderwijs is kennis van brein en cognitie van eminent belang.

Peter Hagoort geeft leiding aan twee instituten die op dit gebied baanbrekend onderzoek verrichten. Zijn eigen onderzoeksterrein betreft het menselijk taalvermogen: hoe het brein ons in staat stelt te communiceren via een complex systeem van symbolen. Daarover publiceert hij in de meest toonaangevende wetenschappelijke tijdschriften, waaronder *Science*. Tevens deelt hij de uitkomsten van zijn onderzoek met het grote publiek in tal van lezingen en live optredens, onder meer op het Lowlands Festival, in Paradiso, tijdens de Wissenschaftssommer in Duitsland, etc.

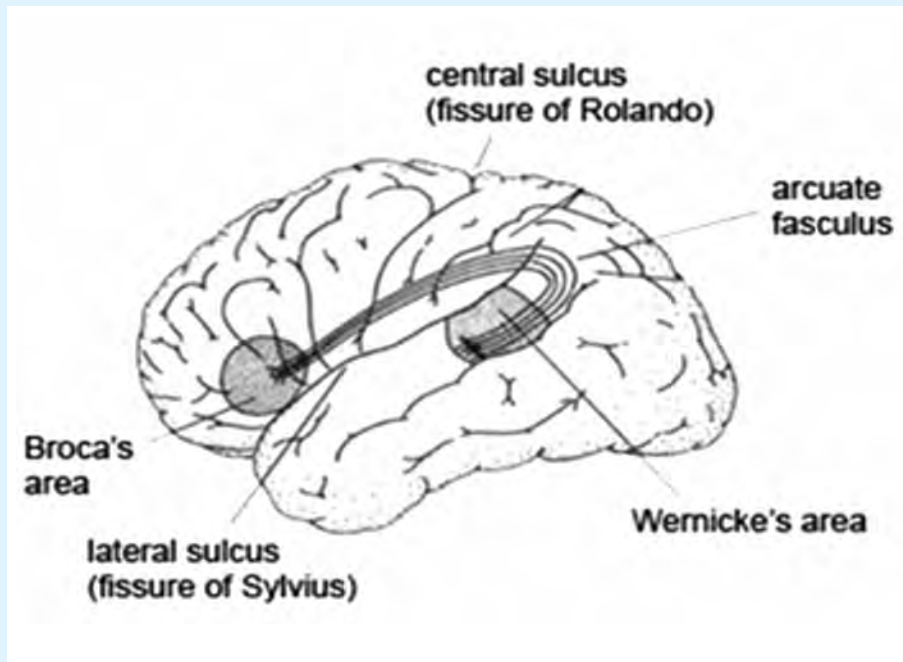
Voor zijn bijdragen ontving Peter Hagoort een aantal onderscheidingen, waaronder de Hendrik Mullerprijs, uitgereikt door de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen (2003), en de Spinozapremie (2005). In 2004 werd hij benoemd tot Ridder in de Orde van de Nederlandse Leeuw, en gekozen tot lid van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen. In 2007 verleende de Universiteit van Glasgow hem een eredoctoraat voor zijn wetenschappelijk werk.

Geen andere soort dan homo sapiens heeft in de loop van zijn evolutionaire geschiedenis een communicatiesysteem ontwikkeld waarin een eindig aantal symbolen samen met een reeks van regels voor het combineren daarvan een oneindig aantal uitdrukkingen mogelijk maakt. Dit natuurlijke taalsysteem stelt leden van onze soort in staat gedachten een uiterlijke vorm te geven en uit te wisselen met de sociale groepen, door de uitvinding van schriftsystemen, met de gehele samenleving. Spraak en taal zijn effectieve middelen voor het behoud van sociale cohesie in samenlevingen waarvan de groeps-grootte en de complexe sociale organisatie van dien aard is dat dit niet langer kan door middel van 'vlooiën', de wijze waarop onze genetische burens, de primaten van de oude wereld, sociale cohesie bevorderen [1,2].

De generatieve kracht van het menselijk taalsysteem berust op zijn driedelige architectuur [3]. In deze architectuur wordt taalrelevante informatie gecodeerd in ten minste drie afzonderlijke representaties: een voor betekenis, een voor syntaxis, en een voor de klankstructuren van woorden en uitingen. Door deze representatiestructuren met elkaar in verband te

brengen kan de inhoud van de boodschap van de spreker uitgedrukt worden als een lineaire reeks spraakklanken. Anderzijds wordt tijdens het luisteren naar spraak de in het spraaksignaal vervatte boodschap via een aantal stappen daaruit gedestilleerd. Deze stappen bestaan onder andere uit het segmenteren van het continue spraaksignaal in afzonderlijke woorden en klanken, het ophalen van met die woorden verbonden informatie uit het geheugen, zoals de betekenis en de grammaticale eigenschappen, en ten slotte het combineren van afzonderlijke woordinformatie tot een coherente interpretatie van de gehele uiting. Dit alles voltrekt zich in een razend tempo. Wij spreken en verstaan zonder enig probleem zo'n 2-5 woorden per seconde. Wie zich realiseert dat de gemiddelde spreker kennis over niet veel minder dan 50.000 woorden in zijn geheugen heeft opgeslagen, zal moeten toegeven dat snelheid en complexiteit twee centrale aspecten van het menselijk taalvermogen zijn. Bovendien weet elke neuroloog dat hersenbeschadiging tot zeer diverse taaluitvalsverschijnselen kan leiden, afhankelijk van welk aspect van dit complexe vermogen is aangedaan. Taal komt dus tot stand door het samenspel van een reeks gebieden in ons brein. Wat weten we inmiddels over dat sprekende brein? ▶

ACC	anterieure cingulaire cortex
DTI	diffusion tensor imaging
MEG	magneto-encefalografie
MUC	Memory, Unification, Control
STG	superior temporal gyrus



Figuur 1. Het klassieke model van taal in het brein. Volgens dit Wernicke-Lichtheim-Geschwind model is het gebied van Broca verantwoordelijk voor spreken en het gebied van Wernicke voor het begrijpen van taal. Deze gebieden staan via de fasciculus arcuatus met elkaar in verbinding.

HET TALIGE BREIN

In tegenstelling tot andere centrale functies zoals waarneming en geheugen hebben we voor taal geen diersmodel dat ons richting geeft bij het zoeken naar de neurale basis van deze functie.

In de laatste decennia hebben we echter de beschikking gekregen over een aantal hersenscanningstechnieken die enorm geholpen hebben bij het verder ontrafelen daarvan. Tot dan toe waren we aangewezen op experimenten van de natuur in de vorm van afasiepatiënten met een hersenbeschadiging. De geschiedenis van patiëntenonderzoek naar taal gaat ten minste terug tot de tweede helft van de negentiende eeuw, toen de neurologen Broca en Wernicke hun belangrijke ontdekkingen deden. Met de bijdrage van Norman Geschwind in de jaren zestig van de vorige eeuw ontstond het klassieke model van de neurale basis van taal. Dit model, ook wel het Wernicke-Lichtheim-Geschwind model genoemd, geeft de volgende schets: taal is bij de overgrote meerderheid van ons gelokaliseerd in de perisylvische cortex van de linker hersenhelft. Daarbinnen is het gebied van Broca, gelegen in de frontaalschors, verantwoordelijk voor het produceren van taal. Het gebied van Wernicke in de temporaalschors zorgt ervoor dat we gesproken taal begrijpen. De communicatie tussen deze twee cruciale gebieden wordt verzorgd door de fasciculus arcuatus (Figuur 1).

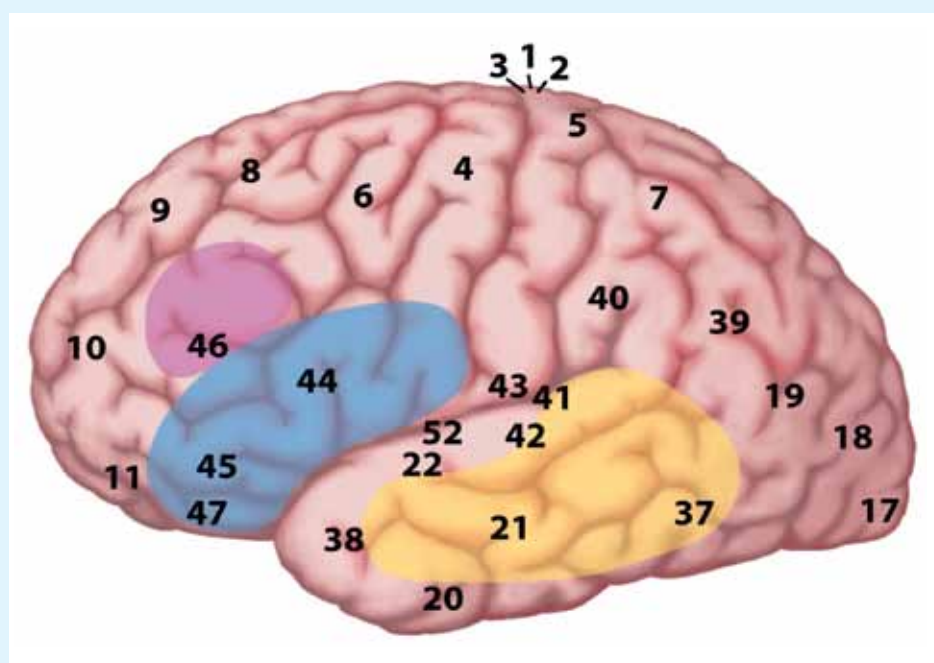
Dit standaardmodel is onjuist gebleken, maar nog steeds van invloed in neurologische kringen, waar laesies in het gebied van Broca geassocieerd worden met problemen in het produceren van taal

en een laesie in het gebied van Wernicke met een gestoord taalbegrip. Deze klassieke opvatting is vervangen door meer adequate modellen van de taakverdeling tussen de bij taal betrokken gebieden. Een daarvan is het Memory, Unification, Control (MUC)-model dat ik zelf heb geformuleerd [4] (Figuur 2).

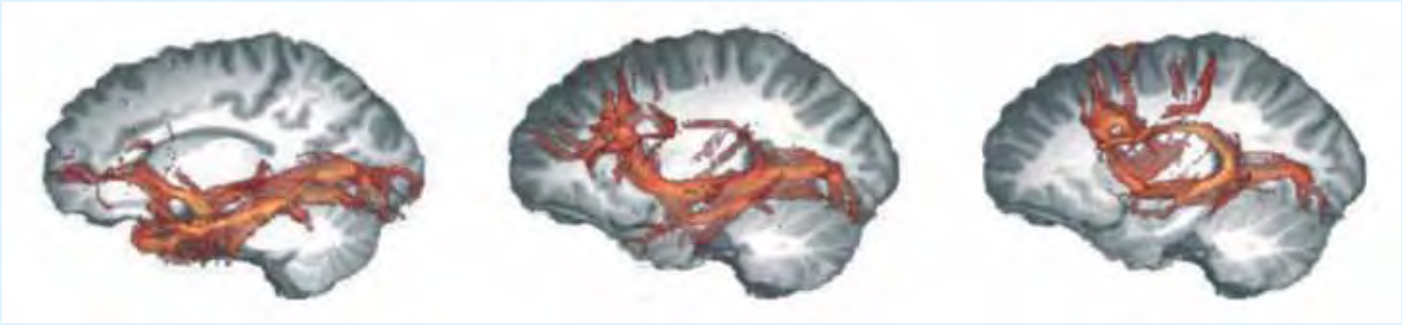
Volgens dit model is de temporaalschors cruciaal voor het ophalen van de informatie die gedurende de taalontwikkeling in ons geheugen is opgeslagen. Dit betreft onder andere de klankaspecten van woorden (het bovenste deel van de temporaal-

schors (STG), de betekenis van woorden (het onderste deel van de temporaalschors) en de grammaticale eigenschappen van woorden (het middelste gedeelte van de temporaalschors). Grammaticale informatie betreft onder andere de woordsoort ('bed' is een zelfstandig naamwoord; 'slapen' een werkwoord) en het grammaticale geslacht ('het bed' is onzijdig; vandaar 'het bed' en niet 'de bed'). Het unieke van het menselijk taalvermogen is dat we die talige brokstukken in ons geheugen op een eindeloos aantal verschillende manieren kunnen combineren. Dit betekent dat we met het grootste gemak taaluitingen begrijpen die we nog nooit eerder gehoord hebben en die dus ook niet als zodanig in het geheugen liggen opgeslagen. We moeten de brokstukken uit het geheugen dus kunnen unificeren tot grotere gehelen. Daarbij spelen het gebied van Broca (Brodmangebieden 44 en 45) en de aangrenzende gebieden (zoals Brodmangebied 47 en het ventrale deel van gebied 6) een buitengewoon belangrijke rol.

Ten slotte is een belangrijke rol weggelegd voor gebieden die betrokken zijn bij executieve controle. Als spreker moet ik de juiste taal in de juiste context selecteren. Met internationale collega's spreek ik Engels, met mijn dochter Nederlands en met mijn werkgever Duits. Een ander voorbeeld is conversatie. Tijdens een conversatie wisselen we steeds van rol. Op een bepaald moment zijn we spreker, op een ander moment luisteraar. We moeten deze conversatie voortdurend monitoren om te zien wanneer ik aan de beurt ben als spreker en wanneer als luisteraar. Bij dit soort controleprocessen spelen de dorsolaterale prefrontaalschors en de anterieure cingulaire cortex (ACC) een voorname rol.



Figuur 2. Het Memory (geel), Unification (blauw), Control (roze) model voor taal. De cijfers verwijzen naar de gebieden van Brodman. Voor details, zie tekst.



Figuur 3. De vezelbanen die de taalgebieden met elkaar en de rest van de cortex verbinden (naar [5]). De vezelbanen zijn geïdentificeerd in de MRI-scanner met behulp van een DTI-protocol.

In het standaardmodel worden de taalgebieden verbonden door de fasciculus arcuatus als de cruciale vezelbaan. Ook dat aspect behoeft aanpassing. Op basis van studies met Diffusion Tensor Imaging (DTI) is inmiddels duidelijk dat er naast een dorsale route ook een ventrale route is die de taalgebieden met elkaar verbindt (Figuur 3).

BREINNETWERKEN

Broca en Wernicke beschouwden losse woorden als de kern van het taalsysteem. Dat is veel te simpel. We weten nu dat het menselijk taalvermogen is opgebouwd uit een hele verzameling van deelprocessen. Deze zijn gespecificeerd in cognitieve architectuurmodellen van produceren en begrijpen van taal. De neurobiologie van taal heeft ten doel te achterhalen hoe deze verschillende componenten in het brein zijn verankerd (Figuur 4). Daarbij zijn meer gebieden betrokken dan de gebieden van Broca en Wernicke. Bovendien

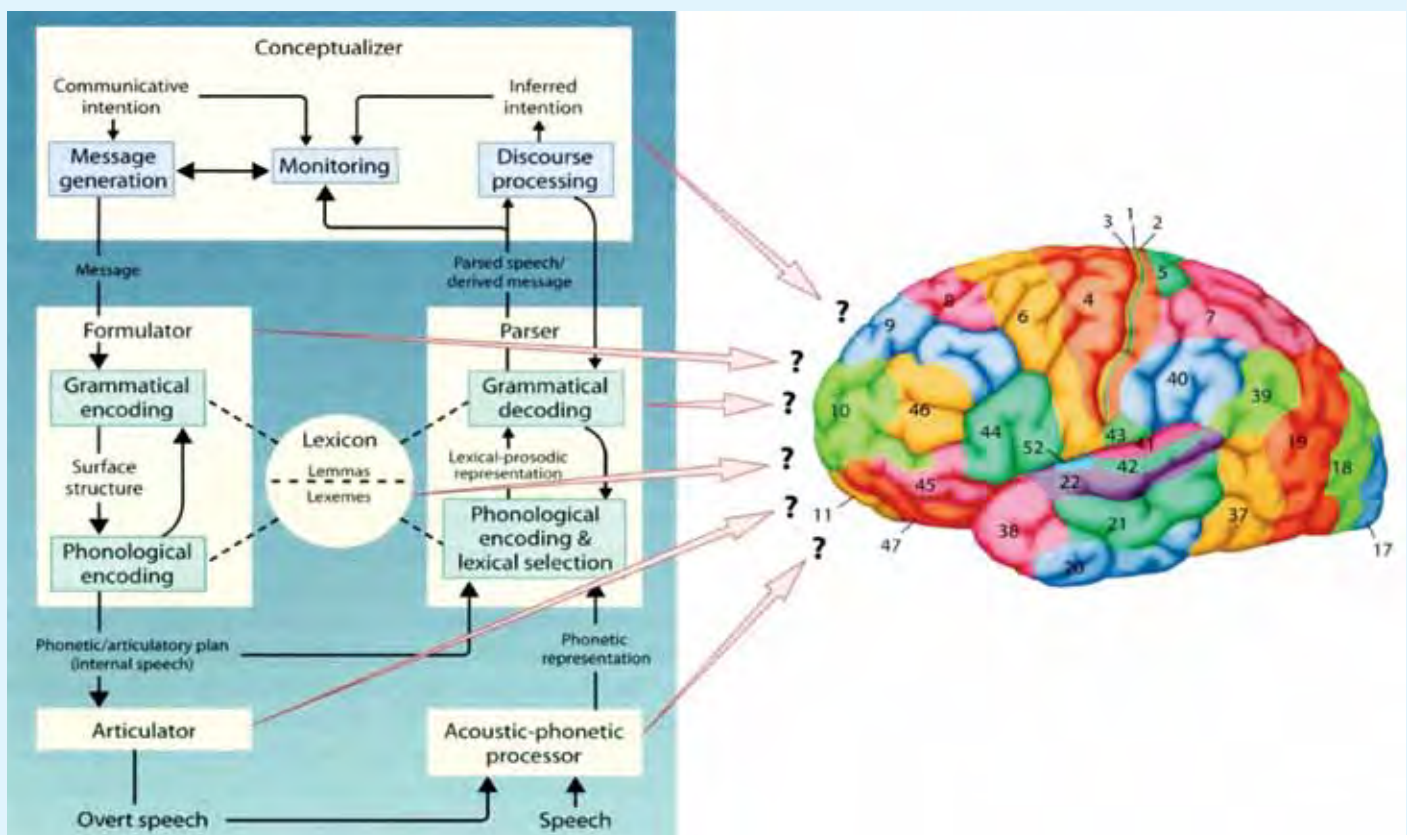
zijn geen van deze gebieden alleen maar bij taal betrokken. Zij dienen meerdere cognitieve functies. De precieze relatie tussen een cognitieve functie en het brein kan niet worden gekarakteriseerd in termen van ‘één hersengebied één functie’. Veeleer worden functies verzorgd door een heel netwerk van gebieden. In toenemende mate staat daarom het netwerkaspect van het brein op de agenda van het hersenonderzoek.

TEN SLOTTE

Veel van de huidige inzichten die in de laatste jaren verworven zijn, zijn te danken aan de ontwikkeling van beeldvormende technieken zoals MRI en MEG. Zelfs in afwezigheid van een adequaat diemodel kunnen we daardoor het sprekende brein onderzoeken. Daarmee zijn we op het spoor van iets wat tot het wezen van ons menszijn behoort, zoals prachtig verwoord in het volgende gedicht (‘Biologie voor de jeugd’ van Leo Vroman):

*Ik zeg echter alleen maar dit:
dat onder haar en schedelbeen
een buidel hersencellen zit,
en dat daarvan één cel alleen
wel duizende gedachten wekt
(Dit Vriend zij U ten teken
dat een en ander wel eens lekt;
wij spreken dan van Spreken.)
Eén haartje uit je wonderhoofd
gerukt, ware zij uit je brein ontsproten,
zou je dus van een knol ter grootte
van een miljoen gedachten
hebben ontroofd;
en kon ik je zachte hersenen strelen
zoals ik nu je kruintje strijk,
dan stond wat je nu voelt gelijk
aan tien biljoen tafrelen*

*Ontstelt U dus zulk vergezicht,
Houdt dan Uw schedeldoosjen dicht* ▶



Figuur 4. Levels cognitieve architectuurmodel van taal, met de vraag hoe elk van de deelprocessen is gerealiseerd in het menselijk brein.

Een van de verworvenheden van de moderne beeldvormingstechnieken is dat deze ons heden ten dage in staat stellen vergezichten te openen terwijl wij het schedeldoosje dicht laten.

Prof.dr. P. Hagoort

Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour (Centre for Cognitive Neuroimaging) & Max Planck Institute for Psycholinguistics

Literatuur

1. Dunbar RIM. Determinants of group size in primates: a general model. Evolution of social behaviour patterns in primates and man. In: Maynard Smith J, Runciman WG, Dunbar RIM, (eds.). Evolution of social behaviour patterns in primates and man. Oxford: Oxford University Press, 1966:33-57.
2. Levelt WJM. A blueprint of the speaker. In: Brown C, Hagoort P (eds.). The neurocognition of language (chapter 4). Oxford: Oxford University Press, 1999.
3. Jackendoff R. Foundations of language. Oxford: Oxford University Press, 2002.
4. Hagoort P. On Broca, brain, and binding: a new framework. Trends Cogn Sci 2005;9:416-23.
5. Anwander A, Tittgemeyer M, von Cramon DY, Friederici AD, Knösche T R. Connectivity-based parcellation of Broca's area. Cereb Cortex 2007;17:816-25.

fMRI en DTI-fibertracking: zicht op taal



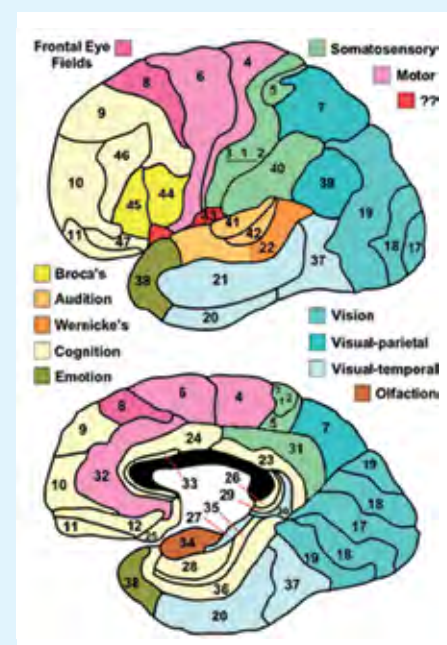
JAAP VALK

fMRI, in de meer beperkte zin van Blood-Oxygenation-Level-Dependent (BOLD) imaging, heeft in de laatste tien jaar een aanvankelijk niet verwacht spectrum van toepassingen gevonden, waarvan vele buiten het werkgebied van de (neuro)radioloog. De belangrijkste toepassing in de neuroradiologie is de lokalisatie van eloquente hersengebieden. In eerste instantie zullen wij ons daarbij beperken tot de lokalisatie van gebieden die een belangrijke rol spelen in spraak (executief) en taal (receptief), en vervolgen met de aanvullende bijdrage van diffusion tensor imaging (DTI) en fibertracking. De anatomische basis is voor een belangrijk deel nog steeds de architectonische kaart van corticale gebieden, als gepubliceerd in 1909 door Korbinian Brodmann [1].

OVERWEGINGEN BIJ PREOPERATIEVE IDENTIFICATIE VAN SPRAAK- EN TAALGEBIEDEN

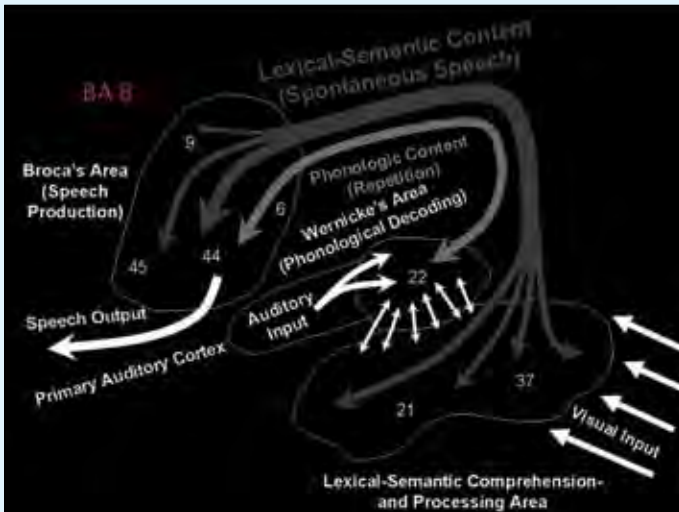
Anders dan bij de motoriek, waarbij lateraliserende van de corticale aansturing voor de uitvoerende functies regel is – naast gelateraliseerde volledige of onvolledige voorkeur, zoals linkshandigheid, rechtshandigheid, of ambidexteriteit –, is er bij spraak en taal sprake van dominantie, waarbij rechtshandigheid meestal gepaard gaat met linkszijdige dominantie van executieve (Broca) en receptieve (Wernicke) taalgebieden, linkshandigheid in een deel van de gevallen met rechtszijdige voorkeur en, ook meestal bij linkshandigen, soms met een dubbelzijdige

representatie (Figuur 1 & 2). Van betekenis is ook dat Broca en Wernicke door de fasciculus arcuatus met elkaar verbonden zijn, aantoonbaar met DTI en fibertracking. Vaak is deze vezelverbinding beter aantoonbaar in de dominante hemisfeer, als vastgesteld door BOLD-activering van deze centra, tot dusver echter alleen aangetoond voor rechtshandigen [2].

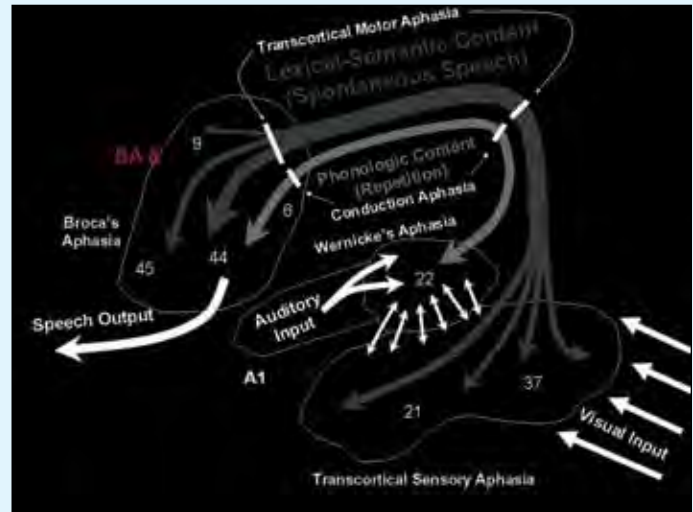


Figuur 1. In de praktijk blijken deze gebieden slechts een benadering te zijn van de werkelijkheid, omdat zowel het centrum van Broca (BA 44,45) als dat van Wernicke (BA 22,41,42) in ligging vrij sterk kan variëren. Tumoren kunnen deze centra uiteendrijven en de onderlinge bindingsvezels verplaatsen of beschadigen. Uitval kan ook worden veroorzaakt door infarcten, infecties, vaatafwijkingen en neurodegeneratieve processen.

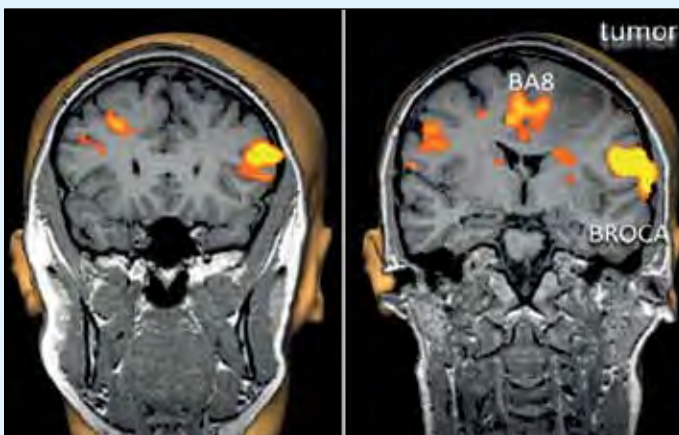
BOLD	blood-oxygenation-level-dependent
CST	corticospinale tract
DTI	diffusion tensor imaging
FA	fractionele anisotropie
ROI	region of interest



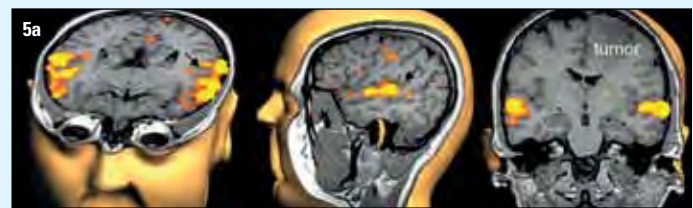
Figuur 2. Dit schema geeft een fraai overzicht van de lokalisatie van de taal- en output. In dit schema speelt BA8 geen directe rol in de verwerking van taal en spraak [8].



Figuur 3. Een schematische weergave van de klinische verschijnselen die zich voordoen bij stoornissen in de verschillende taalgebieden. In de huidige linguïstiek kan nog meer onderscheid worden gemaakt in types afasie, afhankelijk van bepaalde lokalisaties.



Figuur 4. fMRI-activering bij woordgeneratietest. Activering overwegend links, maar ook een geringe activering rechts, zoals bevestigd door BA8. De relatie tot de tumor is eveneens duidelijk.



Figuur 5a. Afbeeldingen in drie richtingen van het planum temporale, met activering van de gyrus van Heschl en Wernicke. De sagittale opnamen geven het beste de scheiding tussen de twee gebieden weer.

Figuur 5b. Dit sagittale beeld toont de scheiding tussen de gyrus van Heschl en het Wernicke-gebied.

Klinisch kunnen er aanwijzingen zijn waar in het taalcircuit het probleem zich voordoet. In *Figuur 3* zijn de meest voorkomende afasievormen in het taalschema weergegeven.

WAT HEBBEN fMRI-BOLD-ACTIVERING EN DTI MET FIBERTRACKING TE BIJDEN?

fMRI-activeringsstudies kunnen zowel de executieve als receptieve taalgebieden in beeld brengen. Links- of rechtszijdige dominantie en combinaties daarvan kunnen worden vastgesteld, en in preoperatieve gevallen de relatie tot de tumor en peritumoraal oedeem (terugrapportage van awake-operaties toont in onze ervaring een goede overeenkomst). Voor activering van taalgebieden gebruiken wij onder meer de volgende tests:

RESULTATEN

Broca-activering

Er zijn meerdere paradigma's om Broca te activeren. Daarvan is woordgeneratie, waarbij woorden alleen worden bedacht, niet hardop uitgesproken, de

meest eenvoudige en robuuste. Belangrijk is dat Broca ligt in het frontale operculum, dat wil zeggen: altijd boven de fissura Sylvii. Zoals uit *Figuur 4* duidelijk wordt hechten wij waarde aan de simultane activering van het Broca-gebied en het Brodmann-gebied 8.

Brodman-gebied 8, of BA8, is deel van de frontale cortex. BA8 ligt juist voor de premotore cortex BA6, en omvat de frontale oogvelden, die een belangrijke rol spelen bij oogbewegingen. Schade aan dit gebied door infarct, infectie, tumor of trauma, veroorzaakt tonische deviatie van de ogen naar de kant van de laesie.

Broca

woordgeneratie
werkwoorden invullen
ontbrekende woorden
categorieën

Broca en Wernicke

luisteren, begrijpen
jeopardy, antwoord/vraag

Wernicke

verschillen
keuzes
zinnen completeren

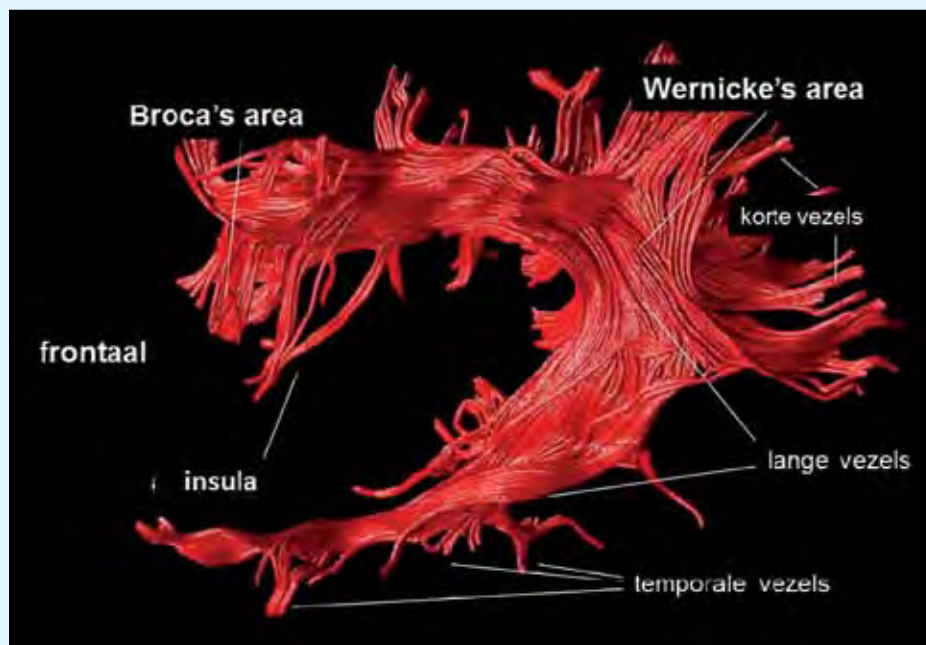
De activering van BA8 bij Broca-activering bij vrijwel alle patiënten waarbij Broca-activering optreedt, is een belangrijk hulpmiddel in die gevallen waarin de dominantie onzeker is, bijv. als door verplaatsing door een tumor er dubbelzijdige activering optreedt, waarbij BA8 zelfs kwantitatief kan aanduiden welke zijde de belangrijkste activering representeert [3].

Het gebied BA8 speelt overigens ook een rol in de beheersing van onzekerheid. Toenemende onzekerheid leidt tot toenemende activering [4,5].

De mate van afasie, het gebrek aan begrip bij patiënt, bradyfrenie, verhoogde intracraniale druk en medicatie kunnen storende factoren zijn bij het opwekken van activering. In het algemeen is echter het slagingspercentage hoog.

Wernicke-gebied (BA 22, zie *Figuur 1*)

Er zijn meerdere mogelijkheden om het Wernicke-gebied te activeren, vaak samen met de gyrus van Heschl, de primaire auditieve cortex, zoals eerder aangegeven. De methode met voorlezen



Figuur 6. De afbeelding correspondeert fraai met macroscopische PA-beelden. Het aantal vezels is niet direct vergelijkbaar met de PA-gegevens, maar, afhankelijk van de gebruikte methode, kan er wel een bruikbare parallel daaraan zijn. In onze ervaring kan de fascinerende mogelijkheid van fibertracking wel een bijdrage leveren aan het illustreren van links/rechtsverschillen in de verwerking van taal en beter zicht geven op de vraag naar dominantie. Daarnaast kan bij de aanwezigheid van een pathologisch proces worden vastgesteld waar de verbinding tussen de taalcentra is onderbroken.

en begrijpen heeft het nadeel zowel de gyrus van Heschl, de primaire auditieve schors als het Wernicke-gebied te activeren (Figuur 5a). De 'jeopardy'-variant (er wordt een antwoord getoond, de patiënt wordt verzocht een bijpassende vraag te bedenken) activeert Wernicke separaat. Deze methode heeft het bijkomende voordeel dat duidelijker wordt of Wernicke één- of dubbelzijdig actief is. Wanneer de scheiding tussen de winding van Heschl en het Wernicke-gebied niet duidelijk wordt en ook de jeopardy-test niet eenduidig is, kan DTI-fibertracking uitkomst brengen (Figuur 5b).

DTI-FIBERTRACKING VAN HET LINGUISTISCHE SYSTEEM

Diffusion tensor imaging (DTI), meestal gebaseerd op echoplanaire opnamen in een groot aantal (12, 30, 60) gradiëntrichtingen, kan op meerdere wijzen geanalyseerd worden. De mate van anisotropie wordt meestal aangegeven als fractionele anisotropie (FA) op een schaal van 0-1 (vaak in drie decimalen, bijv. 0,220). Tevens zijn te berekenen de 'eigenvalue' en 'eigenvector', waarden die de basis vormen voor het traceren van het vezelverloop. Connectiviteit is een belangrijk begrip geworden in de neurowetenschappen, en fibertracking helpt het hardwaregedeelte van deze connectiviteit in beeld te brengen onder normale en pathologische omstandigheden. De op deze wijze aangetoonde connectiviteit verschilt sterk van het begrip connectiviteit zoals dat in resting state fMRI wordt gehanteerd. Daarin spelen synapsactiviteit en synchroniciteit een voorname rol (zie artikel Rosendaal & Barkhof, pagina 34).

De afbeelding van de verbinding tussen het Broca- en Wernicke-gebied, de fasciculus arcuatis, kan op verschillende wijzen helpen bij het bepalen van dominantie en voor het begrijpen van minder typische afasievormen.

In Figuur 6 is de fasciculus arcuatis weergegeven, gebruikmakend van de probabilistische methode, waarbij voorkennis van het gebruikelijke, theoretisch afgeleide verloop, of de gemiddelde gegevens van

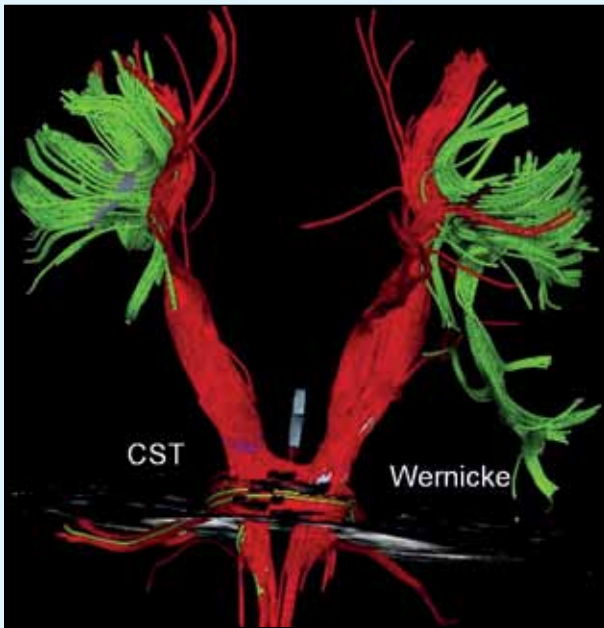
meerdere gezonde personen van de vezelbanen worden gebruikt [6,7]

Enige toelichting op de techniek is mogelijk verhelderend. Na acquisitie van de DTI-gegevens kunnen met de vereiste softwareprogramma's alle vezels die voldoen aan bepaalde voorwaarden, zoals de FA-grens (bijv. 0,240), de hoekverschillen tussen aansluitende vezels (bijv. 35 graden), het aantal 'seeding points' (startpunten per voxel) worden afgebeeld. De keuze van kleur voor de afgebeelde banen is willekeurig. Vervolgens kan men grotere of kleinere ROI's (startpunten) kiezen en de van daaruit getriggerde vezels zichtbaar maken. Bij een intacte fasciculus arcuatis kan het startpunt in het Broca-gebied (locatie bekend door de fMRI-activering) worden gekozen en eenzelfde resultaat worden verkregen als bij een startpunt in het Wernicke-gebied. Enkele voorbeelden illustreren praktische toepassingen.

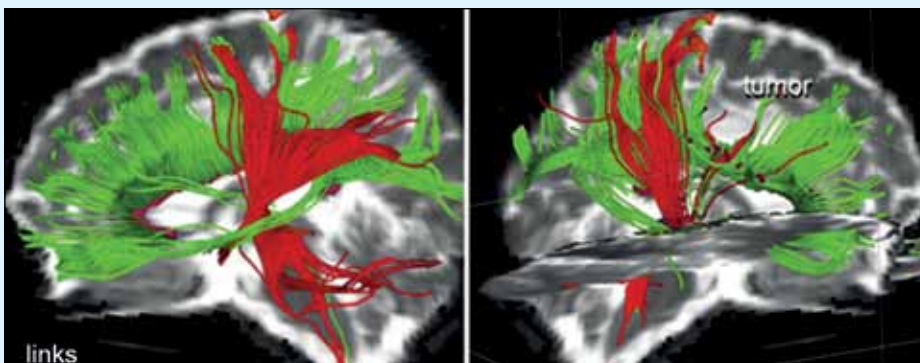
Figuur 7 toont in een sagittaal linkszijdig beeld de fasciculus arcuatis (groen) met op de achtergrond de corona radiata (rood). fMRI-activering suggereert linkszijdige taaldominantie, met slechts een geringe bijdrage vanuit de rechter hemisfeer. In dit geval kunnen de ROI's gespiegeld worden ten behoeve van tractografie naar rechts, en in een coronale afbeelding (Figuur 8) worden de verschillen tussen links en rechts duidelijk.



Figuur 7.



Figuur 8.



Figuur 9. Parasagittale afbeeldingen van linker- en rechterzijde bij een patiënt met een rechtszijdige parasagittale tumor, met vezels van het corpus callosum (groen), en de corona radiata (rood), tegen de anatomische T2*-gewogen beelden. De verplaatsing van de vezels rondom de tumor en het eventuele oedeem is duidelijk. De huidige techniek maakt het niet mogelijk om met zekerheid de onderbreking van banen vast te stellen.

Figuur 8 toont de symmetrische corticospinale banen (ROI vanuit de medulla oblongata-CST) en beiderzijds de resultaten bij startpunt in het Broca-gebied (groen). De asymmetrie is evident, het Wernicke-gebied wordt rechts niet zichtbaar. Uiteraard kan dit op vele manieren en in vele richtingen en tegen verschillende anatomische achtergronden in beeld worden gebracht. Dit kan het inzicht in de ontwikkeling van taal, effecten van de taalomgeving en het aanleren van andere talen bevorderen. Uiteraard zijn er toepassingen in de preoperatieve analyse van een patiënt. Neurochirurgen waarderen het te weten waarheen de banen zijn verplaatst. Destructie van banen is moeilijker vast te stellen, tenzij er onderbreking kan worden vastgesteld (*Figuur 9*).

Ten slotte nog een voorbeeld waarin de onderbreking van de fasciculus arcuatus duidelijk wordt. *Figuur 10* toont de effecten op de vezels van een linksfrontale tumor. Op de fMRI-beelden is het Broca-gebied verplaatst en uiteingedreven, Fiber-tracking, startend in Broca, toont de verplaatsing

van het Broca-centrum en een deel van de fasciculus arcuatus (groen). Wanneer de ROI wordt geplaatst in het Wernicke-gebied (blauw), wordt de onderbre-

king van de fasciculus arcuatus zichtbaar, met als klinisch gevolg een conductieve afasie.

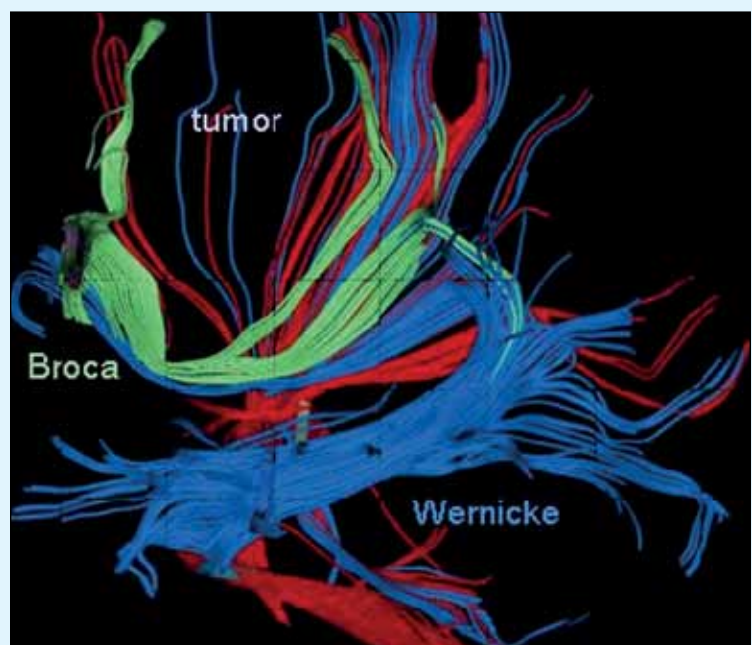
EPILOOG

Naast de al gevestigde status van BOLD-activering in het preoperatieve neurochirurgische onderzoek kan DTI-fibertracking een aanvullende bijdrage leveren aan deze informatie, zoals bovenstaande beelden duidelijk maken. Daarnaast zijn er nog andere toepassingen in het gebied van de linguïstiek waarvan de contouren zich geleidelijk beginnen af te tekenen.

Prof.dr. J. Valk

Literatuur

1. Korbinian Brodmann. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1909.
2. Vernooij MW, Smits M, Wielopolski PA, Houston GC, Krestin GP, Van der Lugt A. Fiber density asymmetry of the arcuate fasciculus in relation to functional hemispheric language lateralization in both right- and left-handed healthy subjects: a combined fMRI and DTI study. *NeuroImage* 2007;35:1064-76.
3. Valk J. A possible role of BA8 in presurgical fMRI. *Neuroradiology Journal (NRJ)*, 2011;24:395-400.
4. Volz KG, Schubotz RI, von Cramon DY. Variants of uncertainty in decision-making and their neural correlates. *Brain Res Bull* 2005;67:403-12]
5. Ketteler D, Kastrau F, Vohn R, Huber W. The subcortical role of language processing. High level linguistic features such as ambiguity resolution and the human brain; an fMRI study. *NeuroImage* 2008;39:2002-9.
6. Kreher BW, Schneider JF, Mader I, Martin E, Hennig J, Il'yasov KA. Multitensor approach for analysis and tracking of complex fiber configurations. *Magn Res Med* 2005;54:1216-25.
7. Kreher BW, Schnell S, Mader I, Il'yasov KA, Hennig J, Kiselev VG, Saur D. Connecting and merging fibres: pathway extraction by combining probability maps. *NeuroImage* 2008;43:81-9.
8. Glasser MF, Rilling JR. DTI-fibertracking of the human's brain language pathways. *Cortex* 2008;18:2471-82.



Figuur 10. Zie beschrijving boven. Deze beelden bepalen voor de neurochirurg mede van waaruit de tumor het beste benaderd kan worden.

Resting state fMRI: het brein rust nooit!



STEFAN ROSENDAAL



FREDERIK BARKHOF

Stefan Roosendaal (aios VUmc/MCA) studeerde af in geneeskunde aan de Vrije Universiteit in Amsterdam (cum laude). Hij is gepromoveerd op onderzoek naar de grijze stof in multiple sclerose, waarbij ook fMRI tijdens rust is gebruikt. Voor dit onderzoek ontving hij de Lucien Appel Prijs van de ESNR en de Lourens Penning Prijs. Hij is in het derde jaar van zijn opleiding tot radioloog en hoopt neuroradioloog te worden.

Frederik Barkhof studeerde af in geneeskunde aan de Vrije Universiteit in Amsterdam en promoveerde aldaar in 1992 op het thema 'Gadolinium MRI in multiple sclerose'. Hiervoor mocht hij in 1992 de Philips Prijs voor Radiologie en in 1994 de Lucien Appel Prijs voor Neuro-radiologie in ontvangst nemen. Hij is thans hoogleraar Neuroradiologie aan het VUmc. Hij is als senior staffid verbonden aan het MS Center Amsterdam, en tevens als senior consultant aan het Alzheimer Center van het VUmc. Hij is wetenschappelijk directeur van het Image Analysis Centre (IAC), dat zich bezighoudt met de analyse van multicentre drug trials. Prof. Barkhof is voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Neuroradiologie en de MAGNIMS studiegroep. Hij is lid van de editorial boards van Brain, European Radiology, Neuroradiology en Journal of Neurology.

Prof. Barkhofs onderzoeksgebieden richten zich op multiple sclerose (wervelkolom-MRI, grijze stof, atrofie, histopathologische correlaties), ouder worden (wittestoflaesies en microbloedingen) en dementie (hippocampusatrofie bij Alzheimer en fMRI). Hij is auteur van meer dan 560 in PubMed vermelde publicaties, heeft een H-factor van >65 en is auteur van de boeken 'Neuroimaging in Dementia' en 'Clinical applications of functional brain MRI'.

De ochtenden in het weekend worden vaak gebruikt om rustig op gang te komen met koffie en krant binnen handbereik. Als u achteraf gevraagd zou worden waar u tijdens zo'n ochtend over na hebt gedacht dan zou u vast enkele zaken kunnen opnoemen, maar waarschijnlijk ook moeten bekennen dat u een groot deel van de tijd aan niets bijzonders hebt gedacht. Tot voor kort verkondigden neurowetenschappers dan ook dat er tijdens rustige momenten in het brein weinig betekenisvolle activiteit gaande is, maar dat deze pas ontstaat tijdens actieve handelingen of denkprocessen. Met behulp van functionele MRI is echter duidelijk geworden dat een aanzienlijke hoeveelheid activiteit in het brein blijft plaatsvinden terwijl wij achteroverleunen en ogenschijnlijk niets doen [1].

1. ONTSTAAN EN BEVINDINGEN BIJ GEZONDE PROEFPERSONEN

Met positronemissietomografie (PET) wordt al lang een hoog basismetabolisme tijdens rust gemeten in hersengebieden. Deze gebieden hebben eerder al de aandacht getrokken, omdat ze tijdens verschillende functionele MRI-experimenten niet zoals gebruikelijk meer actief worden, maar minder actief. Interessant wordt het als het om steeds dezelfde gebieden blijkt te gaan, onder andere de gyrus cinguli en de prefrontale en pariëtale cortex. Samen worden deze gebieden het *default-mode network* genoemd.

Het wordt duidelijk dat er naast het default-mode network andere netwerken tijdens rust actief zijn, waarin functioneel gerelateerde hersengebieden betrokken zijn. Zo blijken de spontane fluctuaties van het fMRI-signaal in de linker motorische cortex sterk te correleren met die van de rechter motorische cortex [2]. Onderzoek van Damoiseaux et al. met ICA laat zien dat meerdere onafhankelijke netwerken tijdens rust consistent gevonden worden bij gezonde proefpersonen [3]. Naast het default-mode network en een motorisch netwerk zijn onder andere visuele en auditieve netwerken en gelateraliseerde werkgeheugennetwerken gevonden (Figuur 1). Met gelijktijdig uitgevoerd onderzoek zijn overeenkomsten gevonden tussen fMRI en elektro- en magneto-encefalografie (EEG en MEG), wat een elektrofysiologische basis suggereert. Er bestaat een relatie tussen de mate waarin netwerken tijdens rust communiceren (ook wel *functionele connectiviteit* genoemd) en de activiteit van het betreffende netwerk tijdens normale fMRI met een taak [4]. Tevens is connectiviteit van netwerken in rust gerelateerd aan prestatie op taken buiten de scanner [5].

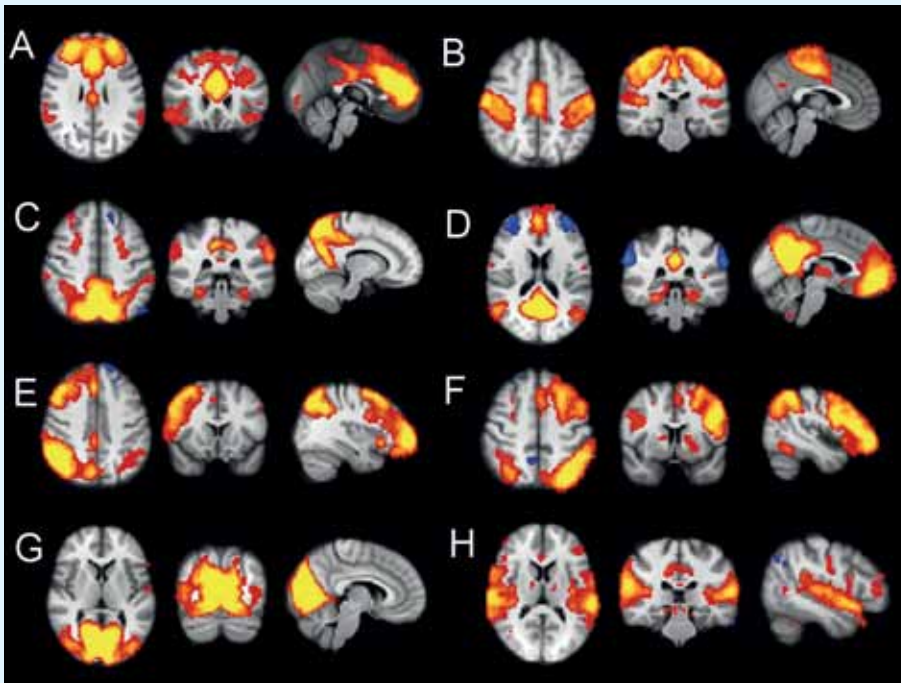
2. POTENTIËLE VOORDELEN VAN fMRI TIJDENS RUST

fMRI tijdens rust kent een aantal (potentiële) voordelen ten opzichte van taak-fMRI. Bij fMRI tijdens rust kunnen meerdere netwerken tegelijk uit de verzamelde data verkregen worden, in tegen-

TECHNISCHE ACHTERGROND

De gebieden die deel uitmaken van het default-mode network vertonen, hoewel ze spatiaal gescheiden zijn, onderling een hoge synchronisatie van hun spontane laagfrequente fluctuaties van het Blood-Oxygenation-Level-Dependent (BOLD)-signaal. Naar deze eigenschap wordt verwezen als functionele connectiviteit. Een simpele manier om resting state fMRI-data te analyseren is dan ook het signaalverloop uit een vooraf gedefinieerd gebied te halen, en een computer de relatie met elke voxel in het brein te laten visualiseren. Met een statistisch meer ingewikkelde analysetechniek, de zogenaamde *independent component analysis* (ICA), hoeft de onderzoeker niet vooraf een gebied te definiëren, maar worden de data in onafhankelijke componenten of netwerken gesplitst. fMRI-beelden specifiek voor analyse van de rusttoestand kunnen in vijf tot tien minuten vervaardigd worden, waarbij de proefpersoon of patiënt vooraf geïnstrueerd is stil te liggen met de ogen dicht, en niet in slaap te vallen. Op 1,5T MR-systemen worden meestal echoplanar imaging (EPI) beelden met een repetitietijd van circa 3 seconden vervaardigd en een resolutie van 3 mm isotroop.

BOLD	blood-oxygenation-level-dependent
EEG	elektro-encefalografie
EPI	echoplanar imaging
ICA	independent component analysis
MCI	mild cognitive impairment
MEG	magneto-encefalografie
PET	positronemissietomografie



Figuur 1. Verschillende rustnetwerken. A: Executief functienetwerk, ook wel salience netwerk genoemd. B: Sensorimotorisch netwerk. C: Ventraal en dorsaal aandachtsnetwerk. D: Default-mode netwerk. E en F: Gelateraliseerde frontopariëtale netwerken. G: Visueel netwerk. H: Auditief netwerk.

stelling tot het verrichten van een taak waarbij slechts één functie (en een beperkt deel van het brein) tegelijk onderzocht kan worden, en dan vaak ook nog met slechts één stimulusintensiteit (moeilijkheidsgraad). Daarnaast verbruikt het brein veel energie, ongeveer 20% van de energie van het lichaam, wat ongeveer tien keer meer is dan op grond van het gewicht verwacht zou mogen worden. Activering door een taak, zoals die gebruikt wordt voor klassieke fMRI-onderzoeken, neemt slechts een fractie van het totale breinmetabolisme in beslag. Hieruit volgt uit metabolisch oogpunt dat met behulp van fMRI tijdens rust niet langer de top van de ijsberg, maar ook het grotere deel dat zich onder water bevindt onderzocht kan worden. Als derde voordeel kunnen patiëntengroepen die niet goed met taak-fMRI te onderzoeken zijn, zoals een groot deel van de dementiepatiënten en verlamde patiënten, wel met fMRI tijdens rust onderzocht worden.

3. KLINISCH ONDERZOEK EN EERSTE KLINISCHE TOEPASSINGEN

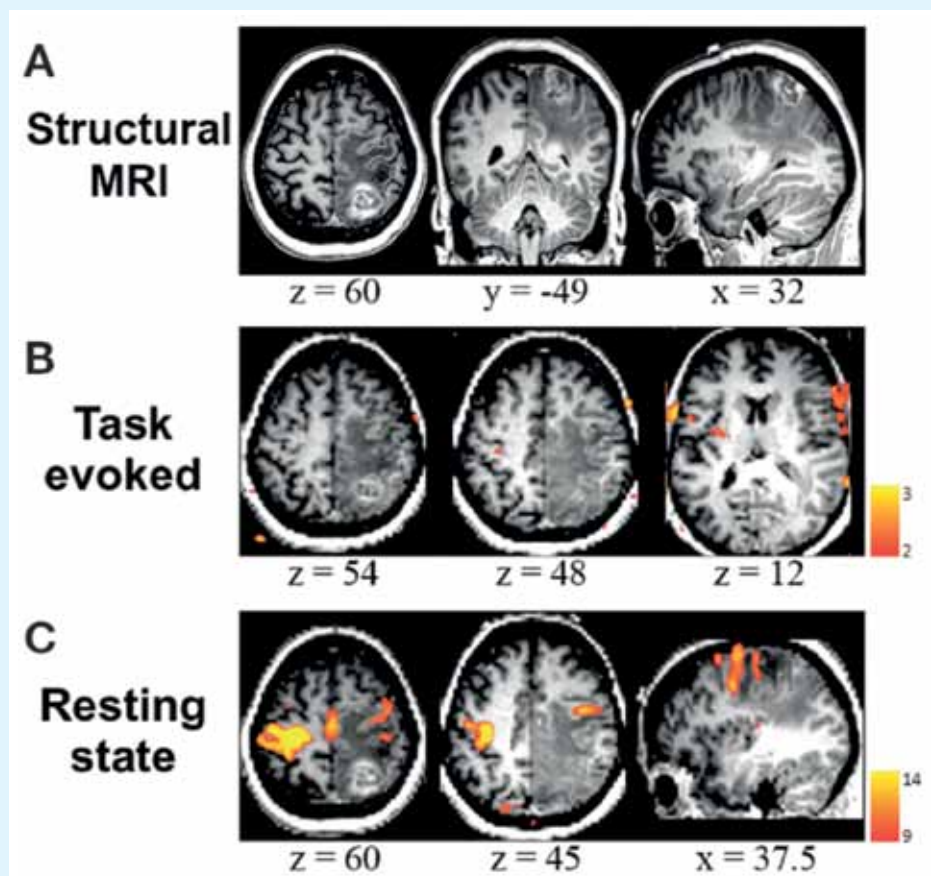
Een aantal onderzoeksgroepen heeft fMRI tijdens rust vergeleken tussen groepen gezonde proefpersonen en patiënten. Vooral bij de ziekte van Alzheimer is er veel onderzoek verricht, waarbij consistent een afname in functionele connectiviteit tussen de onderdelen van het default-mode netwerk wordt gevonden. In mindere mate wordt dit ook gezien bij patiënten met een voorstadium van Alzheimer, mild cognitive impairment (MCI) [6,7], en bij het ouder worden (oudere mensen zonder dementie vs. jongere mensen) [8]. Bij frontotemporale dementie is er

een verminderde functionele connectiviteit binnen een frontaal gelegen netwerk voor executieve functies gevonden [9].

Activeringspatronen in taak-fMRI-studies verschil-

len niet alleen tussen patiënten met multiple sclerose (MS) en gezonde proefpersonen, maar ook tussen MS-subtypen onderling, bijv. activering van verschillende delen van de motorcortex tijdens een motorische taak [10]. fMRI tijdens rust met gebruik van een netwerkanalyse laat verhoogde connectiviteit zien in een groep patiënten met de eerste tekenen van MS binnen meerdere rustnetwerken, waaronder de motorcortex, in vergelijking met relapsing-remittende patiënten [11]. Deze bevindingen zijn suggestief voor vroege corticale reorganisatie, die mogelijk verloren gaat in een later stadium van de ziekte. Ook de functionele connectiviteit tijdens rust tussen de hippocampus en andere hersengebieden is verminderd, ondanks een (nog) normale geheugenfunctie [12]. Niet alleen fMRI, maar ook MEG is toegepast tijdens rust bij MS-patiënten, waarbij een relatie werd gevonden tussen verschillende netwerkvariabelen en cognitieve achteruitgang [13].

Onderzoeken in neuropsychiatrische patiëntengroepen, met bijvoorbeeld schizofrenie en autisme, leveren wisselende resultaten op [14]. Dit weerspiegelt mogelijk het bestaan van pathologische subgroepen. In vervolgstudies moet de klinische waarde van fMRI tijdens rust om deze te onderscheiden bewezen worden. ▶



Figuur 2. Uit [15]. A: Structurele scan van een patiënt met een tumor in de rechter pariëtale cortex (de beelden zijn volgens neurologische conventie weergegeven), waarbij de sensorimotorische cortex niet meer te identificeren is. B: Resultaten van de taak-fMRI; het lukt niet de motorische cortex te activeren, na verlaging van de statistische drempelwaarde is slechts ruis zichtbaar. C: Resultaat van de fMRI tijdens rust waarbij te zien is dat de sensorimotorische cortex wel is te identificeren, anterior van de tumor, na statistische correlatie van het rustsignaal uit de niet-aangedane motorische cortex rechts.

De voornaamste toepassing op individuele patiënten van de klassieke fMRI met een taak is gelegen in de preoperatieve identificatie van cruciale corticale gebieden zoals de motorcortex of de taalgebieden. De patiënt voert, in het geval van de motorcortex, een taak uit door het repetitief bewegen van de vingers ('fingertapping'). Er zijn echter patiënten die, doordat zij moeite hebben met het uitvoeren van een dergelijke taak, het betreffende gebied niet kunnen activeren. De eerste studies laten zien dat fMRI tijdens rust in dit geval toegevoegde waarde kan hebben. Vier patiënten met een tumor gelegen tegen de motorische cortex ondergingen zowel preoperatieve fMRI met taak als fMRI tijdens rust (Figuur 2)[15]. Het sensorimotorische netwerk tijdens rust kwam bij drie patiënten overeen met de activering tijdens de taak. Bij een patiënt zonder motorische activering tijdens de taak kon de motorcortex wel met het sensorimotorische rustnetwerk herkend worden.

Recent is ook bij patiënten met langdurig bewustzijnsverlies fMRI tijdens rust op individueel niveau toegepast. De klinische inschatting van de diepte van het bewustzijnsverlies, en daarmee de prognose, kan lastig zijn. De sterkte van functionele connectiviteit binnen het default-mode netwerk blijkt af te nemen naarmate het bewustzijnsverlies ernstiger is [16]. Verder onderzoek is noodzakelijk om deze resultaten te valideren en te correleren aan MRI-maten van structurele schade.

4. TOEKOMST

Een decade van onderzoek naar fMRI tijdens rust heeft veel informatie over rustnetwerken bij gezonde proefpersonen opgeleverd en groepsverschillen met verscheidene patiëntengroepen aangetoond. In de nabije toekomst zal de waarde van fMRI tijdens rust als diagnostische en prognostische marker onderzocht moeten worden, onder ander door meer longitudinaal onderzoek. Hier zullen niet alleen het default-mode netwerk, maar ook de andere rustnetwerken bij betrokken moeten worden. Naast medische toepassingen liggen ook toepassingen in de psychologie voor de hand, alsmede forensische toepassingen, zoals onderzoek naar functionele hersenafwijkingen geassocieerd met crimineel gedrag [17]. ■

Dr. S.D. Roosendaal
Prof.dr. F. Barkhof

Literatuur

1. Raichle ME. The brain's dark energy. *Sci Am* 2010;302:44-9.
2. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34:537-41.
3. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:13848-53.
4. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007;27:2349-56.
5. De Luca M, Smith S, De Stefano N, Federico A, Matthews PM. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Exp Brain Res* 2005;167:587-94.

6. Sorg C, Riedel V, Mühlau M, Calhoun VD, Eichele T, Läer L, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:18760-5.
7. Binnewijzend MA, Schoonheim MM, Sanz-Arigita E, Wink AM, van der Flier WM, Tolboom N, et al. Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2011. E-publicatie voor print.
8. Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, et al. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb Cortex* 2007;18:1856-64.
9. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, Growdon ME, Jang JY, Rabinovici GD, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:1352-67.
10. Rocca MA, Colombo B, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol* 2005;4:618-26.
11. Roosendaal SD, Schoonheim MM, Hulst HE, Sanz-Arigita EJ, Smith SM, Geurts JJ, Barkhof F. Resting state networks change in clinically isolated syndrome. *Brain* 2010;133:1612-21.
12. Roosendaal SD, Hulst HE, Vrenken H, Feenstra HE, Castellijn JA, Pouwels PJ, et al. Structural and functional hippocampal changes in multiple sclerosis patients with intact memory function. *Radiology* 2010;255:595-604.
13. Schoonheim MM, Geurts JJ, Landi D, Douw L, van der Meer ML, Vrenken H, et al. Functional connectivity changes in multiple sclerosis patients: A graph analytical study of MEG resting state data. *Hum Brain Mapp* 2011. E-publicatie voor print.
14. Greicius MD. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol* 2008;21:424-30.
15. Zhang D, Johnston JM, Fox MD, Leuthardt EC, Grubb RL, Chicoine MR, et al. Preoperative sensorimotor mapping in brain tumor patients using spontaneous fluctuations in neuronal activity imaged with functional magnetic resonance imaging: initial experience. *Neurosurgery* 2009;65(6 Suppl):226-36.
16. Vanhauwenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, Bruno MA, Boveroux P, Schnakers C, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 2010;133:161-71.
17. Motzkin JC, Newman JP, Kiehl KA, Koenigs M. Reduced prefrontal connectivity in psychopathy. *J Neurosci* 2011;31:17348-57.

Connecting the dots – functional networks and cognition in chronic epilepsy



MARIËLLE VLOOSWIJK

Cognitieve stoornissen treden vaak op in het beloop van chronische epilepsie. Hoewel bepaalde klinische factoren vermoedelijk een rol spelen, is het onderliggende mechanisme voor de ontwikkeling van cognitieve stoornissen nog lang niet ontrafeld. In dit proefschrift werden de mogelijkheden onderzocht om met functionele MRI een substraat in de hersenen te vinden. De rol van functionele netwerken binnen het brein blijkt cruciaal in het ontstaan van cognitieve stoornissen. Dit biedt aanknopingspunten voor verder onderzoek naar de prognostische waarde van functionele

netwerken en wellicht voor therapeutische interventies.

EPILEPSIE

Epilepsie is een verzamelnaam voor die aandoeningen die gepaard gaan met spontane epileptische aanvallen. Het is dan ook niet één ziekte: er is een heel scala aan epilepsiesyndromen. De verschillende vormen van epilepsie kunnen grofweg worden onderverdeeld in lokalisatiegebonden epilepsie (ook wel partiële epilepsie genoemd) – die vormen waarbij de 'kortsluiting' op één plaats in de hersenen ontstaat – en gegeneraliseerde epilepsie,



Mariëtte Vlooswijk is neuroloog met als aandachtsgebied epilepsie in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+). Tijdens haar opleiding neurologie in het MUMC+ promoveerde zij cum laude op onderzoek met functionele MRI naar cognitieve problemen bij mensen met chronische epilepsie. Dit project startte in 2005, waarbij er een intensieve samenwerking was tussen de afdelingen Radiologie en Neurologie van het MUMC+, alsmede met epilepsiecentrum Kempenhaeghe in Heeze¹. Het project leidde tot publicaties in toonaangevende bladen zoals *Investigative Radiology*, *Neurology*, *Epilepsia* en *Lancet Neurology*. Deze vruchtbare samenwerking is in de afgelopen jaren uitgebreid met meerdere onderzoeksprojecten, ondergebracht in onderzoeksinstituut MHeNS, zowel bij volwassenen als kinderen met epilepsie. De komende jaren wordt de samenwerking voortgezet met o.a. onderzoek gericht op nieuw gediagnosticeerde epilepsie, en zullen o.a. de mogelijkheden van 7T MRI worden onderzocht.

¹De volgende mensen waren nauw betrokken bij het onderzoeksproject: vanuit Kempenhaeghe prof.dr. A.P. Aldenkamp en dr. H.J.M. Majoie, vanuit de afdeling Radiologie van het MUMC+ prof.dr. J.E. Wildberger, dr.ir. W.H. Backes, dr. P.A.M. Hofman en dr. J.F.A. Jansen, en vanuit de afdeling Neurologie van het MUMC+ dr. M.C.F.T.M. de Krom.

waarbij de 'kortsluiting' verspreid in het brein begint. Deze laatste vorm gaat in het algemeen niet gepaard met structurele hersenafwijkingen en heeft vaak een deels genetische basis. Bij de lokalisatiegebonden epilepsiesyndromen kan onderscheid gemaakt worden tussen symptomatische en cryptogene vormen. Bij symptomatische lokalisatiegebonden epilepsie wordt bij beeldvorming een structurele oorzaak gevonden, zoals een doorgemaakt infarct, een tumor of een corticale dysplasie. Lokalisatiegebonden epilepsie wordt cryptogeen genoemd als er – ondanks adequate beeldvorming (tegenwoordig liefst 3T MRI en beoordeling door een neuroradioloog met expertise op het gebied van epilepsie) – geen structurele laesie gevonden wordt.

COGNITIEVE STOORNISSEN EN EPILEPSIE

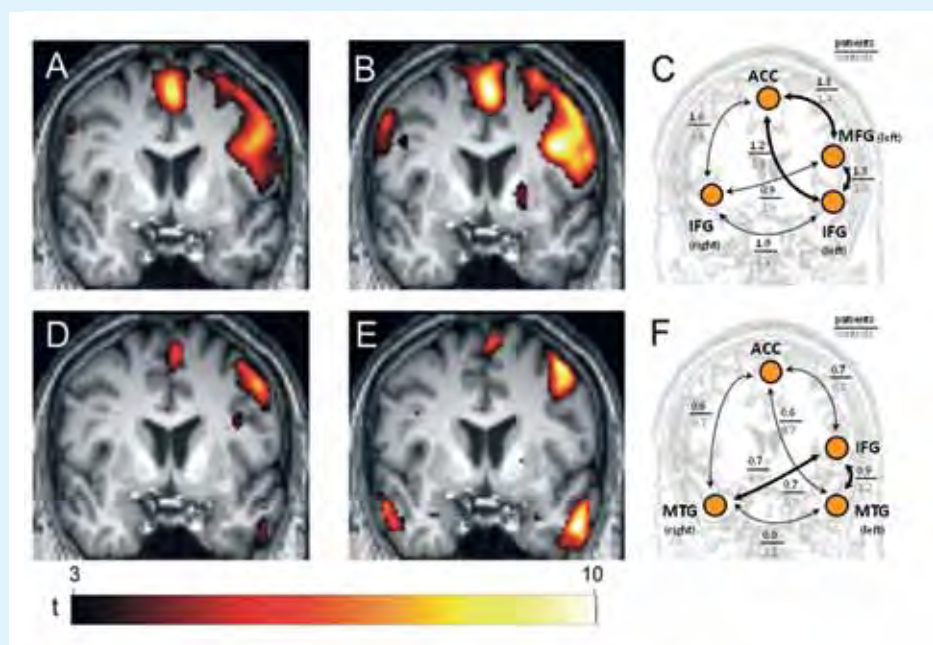
Een groot deel van de patiënten met chronische epilepsie – tot wel 50% – ervaart gedurende de aanpak van de ziekte cognitieve problemen. Dit varieert van een verkorte aandachtsspanne tot geheugenproblemen, maar kan zich ook uiten in een globale achteruitgang van intelligentie. Dit wordt als zeer hinderlijk ervaren; veel mensen kunnen niet meer op hun oude niveau functioneren. Deze patiëntenpopulatie omvat alle leeftijden, en de invloed op het functioneren binnen het werk, gezin en maatschappij is groot. Van oudsher werden cognitieve stoornissen vaak toegeschreven aan klinische factoren zoals het gebruik van anti-epileptica, het doormaken van veelvuldige aanvallen, trauma's van het hoofd door geregeld vallen, of klinisch onopgemerkte epileptische activiteit in de hersenen. Maar deze factoren verklaren niet alles, zeker niet op individueel niveau. Er zijn namelijk genoeg patiënten die betrekkelijk weinig aanvallen hebben (gehad) en toch fors cognitief inleveren. Andersom is ook mogelijk: mensen die goed blijven functioneren ondanks een hoge aanvalsfrequentie en gebruik van verschillende anti-epileptica. De behoefte aan een goed verklarend model blijft daarom bestaan. Aangezien epilepsie bij uitstek een functionele stoornis is van het brein – zeker bij die vormen waarbij geen structurele afwijking wordt gevonden –, is in deze studie gekozen om cognitieve stoornissen bij mensen met epilepsie te onderzoeken met functionele MRI.

DE ROL VAN fMRI

fMRI-onderzoek bij patiënten met epilepsie wordt in de klinische praktijk vooral toegepast bij de prechirurgische screening. In dit kader is uitgebreid onderzoek naar twee aspecten. De voornaamste is de mogelijkheid om met fMRI te voorspellen of iemand na resectie van het hersengebied waar de epilepsie ontstaat functionele beperkingen (denk aan taal, geheugen, gezichtsvelduitval of zwakte en/of gevoelsstoornis van de ledematen) zal overhouden. Een andere toepassing is het hersengebied waar de epileptische aanval begint te identificeren, eventueel in combinatie met andere technieken zoals EEG. Omdat patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie altijd zeer uitgebreid worden onderzocht, is er veel informatie beschikbaar waaruit direct of indirect kan worden afgeleid in hoeverre cognitieve functies bepaald worden door bepaalde activeringspatronen op de fMRI. De meeste gepubliceerde studies hebben echter niet als primair doel dit verband te onderzoeken.

OPZET VAN DE STUDIE

De opzet van deze studie was als volgt. Volwassenen met een cryptogene, lokalisatiegebonden epilepsie werden vergeleken met gezonde controles. Zij ondergingen allen uitgebreid neuropsychologisch onderzoek met testen voor geheugen, taal, aandacht en intelligentie en uitgebreid MRI-onderzoek op een 3T-scanner. Patiënten en ▶



Figuur. Coronale opnamen van de gemiddelde fMRI-activeringspatronen geprojecteerd op een genormaliseerd T1-gewogen MRI-beeld. Gemiddelde activeringspatronen voor de patiënten zijn weergegeven in A en D, voor gezonde controles in B en E. Voor de woordgeneratietaak wordt activering gezien in het kenmerkende bilaterale, maar links dominante, prefrontale netwerk (A-C). Bij de leestaak worden activeringsclusters bilateraal in de temporale cortex gezien, overwegend in de linker hemisfeer (D-F). C en F tonen een schematische weergave van de geselecteerde hersengebieden en de functionele connectiviteitswaarden voor de patiënten (boven) en controles (onder). De dikke pijlen in C en F geven de significante verschillen tussen patiënten en controles weer. ACC=anterieure cingulaire cortex; IFG=gyrus frontalis inferior; MFG=gyrus frontalis medius; MTG=gyrus temporalis medius; l=links; r=rechts.

controles die toch een structurele afwijking bleken te hebben die in verband gebracht kon worden met de epilepsie of cognitieve stoornissen, werden geëxcludeerd. De fMRI-paradigma's waren gericht op verschillende cognitieve domeinen: taal (woordgeneratie, lezen), geheugen (werkgeheugen, foto's onthouden) en aandacht.

LOKALE ACTIVERING VERSUS NETWERKFUNCTIE

Zoals verwacht presteerde de groep patiënten met epilepsie als geheel op alle cognitieve domeinen slechter dan de controlegroep. Er was wel een goede spreiding binnen de epilepsiegroep: sommige patiënten hadden evidente cognitieve stoornissen, andere functioneerden vergelijkbaar met controles. Tegen de verwachting verschilden de activeringspatronen tijdens de verschillende fMRI-taken niet wezenlijk tussen patiënten en controles. Dit was de reden om andere analysetechnieken toe te passen op de fMRI-data. Met verschillende methoden is de functionele connectiviteit in het brein bekeken, zowel binnen specifieke netwerken als binnen het

gehele brein. Vooral in het taalnetwerk bleek de functionele connectiviteit afgenomen te zijn bij de patiënten. Hoe slechter de functionele connectiviteit, hoe meer uitgesproken ook de taalproblematiek. In mindere mate werd dit ook gezien voor het geheugenetwerk. Tot slot werd met graaftheoretische netwerkanalyse de opbouw van het gehele breinnetwerk in enkele parameters uitgedrukt. De patiëntengroep toonde gemiddeld een minder efficiënte opbouw van het breinnetwerk. Bij meer uitgesproken intellectuele achteruitgang werd ook een inefficiëntere netwerkopbouw gezien.

TOEPASSING KLINISCHE PRAKTIJK

Er lijkt dus wel degelijk een substraat aantoonbaar voor de cognitieve stoornissen die we zo frequent zien bij patiënten met chronische epilepsie. De netwerkfunctie is verstoord, zowel op lokaal als globaal niveau. Wat kip en ei is, blijft een vraag. Leidt epilepsie tot een verstoorde netwerkfunctie en zo tot cognitieve stoornissen? Of is een verstoorde netwerkfunctie de oorzaak van zowel epilepsie als cognitieve stoornissen? De betekenis voor de klinische praktijk is

momenteel nog verwaarloosbaar: de bevindingen gelden op groepsniveau, maar voor de individuele patiënt is niet aan te geven of die een 'gunstige' of 'ongunstige' netwerkopbouw heeft. In de toekomst liggen er kansen om te zien hoe netwerkfuncties over de tijd veranderen, of netwerkfuncties van prognostische waarde zijn. Idealiter zal dit uiteindelijk ook leiden tot de mogelijkheid vroeg in het beloop van chronische epilepsie therapeutisch in te grijpen en zo cognitieve stoornissen te voorkomen.

Maastricht, 30 september 2011

Dr. M.C.G. Vlooswijk

Promotoren:

Prof.dr. A.P. Aldenkamp

Prof.dr. J.E. Wildberger

Copromotoren:

Dr.ir. W.H. Backes

Dr. H.J.M. Majoie

Functionele reorganisatie in het brein van parkinsonpatiënten



RICK HELMICH

Rick Helmich is neuroloog in opleiding aan de afdeling Neurologie van het UMC St Radboud in Nijmegen. In mei 2011 promoveerde hij cum laude op een proefschrift waarin hij met fMRI cerebrale reorganisatie bij de ziekte van Parkinson aantoonde (Cerebral reorganization in Parkinson's disease; zie www.rickhelmich.com), onder begeleiding van prof. Bas Bloem en dr. Ivan Toni. Het onderzoek werd uitgevoerd binnen het Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour (www.ru.nl/donders), in een samenwerking tussen het Donders Centre for Cognitive Neuroimaging (DCCN) en de afdeling Neurologie van het UMC St Radboud. In het DCCN worden drie MRI-scanners (van 1,5T, 3T en 7T) uitsluitend gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek. Daarnaast is er een MEG-scanner en zijn er EEG-faciliteiten beschikbaar. Er werken zo'n 150 wetenschappers van meer dan 20 nationaliteiten.

De ziekte van Parkinson is een progressieve neurodegeneratieve aandoening waarbij neuronen in de substantia nigra van het mesencephalon afsterven. Deze cellen geven dopamine af in de basale ganglia, die op hun beurt weer verbonden zijn met talloze andere hersengebieden. Zo heeft één neuron in het striatum (o.a. putamen en caudatus) gemiddeld 10.000 verbindingen met andere neuronen, waarmee dit een van de meest 'verbonden' structuren van het menselijk brein is. Dopamine is belangrijk voor normaal functioneren van de basale ganglia in o.a. motivatie (bijv. anticipatie van beloning), cognitie (bijv. flexibel schakelen tussen gedachten) en motoriek (zoals het initiëren van bewegingen). Dopaminedepletie in de basale ganglia leidt tot disfunctie van volledige cerebrale netwerken, en daarmee tot affectieve, cognitieve en motorische symptomen van de ziekte van Parkinson. De meest op de voorgrond staande (motorische) symptomen bij de ziekte van Parkinson zijn tremor, traagheid, stijfheid, en gestoorde balans.

dingen met andere neuronen, waarmee dit een van de meest 'verbonden' structuren van het menselijk brein is. Dopamine is belangrijk voor normaal functioneren van de basale ganglia in o.a. motivatie (bijv. anticipatie van beloning), cognitie (bijv. flexibel schakelen tussen gedachten) en motoriek (zoals het initiëren van bewegingen). Dopaminedepletie in de basale ganglia leidt tot disfunctie van volledige cerebrale netwerken, en daarmee tot affectieve, cognitieve en motorische symptomen van de ziekte van Parkinson. De meest op de voorgrond staande (motorische) symptomen bij de ziekte van Parkinson zijn tremor, traagheid, stijfheid, en gestoorde balans.

fMRI BIJ DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Met functionele MRI kan onderzocht worden welke effecten dopaminedepletie in de basale ganglia

DaT	dopamine transporter
EMG	elektromyogram
SPECT	single photon emission computed tomography

heeft op het functioneren van de hersenen. Daarmee kan inzicht worden verkregen in het ontstaan van parkinsonsymptomen, maar ook in de rol van dopamine in het gezonde brein. Er kan gekeken worden naar hersengebieden die disfunctioneren, maar ook naar hersengebieden die een compenserende rol hebben. Omdat de ziekte zich langzaam ontwikkelt, en omdat niet alle hersengebieden in dezelfde mate worden aangetast, kunnen sommige hersengebieden functies overnemen van andere gebieden. Klinische symptomen worden pas zichtbaar als meer dan 70% van de dopaminerge cellen in de ventrale substantia nigra verdwenen is. Dat toont aan dat het brein een enorme potentie heeft om te compenseren voor focale schade. Hieronder zal ik met twee voorbeelden uit eigen werk illustreren hoe fMRI bij de ziekte van Parkinson inzicht kan geven in de totstandkoming van neurologische symptomen (tremor), en in cerebrale compensatiemechanismen.

TREMOR ONTSTAAT DOOR HET SAMENSPEL VAN TWEE VERSCHILLENDE HERSENCIRCUITS

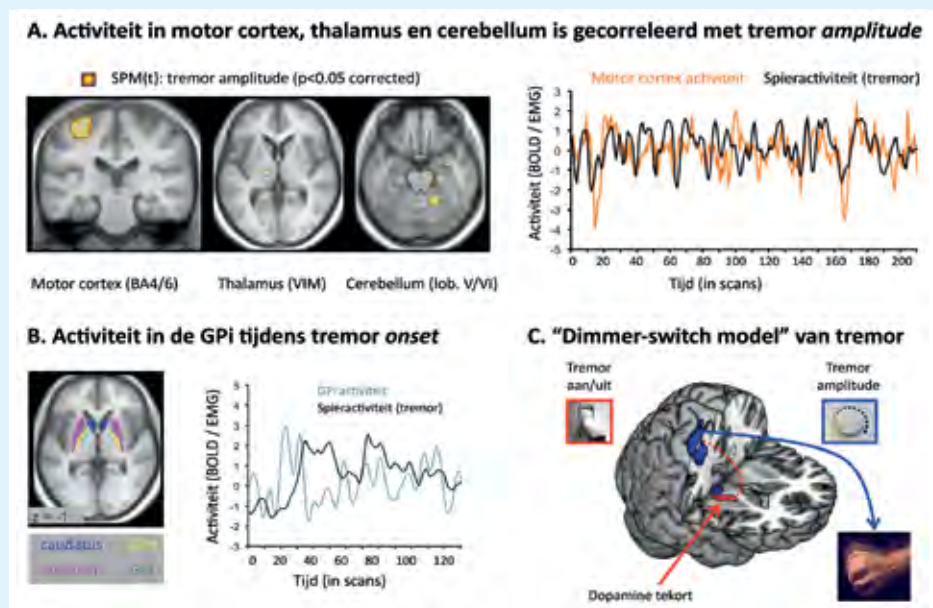
Tremor, ofwel het trillen van een arm of been in rust, komt bij 75% van de parkinsonpatiënten voor en is een van de minst begrepen symptomen van de ziekte van Parkinson. Om te onderzoeken welke hersengebieden tremor produceren heb ik parkinsonpatiënten met en zonder tremor vergeleken [1,2]. Beide groepen kregen een DaT-SPECT-scan en een fMRI-scan in rust (zonder taak). In de fMRI-scanner werden fluctuaties in tremoramplitude gemeten met EMG. Zo konden hersengebieden geïdentificeerd worden waar activiteit toenam bij toenemende tremor, en hersengebieden waar activiteit specifiek verhoogd was aan het begin van tremorepisoden. Tremordominante parkinsonpatiënten hadden minder dopamine in een specifiek deel van de basale ganglia, namelijk het pallidum (gemeten met DaT-SPECT). De fMRI-resultaten lieten zien dat dit hersengebied kortdurend actief werd aan het begin van iedere tremorepisode. De activiteit in andere hersengebieden (maar niet in de basale ganglia) was gerelateerd aan de amplitude van de tremor: cerebellum, thalamus en motorcortex waren actiever als de tremor heviger was. Bij tremordominante parkinsonpatiënten was dit netwerk bovendien in verhoogde mate gekoppeld (functionele connectiviteit) aan het pallidum. Deze resultaten suggereren dat tremor geproduceerd wordt door twee netwerken: de basale ganglia zetten de tremor aan (zoals een lichtschaakelaar), en het cerebello-thalamo-corticale netwerk bepaalt de mate van de tremor (zoals een dimmer). Deze resultaten, die weergegeven zijn in *Figuur 1*, verklaren

waarom diepe hersenstimulatie in zowel de thalamus als in het pallidum parkinsontremor kan behandelen. Bovendien zou het tot nieuwe therapieën kunnen leiden, zoals diepe hersenstimulatie, die alleen bij het begin van tremorepisoden het pallidum (de tremorschakelaar) ‘uitzet’.

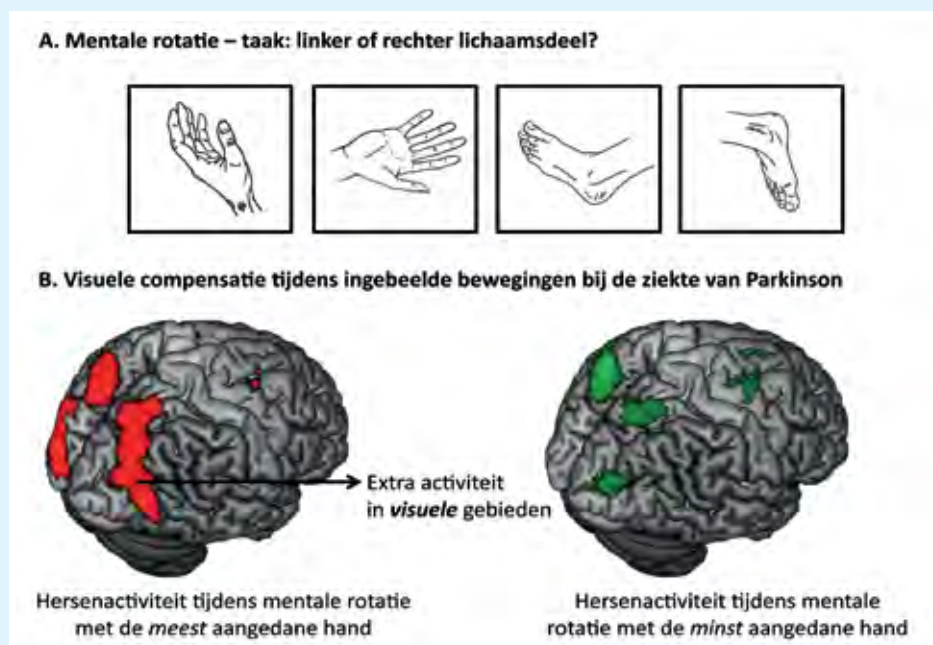
COMPENSATIE IN VISUELE GEBIEDEN TIJDENS INGEBEELDE BEWEGINGEN

Om te onderzoeken of parkinsonpatiënten tijdens beweging andere hersengebieden gebruiken dan gezonde mensen, heb ik gebruikgemaakt van motorische verbeelding [3]. Daarbij stellen mensen zich voor een

beweging te maken, zonder deze daadwerkelijk uit te voeren. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat tijdens motorische verbeelding (deels) dezelfde hersengebieden geactiveerd worden als tijdens echte bewegingen. Het voordeel van motorische verbeelding is dat het relatief gemakkelijk in de scanner te onderzoeken is. Proefpersonen kregen een plaatje te zien van een hand of een voet, en moesten aangeven of het een linker of rechter lichaamsdeel was. Om deze vraag te kunnen beantwoorden, draaiden mensen in gedachten hun eigen hand of voet in de oriëntatie van het plaatje (*Figuur 2A*). Dit proces heet ‘mentale rotatie’, ▶



Figuur 1. De cerebrale mechanismen van parkinsontremor. (A) De amplitude van rusttremor fluctueert in de tijd (de zwarte lijn toont het EMG-signaal van de arm van een parkinsonpatiënt in MRI-scanner). De activiteit in de motorcortex, thalamus en cerebellum correleert met deze EMG-fluctuaties (de oranje lijn toont de activiteit van de motorcortex van dezelfde patiënt; links staat het gemiddelde van 19 patiënten). (B) Hersenactiviteit in de basale ganglia (pallidum, blauw) was verhoogd aan het begin van een tremorepisode, maar correleerde niet met het EMG-signaal. (C) Het pallidum zou kunnen functioneren als een schakelaar die de tremor aanzet, terwijl het cerebello-thalamo-corticale netwerk kan werken als een dimmer die de mate van tremor bepaalt [1,2].



Figuur 2. Visuele compensatie tijdens motorische verbeelding bij parkinsonpatiënten. (A) Taak die rechts aangedane parkinsonpatiënten in de fMRI uitvoerden. Zij kregen telkens 1 plaatje te zien en moesten met een druk op de knop aangeven of het een linker of rechter lichaamsdeel betrof. (B) Tijdens ingebeelde bewegingen met de rechter (aangedane) hand was extra activiteit zichtbaar in visuele gebieden, duidend op compensatie [3].

en het is een manier om motorische verbeelding te onderzoeken. Ik heb parkinsonpatiënten getest die alleen aan de rechterkant symptomen hadden. Tijdens ingebeeld bewegingen met de aangedane (rechter) hand lieten deze patiënten verhoogde activiteit zien in hersengebieden die belangrijk zijn voor het verwerken van visuele informatie (extrastriate body area en occipitopariëtale schors; *Figuur 2B*). Deze activiteit was niet te zien tijdens ingebeeld bewegingen met de niet aangedane (linker) hand. Bovendien was er verhoogde functionele connectiviteit tussen deze visuele gebieden en de premotore schors, een hersengebied dat belangrijk is voor het plannen van bewegingen. Hoewel de hersenactiviteit verschillend was voor de aangedane en niet aangedane hand, werd de ingebeeld beweging voor beide handen wel even snel en nauwkeurig uitgevoerd. Dit suggereert dat parkinsonpatiënten visuele informatie gebruiken om te compenseren

voor problemen met bewegen. Het zou kunnen verklaren waarom parkinsonpatiënten gemakkelijker lopen over een zebepad (wat een visueel patroon geeft) dan over een kale weg (zonder visuele informatie).

CONCLUSIE

Met fMRI kan zichtbaar gemaakt worden hoe de hersenen van parkinsonpatiënten zich reorganiseren als gevolg van dopaminedepletie in de basale ganglia. Sommige vormen van reorganisatie zijn duidelijk disfunctioneel, zoals hersenactiviteit die leidt tot tremor. Andere vormen lijken compensatoir, zoals verhoogd gebruik van visuele signalen om normaal te kunnen bewegen. Dit maakt de pathofysiologie van de ziekte van Parkinson inzichtelijk. Bovendien kan het aanknopingspunten bieden voor nieuwe behandelingen, zoals technieken waarmee hersenactiviteit direct beïnvloed kan worden (bijv. transcraniale magnetische stimulatie en diepe hersenstimulatie). ■

Dr. Rick C. Helmich

Contactadres: dr. Rick Helmich, UMC St Radboud, Afdeling Neurologie (HP 935), Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen. E-mail: r.helmich@neuro.umcn.nl.

Literatuur

1. Helmich RC, Janssen MJR, Oyen WJG, Bloem BR, Toni I. Pallidal dysfunction drives a cerebello-thalamic circuit into Parkinson tremor. *Ann Neurol* 2011;69:269-81.
2. Helmich RC, Bloem BR, Toni I. Motor imagery evokes increased somatosensory activity in Parkinson's disease patients with tremor. *Hum Brain Mapp* 2011;Jun 14 doi:10.1002/hbm.21318.
3. Helmich RC, de Lange FP, Bloem BR, Toni I. Cerebral compensation during motor imagery in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2007;45:2201-15.

fMRI bij veroudering en dementie: het 'default-mode netwerk'



ANNE HAFKEMEIJER



JEROEN VAN DER GROND



MARK VAN BUCHEM



SERGE ROMBOUTS

Anne Hafkemeijer heeft Cognitive Neuroscience en Medische Biologie gestudeerd aan de Radboud Universiteit Nijmegen. Momenteel werkt ze als promovendus bij de afdeling Radiologie van het LUMC, het Leiden Institute for Brain and Cognition en het Instituut voor Psychologie van de Universiteit Leiden. Binnen het NWO-project 'Functionele markers voor cognitieve stoornissen – dementie' onderzoekt ze met longitudinale fMRI de functionele connectiviteit bij verschillende soorten dementie.

Jeroen van der Grond is associate professor en principe investigator bij de afdeling Radiologie aan het LUMC en werkzaam binnen diverse nationale en internationale projecten. Zijn interessegebied omvat naast structurele en functionele beeldvorming van de hersenen in relatie tot veroudering, cognitieverlies en dementie, ook de cerebrale veranderingen bij obesitas en diabetes. Dit wetenschappelijk onderzoek wordt zowel op laagveld MRI (1,5-3T) als hoogveld MRI (7T) verricht.

Mark van Buchem is hoogleraar Neuroradiologie aan het Leids Universitair Medisch Centrum.

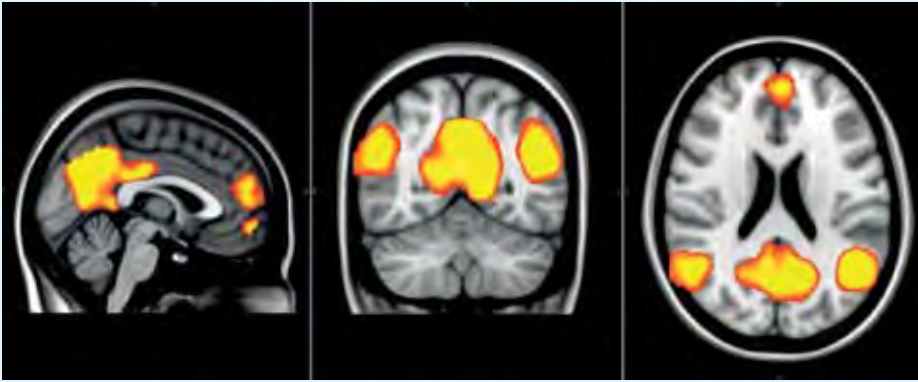
Serge Rombouts studeerde natuurkunde aan de Universiteit Utrecht. In 1999 promoveerde hij aan de Vrije Universiteit in Amsterdam (promotor prof. J. Valk) op een serie fMRI-studies. Tot 2006 deed hij onderzoek in het VUmc, o.a. naar MRI- methoden en dementie. Sinds 2006 is hij verbonden aan de Universiteit Leiden en het LUMC. In 2009 werd hij benoemd tot hoogleraar 'Methods of Cognitive Neuroimaging'.

Het default-mode netwerk (DMN) bestaat uit hersengebieden die zeer actief zijn tijdens rust en minder actief worden bij het uitvoeren van een taak (Figuur 1). Deze rustactiviteit wordt geassocieerd met spontane cognitieve processen, zoals dagdromen of spontane gedachten [1,2], en met processen gerelateerd aan het continu interpreteren van gegevens, het ervoor zorgen dat we klaar zijn om te reageren, en het voortdurend voorspellen wat voor reactie eventueel nodig is als de omgeving daarom vraagt [3].

Het bestuderen van het DMN is relevant voor veroudering en dementie, omdat de structuren van dit hersennetwerk gevoelig zijn voor veranderingen die optreden bij veroudering en dementie, waaronder atrofie, amyloïdophoping en een afname in het glucosemetabolisme [4-7].

De activiteit van het DMN kan worden bestudeerd met functionele magnetic resonance imaging (fMRI). Hersenactivering werd de laatste jaren overwegend bestudeerd met taakactivering-fMRI. Onlangs is er echter een toegenomen interesse ontstaan in

ACC	anterieure cingulaire cortex
APOE	apolipoproteïne E
DMN	default-mode netwerk
mPFC	mediale prefrontale cortex
PCC	posterieure cingulaire cortex



Figuur 1. Het default-mode netwerk bestaat uit hersengebieden die tijdens rust zeer actief zijn en gedeactiveerd worden door een verscheidenheid aan taken. De gekleurde hersengebieden behoren tot het DMN: de mediale prefrontale cortex, posterieure en anterieure cingulaire cortex, precuneus en cuneus, pariëtale cortex, en in een minderheid van de studies ook de hippocampus.

taakgerelateerde afnames in hersenactiviteit, de zogenaamde deactiveringen.

Naast deze deactiveringsstudies wordt de spontane activiteit in het DMN meer en meer onderzocht [8]. In rust is het brein georganiseerd in netwerken met samenhangende spontane activiteit. Het DMN is een voorbeeld van een dergelijk netwerk. De mate waarin spontane activiteit samenhangt wordt functionele connectiviteit genoemd (zie het artikel van Stefan Roosendaal en Frederik Barkhof, pagina 34).

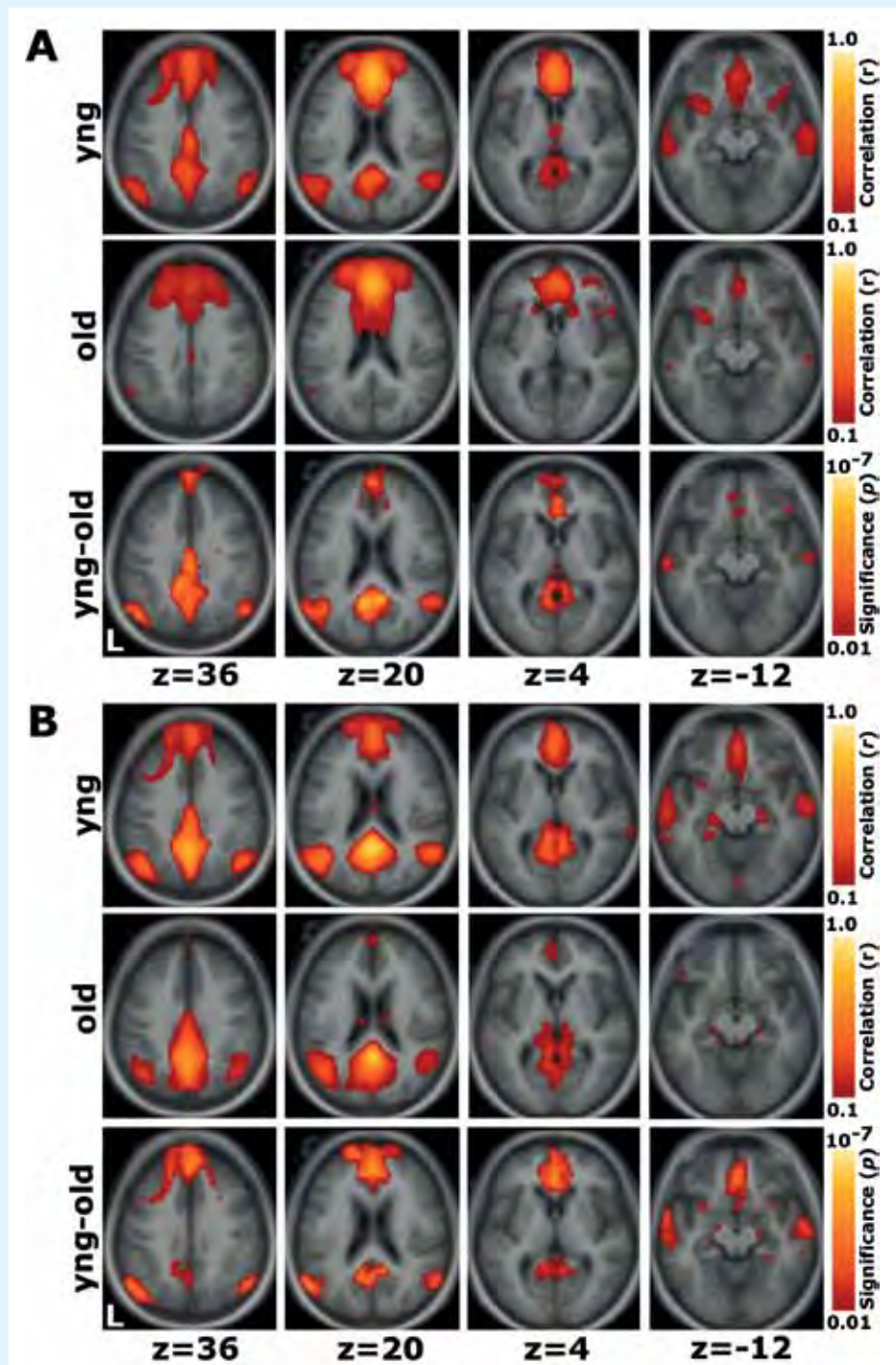
In dit artikel beschrijven we hoe taakgeïnduceerde deactiveringen en functionele connectiviteit binnen het DMN veranderen bij veroudering en demantie. Verder zullen we ingaan op de vraag of de veranderingen ook al te zien zijn in vroege stadia van cognitieve achteruitgang of zelfs bij cognitief gezonde personen met een risico van het krijgen van demantie. Dit artikel is gebaseerd op een eerder verschenen artikel van onze onderzoeksgroep in *Biochimica et Biophysica Acta* [9].

VEROUDERING

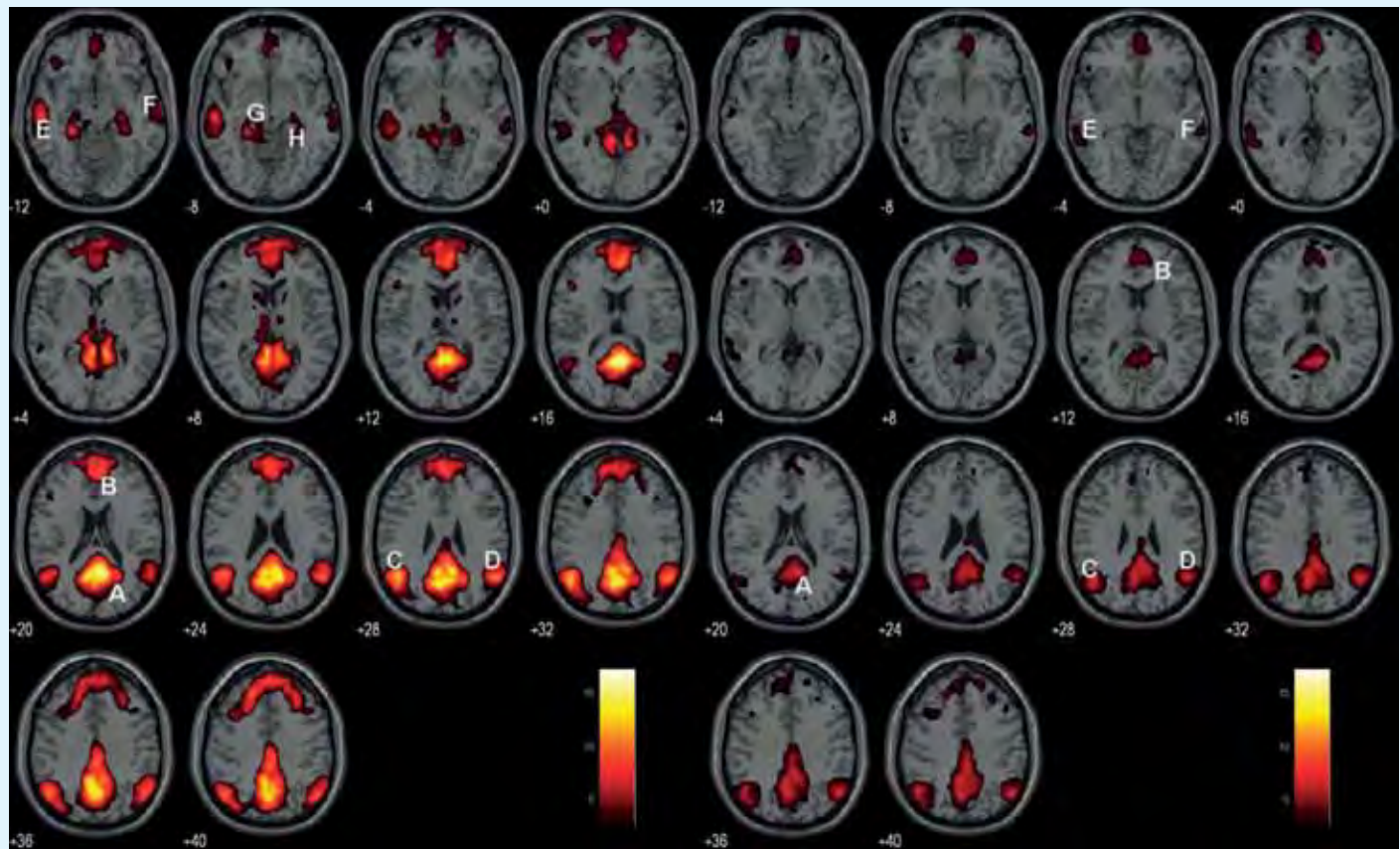
Bij het ouder worden gebeurt er iets opmerkelijks met de functionele connectiviteit van verschillende hersengebieden binnen het DMN. Ouderen laten een afname in connectiviteit zien in de frontale gyrus, de posterieure cingulaire cortex (PCC) en de pariëtale gebieden [10-13] (*Figuur 2*). De meeste studies hebben een groep ouderen vergeleken met een groep jongeren. Eén studie onderzocht de functionele connectiviteit bij personen van 18 tot 71 jaar. Deze studie toonde ook aan dat leeftijd negatief is geassocieerd met de connectiviteit van het DMN [11]. Er werd dus gevonden dat de connectiviteit afneemt met de leeftijd.

Taakgerelateerde fMRI-studies laten een afname in deactivering in het DMN zien. Deze afnames worden voornamelijk gevonden in de PCC en de pariëtale cortex [14,15]. Een graduele leeftijdsgerelateerde afname in deactivering is te zien wanneer jongeren, mensen op middelbare leeftijd en ouderen worden vergeleken [14].

Opgemerkt dient te worden dat veroudering over het algemeen samengaat met atrofie van de grijze stof [4]. Omdat niet precies bekend is hoe atrofie en functie samenhangen, is het belangrijk te onderzoeken in welke mate afname in connectiviteit verklaard wordt door grijzestofatrofie. Eén van de studies heeft inderdaad gecorrigeerd voor het mogelijke effect van regionale afname in grijzestofvolume [10]. Na correctie bleef de



Figuur 2. Afname in functionele connectiviteit binnen het DMN bij gezonde veroudering. (A) In rood tot geel is de connectiviteit van de mediale prefrontale cortex met het DMN weergegeven bij jongeren (boven) en ouderen (midden). Een vergelijking tussen beide leeftijdsgroepen (onder) laat een afname in connectiviteit bij de ouderen zien. (B) Ook de connectiviteit van de posterieure cingulaire cortex neemt bij ouderen (midden) af wanneer deze vergeleken worden met jongeren (boven). De figuur toont significante waarden van $p < 0,01$ en de z-coördinaten van doorsnedes in het standaardbrein. Uit Andrews-Hanna et al. [13].



Figuur 3. Functionele connectiviteit in het DMN bij gezonde ouderen (links) en ouderen met de ziekte van Alzheimer (rechts). Er is een verminderde functionele connectiviteit te zien bij de ziekte van Alzheimer. De letters geven de gebieden binnen het DMN weer: A: posterieure cingulaire cortex, B: mediale prefrontale cortex, C-D: pariëtale cortex, E-F: temporale cortex, G-H: hippocampus. Uit Wu et al. [25].

afname in functionele connectiviteit aanwezig. De leeftijdgerelateerde veranderingen in connectiviteit in die studie zijn dus niet enkel toe te schrijven aan de verminderde grijzestofvolumes.

DE ZIEKTE VAN ALZHEIMER

Ook bij de ziekte van Alzheimer wordt een afname in functionele connectiviteit gevonden. Vergeleken met gezonde veroudering zijn de afnames bij de ziekte van Alzheimer op uitgebreider schaal te vinden binnen de structuren van het DMN: de mediale prefrontale cortex (mPFC), anterieure cingulaire cortex (ACC), PCC, precuneus, pariëtale cortex en hippocampus [16-22] (Figuur 3). Naarmate de ernst van de ziekte toeneemt verergert ook de afname van de functionele connectiviteit [23-25]. Verder laten taakgerelateerde fMRI-studies een afname in DMN-deactivering zien in de mPFC, PCC, precuneus, pariëtale cortex en de hippocampus [15,26-28].

Sommige studies vinden ook een toename in functionele connectiviteit, deels in dezelfde gebieden waar andere studies, zoals hierboven beschreven, een afname vinden. Deze toename in connectiviteit treedt op in de mPFC, PCC, cuneus, pariëtale cortex en hippocampus [16-18,21,24]. De toegenomen connectiviteit schrijven de auteurs toe aan het feit dat de hersenen zouden moeten compenseren voor het verlies in cognitieve functies [16-18,21,24]. Deze compensatiehypothese moet echter nog verder

worden onderzocht. Bovendien is het niet duidelijk in welke mate de veranderingen in connectiviteit verklaard kunnen worden door grijzestofatrofie. Hoewel atrofie veel voorkomt bij de ziekte van Alzheimer [5], worden de grijzestofvolumes in de meeste gevallen niet in de analyse betrokken.

MILDE COGNITIEVE ACHTERUITGANG

Vroege fases van cognitieve achteruitgang zijn relevant voor verouderings- en dementieonderzoek. Milde cognitieve achteruitgang kan gezien worden als een stadium tussen cognitieve veranderingen behorend bij gezonde veroudering en vroege veranderingen die geassocieerd zijn met de ziekte van Alzheimer [29].

Patiënten met milde cognitieve achteruitgang laten een afname in functionele connectiviteit binnen het DMN zien. Zelfs na correctie voor grijzestofatrofie is er een afname waarneembaar in de mPFC, PCC, precuneus en hippocampus [30-35]. De afnames in functionele connectiviteit zijn echter minder dan de afnames die gevonden worden bij de ziekte van Alzheimer [32,35].

Ouderen met milde cognitieve achteruitgang die binnen enkele jaren de ziekte van Alzheimer ontwikkelen, laten een verergerde afname van de functionele connectiviteit zien in vergelijking met ouderen met milde cognitieve achteruitgang die niet de ziekte van Alzheimer ontwikkelen [35]. Deze bevindingen lijken

relevant om de ontwikkeling van milde cognitieve achteruitgang te kunnen voorspellen. Ze zijn echter gebaseerd op een groepsgemiddelde en zijn op dit moment niet bij individuen vast te stellen.

Taakgerelateerde fMRI-studies laten een afname in DMN-deactivering zien in de frontale cortex, PCC, precuneus en pariëtale cortex bij patiënten met milde cognitieve achteruitgang [26,27,36,37]. Deze deactivering neemt progressief af van gezonde veroudering tot de ziekte van Alzheimer, met milde cognitieve achteruitgang als tussenstadium [27,37]. Bij patiënten met zeer milde cognitieve achteruitgang is juist een toename in deactivering binnen het DMN te zien [26]. Mogelijk is dit toe te schrijven aan het eerder beschreven compensatiemechanisme.

VERHOOGD RISICO VAN DEMENTIE

Amyloïdophoping

De ophoping van het amyloïdeiwit is een pathologisch kenmerk voor dementie, maar kan ook vastgesteld worden bij cognitief gezonde personen [38]. Mensen zonder cognitieve achteruitgang, maar met een ophoping van amyloïd, vertonen een afname in functionele connectiviteit, zelfs als er gecorrigeerd is voor grijzestofvolumes. De afnames zijn te vinden in de mPFC, ACC, PCC, precuneus en hippocampus [30,39-41]. Afname in taakgeïnduceerde deactivering is te vinden in de mPFC, PCC en pariëtale cortex [42]. Deze studies laten zien dat

de amyloïdpathologie gerelateerd kan worden aan verslechterde neurale responses in het DMN, zelfs zonder dat cognitieve achteruitgang op dat moment meetbaar is.

Genetische risicofactor

Een ander risico van het ontwikkelen van dementie is een variatie in het apolipoproteïne E (APOE)-gen [43,44]. Het gaat hier om het zogenaamde APOE4-allel. Op hoge leeftijd vertonen dragers van het APOE4-allel niet alleen afnames in functionele connectiviteit in de PCC, precuneus en pariëtale cortex, maar ook toenames in de PFC, PCC, pariëtale gyrus en de hippocampus [45-48]. Oudere dragers van het APOE4-allel vertonen bovendien een afname in taakgeïnduceerde deactiveringen binnen de mPFC, PCC, precuneus en pariëtale cortex [37,45,49].

Jongeren met het APOE4-allel laten een toename, geen afname, in connectiviteit van de PCC en hippocampus zien [50,51]. Het valt te betwijfelen of deze toename in connectiviteit kan worden toegeschreven aan het compensatiemechanisme, omdat het waarschijnlijk nog tientallen jaren zal duren voordat er sprake is van eventuele cognitieve achteruitgang [51].

Naast de afnames in deactiveringen bij cognitief gezonde personen met het APOE4-allel, laten patiënten met de ziekte van Alzheimer die ook het APOE4-allel dragen een afname in deactiveringen zien als ze vergeleken worden met patiënten met de ziekte van Alzheimer die de mutatie in het APOE-allel niet hebben [37].

De dragers van het APOE4-allel vertonen veranderingen in het DMN zonder dat zij te maken hebben met enige cognitieve achteruitgang, en in enkele studies zelfs zonder dat ze ophoping van amyloïdeiwit hebben [49,51]. Deze resultaten laten zien dat zelfs zonder cognitieve achteruitgang de aanwezigheid van een genetische risicofactor voor het ontwikkelen van dementie kan leiden tot veranderingen in het DMN.

SAMENVATTING

Recent is er een toegenomen interesse ontstaan in taakgerelateerde deactiveringen en de spontane activiteit van het DMN, een netwerk dat zeer actief is tijdens rust en gedeactiveerd wordt door een verscheidenheid aan taken. Het DMN is relevant voor veroudering en dementie, omdat de structuren ervan gevoelig zijn voor veranderingen die optreden bij veroudering en dementie [4-7].

Als de resultaten gevonden bij gezonde veroudering, milde cognitieve achteruitgang en de ziekte

van Alzheimer op een rijtje worden gezet, worden de ernstigste afnames in functionele connectiviteit en taakgeïnduceerde deactiveringen in het DMN gevonden bij de ziekte van Alzheimer [16-28]. Gezonde ouderen vertonen de minst ernstige afnames [10-15]. Personen met milde cognitieve achteruitgang laten tussenliggende afnames zien [26,27,30-37]. Deze afnames komen ook voor bij personen zonder cognitieve achteruitgang die enkel een verhoogd risico van dementie hebben, in de vorm van ophoping van het amyloïdeiwit [39-42] of het hebben van het APOE4-allel [37,45-47,49].

Enkele studies vinden echter ook een toename in functionele connectiviteit [16-18,21,24,45-47,50,51]. De auteurs schrijven dit toe aan het feit dat de hersenen zouden moeten compenseren voor het verlies in cognitieve functie. Dit moet echter nog verder onderzocht worden. Daarnaast is het tot op heden onbekend in welke mate de veranderingen in functie verklaard kunnen worden door grijzestofatrofie, een verschijnsel dat veel voorkomt bij veroudering en dementie [4,5]. Een gecombineerde aanpak met verschillende beeldvormingstechnieken is noodzakelijk om meer inzicht te krijgen in de pathologische processen die gerelateerd zijn aan dementie.

fMRI blijft een bruikbare techniek om veranderingen in functionele connectiviteit en deactiveringen te bestuderen, zelfs in een zeer vroeg stadium van neurodegeneratieve ziektes. Desondanks is er meer onderzoek nodig om vast te kunnen stellen of fMRI in kan worden gezet als mogelijk klinisch diagnostisch hulpmiddel. ■

A. Hafkemeijer

afdeling Radiologie LUMC C2-5
Postbus 9600 2300 RC Leiden.
E-mail: A.Hafkemeijer@lumc.nl

Coauteurs

Dr. J. van der Grond, prof.dr. M.A. van Buchem en prof.dr. S.A.R.B. Rombouts

Dit werk werd ondersteund door de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO).

Literatuur

- Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:685-94.
- Mason MF, Norton MI, Van Horn JD, Wegner DM, Grafton ST, Macrae NC. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 2007;313:333-5.
- Raichle ME. The brain's dark energy. *Science* 2006;314:1249-50.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 2001;14:21-36.

- Karas G, Burton E, Rombouts S, van Schijndel R, O'Brien J, Scheltens P, et al. A comprehensive study of gray matter loss in patients with Alzheimer's disease using optimized voxel-based morphometry. *NeuroImage* 2003;18:895-907.
- Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, LaRossa G, Sachs R, Fotenos AF, et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci* 2005;25:7709-17.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42:85-94.
- Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev Neurol* 2007;8:700-11.
- Hafkemeijer A, van der Grond J, Rombouts SA. Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochim Biophys Acta* 2011;dx.doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.07.008.
- Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJS, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, et al. Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging. *Cereb Cortex* 2008;18:1856-64.
- Biswal BB, Mennes M, Zuo X-nian, Gohel S, Kelly C, Smith SM, et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:4734-9.
- Koch W, Teipel S, Mueller S, Buerger K, Bokde ALW, Hampel H, et al. Effects of aging on default mode network activity in resting state fMRI: Does the method of analysis matter? *NeuroImage* 2010;51:280-7.
- Andrews-Hanna JR, Snyder AZ, Vincent JL, Lustig C, Head D, Raichle ME, et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 2007;56:924-35.
- Grady CL, Springer MV, Hongwanishkul D, McIntosh AR, Winocur G. Age-related changes in brain activity across the adult lifespan. *J Cogn Neurosci* 2006;18:227-41.
- Lustig C, Snyder AZ, Bhakta M, O'Brien KC, McAvoy M, Raichle ME, et al. Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:14504-9.
- Wang L, Zang Y, He Y, Liang M, Zhang X, Tian L, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *NeuroImage* 2006;31:496-504.
- Zhang H-Y, Wang S-J, Xing J, Liu B, Ma Z-L, Yang M, et al. Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting-state fMRI in mild Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2009;197:103-8.
- Wang K, Liang M, Wang L, Tian L, Zhang X, Li K, et al. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2007;28:967-78.
- Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, Growdon ME, Jang JY, Rabinovici GD, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:1352-67.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4637-42.
- He Y, Wang L, Zang Y, Tian L, Zhang X, Li K, et al. Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer's disease: a combined structural and resting-state functional MRI study. *NeuroImage* 2007;35:488-500.
- Liu Y, Wang K, Yu C, He Y, Zhou Y, Liang M, et al. Regional homogeneity, functional connectivity and imaging markers of Alzheimer's disease: a review of resting-state fMRI studies. *Neuropsychologia* 2008;46:1648-56.
- Allen G, Barnard H, McCol R, Hester AL, Fields JA, Weiner MF, et al. Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007;64:1482-7.
- Zhang H-Y, Wang S-jie, Liu B, Ma Z-L, Yang M, Zhang Z-J, et al. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer Disease. *Radiology* 2010;256:598-606.
- Wu X, Li R, Fleisher AS, Reiman EM, Guan X, Zhang Y, et al. Altered default mode network connectivity in Alzheimer's disease—a resting functional MRI and Bayesian network study. *Hum Brain Mapp* 2011;32:1868-81. ▶

26. Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, et al. Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci* 2006;26:10222-31.
27. Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 2005;26:231-9.
28. Rombouts SA, Damoiseaux JS, Goekoop R, Barkhof F, Scheltens P, Smith SM, et al. Model-free group analysis shows altered BOLD fMRI networks in dementia. *Hum Brain Mapp* 2009;30:256-66.
29. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997;9:65-9.
30. Drzezga A, Becker JA, Van Dijk KR, Sreenivasan A, Talukdar T, Sullivan C, et al. Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden. *Brain* 2011;134:1635-46.
31. Sorg C, Riedl V, Mühlau M, Calhoun VD, Eichele T, Läger L, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:18760-5.
32. Gili T, Cercignani M, Serra L, Perri R, Giove F, Maraviglia B, et al. Regional brain atrophy and functional disconnection across Alzheimer's disease evolution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:58-66.
33. Bai F, Zhang Z, Yu H, Shi Y, Yuan Y, Zhu W, et al. Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neurosci Lett* 2008;438:111-5.
34. Han Y, Wang J, Zhao Z, Min B, Lu J, Li K, et al. Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in amnesic mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study. *NeuroImage* 2011;55:287-95.
35. Petrella JR, Sheldon FC, Prince SE, Calhoun VD, Doraiswamy PM. Default mode network connectivity in stable vs progressive mild cognitive impairment. *Neurology* 2011;76:511-7.
36. Sala-Llonch R, Bosch B, Arenaza-Urquijo EM, Rami L, Bargallo N, Junqué C, et al. Greater default-mode network abnormalities compared to high order visual processing systems in amnesic mild cognitive impairment: an integrated multimodal MRI study. *J Alzheimers Dis* 2010;22:523-39.
37. Pihlajamäki M, Sperling RA. Functional MRI assessment of task-induced deactivation of the default mode network in Alzheimer's disease and at-risk older individuals. *Behav Neurol* 2009;21:77-91.
38. Delaère P, He Y, Fayet G, Duyckaerts C, Hauw JJ. Beta A4 deposits are constant in the brain of the oldest old: an immunocytochemical study of 20 French centenarians. *Neurobiol Aging* 1993;14:191-4.
39. Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, Morris JC, Head D, Wang S, et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry* 2010;67:584-7.
40. Mormino EC, Smiljic A, Hayenga AO, Onami SH, Greicius MD, Rabinovici GD, et al. Relationships between beta-amyloid and functional connectivity in different components of the default mode network in aging. *Cereb Cortex* 2011;21:2399-407.
41. Hedden T, Van Dijk KR, Becker JA, Mehta A, Sperling RA, Johnson KA, et al. Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J Neurosci* 2009;29:12686-94.
42. Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, O'Brien J, Rentz DM, Pihlajamäki M, et al. Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* 2009;63:178-88.
43. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1977-81.
44. Okuizumi K, Onodera O, Tanaka H, Kobayashi H, Tsuji S, Takahashi H, et al. ApoE-epsilon4 and early-onset Alzheimer's. *Nat Genet* 1994;7:10-1.
45. Fleisher AS, Sherzai A, Taylor C, Langbaum JB, Chen K, Buxton RB. Resting-state BOLD networks versus task-associated functional MRI for distinguishing Alzheimer's disease risk groups. *NeuroImage* 2009;47:1678-90.
46. Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ, Price JL, Yan Z, D'Angelo G, et al. APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF A-beta42. *J Neurosci* 2010;30:17035-40.
47. Machulda M, Jones D, Vemuri P, McDade E, Avula R, Przybelski S, et al. Effect of APOE4 status on intrinsic network connectivity in cognitively normal elderly subjects. *Arch Neurol* 2011;68:1131-6.
48. Westlye ET, Lundervold A, Rootwelt H, Lundervold AJ, Westlye LT. Increased hippocampal default mode synchronization during rest in middle-aged and elderly APOE4 carriers: relationships with memory performance. *J Neurosci* 2011;31:7775-83.
49. Persson J, Lind J, Larsson A, Ingvar M, Slegers K, Vanbroeckhoven C, et al. Altered deactivation in individuals with genetic risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2008;46:1679-87.
50. Dennis NA, Browndyke JN, Stokes J, Need A, Burke JR, Welsh-Bohmer KA, et al. Temporal lobe functional activity and connectivity in young adult APOE varepsilon4 carriers. *Alzheimers Dement* 2010;6:303-11.
51. Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisone GB, Smith SM, et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:7209-14.

fMRI en akoestische verbale hallucinaties



KELLY DIEDERER

Kelly Diederer promoveerde in november 2011 cum laude op haar onderzoek naar het horen van stemmen bij gezonde personen en personen met een psychiatrische stoornis. Het onderzoek werd in de afgelopen vijf jaar uitgevoerd op de afdeling Psychiatrie van het UMC Utrecht, onder supervisie van prof.dr. Iris Sommer, prof.dr. René Kahn en dr. Bas Neggers.

Prof. Sommer zet met haar onderzoek in om de oorzaken van stemmen horen te achterhalen en nieuwe behandelingen voor patiënten te ontwikkelen. Ook is ze hoofd van de stemmenpoli, een polikliniek voor personen die veel last van hun stemmen ervaren. Voor meer informatie zie www.stemmenpoliumcutrecht.nl. In de onderzoeksgroep werken drie promovendi die naast fMRI ook EEG, MEG, SMRI, DTI, TMS en neuropsychologisch onderzoek verrichten. Belangrijk is ook de samenwerking met de Parnassia Bavo Group in Den Haag.

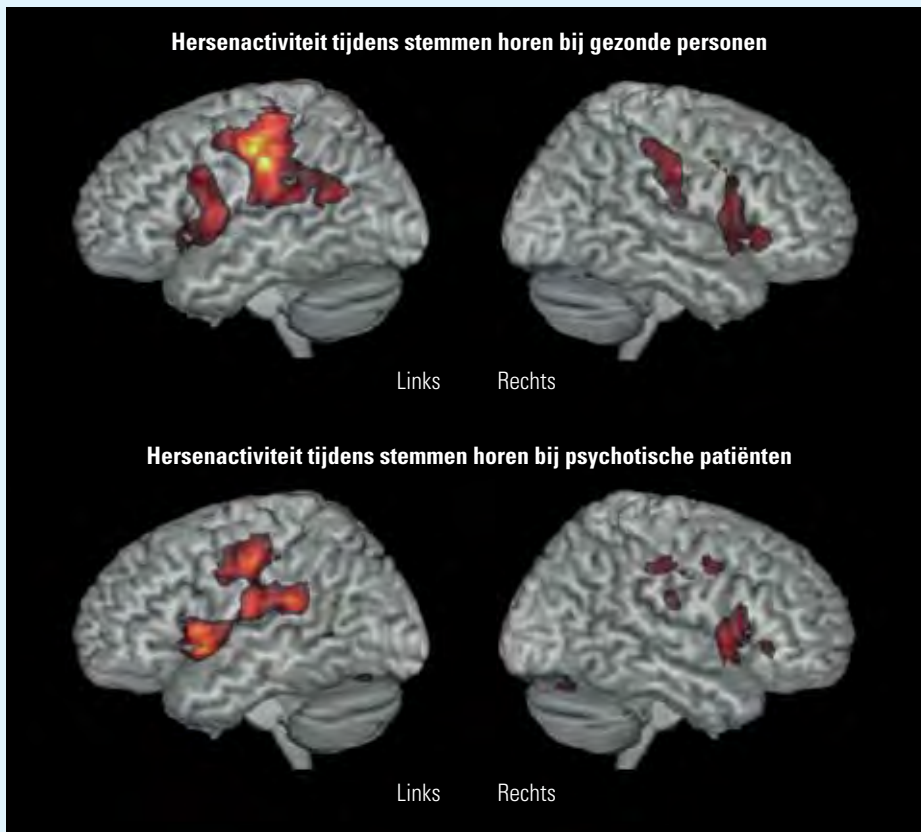
Sinds januari 2012 werkt Kelly Diederer als postdoctorale onderzoeker op de afdeling Physiology, Development en Neuroscience van de universiteit van Cambridge, waar ze onderzoek doet naar het beloningssysteem van de hersenen middels fMRI.

Stemmen horen is een van de meest belastende symptomen van schizofrenie, maar komt ook voor bij gezonde mensen. Waar de stemmen vandaan komen is nog de vraag. Een kijkje in de hersenen met fMRI kan meer duidelijkheid geven. Recente studies van het UMC Utrecht laten zien dat deze stemmen gepaard gaan met activiteit van taalgebieden in de hersenen die mogelijk aangezet worden vanuit het geheugen.

Akoestische verbale hallucinaties of 'stemmen' komen vaak voor bij personen met een neurologische of psychiatrische stoornis, maar worden ook wel geobserveerd bij gezonde mensen. Neem nu Karin,

die zolang ze zich kan herinneren stemmen hoort. De stemmen geven haar advies, stellen haar gerust en waarschuwen haar in geval van gevaar. Ze zeggen dingen als: "Je hoeft niet bang te zijn", of "Ik ben altijd bij je." Hoewel gezonde personen vaak vriendelijke stemmen horen, zijn deze bij patiënten vaak veel minder positief. Neem nu Willem, die op zijn 26e gediagnosticeerd werd met schizofrenie. Willem hoort sinds vijf jaar stemmen die hem overal volgen. Ze geven hem opdrachten, en hij is ervan

rTMS repetitieve transcraniale magnetische stimulatie



Figuur 1. Hersenactiviteit tijdens stemmen horen bij gezonde proefpersonen en psychotische patiënten.

overtuigd dat ze van een organisatie komen die hem in de gaten houdt. Stemmen komen voor bij zo'n 70% van de schizofreniepatiënten, terwijl dit bij gezonde mensen maar tussen de 1,5 en 16% ligt.

De oorzaak van deze hallucinaties is tot nu toe onbekend, en er wordt dan ook veel onderzoek naar gedaan. fMRI kan hier goed bij helpen door ons een kijkje te gunnen in de hersenen van personen die stemmen horen. De afdeling Psychiatrie van het UMC Utrecht heeft de laatste jaren een aantal fMRI-studies uitgevoerd die inzicht geven in de hersenprocessen die gerelateerd zijn aan het horen van stemmen. Er werden scans gemaakt van patiënten met een psychotische stoornis en gezonde stemmenhoorders, zodat duidelijk werd welke hersengebieden en mechanismen betrokken zijn bij de hallucinaties.

HERSENACTIVITEIT TIJDENS STEMMEN

In een eerste studie werd aan 24 psychotische patiënten gevraagd om aan te geven wanneer ze stemmen hoorden. De patiënten werd ook gevraagd om tijdens een tweede scansessie woorden in hun hoofd te vormen. Op die manier konden we bepalen of de activiteit bij beide processen overeenkomt. Dat zou je verwachten, aangezien stemmen uit woorden en zinnen bestaan en eerdere studies met kleine aantallen proefpersonen dit ook rapporteerden. Ons onderzoek ondersteunde deze hypothese

maar gedeeltelijk. Taalproductie activeerde voornamelijk de 'bekende' taalgebieden in de linker hersenhelft, terwijl de stemmen vooral de rechter homologen van de taalgebieden activeerden. Hoewel deze homologen niet beschouwd worden als 'klassieke' taalgebieden, hebben eerdere studies uitgewezen dat zij toch een beperkte capaciteit voor taal bezitten. Zo zijn ze betrokken bij de vorming van zogenaamde automatische taal, zoals simpele zinnen met een voornamelijk negatieve inhoud. Het is opvallend dat deze automatische taal veel wegheeft van de hallucinaties die patiënten ervaren, en het ligt daarom voor de hand dat de stemmen bij psychotische patiënten gevormd worden in de rechter hersenhelft.

Wat met dit onderzoek nog niet verklaard kan worden is hoe de stemmen 'aangezet' worden. In een vervolgstudie keken we daarom naar hersenactiviteit voorafgaand aan de stemmen, om zo een interne 'trigger' op te kunnen sporen. Het bleek dat vlak voordat iemand hallucineert er een verandering in activiteit optreedt in de parahippocampale gyrus, een gebied dat een belangrijke rol vervult bij herinneren. Dit lijkt erop te wijzen dat de stemmen door het geheugen aangezet worden. Dit hersengebied zou bijv. een seintje naar de taalgebieden kunnen sturen die actief zijn tijdens het horen van stemmen, om zo de herinnering te kunnen herbeleven. Dat de herinneringen zich manifesteren als stemmen en niet als herinneringen herkend worden, komt mogelijk door het ontbreken van specifieke details van de herinnering.

BEHANDELTOEPASSINGEN

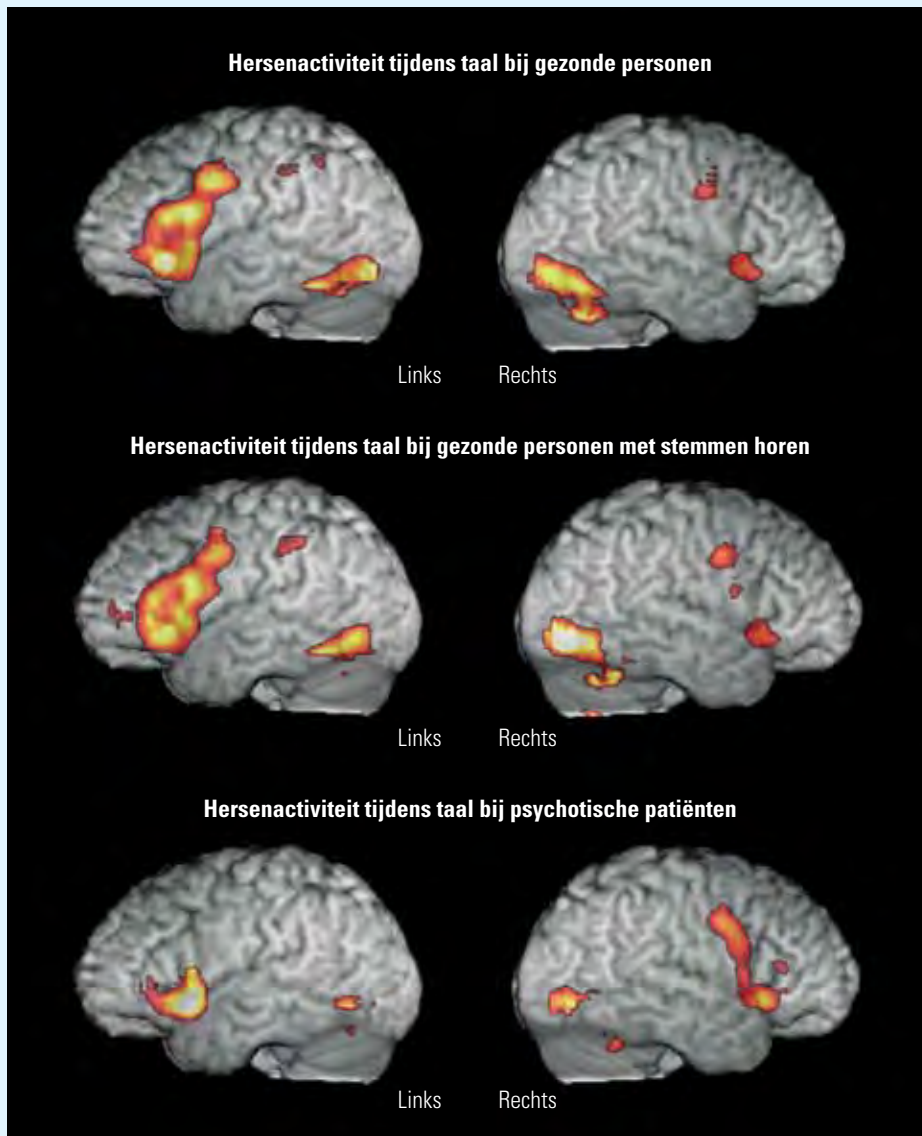
fMRI-onderzoek geeft ons niet alleen inzicht in welke hersengebieden opspelen tijdens hallucinaties, maar kan ook helpen bij het ontwikkelen van nieuwe behandelopties. Een voorbeeld van zo'n behandeling is repetitieve transcraniale magnetische stimulatie (rTMS). Door een TMS-spoel op de schedel 'boven' een bepaald hersengebied te plaatsen kan hersenactiviteit beïnvloed worden. Zo zou afremming van hersenactiviteit in specifieke hersengebieden kunnen leiden tot een vermindering van de stemmen. Welke gebieden te stimuleren kan worden opgespoord met fMRI. Hiervoor is het echter wel belangrijk dat de hersenactiviteit betrouwbaar gemeten kan worden.

Het volgende onderzoek van onze onderzoeksgroep bestudeerde daarom de betrouwbaarheid door twee hallucinatiescans van 33 patiënten te maken. Bekeken werd hoe groot de afstand was tussen geactiveerde gebieden in de twee hallucinatiescans. Bij de meeste patiënten was deze kleiner dan 2 cm. Aangezien rTMS een gebied van zo'n 2-4 cm kan beïnvloeden, kunnen we dan ook wel stellen dat deze scans betrouwbaar zijn voor gebruik bij een dergelijke behandeling. Let wel, het is tot nu toe niet duidelijk of rTMS daadwerkelijk een goede behandeling voor deze hallucinaties vormt.

STEMMEN BIJ GEZONDE PERSONEN

Hoewel stemmen ook voorkomen bij gezonde personen is het tot nu toe onduidelijk of stemmen bij gezonde en zieke personen als eenzelfde fenomeen beschouwd kunnen worden. Als het inderdaad om hetzelfde mechanisme gaat, geeft dit aan dat gezonde personen met stemmen een geschikte groep vormen voor stemmenonderzoek. Patiënten gebruiken vaak medicatie en lijden ook aan andere symptomen, waardoor stemmen niet gemakkelijk te isoleren zijn. Bij gezonde personen is dit niet het geval, waardoor de stemmen als het ware in isolatie kunnen worden onderzocht.

In een vervolgonderzoek vergeleken we daarom de hersenactiviteit tijdens stemmen horen van 21 psychotische patiënten met die van 21 gezonde personen. De studie liet zien dat beide groepen dezelfde taalgebieden activeren tijdens de hallucinaties; een eerste aanwijzing dat de stemmen inderdaad dezelfde grondslag hebben (Figuur 1). Opmerkelijk is wel dat verschillen in karakteristieken van de stemmen, zoals inhoud, frequentie en controle, niet geassocieerd lijken te zijn met verschillen in hersenactiviteit. ▶



Figuur 2. Hersenactiviteit tijdens taal bij gezonde personen zonder stemmen horen, bij gezonde personen met stemmen horen en bij psychotische patiënten.

AANLEG TOT STEMMEN HOREN

Ook de oorzaken van akoestische verbale hallucinaties kunnen met fMRI worden onderzocht. In het UMC onderzochten we twee invloedrijke theorieën. Volgens de eerste theorie zijn de stemmen het gevolg van een verlaagde specialisatie van de linker hersenhelft voor taal. Verlaagde taallateralisatie (de verhouding tussen taalactiviteit in de linker en rechter hersenhelft) is inderdaad vaak gevonden bij patiënten met schizofrenie. Tot nu toe is het echter onduidelijk of deze afwijking inderdaad gerelateerd is aan stemmen horen of aan een ander symptoom van schizofrenie. Om dit uit te zoeken onderzochten wij taallateralisatie bij 35 gezonde stemmenhoorders, 35 psychotische patiënten en 35 controleproefpersonen (Figuur 2). Het meest opvallende resultaat van deze studie was dat taallateralisatie niet significant verlaagd was bij gezonde personen die stemmen horen. Het is daarom niet waarschijnlijk dat deze hallucinaties het gevolg zijn van een verlaagde dominantie van

de linker hersenhelft voor taal.

De tweede theorie stelt dat stemmen het gevolg zijn van een afwijkende samenwerking tussen taal- en geheugegebieden in de hersenen. Hier is echter nog geen onderzoek naar gedaan. Om vast te kunnen stellen of de hallucinaties inderdaad te maken hebben met afwijkende samenhang, hebben we de connectiviteit tussen taal- en geheugegebieden bij 21 gezonde personen met stemmen onderzocht. In deze groep werd inderdaad afwijkende samenwerking gevonden, allereerst tussen een taalproductie en een taalwaarnemingsgebied. Hierdoor zouden eigen gedachten gehoord kunnen worden. Hiernaast werd afwijkende communicatie tussen taalproductie en geheugen gevonden, wat erop kan wijzen dat de taalproductie aangezet wordt door het geheugen en door het missen van context-cues mogelijk niet herkend wordt als herinnering.

CONCLUSIE

De resultaten van de studies van het UMCU wijzen sterk naar een aantal fenomenen als oorzaak van de

stemmen. De taalactiviteit, die tijdens auditieve verbale hallucinaties aanwezig is, wordt waarschijnlijk getriggerd door spontane herinneringen die niet herkend worden als zelfgeproduceerd. Het feit dat de hallucinaties gehoord worden zou veroorzaakt kunnen worden door een verstoorde connectiviteit van taalproductie- en taalperceptiegebieden in de hersenen. Taallateralisatie is anderzijds waarschijnlijk geen oorzaak van een auditieve hallucinatie.

Dr. Kelly M.J. Dieren

Department of Physiology, Development and Neuroscience, University of Cambridge, UK

Verslaving als hersenziekte



MAARTJE LIJITEN



INGMAR FRANKEN



Ingmar Franken en Maartje Luijten zijn beide werkzaam bij het Instituut voor Psychologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam, Maartje als promovenda en Ingmar als hoogleraar klinische psychologie. Ingmar is tevens hoofd van de sectie Klinische Psychologie (www.clinicalpsychologyrotterdam.nl). De onderzoekslijn waar hij sturing aan geeft heeft als belangrijkste doel de rol van het belonings- en controlesysteem in de hersenen te onderzoeken voor verschillende psychiatrische stoornissen. De focus ligt hierbij op middelengebruik en afhankelijkheid. Van begin af aan speelde neuroimaging hierin een belangrijke rol. In de eerste jaren werd vooral gebruikt gemaakt van elektro-encefalografie. In de afgelopen jaren is er een nauwe samenwerking opgebouwd met de afdeling Radiologie van het Erasmus MC. Er zijn vanuit het Instituut voor Psychologie dan ook verschillende fMRI-studies uitgevoerd op de afdeling Radiologie. Het Instituut voor Psychologie bestaat inmiddels tien jaar en telt zo'n 120 medewerkers, die naast het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek verantwoordelijk zijn voor de opleiding Psychologie.

In de afgelopen decennia is de visie omtrent verslaving drastisch veranderd, mede door de enorme ontwikkeling in het veld van fMRI-onderzoek. Waar voorheen nog gedacht werd dat verslaving het resultaat was van zwakheid van het individu, is die visie de laatste jaren veranderd naar verslaving als het resultaat van structurele en functionele afwijkingen in de hersenen. fMRI-onderzoek heeft hier in grote mate aan bijgedragen, omdat het de mogelijkheid biedt de neurale correlaten van verschillende cognitieve en affectieve processen direct te meten. Voorbeelden hiervan zijn de verlaagde gevoeligheid van verslaafden te genieten van de gewone dingen in het leven (anhedonie), de constante trek om drugs te gebruiken (craving), de automatische neiging van verslaafden de aandacht te richten op alles wat met de verslaving te maken heeft (aandachtsbias) en de verminderde controle over het gedrag (verminderde impulscontrole).

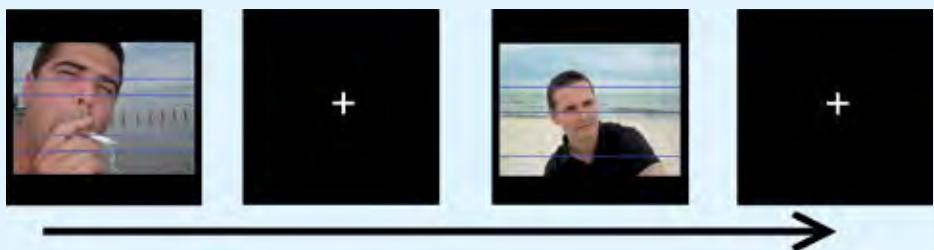
fMRI-onderzoek laat zien dat afwijkende activiteit in de hersenen van verslaafden ten grondslag ligt aan deze verstoorde processen. De bijdrage van psychologen aan dergelijk onderzoek is aanzienlijk, omdat selectie van de juiste neuropsychologische taken voor fMRI-onderzoek cruciaal is. Om te onderzoeken welke afwijkingen in de hersenen verantwoordelijk zijn voor de verlaagde gevoeligheid voor plezier en beloning bij verslaafden, wordt bijv. gebruikgemaakt van reactietijdtaken waarin deelnemers beloond worden met geld als ze snel genoeg reageren. Hieruit is gebleken dat de kern van het beloningssysteem in de hersenen, het ventrale deel van het striatum, bij verslaafden verminderd actief is voor een beloning, zoals het winnen van geld [1]. Het ventrale striatum is tevens het deel van de hersenen dat juist overactief wordt wanneer verslavende middelen genomen worden, met als gevolg dat de acute effecten

van drugs als plezierig ervaren worden. Mede door deze bevindingen is de theorie tot stand gekomen dat middelengebruik het resultaat is van compensatiegedrag om de chronisch verlaagde activiteit in het beloningssysteem een boost te geven [2].

Behalve afwijkende activiteit in het beloningssysteem is er ook afwijkende activiteit in de hersenen van verslaafden gevonden die te maken hebben met de chronische craving voor de drug. Zodra verslaafden geconfronteerd worden met 'cues' die geassocieerd zijn met de verslaving, neemt de craving toe, mede doordat verslaafden een bovenmatige aandacht voor deze cues hebben. Voorbeelden van dit soort cues zijn een fles wijn in de supermarkt voor alcoholisten, een aansteker voor een roker, of de locatie waar gewoonlijk afgesproken wordt met een dealer voor de cocaïneafhankelijke patiënt. Tijdens de beginfase van een verslaving ontwikkelen verslaafden een neiging waarbij de aandacht automatisch getrokken wordt door deze cues; dit wordt ook wel aandachtsbias genoemd. Deze aandachtsbias leidt de aandacht af van gezond gedrag dat niet gerelateerd is aan de verslaving, wat het stoppen van middelengebruik bemoeilijkt.

In Rotterdam hebben we fMRI-onderzoek gedaan naar het mechanisme achter aandachtsbias. Doordat we rokers lijnen lieten tellen die door een rookgerelateerde of neutrale foto liepen (Figuur 1), waren we in staat te bekijken welke hersengebieden betrokken zijn bij aandachtsbias voor rookgerelateerde cues. De achtergrondfoto is voor deze taak (lijnen tellen) niet relevant, maar een rookfoto zal bij rokers wel automatisch de aandacht trekken. We vonden dan ook dat rokers meer activiteit hadden in het dorsale deel van het anterieure cingulum (dACC) en de superieure pariëtale gyrus (SPG) als er rookgerelateerde foto's op de achtergrond gepresenteerd werden ▶

dACC	dorsale anterieure cingulaire cortex
DLPFC	dorsolaterale prefrontale cortex
IFG	inferieure frontale gyrus
SPG	superieure pariëtale gyrus



Figuur 1. Aandachtsbias-taak voor rokers.

(ten opzichte van neutrale foto's en niet-rokers) [3]. De dACC en SPG zijn beide gebieden die onder andere zorgen voor de sturing en controle van onze aandacht. Deze bevindingen laten daarom zien dat een aandachtsbias voor rookgerelateerde foto's ervoor zorgt dat rokers meer aandachtscontrole nodig hebben om een simpele cognitieve taak uit te voeren wanneer rookcues aanwezig zijn.

Op dit moment zijn we bezig met twee fMRI-studies waarin de klinische relevantie van hersenactiviteit gerelateerd aan aandachtsbias verder uitgezocht wordt. Zo kijken we naar de rol van dopamine in dit proces. Dit zal informatie opleveren over de farmacologische achtergrond van aandachtsbias. Ook wordt bij cocaïneafhankelijke patiënten onderzocht of we aan de hand van de hersenactiviteit geassocieerd met aandachtsbias kunnen voorspellen welke patiënten abstinēt blijven en welke terug zullen vallen in het drugsgebruik.

Impulscontrole – het onderdrukken van ongewenst gedrag – is een belangrijke cognitieve vaardigheid die voortkomt uit activiteit in de prefrontale delen van onze hersenen. Wanneer men met een verslaving wil stoppen is impulscontrole een cruciale vaardigheid, omdat op dat moment de automatische neiging middelen te gebruiken onderdrukt moet worden. Om

impulscontrole in de hersenen te meten wordt vaak gebruikgemaakt van een Go-NoGo-taak (Figuur 2).

Bij een Go-NoGo-taak wordt in een hoog tempo een stroom letters aangeboden waarop men dient te reageren met een knopdruk. Soms wordt achtereenvolgens twee keer dezelfde letter gepresenteerd. Bij deze tweede letter dient men de knopdruk te onderdrukken. Omdat dit laagfrequent voorkomt en de deelnemer in een cadans van reageren zit, wordt de capaciteit van de hersenen ongepast gedrag te onderdrukken aangesproken. Middels fMRI-onderzoek is consequent aangetoond dat op het moment van impulscontrole verschillende delen van de frontale cortex (vooral de dorsolaterale prefrontale cortex, DLPFC, en de inferieure frontale gyrus, IFG) onderactief zijn bij verslaafden [4]. Ook is aangetoond dat deze verlaagde activiteit in de prefrontale cortex daadwerkelijk een link heeft met verslavingsgedrag. Zo is gevonden dat rokers met lagere prefrontale activiteit tijdens een Go-NoGo-taak in de weken na een stoppoging meer roken zodra de trek in een sigaret toeneemt [5].

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat middels fMRI-onderzoek aangetoond is dat verslaving gepaard gaat met afwijkingen in de hersenen in zowel het beloningssysteem als in controlerende gebieden zoals

de dACC en de DLPFC. Deze afwijkingen zijn zowel geassocieerd met verschillende cognitieve processen, zoals aandachtsbias en impulscontrole, als met affectieve processen, zoals de gevoeligheid voor beloning. De komende jaren moet duidelijk worden hoe deze bevindingen van nut kunnen zijn voor behandelprogramma's.

M. Luijten MSc

luijten@fsw.eur.nl

Prof.dr. I.H.A. Franken

franken@fsw.eur.nl

Instituut voor Psychologie – Erasmus Universiteit
Rotterdam

Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam

Literatuur

1. Hommer DW, Bjork JM, Gilman JM. Imaging brain response to reward in addictive disorders. *Ann NY Acad Sci* 2011;1216:50-61.
2. Franken IH, Booij J, Brink W van den. The role of dopamine in human addiction: From reward to motivated attention. *Eur J Pharmacol* 2005;526:199-206.
3. Luijten M, Veltman DJ, Brink W van den, Hester R, Field M, Smits M, Franken IH. Neurobiological substrate of smoking-related attentional bias. *NeuroImage* 2011;54:2374-81.
4. Goldstein RZ, Volkow ND. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. *Nat Rev Neurosci* 2011;12:652-69.
5. Berkman ET, Fals EB, Lieberman MD. In the trenches of real-world self-control: neural correlates of breaking the link between craving and Go-NoGo craving. *Psychol Sci* 2011;22:498-506.



Figuur 2. Go-NoGo-taak.

MRI bij meditatie

Ook al heeft meditatie misschien een zweverig imago, uitvoering van meditatieoefeningen behelst het focuseren van aandacht of concentratie.

De regelmatige beoefenaars zouden dan ook onder meer toegenomen witte stof hippocampaal vertonen.

Omdat meditatie een mentale activiteit is, zijn er ook direct veranderingen in de bloedstromen meetbaar en is er dankzij neuroplasticiteit bij regelmatige beoefenaars ook architectuurverandering in het brein zichtbaar.

Enkele voorbeelden uit de lijst van onderzoeksresultaten uit Pubmed:

- Kozasa EH, Sato JR, Lacerda SS, Barreiros MA, Radvany J, Russell TA, et al. Meditation training increases brain efficiency in an attention task. *Neuroimage* 2012 Jan 2;59:745-9. Epub 2011 Jul 7.
- Manna A, Raffone A, Perrucci MG, Nardo D, Ferretti A, Tartaro A, et al. Neural correlates of focused attention and cognitive monitoring in meditation. *Brain Res Bull* 2010 Apr 29;82:46-56. Epub 2010 Mar 16.

Ingezonden door dr. R.M. Maes

radioloog Gemini Ziekenhuis Den Helder

Magneto-encefalografisch functioneel hersenonderzoek en chronische pijn



PETER THEUVENET



JAN VAN REE

P.J. Theuvenet is anesthesioloog-pijnspecialist en werd in 1981 lid van de medische staf in het Medisch Centrum Alkmaar. Van 1984 tot 1988 was hij voorzitter van de medische staf in het MCA. Naast zijn professionele loopbaan waren zijn aandacht en betrokkenheid steeds gericht op het verbeteren en bevorderen van de kwaliteit van de medisch-specialistische beroepsuitoefening. In 1997 werd hij benoemd tot Erelid van de Orde van Medisch Specialisten en kreeg hij vanwege zijn bestuurlijke verdiensten ter zake in 2007 een Koninklijke Onderscheiding. In april 2012 zal hij zijn proefschrift *Chronische pijn en opgewekte activiteit in de hersenen, een magneto-encefalografische studie bij patiënten met een Complex regionaal Pijn Syndroom I en II* verdedigen.

Prof.dr. Jan van Ree is emeritus hoogleraar psychofarmacologie aan het UMC Utrecht. Zijn afscheidsrede (2010) ging over de werking van de hersenen en over waar die fascinatie hem heeft gebracht. Van Ree was naast zijn werk in het UMC Utrecht initiatiefnemer van de Hersenstichting Nederland, lid van het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) en voorzitter van de Centrale Commissie Behandeling Heroïne Verslaafden. De afscheidsrede van Van Ree heet *De Spiegel*, omdat hij in een denkbeeldige achteruitkijkspiegel terugkijkt op de bijna vijftig jaar die hij in academisch Utrecht doorbracht en omdat de spiegelcellen in de hersenen een rode draad in zijn verhaal zijn.

Magneto-encefalografie (MEG) is een relatief nieuwe niet-invasieve meetmethode die functioneel menselijk hersenonderzoek mogelijk maakt door het combineren van MEG-meetgegevens met MRI. Met MEG wordt de van nature aanwezige corticale hersenactiviteit gemeten of de activiteit in reactie op een toegediende prikkel (bijv. elektrische stimulatie, pijnlijke laserstimulatie).

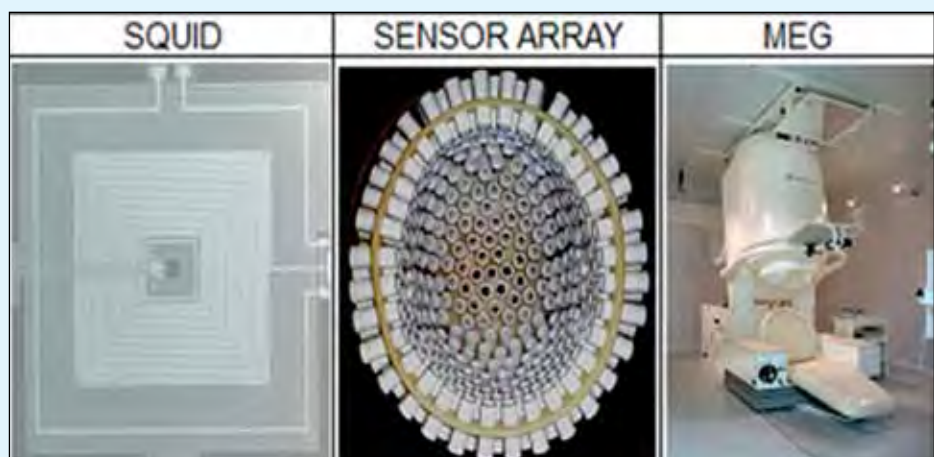
In de cortex van zoogdieren zorgt gesynchroniseerde activering van neuronen voor meetbare elektrische stromen en magnetische velden [1-3]. Om de zeer kleine veranderingen in het magnetische veld in de hersenen met een MEG te kunnen meten waren twee belangrijke ontwikkelingen nodig. Ten eerste werd zeer grote gevoeligheid verkregen na het beschikbaar komen van Superconducting Quantum Interference Devices (SQUIDs), die in een sterk geïsoleerd vat omgeven zijn met vloeibaar helium, waardoor supergeleiding kan worden bereikt. Een SQUID is een zeer gevoelige sensor die de sterkte en richting van extreem kleine magnetische velden kan meten [4]. Ten tweede kon, door vervolgens de MEG te plaatsen in een zgn. 'shielded room', sterke reductie van omgevingsruis worden bereikt (verbeterde signaal-ruisverhouding), waardoor de kwaliteit van de meting verbeterde.

Het aantal sensoren in de MEG was aanvankelijk beperkt (<20), maar is inmiddels uitgebreid tot

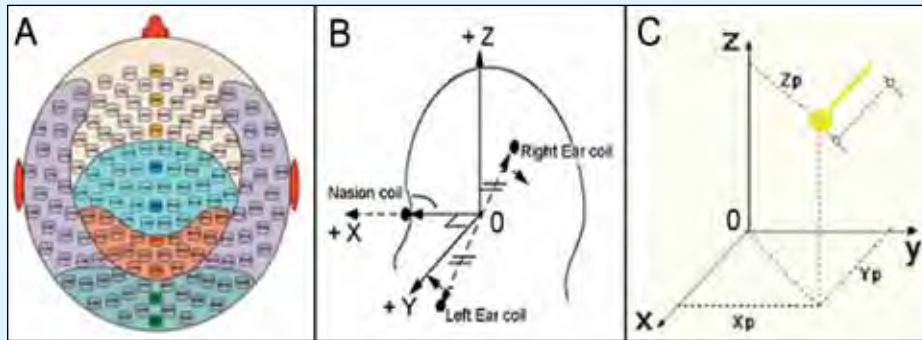
meer dan 300 in zgn. 'whole head'-apparatuur. Daarbij wordt het hoofd in zijn geheel in de helm geplaatst onderaan het heliumvat (zie MEG rechts boven met 151 kanalen). Het hoofd wordt gestabiliseerd met schuimplastic, zodat het tijdens de meting niet kan bewegen. MEG-metingen worden zitten of liggend uitgevoerd en duren afhankelijk van het onderzoek ongeveer 30-45 min. Gedurende de meting wordt door middel van een videocamera en intercom contact onderhouden met de patiënt. MEG heeft sedert de introductie in 1964 haar waarde bewezen doordat een snelle temporele (<1 ms) en goede ruimtelijke resolutie (1-2 mm) kan worden bereikt [5,6]. MEG is vanwege deze temporele en ruimtelijke resolutie anders dan elektro-encefalografie (EEG) of fMRI buitengewoon geschikt om corticale fissurale activiteit te meten omdat vooral tangentieel naar de cortex gerichte bronnen kunnen worden geregistreerd. MEG heeft geen referentie-elektrode nodig en wordt niet beïnvloed door tussenliggende weefsels als huid, bot en meningeae [7].

Een MEG vereist relatief weinig voorbereidings-tijd. Om elektronisch de positie van het hoofd t.o.v. de helm te bepalen worden drie spoeltjes vastgeplakt op nasion en pre-auriculair bij het rechter en linker oor. Deze drie posities worden gemarkeerd met viltstift, waarna d.m.v. vitamine E-pillen (zichtbaar op een MRI) ▶

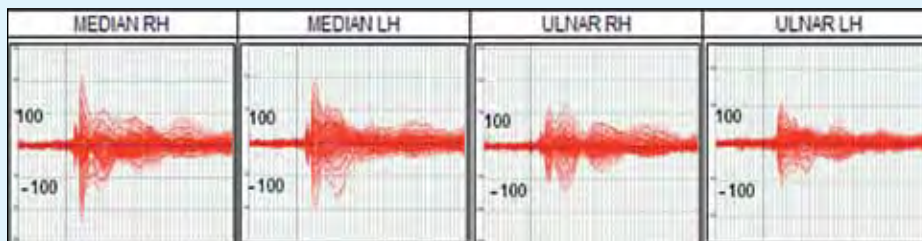
CWP	compressed waveform profile
EEG	elektro-encefalografie
IASP	International Association for the Study of Pain
MEG	magneto-encefalografie
MRS	magnetic resonance spectrography
PET	positronemissietomografie
SPECT	single-photon emission computed tomography
SQUID	superconducting quantum interference device



Een SQUID (1x1 mm), positionering sensoren, 151-kanaals 'whole head' MEG. Met toestemming van MEG CTF International Services Ltd.



Figuur 1. 1A laat de sensorverdeling zien over beide hemisferen binnen de verschillende hersenkwabben. 1B laat het assenstelsel zien (x, y en z), gemeenschappelijk voor MEG en MRI. De assen snijden elkaar in het nulpunt (0), en de drie assen staan loodrecht op elkaar. 1C laat de ruimtelijke positie zien van een dipool in relatie tot het assenstelsel.



Figuur 2. De CWP's na medianus- en ulnarisstimulatie gemeten over de linker (LH) en rechter hemisfeer (RH) van een gezonde proefpersoon. Horizontaal de tijd van 400 ms poststimulus en verticaal de amplitude in femto-Tesla. Boven de nullijn positief, onder de nullijn negatief.

– vastgeplakt op dezelfde gemarkeerde posities – een MRI wordt gemaakt. Op die manier hebben MEG en MRI een identiek assenstelsel (Figuur 1) en kunnen MEG-data ‘geprojecteerd’ worden op een bijbehorende MRI.

Elektrische stimulatie van een perifere zenuw wekt een corticale reactie op. De wijze van stimuleren is gestandaardiseerd [8], en de kenmerken van de opgewekte corticale activiteit werden aanvankelijk het meest na nervus medianus-stimulatie beschreven. Daarna volgde studie van nervus ulnaris- en nervus tibialis posterior-stimulatie bij gezonde proefpersonen [9]. De kenmerken van de opgewekte corticale activiteit bij gezonde proefpersonen dienden als referentiekader voor patiëntonderzoek bij

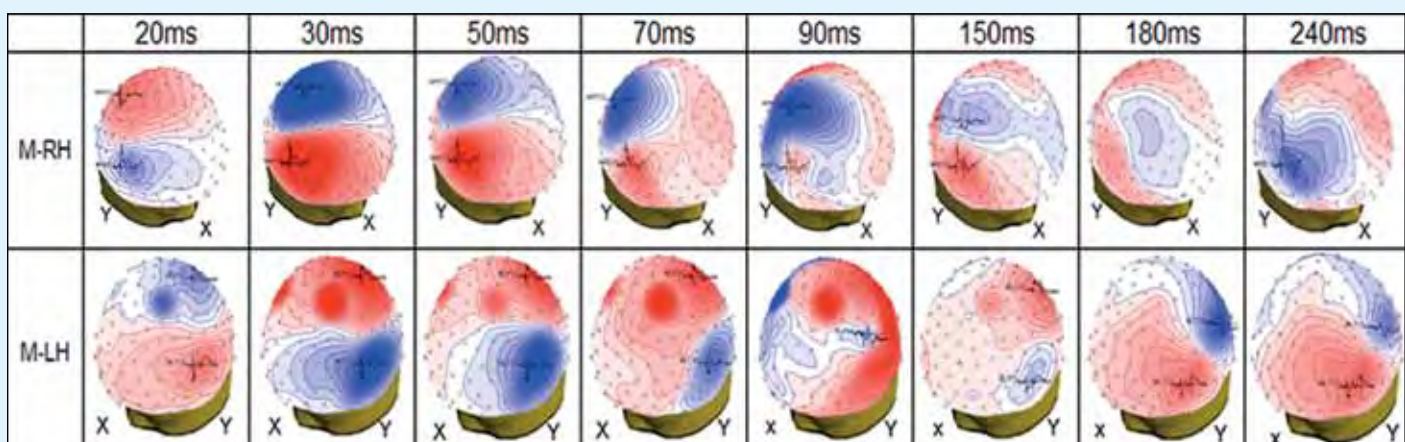
bijv. post-CVA-veranderingen [10] en perifeer zenuwletsel [11]. MEG meet, na bijv. elektrische stimulatie van de nervus medianus, de verandering van het opgewekte magnetische veld in de cortex. De signalen van alle sensoren worden na 500 stimulaties gemiddeld, waarna offline verdere softwarematige bewerking volgt. In onze studies werd na iedere 100 stimulaties elektronisch de positie van het hoofd t.o.v. de helm weer bepaald voor de ruimtelijke nauwkeurigheid. Voordat bewerking volgt worden na visuele controle alle afwijkende metingen (storingen, doordat bijv. de patiënt te veel beweegt) verwijderd; in de praktijk werden <50 responses weggelaten per meting.

Bewerking van MEG-data kan op verschillende wijze plaatsvinden, en men kan er verschillende

parameters uit afleiden. Worden de responses van alle sensoren in de poststimulus-tijdperiode softwarematig over elkaar ‘heen gelegd’, dan ontstaat een vlinderachtige figuur, de Compressed Waveform Profile (CWP). Deze configuratie laat een aantal pieken zien, met boven en onder de nullijn op de y-as de amplitude; op de x-as staat de tijd in ms (Figuur 2). Op basis van een CWP kan het aantal pieken en de daarbij behorende latentie worden bepaald. CWP's variëren intraindividueel meer dan interindividueel.

De verschillende pieken zijn duidelijk te zien. De amplitudes na nervus medianus-stimulatie zijn in beide hemisferen groter dan na ulnarisstimulatie. De amplitudes van de pieken liggen in de orde van 50-400 femto-Tesla ($=10^{-15}$ T). Het magnetische veld bij iedere piek is bipolar, d.w.z. er is een efflux en een influx (resp. rode en blauwe deel velden). Worden deze velden geprojecteerd op een hoofdmodel, dan ontstaan in de tijd verschillende topografische ‘brain maps’ (Figuur 3). Met de kurkentrekkerregel kan de richting van het veld eenvoudig worden bepaald.

De laatste fase in een bewerking is het bepalen van de positie van een bron t.o.v. een MRI. MEG is vooral gevoelig voor tangentieel naar het oppervlak van de cortex gerichte bronnen. Een bron is een cluster van neuronen die simultaan geactiveerd wordt na elektrische stimulatie. Een dipool (Figuur 1C) wordt gekenmerkt door zes parameters: drie ruimtelijke waarden in mm t.o.v. het x, y en z-assenstelsel, declinatie en azimuth als ruimtelijke oriëntatieparameters in graden, en ten slotte de sterkte in nanoampèremeter. De dipolen bij de verschillende latenties kunnen elektronisch op basis van het gemeenschappelijke assenstelsel over een individuele MRI heen worden geprojecteerd (Figuur 4).



Figuur 3. Brain maps na nervus medianus-stimulatie bij verschillende topografische latenties. M-RH zijn de maps na rechter medianusstimulatie, M-LH na linker medianusstimulatie. De x-as en y-as zijn afgebeeld. Tussen 20 en 30 ms draait de polariteit van het veld; een tweede polariteitswissel is bij deze persoon na 180 ms zichtbaar.

Op basis van de zes dipoolparameters kunnen vergelijkingen worden gemaakt tussen gezonde proefpersonen (als controlegroep) en patiënten. Bronlokalisatie wordt ook op deze wijze gebruikt bij bijv. epilepsiepatiënten, bij wie een neurochirurgische interventie plaats gaat vinden. Afhankelijk van de onderzoeksvraagstelling kunnen verschillende parameters worden gebruikt voor vergelijkende studies en kan een keus worden gemaakt uit meerdere onderzoeksmethoden. *Figuur 5* laat de ruimtelijke en temporele eigenschappen zien van een aantal relevante onderzoeksmethoden. Voor repetitief onderzoek dient rekening te worden gehouden met het bij sommige onderzoeksmethoden toedienen van isotopen (PET, SPECT).

CHRONISCHE PIJN

De International Association for the Study of Pain (IASP) publiceerde in 1994 een taxonomierapport genaamd 'Classification of Chronic Pain', waarin meer dan 900 ziektebeelden met pijn werden gedefinieerd. In toenemende mate wordt basaal en functioneel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de gebieden die in de hersenen betrokken zijn bij chronische pijn en bij geïnduceerde pijn. Deze ontwikkeling wordt steeds beter mogelijk gemaakt door de nieuwe generatie beeldvormende technieken of door combinaties daarvan, afhankelijk van de onderzoeksvraag. Perifeer zenuwletsel bijv. kan chronische neuropathische pijn veroorzaken; daarbij spelen verschillende mechanismen een rol als ectopische prikkelvorming. Bij chronische pijn worden afwijkende afferente prikkels, continu of intermitterend, via een aantal baansystemen in het somatosensorische zenuwstelsel naar centraal geleid en daar verwerkt. Kennis over de corticale gebieden in de hersenen betrokken bij de verschillende vormen van chronische pijn kan mogelijk onderscheid maken tussen de vele pijnsyndromen. Functionele aspecten kunnen zo ook worden vastgesteld en laten bij perifeer zenuwletsel en chronische pijn corticale plasticiteit zien [12].

P.J. Theuvenet

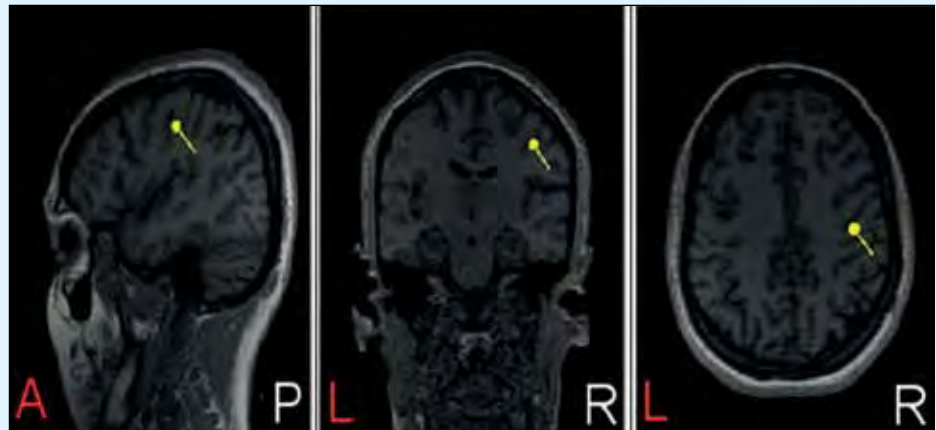
anesthesioloog-pijndeskundige, MCA Alkmaar

Prof.dr. J.M. van Ree

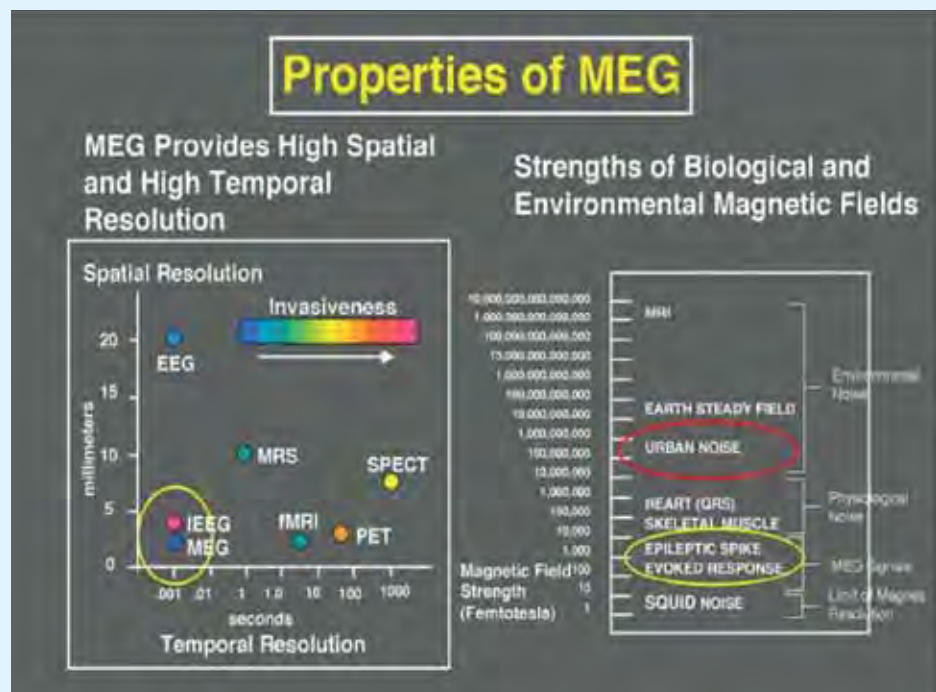
psychofarmacoloog

Literatuur

1. Lopes da Silva FH, van Rotterdam A. Biophysical aspects of EEG and magnetoencephalography generation. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH (eds.) *Electroencephalography*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993:78-91.
2. Huttunen J. Evoked magnetic fields in the study of somatosensory cortical areas. In: Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH (eds). *Functional brain imaging*. Toronto: Hans Huber, 1988:61-9.



Figuur 4. Dipool in drie richtingen bij 70 ms, waarbij de oriëntatie van de dipool naar inferieur en posterieur is gericht.



Figuur 5. In het linker gedeelte zijn de ruimtelijke en temporele eigenschappen te zien van MEG in relatie tot een aantal andere onderzoeksmethoden. Rechts staat een overzicht waarin sterktes van magnetische velden worden weergegeven. Een femtoTesla is 10^{-15} T. IEEG = invasive EEG. Toestemming MEG CTF International Services Ltd.

3. Babiloni C, Pizzella V, Gratta CD, Ferretti A, Romani GL. Fundamentals of electroencephalography, magnetoencephalography, and functional magnetic resonance imaging. *Int Rev Neurobiol* 2009;86:67-80.
4. Vrba J, Robinson SE. Signal processing in magnetoencephalography. *Methods* 2001;25:249-71.
5. Hari R, Forss N. Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1145-54.
6. Papadelis C, Eickhoff SB, Zilles K, Ioannides AA. BA3b and BA1 activate in a serial fashion after median nerve stimulation: direct evidence from combining source analysis of evoked fields and cytoarchitectonic probabilistic maps. *NeuroImage* 2011;54:60-73.
7. Kakigi R, Inui K, Tran DT, Qiu Y, Wang X, Watanabe S, Hoshiyama M. Human brain processing and central mechanisms of pain as observed by electro- and magneto-encephalography. *J Chin Med Assoc* 2004;67:377-86.
8. Nuwer MR, Aminoff M, Desmedt J, Eisen AA, Goodin D, Matsuoka S, et al. IFCN recommended standards for short latency somatosensory evoked potentials. Report of an IFCN committee. *International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;91:6-11.
9. Vanni S, Rockstroh B, Hari R. Cortical sources of human short-latency somatosensory evoked fields to median and ulnar nerve stimuli. *Brain Res* 1996; 737: 25-33.
10. Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, Lupoi D, Cassetta E, Pasqualetti P. Interhemispheric Differences of Sensory Hand Areas after Monospheric Stroke: MEG/MRI Integrative Study. *NeuroImage* 2001; 474-485.
11. Theuvenet PJ, Dunajski Z, Peters MJ, van Ree JM., Responses to median and tibial nerve stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Brain Topogr* 1999; 11: 305-313.
12. Theuvenet PJ, de Munck JC, Peters MJ, van Ree JM, Lopes da Silva FL, Chen ACN. Anesthetic block of pain-related cortical activity in patients with peripheral nerve injury measured by magnetoencephalography. *Anesthesiology* 2011;115:375-86.

Structurele en functionele neuroimaging bij myoclonusdystonie



RICHARD BEUKERS

Over het ontstaansmechanisme van de erfelijke bewegingsstoornis myoclonusdystonie (M-D) is nog maar weinig bekend. De aandoening kenmerkt zich door spierschokken en verwrongen houdingen als belangrijkste neurologische verschijnselen en is geclassificeerd onder de erfelijke dystonieën (DYT-11) [1,2]. Ook psychiatrische verschijnselen als depressie, angst en obsessief compulsieve stoornis komen veelvuldig voor. Bij ongeveer de helft van de patiënten wordt een mutatie in het gen gevonden dat codeert voor het epsilon sarcoglycaan (SGCE) eiwit, waarvan de functie vooralsnog onbekend is [2]. Opvallend is dat alleen patiënten die het gendefect van hun vader erven, het volledige ziektebeeld ontwikkelen; dit fenomeen wordt 'maternal imprinting' genoemd [1].

Over de pathofysiologie van dystonie bestaan verschillende theorieën. Een van deze theorieën suggereert overmatige motorcortex-excitatie door hyperactiviteit van de directe putamino-pallidale banen [3]. Een andere theorie suggereert abnormale sensomotorische integratie [4], terwijl een derde theorie bestaat uit een relatief nieuw idee; dat de onwillekeurige bewegingen leiden tot (micro)anatomische veranderingen door neuronale plasticiteit [5]. Ten slotte komt de laatste jaren steeds meer bewijs beschikbaar dat naast de basale kernen ook het cerebellum een rol speelt bij het ontstaan van dystonie [6]. Geen van deze theorieën is nog definitief. M-D is een mooi monogenetisch model om deze theorieën nader te onderzoeken.

Functionele MRI werd gebruikt om abnormale activering van sensomotorische gebieden bij genetisch bevestigde, paternaal overgeërfde klinisch aangedane patiënten te onderzoeken, vergeleken met een controlegroep [7]. Deze techniek werd gebruikt in een klassiek 'boxcar' design met een eenvoudige vingertap motortaak. Vergeleken met de controlegroep werd significante overactiviteit gezien in de contralaterale pariëtale cortex (secundaire somatosensorische cortex), de ipsilaterale premotor cortex, de primaire somatosensorische cortex en het ipsilaterale cerebellum (Figuur 1). De corticale activiteitspatronen van SGCE-mutatiedragers gedurende

deze motortaak zijn consistent met een desorganisatie van het sensomotorische systeem in de cerebello-thalamo-corticale banen bij paternaal overgeërfde M-D patiënten.

Vervolgens hebben we ons fMRI-studieprotocol toegepast om een groep van acht maternaal overgeërfde SGCE-mutatiedragers (van wie vier licht klinisch aangedaan) te vergelijken met acht paternaal overgeërfde mutatie dragers en acht gezonde controles [8]. De belangrijkste bevinding is dat maternaal overgeërfde mutatie dragers vergelijkbare afwijkingen vertonen in de bovengenoemde sensomotorische gebieden, zij het in mindere mate (Figuur 1). Aanwijzingen voor hyperactiviteit van het putaminopallidale systeem werden gevonden door de dopamine D2-receptor af te beelden met [123-I]iodobenzamide single photon emissietomografie (IBZM SPECT). In deze studie werd een duidelijk lagere striatale D2-receptorbinding gevonden bij patiënten, consistent met een hoger endogeen striataal dopamine [9].

Naast bovenvermelde functionele imagingstudies kan ook naar structurele veranderingen worden gekeken met voxel based morphometry (VBM). Deze techniek werd gebruikt om anatomische veranderingen in grijze stof te detecteren om hiermee de theorie van neuronale plasticiteit te onderzoeken. Een VBM-studie toonde een duidelijke correlatie tussen de ernst van de dystonie en de grootte van de putamina beiderzijds (Figuur 2)[10]. Of deze structurele verandering oorzaak of gevolg is van de klinische verschijnselen is vooralsnog onduidelijk.

Ons onderzoek geeft aanwijzingen voor zowel veranderde vorm als functie van vooral putamina en cerebellum, twee hersenstructuren betrokken bij beweging. Ook patiënten die het defecte gen van hun moeder erven en geen verschijnselen hebben, tonen functionele veranderingen in hun hersenen, zij het in mindere mate.

Mogelijk leidt de genmutatie tot een veranderde ontwikkeling van de hersenen en daarmee hyperactiviteit van hersenstructuren betrokken bij beweging. De overtollige bewegingen die hierdoor

IBZM	iodobenzamide
M-D	myoclonusdystonie
SGCE	epsilon sarcoglycaan
SPECT	single photon emission CT
VBM	voxel based morphometry

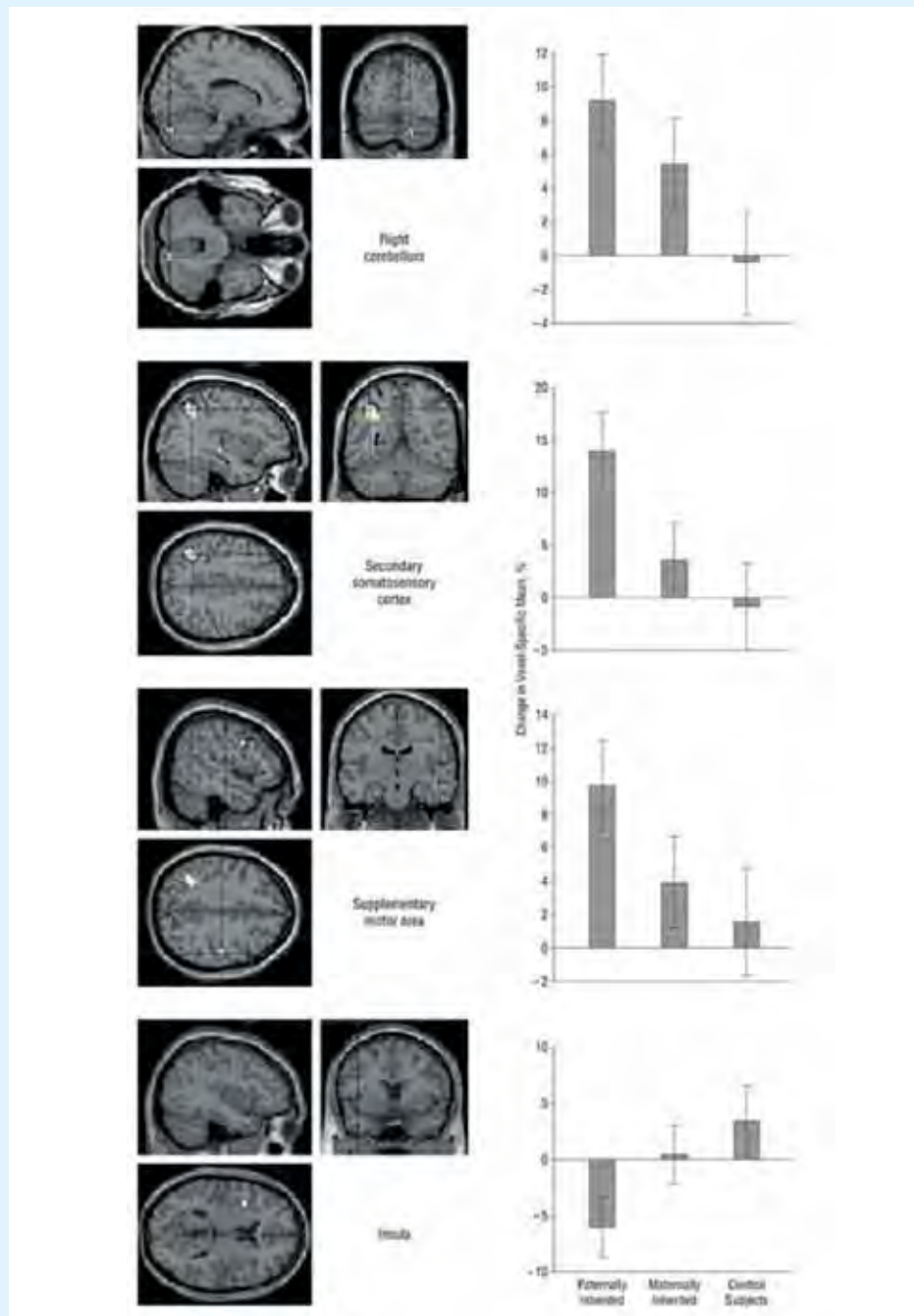
ontstaan zouden op hun beurt ook weer kunnen leiden tot veranderingen in de structuur van de hersenen. Het feit dat ook functionele veranderingen gevonden zijn in de hersenen van mensen die het gendefect van hun moeder erfdien suggereert dat het maternale imprinting overervingsmechanisme minder zwart-wit is dan tot nu toe werd aangenomen.

Dr. Richard J. Beukers

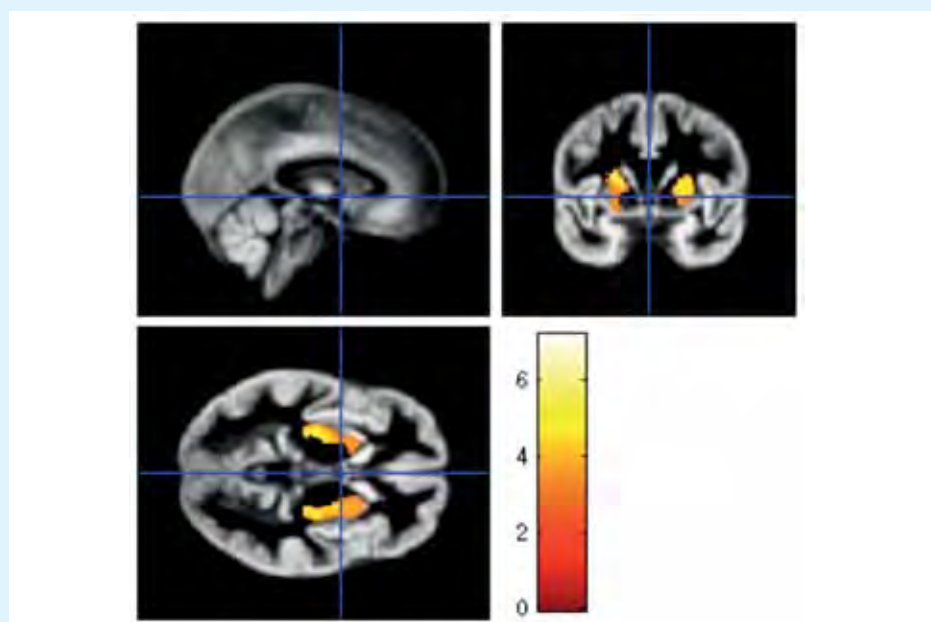
neuroloog Medisch Centrum Alkmaar

Literatuur

- Grabowski M, Zimprich A, Lorenz-Depiereux B, Kalscheuer V, Asmus F, Gasser T, et al. The epsilon-sarcoglycan gene (SGCE), mutated in myoclonus-dystonia syndrome, is maternally imprinted. *Eur J Hum Genet* 2003;11:138-44.
- Zimprich AF, Grabowski MF, Asmus FF, Naumann MF, Berg DF, Bertram MF, et al. Mutations in the gene encoding epsilon-sarcoglycan cause myoclonus-dystonia syndrome. *Nature Genetics* 2001;29:66-9.
- Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998;121:1195-212.
- Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord* 2002;17(S3):S49-S62.
- Vidailhet M, Grabli D, Roze E. Pathophysiology of dystonia [review]. *Curr Opin Neurol* 2009;22:406-13.
- Ritz K, van Schaik BD, Jakobs ME, van Kampen AH, Aronica E, Tijssen MA, et al. SGCE isoform characterization and expression in human brain: implications for myoclonus-dystonia pathogenesis [quest]. *Eur J Hum Genet* 2011;19:438-44.
- Beukers RJ, Foncke EMJ, van der Meer JN, Nederveen AJ, de Ruiter MB, Bour LJ, et al. Disorganized sensorimotor integration in mutation-positive myoclonus-dystonia: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 2010;67:469-74.
- Beukers RJ, Foncke EMJ, van der Meer JN, Veltman DJ, Tijssen MAJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of incomplete maternal imprinting in myoclonus-dystonia. *Arch Neurol* 2011;68:802-5.
- Beukers RJ, Booij J, Weisscher N, Zijlstra F, van Amelsvoort T, Tijssen M. Reduced striatal D2 receptor binding in myoclonus-dystonia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:269-74.
- Beukers RJ, van der Meer JN, van der Salm SM, Veltman DJ, Tijssen MA. Severity of dystonia is correlated with putaminal gray matter changes in myoclonus-dystonia. *Eur J Neurol* 2011;18:906-12.



Figuur 1. fMRI-studie: contrastbeoordelingen voor aangedane hersendelen.



Figuur 2. VBM-studie: correlatie van de ernst van dystonie met grijsstofdichtheid in bilaterale putamina, geprojecteerd op gemiddelde grijsstoftemplate van alle studiedeelnemers.

Preoperatieve fMRI/DTI met 1,5T



AART ISSA



WEE FU TAN



PAUL ALGRA



HANS EIJKENBOOM

Aart Issa is radioloog in opleiding bij het Medisch Centrum Alkmaar (MCA) en het VUmc Amsterdam. **Wee Fu Tan** is neurochirurg in het MCA. **Paul Algra** is radioloog in het MCA. **Hans Eijkenboom** is MR-gespecialiseerd laborant in het MCA.

Functionele MRI (fMRI) en diffusion tensor imaging (DTI) kunnen relevante hersengebieden identificeren door het combineren van anatomische substraten met fysiologische informatie. fMRI kan een significant effect hebben op de chirurgische planning van patiënten met een potentieel resectabele hersentumor. Met fMRI blijkt vaak dat een agressievere benadering mogelijk is of dat een tumor irresectabel is [1,2]. Het blijkt dat zelfs ervaren neurochirurgen op conventionele MRI-afbeeldingen (zonder fMRI) de gyrus precentralis in 20% niet weten te identificeren (mededeling prof. S. Wolfsberger, neurochirurg Wenen). In het algemeen [3,4] zal een hogere veldsterkte (3,0T) de voorkeur hebben boven lagere veldsterkten (1,5T). In het Medisch Centrum Alkmaar worden fMRI en DTI in

combinatie gebruikt met een 1,5T MRI-scanner (Siemens Avanto). In dit artikel beschrijven we de resultaten van 36 patiënten bij wie een operatie voor hersentumor werd verricht.

PATIËNTEN

De 36 patiënten waren niet eerder intracraniaal geopereerd. De gemiddelde leeftijd bedroeg 55 jaar (spreiding 27-75 jaar; man:vrouw 25:11). De hersentumoren betroffen tien gliomen, zeven glioblastomata multiforme, zes oligodendrogliomen, vijf metastasen, vier meningiomen, twee astrocytomen, een lymfoom en een oligoastrocytoom.

fMRI- EN DTI-ONDERZOEK

In Alkmaar wordt BOLD gebruikt (voor uitleg techniek zie verwezen naar artikel Smits in dit nummer). Vooraf wordt ingeschat of de patiënten door de leeftijd en/of de medische conditie in staat zijn deel te nemen aan uitgebreid fMRI-onderzoek. Hierbij wordt gekeken of patiënten cognitief in staat zijn de opdrachten uit te voeren en goed stil kunnen liggen, aangezien een onderzoek 30 tot maximaal 60 minuten kan duren.

Het experiment bestaat uit elf fases, waarvan zes rustperiodes en vijf stimulaties. Elke fase duurt 25 sec.

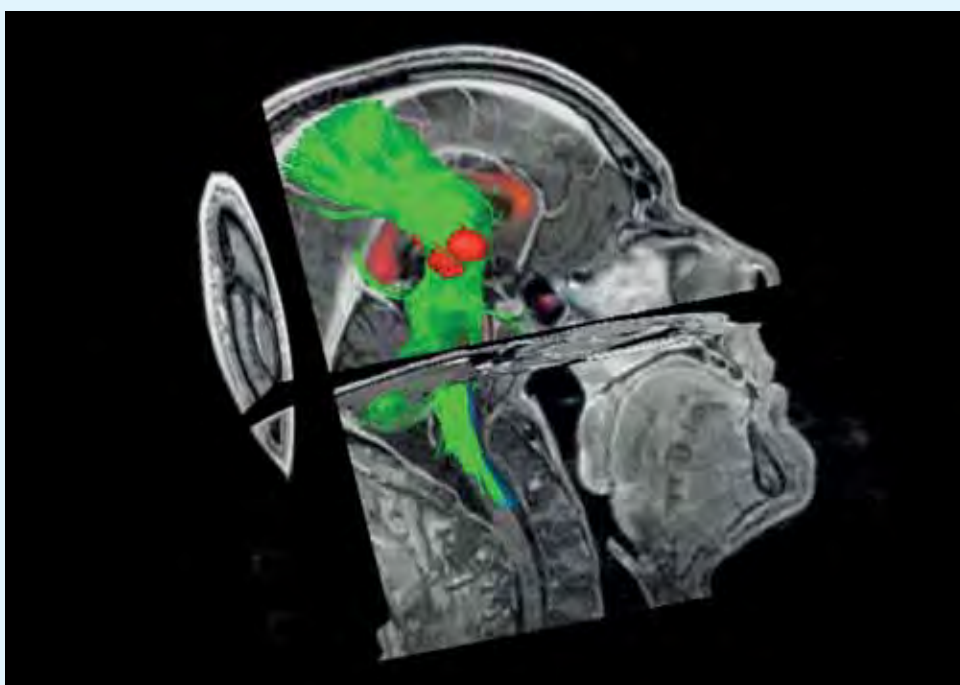
Tijdens het onderzoek worden door de patiënt verschil-

lende opdrachten uitgevoerd om specifieke corticale gebieden van de hersenen te identificeren. In het MCA worden onder andere motorische, auditieve en visuele functies onderzocht. In specifieke gevallen wordt het protocol uitgebreid met bijv. lezen of tegenstellingen benoemen.

Patiënt moet wijsvinger en duim zo snel mogelijk tegen elkaar tikken (finger tapping) gedurende de activeringsperiode (op dat moment is er voor de patiënt een handje in beeld). Mocht de patiënt dit motorisch niet aan kunnen, dan is het alternatief achterelkaar een vuist maken. Voor voetbewegingen wordt de patiënt verzocht de voet te strekken en te buigen.

Het spraakcentrum van Broca wordt geëvalueerd door tijdens activering de patiënt letters te laten zien waarmee hij zoveel mogelijk woorden van moet maken (en uitspreken). De visuele cortex en Wernicke worden gevonden door figuren te laten zien waarvan de patiënt wordt gevraagd deze alleen in gedachten te benoemen. Voor vaststellen van alleen Wernicke is voorlezen ook voldoende.

De beschreven experimenten worden aangestuurd door de MRI-laborant. Zo nodig vindt overleg plaats met de neurochirurg of de radioloog voor de samenstelling van de experimenten.



Figuur 1. In het rood een gelobde tumor (PA: anaplastisch glioom) in zeer nauwe relatie tot de corticospinale banen (groen).

BOLD blood-oxygenation-level-dependent
DTI diffusion tensor imaging

RESULTATEN

De meeste onderzoeken waren van voldoende kwaliteit om te kunnen beoordelen. Een enkele (n=1) was niet beoordeelbaar wegens bewegingsartefacten. Bij circa 40% van de patiënten heeft fMRI/DTI in meer of mindere mate invloed gehad op het behandelbeleid. Hierbij kan gedacht worden aan een andere chirurgische benadering, en in enkele gevallen het wel opereren van patiënten die in eerste instantie niet in aanmerking kwamen voor een operatie. Vezelbanen die goed getraceerd kunnen worden zijn de pyramidebaan, de radiatio optica en de fasciculus longitudinalis lateralis, alsmede de vezels verlopend in het corpus callosum. Het is goed te zien of een verbinding geïnvideerd is door tumor (Figuur 1), of dat de tumor de banen verplaatst. Dit in combinatie met

anamnese kan tot de conclusie leiden dat het betreffende gebied niet zal herstellen na een operatie.

CONCLUSIE

Het is gebleken dat op 1,5T veldsterkte adequate fMRI-onderzoeken mogelijk zijn. Door gecombineerd gebruik te maken van fMRI en DTI kunnen kritieke corticale gebieden en zenuwbanen preciezer worden weergegeven dan met fMRI alleen. Goede patiëntselectie en ervaren MRI-laboranten zijn hierbij een voorwaarde, evenals de gezamenlijke beoordeling door radioloog en neurochirurg.

**Aart Issa, Wee FuTan, dr. Paul R. Algra,
Hans Eijkenboom**

Literatuur

1. Petrella JR, Shah LM, Harris KM, Friedman AH, George TM, Sampson JH, et al. Preoperative functional MR imaging localization of language and motor areas: effect on therapeutic decision making in patients with potentially resectable brain tumors. *Radiology* 2006;3:793-802.
2. Wilkinson ID, Romanowski CAJ, Jellinek DA, Morris J, Griffiths PD. Motor functional MRI for pre-operative and intraoperative neurosurgical guidance. *Br J Radiol* 2003;76:98-103.
3. Krasnow B, Tamm L, Greicius MD, Yang TT, Glover GH, Reiss AL, Menon V. Comparison of fMRI activation at 3 and 1.5 T during perceptual, cognitive and affective processing. *NeuroImage* 2003;18:813-26.
4. Voss HU, Zevin JD, McCandliss BD. Functional MR imaging at 3.0 T versus 1.5 T: a practical review. *Neuroimaging Clin N Am* 2006;16:285-97.

Farmacologische fMRI – niet alleen informatie over het medicijn



OLIVER WIEBENGA



JEROEN GEURTS

Oliver Wiebenga is arts-onderzoeker bij de afdelingen Radiologie en Anatomie & Neurowetenschappen van het VUmc in de onderzoeksgroep van **Jeroen Geurts**. Hij doet promotieonderzoek naar cognitiestoornissen – en behandeling hiervan – bij patiënten met multiple sclerose. Bij het onderzoek maakt hij o.a. gebruik van ffMRI.

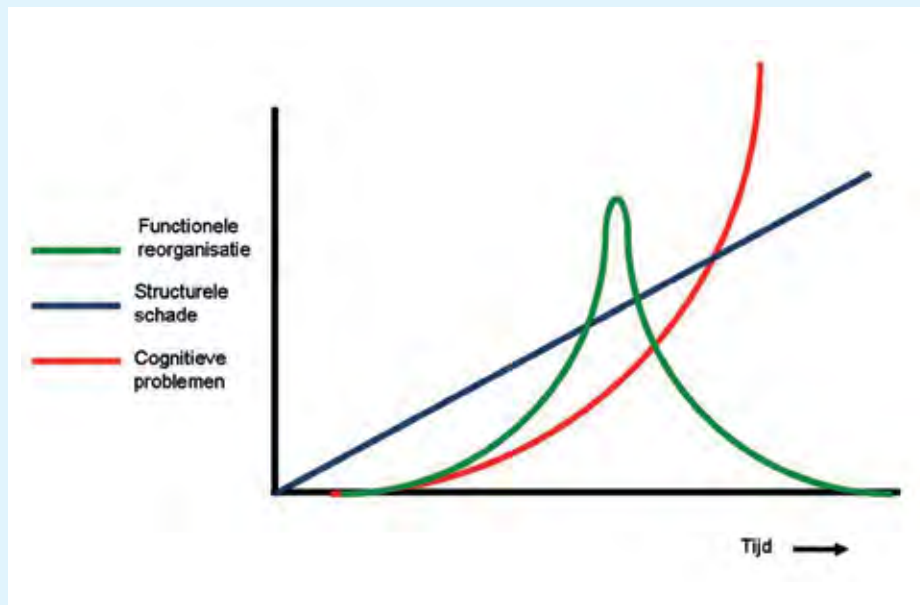
De mogelijkheden om onderzoek te doen met functionele MRI (fMRI), waarbij breinactiviteit gemeten wordt, zijn enorm. Een van de toepassingen waar momenteel veel onderzoek naar wordt gedaan is de farmacologische fMRI. Hierbij wordt gekeken naar het effect van een medicijn op breinactiviteit. Dit levert niet alleen informatie op over het geneesmiddel, maar ook waardevolle informatie over de werking van het brein zelf.

Met fMRI kan activiteit van het brein gemeten worden. Er kan gemeten worden welke hersenstructuren met elkaar in verbinding staan en hoe sterk die verbindingen zijn. Met een algemene term wordt dit 'functionele connectiviteit' genoemd. Het blijkt dat de functionele connectiviteit bij verschillende neurologische en psychiatrische ziektebeelden – denk aan dementie, depressie, de ziekte van Parkinson, multiple sclerose – afwijkt van die bij 'gezonde' mensen. Patiënten met multiple sclerose hebben bijv. een sterk verminderde functionele connectiviteit van hun hippocampus met de rest van het brein [1]. En bij patiënten met de ziekte van Alzheimer is de connectiviteit van het zogenaamde default-mode netwerk (DMN) – een netwerk dat actief wordt bij rust en waarschijnlijk een functie

heeft bij bewustzijnsprocessen – verstoord [2]. De aantasting van het DMN bij de ziekte van Alzheimer is gecorreleerd aan ziekte-ernst; hoe erger de aantasting van het netwerk, hoe erger de dementie [3].

Verschillende studies hebben al aangetoond dat hersenactiviteit beïnvloed kan worden door medicatie [4,5]. De farmaceutische industrie heeft de waarde van farmacologische fMRI inmiddels onderkend en krijgt steeds meer interesse in deze methode voor het ontwikkelen en evalueren van nieuwe en bestaande farmaca, vooral voor medicatie die gericht is op ziekten van het centraal zenuwstelsel. Met farmacologische fMRI kan namelijk al in een vroeg stadium (Fase I/II), zonder stralenbelasting, bekeken worden of een medicijn aangrijpt op het hersensubstraat waarop het gericht zou moeten zijn. Als uit farmacologisch fMRI-onderzoek blijkt dat het onderzochte farmacon niet of niet genoeg effect heeft op het hersensubstraat waarvoor het farmacon bedoeld is, is het waarschijnlijk niet zinvol door te gaan met het onderzoek van dit medicijn. Op deze manier kan farmacologische fMRI de selectie voor geneesmiddelen die dure Fase III registratietrials ingaan

CVA	cardiovasculair accident
DMN	default-mode netwerk
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor



Figuur 1. Hypothese dat structurele schade in het brein wordt gecompenseerd door functionele reorganisatie. Bij uitputting van deze capaciteit nemen de geheugenproblemen toe. (Aangepast van een editorial: The limits of functional reorganization in multiple sclerosis. Schoonheim MM, Geurts JJ, Barkhof F. *Neurology* 2010;74:1246-7).

vergemakkelijken en zo kosten besparen. fMRI zou ook behulpzaam kunnen zijn bij het voorspellen van de behandelingsrespons, waarbij de verschillende patronen van functionele connectiviteit, zonder of in respons op therapie, leidend kunnen zijn bij de therapiekeuze.

Zo kijkt onze onderzoeksgroep bijv. bij patiënten met multiple sclerose naar het effect van een anti-inflammatoir middel op het brein en functionele connectiviteit en onderzoekt bij welke patiënten deze therapie goed aanslaat en bij welke patiënten niet. Deze methode kan als zodanig dus een bijdrage leveren aan de opkomende trend van ‘personalised medicine’.

De meeste gepubliceerde farmacologische fMRI-studies gaan echter in feite niet over de zoektocht naar nieuwe medicijnen. Ondanks het grote potentieel staat deze methode namelijk nog in de kinderschoenen. De meeste farmacologische fMRI-studies worden momenteel gedaan met bestaande en vaak al geregistreerde medicijnen. De uitkomsten van deze studies geven dan informatie over hoe die medicijnen precies werken en waar deze aangrijpen in het brein. Ze geven tegelijkertijd ook cruciale informatie over de werking van het brein zelf. In die zin kan het geneesmiddel als een experimentele manipulator worden gezien, die een respons uitlokt van het brein. Die respons kan de onderzoeker vervolgens veel vertellen over de (pathologische) toestand van het brein. Zo zijn er aanwijzingen dat de intrinsieke eigenschappen van neuroplasticiteit gestimuleerd kunnen worden met farmacotherapie. Patiënten met een CVA

die in de revalidatieperiode een SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor – antidepressivum dat de heropname van serotonine in het neuron remt) gebruikten, lieten bijv. een beter motorisch herstel zien, wat volgens de onderzoekers mogelijk veroorzaakt werd door het feit dat hun inherente neuroplasticiteit werd aangewakkerd door het middel [6].

Een bijzonder interessant veld voor farmacologische fMRI om de werking van het brein te onderzoeken is het spectrum van aandoeningen waarbij het cognitief functioneren is aangetast, zoals bij dementie of – zoals de laatste jaren steeds duidelijker wordt – ook bij multiple sclerose. Dat functionele connectiviteit en connectiviteitsveranderingen een rol spelen bij cognitie is wel evident geworden. Maar het complexe samenspel van de verschillende hersenstructuren om de cognitieve domeinen goed te laten functioneren wordt nog onvoldoende begrepen. Dat de temporaalkwab, met daarin de hippocampus, belangrijk is voor het geheugen en dat de frontaalkwab van groot belang is voor executief functioneren, is algemeen bekend. Maar wat gebeurt er als we het systeem met al deze functionele verbindingen verstoren, dat wil zeggen proberen te stimuleren?

Van ‘niet-farmacologische’ fMRI-studies uit onze eigen onderzoeksgroep weten we dat de hippocampus van patiënten met multiple sclerose die (nog) geen geheugenproblemen hebben, actiever wordt bij het onthouden en dat de hippocampus van patiënten met multiple sclerose die wél geheugenproblemen hebben minder actief wordt [7]. Deze

studies geven aanwijzingen dat er bij schade aan het brein een compensatiemechanisme – functionele reorganisatie – wordt geactiveerd, waardoor de cognitie intact blijft. De hypothese dat het compensatiemechanisme bij toenemende schade uitgeput raakt, waardoor de cognitie achteruitgaat, wordt weergegeven in *Figuur 1*. Maar wat gebeurt er als er ingegrepen wordt in dit systeem, bijv. als de hippocampus wordt gestimuleerd met een medicijn? Gaat deze dan ook echt nog harder werken? Of wordt er een back-upsysteem opgestart, bijv. een (deel van een) andere hersenkwab, of een hersenstructuur waarvan we nog niet vermoeden dat deze betrokken is bij de cognitie? In beide gevallen kan er gesproken worden van gestimuleerde neuroplasticiteit. En als deze veranderingen in functionele connectiviteit te correleren zijn aan verbeterde cognitieve prestaties, kan nog preciezer bepaald worden welke structuren bij welke cognitieve processen betrokken zijn en of er bijv. een algemeen back-upsysteem bestaat.

Farmacologische fMRI is een veelbelovende methode waarmee al deze vragen, en meer, beantwoord kunnen worden, en geeft – naast informatie over het medicijn – dus ook informatie over het brein.

Dr. Oliver T. Wiebenga

Dr. Jeroen J.G. Geurts

Literatuur

1. Roosendaal SD, Hulst HE, Vrenken H, Feenstra HE, Castellijn JA, Pouwels PJ, et al. Structural and functional hippocampal changes in multiple sclerosis patients with intact memory function. *Radiology* 2010;255:595-604.
2. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer’s disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4637-42.
3. Zhang HY, Wang SJ, Liu B, Ma ZL, Yang M, Zhang ZJ, Teng GJ. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology* 2010;256:598-606.
4. Goekoop R, Scheltens P, Barkhof F, Rombouts SARB. Cholinergic challenge in Alzheimer patients and mild cognitive impairment differentially affects hippocampal activation - a pharmacological fMRI study. *Brain* 2006;129:141-57.
5. Parry AM, Scott RB, Palace J, Smith S, Matthews PM. Potentially adaptive functional changes in cognitive processing for patients with multiple sclerosis and their acute modulation by rivastigmine. *Brain* 2003;126:2750-60.
6. Chollet F, Tardy J, Albuher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2011;10:123-30.
7. Hulst HE, Schoonheim MM, Roosendaal SD, Popescu V, Schwersen LJ, van der Werf YD, et al. Functional adaptive changes within the hippocampal memory system of patients with multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2011 Sep 6. doi:10.1002/hbm.21359. [Epub ahead of print].

Neurotransmitters in de MRI



LIESBETH RENEMAN

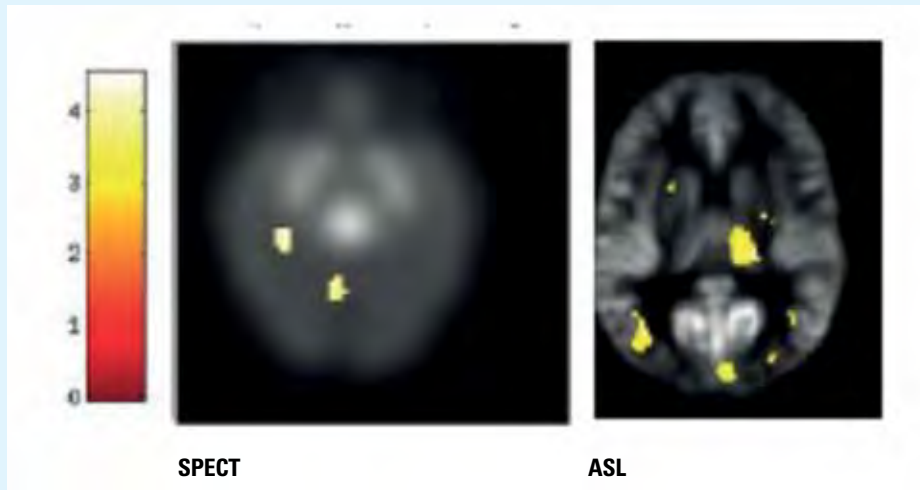
Kinderen krijgen steeds vaker medicijnen voorgeschreven, terwijl niet duidelijk is óf en hoe dit hun hersenontwikkeling beïnvloedt. Onderzoek is er nauwelijks – niet naar de bijwerkingen, en zelfs niet naar de effectiviteit. Toch stijgt het gebruik fors, want ze kunnen er baat bij hebben. Er is weinig bekend over bijwerkingen bij kinderen omdat deze medicijnen altijd zijn getest bij volwassen dieren en mensen. Het merendeel van de medicijnen dat wordt voorgeschreven is zelfs niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen. Ze worden off label en off license voorgeschreven.

Uit proefdieronderzoek weten we dat medicijnen de ontwikkeling van het brein langdurig kunnen beïnvloeden en daardoor een tegenovergesteld effect kunnen hebben van wat je zou verwachten. Onderzoek naar eventuele bijwerkingen van medicijnen bij kinderen is vooral belangrijk voor geneesmiddelen die hun invloed uitoefenen op de hersenen, zoals middelen tegen depressie en attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Want niet alleen wijkt de stofwisseling van kinderen af van dan die van volwassenen, hun brein is nog in ontwikkeling tot aan de jongvolwassenheid. Medicijnen zouden die ontwikkeling kunnen verstoren. In Nederland hebben 8500 kinderen in de leeftijd van 0-20 jaar in de eerste helft van 2008 een antidepressivum via de apotheek gekregen. Het sterkst is de afgelopen tien jaar echter het medicijngebruik voor ADHD gestegen. Werden hiervoor in 1999 nog maar 132.000 recepten uitgeschreven, zo waren dit in 2008 ongeveer 500.000. De oorzaak van de forse stijging is de verbeterde diagnostiek en de steeds sterkere behoefte van ouders en artsen aan verlichting van klachten.

De afdeling Radiologie van het AMC heeft door de jaren heen een sterke reputatie opgebouwd in het bestuderen van effecten van middelen (misbruik) op de hersenen. Zowel nationaal als internationaal vervult het AMC hierin een pioniersfunctie, en er wordt baanbrekend onderzoek verricht. In een groot multidisciplinair project onderzoeken we nu de zogeheten neurologische imprinting van geneesmiddelen. Bijvoorbeeld kwamen er rond 2004 aanwijzingen dat bij jongvolwassenen het percentage zelfmoordgevallen juist toenam onder invloed van selective serotonine reuptake inhibitors (SSRI's), waardoor deze medicijnen een tijdlang gecontra-indiceerd zijn geweest in deze populatie. Wij onderzoeken hoe dat komt en wat de werking is van andere geneesmiddelen op de hersenontwikkeling. Kleven er risico's aan het gebruik op jonge leeftijd, of misschien juist onverwachte voordelen? We visualiseren de veranderingen die medicijnen kunnen aanbrengen in de hersenontwikkeling met behulp van pharmacological magnetic resonance imaging (phMRI). Hierbij kijken we vooral naar hersensystemen die werken op basis van de neurotransmitters serotonine, waar medicijnen tegen depressie op aangrijpen, en dopamine – voor medicijnen tegen ADHD.

phMRI is een relatief nieuwe MRI-techniek waarmee op non-invasieve wijze het functioneren van neurotransmittersystemen en de effecten van medicijnen en drugs op de hersenen kunnen worden bestudeerd. Voorheen kon neurochemische informatie uit de hersenen alleen verkregen worden middels relatief invasieve methoden (door de stralingbelasting) als PET CT en SPECT. Een nieuw alternatief is het combineren van fMRI met het toedienen van een farmacon, waarbij veranderingen in de hemodynamiek van de hersenen nu niet worden veroorzaakt door cognitieve of motorische activering, maar door een farmacon. Verschillende studies, waaronder ook die van onszelf, laten zien dat phMRI de potentie heeft een betrouwbare maat te zijn voor de activiteit van bepaalde neurotransmittersystemen. phMRI maakt gebruik van het principe dat een farmacon veranderingen in de neurovasculaire koppeling kan veroorzaken van een voor dat farmacon specifiek neurotransmittersysteem, wat hemodynamische veranderingen veroorzaakt in de hersenen, bijv. in de verhouding oxy/deoxy-hemoglobine, of de doorbloeding van de hersenen (cerebral blood flow, CBF). Deze veranderingen in de hemodynamiek kunnen door MRI worden gevisualiseerd en gekwantificeerd. Het meest bekende voorbeeld hiervan zijn veranderingen in het Blood-Oxygenation-Level-Dependent (BOLD)-signaal. Het BOLD-signaal ligt namelijk ook ten grondslag aan het fMRI-signaal, waarbij bijv. bij het uitvoeren van een motorische taak als de finger tapping-taak (zie elders in dit nummer) veranderingen in de verhouding oxy/deoxyhemoglobine optreden. Maar er zijn ook verschillende andere MRI-technieken beschikbaar om door farmaca geïnduceerde veranderingen in de neurovasculaire koppeling te visualiseren. Arterial Spin Labeling (ASL), waarbij magnetisch gelabeld bloed gebruikt wordt als endogene tracer, heeft het voordeel boven andere technieken dat ze CBF kwantitatief meet en dat er ook geen signal drift aanwezig is, zoals wel het geval is bij het BOLD-signaal. Wij zijn daarom van mening dat ASL het meest geschikt is om farmacologisch geïnduceerde veranderingen in de hemodynamiek te bestuderen. Het staat vast dat phMRI serotonerg en dopaminerg disfunctioneren kan aantonen, zoals bij ecstasygebruikers, een bekend model voor serotonerg dis-

ADHD	attention deficit hyperactivity disorder
ASL	arterial spin labeling
BOLD	blood-oxygenation-level-dependent
CBF	cerebral blood flow
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor



Figuur 1.

functioneren. We vonden met de 'gouden standaard' SPECT een afname in de hoeveelheid serotoninetransporters, indicatief voor serotonerg disfunctioneren. Met ASL-based phMRI in combinatie met i.v. citalopram vonden we echter nog andere gebieden, zoals de thalamus, die een verlaagde CBF-respons gaven op i.v. citalopram [1] (Figuur 1).

Bij gezonde vrijwilligers induceert methylfenidaat (Ritalin), dat de concentratie van dopamine in de hersenen verhoogt, in specifieke dopaminerge gebieden een afname in de CBF in de orde van grootte van 35%. Bij amfetaminegebruikers vonden we echter (helemaal) geen respons op methylfenidaat. Amfetaminegebruik wordt ook wel gebruikt als een model voor dopaminerg disfunctioneren. In tegenstelling tot onze verwachting vonden we geen verband tussen de SPECT (we gebruikten radioliganden voor de transporters) en de phMRI-bevindingen in bovengenoemde studies. Met hulp van een Europese subsidie zoeken we nu voor beide neurotransmittersystemen

uit wat de MRI-sigtaalverandering precies veroorzaakt: een verandering in extracellulaire concentraties van de neurotransmitter? Of is het signaal beter gecorreleerd aan de functionaliteit van de transporter of (postsynaptische) receptoren? Of wellicht een combinatie van dit alles?

Wat de precieze achtergrond ook moge zijn, we weten wel dat phMRI gebruikt kan worden om de effecten van leeftijd, oftewel de zogeheten neurologische imprinting van geneesmiddelen, te onderzoeken. Want in een proefdierexperiment vonden we een sterkere BOLD-respons bij adolescente ratten na chronische behandeling met een SSRI op i.v. toediening van de SSRI fluoxetine dan bij volwassen dieren [2] (Figuur 2). Dit is belangrijk, want hiermee tonen we aan dat we non-invasief neurologische imprinting van SSRIs kunnen visualiseren in proefdieren.

In dubbelblinde placebo-gecontroleerde trials met fluoxetine en methylfenidaat onderzoeken we nu met phMRI of er ook aanwijzingen zijn voor neurologische

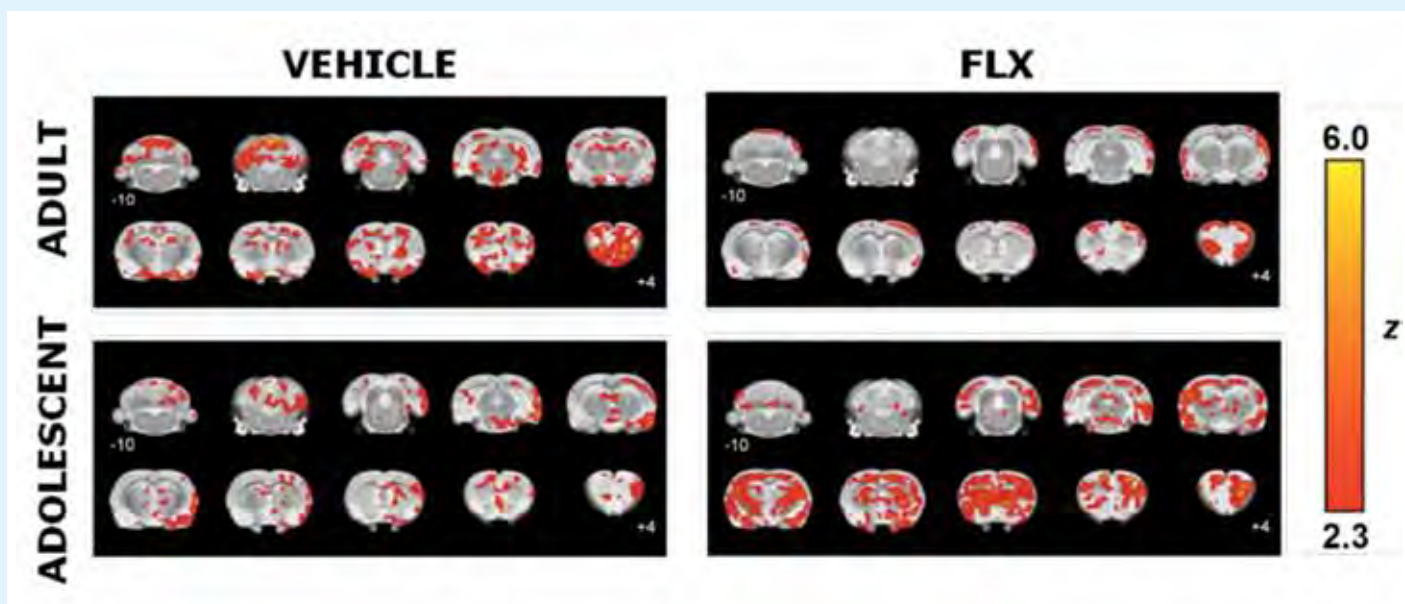
imprinting van deze geneesmiddelen bij kinderen die hiermee worden behandeld. Ook kijken we naar het functioneren van de hersenen met behulp van neuropsychologisch onderzoek. Wij denken dat hoe jonger kinderen medicijnen krijgen, hoe meer ze ingrijpen op de normale uitrijping van de hersenen. Alle artsen willen het beste voor kinderen, maar dan moet wel duidelijk zijn of je meer goed dan kwaad doet. Ons onderzoek, waarbij neurotransmitters in de MRI een grote rol spelen, stelt artsen en ouders in staat de eventuele risico's van bijwerkingen af te wegen tegen de voordelen van een medicamenteuze behandeling.

Liesbeth Reneman

radioloog AMC Amsterdam

Literatuur

1. Schouw ML, Gevers S, Caan MW, Majoie CB, Booij J, Nederveen AJ, Reneman L. Mapping serotonergic dysfunction in MDMA (ecstasy) users using pharmacological MRI. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011 Dec 29. [Epub ahead of print] PubMed PMID:22209360.
2. Klomp A, Tremoleda JL, Wylezinska M, Nederveen AJ, Feenstra M, Gsell W, Reneman L. Lasting effects of chronic fluoxetine treatment on the late developing rat brain: age-dependent changes in the serotonergic neurotransmitter system assessed by pharmacological MRI. *NeuroImage* 2012;59:218-26.



Figuur 2.

Geïntegreerde EEG-fMRI: het beste van twee werelden



JAN VAN STRIEN



IVO VAN DEN BERG

Jan W. van Strien is hoogleraar Cognitieve en Biologische Psychologie en onderzoeksdirecteur bij het Instituut voor Psychologie van de Erasmus Universiteit Rotterdam. Zijn onderzoek richt zich op de psychofysiologie van cognitie en emotie.
Postbus 1738 - 3000 DR Rotterdam
e-mail: vanstrien@fsw.eur.nl

Ivo van den Berg is, naast onderzoeker bij de EEG-fMRI-studie, promovendus bij het Instituut voor Psychologie. Hij rondt momenteel zijn dissertatie met de titel 'The role of feedback processing in psychopathology: neurophysiological correlates' af.
Postbus 1738 - 3000 DR Rotterdam
e-mail: i.vandenbergh@fsw.eur.nl

Momenteel wordt er bij de afdeling Radiologie van het Erasmus MC een cognitief neurowetenschappelijk geheugenonderzoek uitgevoerd met een geïntegreerde EEG-fMRI-meting. Het is een gemeenschappelijk project van het Instituut voor Psychologie van de Erasmus Universiteit en de afdeling Radiologie van het Erasmus MC (Marion Smits). Het combineren van EEG- en fMRI-onderzoek is lastig omdat de technieken niet voor elkaar gemaakt zijn en elkaars registratie kunnen verstoren. Waarom willen wetenschappelijk onderzoekers (maar ook klinici) beide technieken graag integreren en hoe doe je dat?

EEG EN fMRI

Het elektro-encefalogram (EEG) meet de elektrische hersenpotentialen op de menselijke schedel. De techniek is al negentig jaar bekend, maar is de laatste decennia als wetenschappelijke onderzoekstechniek verder ontwikkeld. Waar het EEG zich vroeger beperkte tot een klein aantal elektroden dat op de hoofdhuid werd geplakt, zijn er nu systemen die een *high-density* registratie mogelijk maken. Bij een dergelijke registratie wordt gebruikgemaakt van elektrodencaps met 16 tot 128 elektroden. Tegelijkertijd is het aantal methoden om dit grotere aantal EEG-elektroden op geavanceerde wijze te analyseren enorm uitgebreid. De op het hoofd gemeten potentialen hebben een amplitude van ruwweg 10-100 μ V. De meeste hersenactiviteit wordt gezien in een frequentieband van 0-30 Hz, hoewel bij sommige wetenschappelijk onderzoek ook naar hogere frequenties (tot ongeveer 90 Hz) wordt gekeken. Voor de AD-conversie van het EEG-signaal is dan ook een samplingfrequentie van bijvoorbeeld 1000 Hz voldoende, zodat er dan sprake is van een tijdsresolutie van 1 msec.

Zoals gezegd wordt de hersenactiviteit op de hoofdhuid gemeten. Het is daardoor moeilijk de bron van deze activiteit te lokaliseren. Doordat er tussen bron en elektrode liquor, schedelbot en huid zitten, wordt het elektrische signaal diffuus. Er zijn vele modellen ontwikkeld om de op het hoofd gemeten potentialen te herleiden naar de bron in de hersenen, maar door het zogenaamde inversieprobleem (er zijn vele oplossingen mogelijk die tot dezelfde waarneming leiden) zijn deze bronnen minder nauwkeurig en betrouwbaar vast te stellen.

Functionele MRI biedt wel een goede lokalisatie van activiteit in de hersenen, maar kan het verloop van deze activiteit niet op de milliseconde volgen. Een combinatie van EEG en fMRI kan dan ook van de voordelen van beide technieken profiteren.

WAAROM GEÏNTEGREERDE EEG-fMRI?

Cognitieve neurowetenschappers onderzoeken hoe de hersenen informatie verwerken. Zij doen dat door proefpersonen specifieke taken te laten uitvoeren en de hieraan gerelateerde hersenactiviteit te meten. Kenmerkend voor hun wetenschappelijke modellen is dat de informatieverwerking verschillende stadia kent die elkaar snel opvolgen in de tijd. Bij het herkennen van woorden bijv. is er eerst een visuele herkenning van de letters en volgt daarna het herkennen van de semantische betekenis, eventueel nog gevolgd door het opslaan van het woord in het geheugen. Met het EEG kunnen deze processen worden onderscheiden in de tijd en, zoals gezegd, grofweg worden gelokaliseerd. De fMRI zal bij dezelfde taak een meer gedetailleerde lokalisatie laten zien, waarbij de snelle wisseling van activering minder zichtbaar is. Je kunt als neurowetenschapper twee verschillende onderzoeken uitvoeren om je model te toetsen. Je doet dan dezelfde taak een keer met EEG en een keer met fMRI. Gescheiden registraties zijn echter niet efficiënt, want je moet het onderzoek tweemaal uitvoeren. Bij gebruik van dezelfde proefpersonen kun je bovendien hertest-effecten krijgen. Ook zijn de omstandigheden in het EEG-lab en de scannerruimte te zeer verschillend om een goede vergelijking te kunnen maken. Tot slot kun je de verkregen EEG- en fMRI-gegevens niet integreren (datafusie), omdat er geen coregistratie heeft plaatsgevonden.

Ook klinici zijn in gecombineerde registratie geïnteresseerd. Een belangrijke toepassing is het epilepsieonderzoek. Het EEG geeft overduidelijk interictale epileptische activiteit aan, terwijl de fMRI de bijkomende hemodynamische correlaten registreert.

APPARATUUR

De MRI-scanner is een ronduit 'vijandige' omgeving voor EEG-apparatuur. Conventionele EEG-apparatuur zal ferromagnetische componenten bevatten die ►

AD	analoog-digitaal
BOLD	blood-oxygenation-level-dependent
ECG	elektrocardiogram
EEG	elektro-encefalogram
RF	radiofrequentie
SAR	specific absorption rate



Figuur 1. De gebruikte MR-compatibele EEG-apparatuur.

het gebruik van deze apparatuur in de scannerruimte niet toestaan. De EEG-apparatuur kan buiten de scannerruimte geplaatst worden, maar dan zouden er lange kabels door de scannerruimte lopen, en dat zou het grootste probleem, namelijk de inductie van de scannerartefacten in het EEG, nog erger maken. De afgelopen tien jaar is er door diverse fabrikanten speciale EEG-apparatuur ontwikkeld voor gecombineerde EEG-fMRI-registratie. De belangrijkste producent is BrainProducts, die een MRI-compatibel systeem heeft ontwikkeld dat grotendeels in de scanner geplaatst kan worden. Het systeem bestaat uit een speciale elektrodencap en een MRI-bestendige EEG-versterker met eigen accu (Figuur 1). De EEG-versterker wordt direct achter de headcoil op de scannertafel geplaatst en levert een digitaal en optisch signaal, dat via een glasvezelkabel naar een registratiecomputer buiten de scannerruimte wordt gevoerd.

SCANNERARTEFACTEN

De EEG-registratie wordt verstoord door drie soorten fMRI-artefacten. Deze artefacten worden veroorzaakt door de *gradient switches*, de radiofrequentie (RF) en door de beweging van de elektroden en verbindingkabels in het magnetische veld van de scanner. De gradiëntartefacten veroorzaken grote potentiaal-schommelingen in het EEG, die 250 maal groter zijn dan de gemeten hersenpotentialen. De hersenpotentialen lijken hierdoor onzichtbaar te worden, maar er is een oplossing doordat de gradiëntartefacten een zeer precieze vorm hebben, die over alle gemeten volumes hetzelfde blijft. Het is dus mogelijk een *template* voor de gradiëntartefacten vast te stellen en die vervolgens van het totale EEG-signaal af te trekken, zodat de hersenactiviteit overblijft. Voorwaarde voor een goede correctie is wel dat gradient switches nauwkeurig door de EEG-apparatuur kunnen worden geregistreerd, waarvoor extra technische aanpassingen nodig zijn, zoals een hogere samplingfrequentie (5000 Hz) en een precieze synchronisatie van de EEG-registratie met de

scannerklok. De RF-artefacten manifesteren zich in een veel hoger frequentiedomein dan het 0-100 Hz-domein dat voor het EEG van belang is, en ze zijn door filtering te onderdrukken. De bewegingsartefacten zijn voor een groot deel cardiobalistisch van aard. De elektroden op de schedel bewegen op en neer onder invloed van de hartslag. Deze beweging in het magnetische veld van de scanner resulteert in een amplitudeverandering in het EEG van ongeveer dezelfde magnitude als de hersenactiviteit zelf. Deze artefacten zijn afhankelijk van de magneetsterkte en zijn voor een 1,5T-scanner eenvoudiger te verwijderen dan voor een 3T-scanner. Om de cardiobalistische artefacten te kunnen detecteren wordt het ECG meegeregistreerd door middel van een elektrode die op de rug wordt geplakt. Daarnaast kunnen trillingen van de kabels ook artefacten veroorzaken. De kabels van de elektrodencap naar de versterker worden daarom met zandzakjes gefixeerd.

PATIËNTVEILIGHEID

Een potentieel gevaar voor de patiëntveiligheid vormt

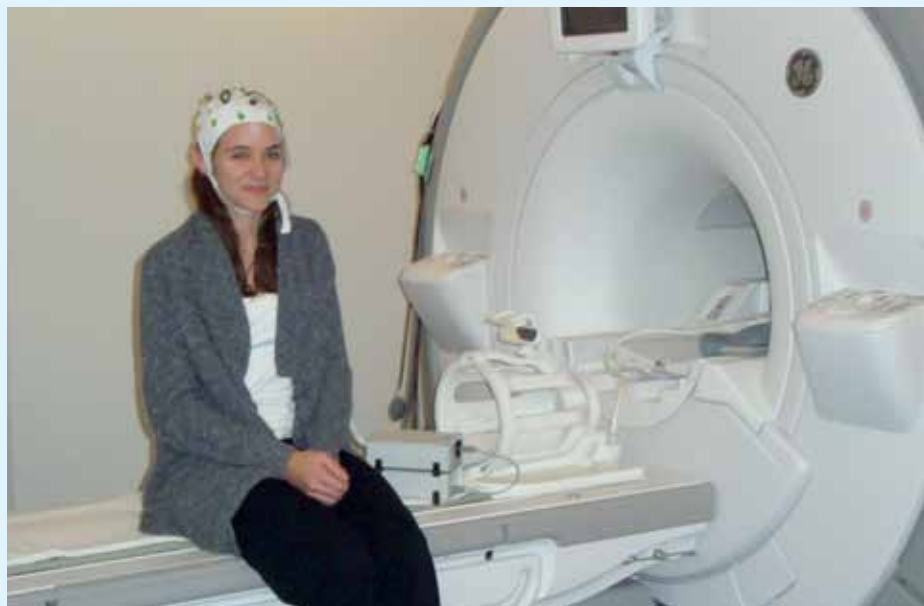
de hittedissipatie, waarbij de RF-energie van de scanner wordt omgezet in warmte van de elektroden. Dit zou brandblaren tot gevolg kunnen hebben. Uiteraard hebben de fabrikanten van MRI-compatibele EEG-apparatuur hun producten zo ontworpen dat dit wordt voorkomen. Zo kunnen door een speciale constructie de elektroden in de cap geen direct contact met de huid maken; de geleiding vindt plaats met elektrodengel. Om hitte-inductie te voorkomen zijn er verder in de cap weerstanden in serie met de elektroden geplaatst. De lange ECG-kabel is voorzien van een extra warmte-isolerend omhulsel.

Ook de onderzoeker zelf moet op een aantal zaken letten. Om temperatuurstijging van de elektroden te voorkomen is het van groot belang dat kabels in de scanner niet in lussen worden gelegd. Verder mag alleen gebruik worden gemaakt van MR-sequenties met een laag RF-energieniveau (low SAR) en wordt gebruik van bijv. spin echo door de fabrikant van de EEG-apparatuur niet toegestaan.

Uiteraard hebben wij van tevoren ook alle veiligheidsaspecten goed bekeken en waar nodig getest met een dummy. Inmiddels hebben wij zonder problemen zo'n vijftien proefpersonen getest (Figuur 2).

DATAVERWERKING

Bij ons onderzoek halen we voor iedere proefpersoon twee verschillende datasets binnen, één voor de fMRI en één voor het EEG. We kunnen dus zowel een fMRI-analyse als een EEG-analyse doen. De uitdaging is natuurlijk om ook beide datasets te integreren. Er zijn een aantal mogelijkheden. Ten eerste kun je de lokalisatiegegevens uit de fMRI gebruiken om de bronnen van het EEG-signaal te bepalen. Deze aanpak heeft de beperking dat nog niet



Figuur 2. Een proefpersoon bij de 1,5T GE MR450 Discovery scanner.

geheel duidelijk is op welke wijze een BOLD-respons samenhangt met de door het EEG geregistreerde elektrische hersenactiviteit. Een in onze ogen betere aanpak is te kijken in hoeverre variatie in bepaalde EEG-parameters samenhangt met BOLD-activering. Met andere woorden: als er veranderingen zijn te zien in een bepaald stukje van het EEG, welke voxels fluctueren dan mee? De meest geavanceerde methode van dataverwerking is om uit te gaan van een model dat de fysieke relatie tussen de BOLD-respons en de elektrische hersenactiviteit beschrijft. Daar zijn andere wetenschappers druk mee bezig. Voor ons onderzoek kiezen we voor de tweede aanpak.

HET WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

Ons gecombineerde EEG-fMRI-onderzoek betreft onderzoek naar het herkenningstheema. Proefpersonen dienen woorden te herkennen die eerder in het

experiment vertoond zijn. Met het EEG kan bij deze taak een onderscheid gemaakt worden in een vroeg automatisch stadium van herkennen en een later meer bewust stadium. We hebben deze taak in het verleden in aparte groepen zowel met EEG als met fMRI onderzocht en vonden heel duidelijke resultaten. Maar naar de precieze verbanden tussen beide onderzoeken moesten we raden. Met de gecombineerde aanpak hopen we te kunnen nagaan welke hersencircuits betrokken zijn bij de meer automatische herkenning en welke meer bij de bewuste herkenning. Dergelijk onderzoek is interessant voor het cognitieve geheugenonderzoek, maar zou ook gebruikt kunnen worden in onderzoek naar, en diagnostiek bij, geheugenstoornissen, bijv. als gevolg van dementie.

TOEKOMST

Het zou vanuit het oogpunt van gecombineerd onderzoek natuurlijk het mooist zijn als in de toekomst

de fabrikanten van scanners en de fabrikanten van EEG-apparatuur samenwerken en een technisch geïntegreerd systeem zouden aanbieden. Er zijn de nodige productontwikkelingen, waaronder een hardwarematige correctie van het EEG-signaal voor de scannerartefacten. De gecombineerde EEG-fMRI-registratie zal als onderzoekstechniek niet alleen door cognitieve neurowetenschappers, maar ook steeds vaker door klinische onderzoekers worden gebruikt. Elders in Nederland zijn er bijv. plannen om met deze techniek te onderzoeken hoe de motoriek zich herstelt bij patiënten die een hersenbloeding hebben gehad.

Prof.dr. Jan W. van Strien
Ivo van den Berg

Het fMRI-circus



BERT KEIZER

A. A. (Bert) Keizer (1947) is een Nederlandse arts, filosoof en schrijver.

Na de hbs-B ging hij in 1968 filosofie studeren in het Engelse Nottingham, maar keerde in 1972 terug naar Nederland voor een studie geneeskunde in Amsterdam. In 1981 legde hij zijn artsexamen af en was daarna korte tijd in Kenia werkzaam; daarna werd hij verpleeghuisarts in Amsterdam.

Zijn doorbraak als schrijver kwam in 1994 met *Het refrein is Hein*, een zeer openhartige schets van gebeurtenissen in een verpleegtehuis, inclusief stukken over euthanasie en hulp bij zelfdoding, die nogal wat stof deden opwaaien, maar die door artsen over het algemeen als zeer reëel werden beoordeeld. Hij schuwde niet om over de emoties van de patiënt, maar ook over die van de dokter uit te weiden. Hij heeft ook een klinische en volgens sommigen pessimistische kijk op zin en onzin in de gezondheidszorg en geneeskunde. Zijn stukjes over het verpleegtehuis, waar veel leed is en de dood nooit ver weg, werden hem niet altijd in dank afgenomen. In 2004 werd hij zelfs op non-actief gesteld door zijn werkgever, die het niet goed uitkwam dat over bepaalde misstanden (die overigens in de meeste Nederlandse verpleegtehuizen gelden of golden) werd gepubliceerd.

Bert Keizer schrijft een column in het artsblad *Medisch Contact* onder de titel *Zonder handschoenen* en heeft een wekelijkse column in dagblad *Trouw*.

De beste manier om je te bezinnen op de aard van een fMRI is maar meteen door te stoten naar de achilleshiel van elke neurowetenschappelijke uiteenzetting: je weet nooit wat er door een breinbezitter heen gaat aan de hand van de neuronale activiteit alleen. Je zult het hem moeten vragen. Er is geen ontkomen aan de volgende drie stappen bij het in kaart brengen van de hersenen:

- 1. Jaaps hersendeel C licht op in de scanner.**
- 2. Ik vraag: 'Wat gaat er nu door je heen?' Hij zegt: 'Ik denk aan Koninginnedag.'**

- 3. 14 dagen later Jaap onder de scan, C licht weer op. Ik roep 'Volgens mij denk je aan Koninginnedag!' 'Klopt,' zegt Jaap, 'maar ben jij niet een beetje flauw bezig?'**

Zonder 2 zijgt het hele fMRI-circus reddeloos ineen. Ik ga hier voorbij aan de allerminst probleemloze invulling van de door Jaap gerapporteerde ervaring. Er zijn immers vele duizenden aspecten van Koninginnedag denkbaar waarbij het maar de vraag is of die zich na 14 dagen nog steeds aan hetzelfde neuronale circuit hechten (ik heb geen beter woord voor dit 'hechten').

De ultieme demonstratie van de volstrekt persoonlijke bezetting/invulling/beschrijving van onze hersenen levert de Penfield-procedure, waarbij de neurochirurg de patiënt wakker maakt halverwege de ingreep om aan de hand van 'wat gaat er nu door je heen' te besluiten welk weefsel weg kan en welk niet.

Of neem het plaatsen van de elektrodes bij Deep Brain Stimulation. De vraag of ze juist geplaatst zijn wordt in laatste instantie niet beantwoord door een blik op het röntgenschermbild, maar door te kijken naar het gedrag dat de plaatsing

oplevert: verminderde tremor. Na enige weken blijkt de plaatsing in veel gevallen toch niet goed te zijn, opnieuw niet wegens het röntgenbeeld dat toont waar ze liggen, maar wegens de ernstige, veelal manische gedragingen die er het gevolg van zijn.

Het misverstand rond fMRI's is dat je daarop goed kunt zien wat iemands geestelijke toestand is. Wij vergeten dat we iemands geestelijke toestand nooit inschatten op basis van een hersenscan. Ik wijs erop dat we er al vele jaren in slagen om mensen onder bepaalde omstandigheden ontoerekeningsvatbaar te verklaren of schizofreen of dement, zonder dat we ooit iets hebben gescand. Ik zou hier bijna vergeten te melden dat we er in het dagelijks verkeer al vele miljoenen jaren in slagen om elkaars geestelijke inhoud goed in te schatten zonder dat we ooit van neuronen gehoord hadden.

Maar ook bij afwijkende patronen laten we ons niet door scans leiden. Ik zorg zelf al jaren voor dementerenden, en daar komt nooit een scan bij kijken. Ik weet wel dat de scans van vele bezoekers er niet veel anders uitzien dan die van vele patiënten, maar die inwisselbare scans leiden niet tot inwisselbare levens. Wat mensen doen geeft de doorslag. Al blijkt bij een scan dat er binnen in hun schedel een aandoenlijk muisje piano zit te spelen, zolang ze gewoon rechts houden in het verkeer is er niets aan de hand.

En nu we het hier toch over hebben: hoe ziet dementie er eigenlijk uit op een scan? Je ziet helemaal geen dementie op een scan. Je ziet ook geen verlamming op een scan. Wat je ziet is een beeld dat ontstaat op basis van weefseltoestanden en de veranderingen daarin.

Die veranderingen correleren met gedragingen, en over de aard van deze correlatie, het lichaam/geest-probleem, is het tot op heden nog niemand gelukt te spreken zonder verwarring te stichten. Ik heb niet de pretentie daar verandering in te kunnen brengen, maar ik wil wel proberen de verwarring daar te laten waar hij ook echt heerst en er geen verwarring aan toe te voegen, zoals dreigt te gebeuren in het wij-zijn-ons-brein-denken.

HET OPGETOGEN BREIN

In de NRC van 25.2.10 las ik in een ernstige uiteenzetting over neuronale vuurpatronen de opmerking 'het brein reageert opgetogen!' Een kernachtige formulering van de verwarring die dreigt in al die aandacht voor hersenfysiologie. Neuronen zijn helemaal niet opgetogen te krijgen. Niet omdat ze zo somber zijn, maar omdat ze zich ontologisch in een heel ander gebied bevinden.

NRC-Wetenschap van 16.3.2010 citeert een artikel uit Current Biology onder de kop: Scan laat zien waar iemand aan denkt. Het gaat om een situatie die ik hierboven beschreef rond de achilleshiel van de neurowetenschap.

Tien proefpersonen kregen drie verschillende ultrakorte filmpjes te zien van zeven seconden. Tijdens dit zien werd hun hersenactiviteit vastgelegd in een fMRI. Elk filmpje veroorzaakte een eigen patroon. Vervolgens werd de proefpersonen gevraagd aan één van de drie filmpjes te denken en aan de hand van het daarbij gegenereerde patroon kon de neurofysioloog zeggen welk filmpje dat was.

De conclusie is: 'gedachtelezen met hersenscans is weer een klein stapje dichterbij gekomen.'

Men wordt onwillekeurig in de verleiding gebracht om er de eenvoudige retoriek van een Van Gaal-dilemma bij te halen: ben ik nou zo geniaal, of is 'onze redactie wetenschap' opvallend stom? Want er is natuurlijk niet één stap gezet in die richting. Sterker nog: men beseft niet eens dat het begrip 'gedachtelezen met hersenscans' een verwarring is in welke richting geen stappen mogelijk zijn. Je kunt helemaal geen gedachtelezen met hersenscans, en dat is niet omdat we niet goed kijken. Zo kan een geboortebewijs geen auto besturen. En dat is niet omdat het geen rijles nam of geen armpjes heeft. Het gaat om een begripsmatige onmogelijkheid. Ik zou derhalve niet eens weten hoe een stap in die richting er uit zou moeten zien.

WAT ZIE JE OP EEN SCAN?

Wat mensen steeds vergeten is de overweldigende hoeveelheid context die nodig is waarbinnen je iets hebt aan een hersenscan. Wat de neurofysioloog niet beseft is dat hij NOOIT zonder een overweldigende hoeveelheid context (die nergens in de neuronen te vinden is) kan uitmaken of ik voor vanille of zelfmoord kies. NOOIT! In feite is dit niet eens voorstelbaar. Probeer het maar eens. Verzin maar eens hoe mijn fMRI er uit moet zien om het voor u mogelijk te maken om dit er in te lezen: Keizer denkt nu dat hij vanille-ijs wil, bij die Australische ijstent op de hoek van de Heiligeweg!

En denk erom, u krijgt alleen maar de fMRI, met als bonus de mededeling dat het om een mensenbrein gaat, en daarmee basta.

Uit die scan weet u niet eens of ik Keizer ben; u kunt ook niet zien waar ik ben, in Irkoetsk of in Amsterdam. U kunt niet zien hoe lang ik daar ben, u kunt de hond niet zien die ik bij mij heb, evenmin dat ik wel loop maar op de fiets ben gekomen, dat mijn dochter er ook bij is, dat ik ijs wil omdat de temperatuur boven de 25 graden is, dat ik met mijn dochter heb afgesproken dat we bij een dergelijke temperatuur ge-

woon recht hebben op ijs. Er is scan-morfologisch gesproken geen enkele vorm van signaal denkbaar die naar zaken als 'we' of 'Amsterdam' of 'Irkoetsk' of 'ijs' zou kunnen verwijzen op de voorbeeldige wijze waarop woorden dat wel kunnen.

Kortom, je ziet niks op een scan, tenzij je het minuscule detail van een scan plaatst in een panorama waarvan we de gigantische reikwijdte steeds onderschatten. Kijk eens naar de schier eindeloze hoeveelheid niet te scannen aspecten van de drie filmpjes-sketch hierboven.

En bedenk, als ultieme kater, wat ermee bereikt werd: dat de neurofysioloog kon zeggen aan welk filmpje de proefpersonen dachten. Wat hij ook gewoon had kunnen vragen.

Een aardig voorbeeld van fMRI-verdwazing is het scannen van Ronald Plasterks hersenactiviteit, waarbij hem allerlei geestelijke inhoud ontfutseld werd die hij anders nooit zou prijsgeven. Althans dat gelooft men graag. Het gebeurde in het AMC. Ze kwamen er onder meer achter dat Plasterk niet veel heeft met Kok. Hoe deden ze dat? Door naar de scan te kijken? Nou, dan kun je lang kijken, want op een scan kun je niet eens zien of het om Plasterk gaat. Nee, men slaagde hierin met behulp van een gigantische hoeveelheid voorkennis van de biografie van Plasterk, uitmondend in zijn ministerschap voor de PvdA. In de wetenschap dat het die Plasterk was die ze aan het scannen waren keken ze naar wat er op de scan gebeurde als hij een foto van Kok te zien kreeg.

Dat was dezelfde reactie die zijn brein gaf bij de foto van een auto-ongeluk. Ik zeg maar wat. En TOEN wisten ze dat Plasterk niks met Kok had.

Mensen vinden dit eindeloos fascinerend, beheksend bijna. Ik meen dat dat komt omdat hier de suggestie wordt gewekt dat je in iemands brein kunt kijken om te zien wat hij aan het denken is, terwijl de breinbewoner die gedachte niet hardop formuleert, zelf niet in de gaten heeft dat er bij hem naar binnen gekeken wordt. Geestelijk leven in de neuronen gevangen als het ware.

Maar je ziet niks op een scan, tenzij je het minuscule detail van een scan plaatst in een panorama waarvan we de reikwijdte steeds onderschatten. Men beseft niet dat een fMRI net zo sterk op een gedachte lijkt als een bloedvat of een tafelpoot.

HET HELE BREIN IS ÉÉN GROOT SEKSCENTRUM

Ons staat nog heel wat onzin te wachten uit het

fMRI-circus. Bovenstaande kop stond in NRC-Wetenschap van 14.11.11 over een congres in Nijmegen over seks en brein. De Groningse hersenonderzoeker Janniko Georgiadis lukte het om fMRI's te maken tijdens orgasme. De resultaten bieden opnieuw een illustratie van het misverstand dat je op een scan kunt zien wat iemands geestelijke toestand is.

'Zijn orgasme-scans lieten zien dat naarmate het orgasme nadert, verschillende delen van vooral het genotscentrum, de nucleus accumbens, actief worden en dat een ander deel, de prefrontale cortex, juist minder actief wordt.'

En dat terwijl u altijd had gedacht dat het nadenken over, en plannen van, de toekomst tot unieke intensiteit zou worden opgevoerd tijdens orgasme. Wat een gezwets. Dat vinden de auteurs van het artikel eigenlijk ook, dus komen ze met wat dan wel nieuws is rond het orgasme: mannen doen meer aan visuele voorstellingen, vrouwen verplaatsen zich in het perspectief van de partner. Wij zijn stomverbaasd.

Psycholoog Jim Pfaus was helemaal overgenomen uit Columbia University om het volgende te melden: 'Omdat er zoveel emoties betrokken zijn bij

seks, worden vrijwel alle gebieden op een gegeven moment aangesproken. Je kunt zeggen dat het hele brein een sekscentrum is.'

We hadden al opgetogen neuronen, nu blijken ze nog bloedgeil te zijn ook. Om in te zien hoe leeg deze beweringen zijn moeten we teruggaan naar de achilleshiel waarmee we begonnen. Hoe kreeg de nucleus accumbens de naam 'genotscentrum' eigenlijk? Doordat de doorbloeding daar toenam tijdens toestanden die de breinbewoner beschreef als plezierig. Wij kunnen het brein niet anders in kaart brengen dan door het te bekleden met beleving waar we naar vroegen. En omdat het brein op die manier in kaart is gebracht kunnen we er uiteraard niks anders uit afleiden dan wat we er zelf al instopten.

Dick Swaab heeft de homoseksualiteit niet ontdekt. Eerst was er homoseksualiteit, en daar heeft hij passende neurologie bij gevonden. Besef wel dat andersom onvoorstelbaar is.

In termen als 'genotscentrum' gebeurt er iets heel vreemds dat ons dreigt te ontgaan. Het wij-zijn-ons-brein-denken probeert van de geest af te komen, en men tracht dit te bewerken door neuronen (of de hersenen, of het brein, of de nucleus accumbens) op

te zadelen met het geestelijke leven dat zij zouden moeten verklaren.

Men krijgt dan de begrijpelijke maar ernstig misleidende neiging om opgetogenheid, seksuele opwinding, genot, etc., de neuronen in te duwen, waarbij men niet begrijpt dat het hele geest/lichaamprobleem op die manier verplaatst wordt maar niet opgelost.

Overigens maakt Dick Swaab het nog bonter. Nadat hij het brein in kaart heeft gebracht aan de hand van beleving, wil hij ontkennen dat die beleving er is. Absurder kun je het niet krijgen.

Het nut van de fMRI is duidelijk in neurochirurgie, waar deze wijze van beeldvorming heel dicht tegen de Penfield aan zit. Helaas blijft het onderscheidend vermogen van de Penfield-procedure tot nog toe ongeëvenaard. De neurochirurg is zodoende op de hoogte welke functionele schade te verwachten valt bij de geplande verwijdering van hersenweefsel.

Dat je op een fMRI zou kunnen zien wat er echt in iemand omgaat is een misverstand met een heel eigen fascinatie, die we hier niet verder uiteen zullen pluizen. ■

Bert Keizer

The final frontier; to (BOLD)ly go where no man has gone before

(Vrij naar 'Star Trek: The Original Series'/Desilu Productions/Paramount Pictures/NBC Amerikaanse sciencefiction-televisieserie (1966-1969))



WINNIFRED VAN LANKEREN

BOLD	blood-oxygenation-level-dependent
CVA	cerebrovasculair accident
EEG	elektro-encefalografie
SPECT	single photon emission computed tomography

William G. Roll, emeritus hoogleraar aan de Universiteit van West Georgia, psycholoog, parapsycholoog en autoriteit op het gebied van klopgeesten, suggereerde dat hersenonderzoek parallellen toont met de tocht van Marco Polo naar China rond 1275. Zoals de wereld in die tijd, zijn sommige delen van het brein bekend terrein, maar vele delen zijn nog onontgonnen territoria, met onbekende paden en verborgen valleien. Een tocht naar deze 'terra incognita' vergt een duidelijke kaart, zodat anderen kunnen volgen zonder dat zij onderweg het spoor bijster raken [1].

Hij doelde op de toen bekende anatomische indeling

van het brein, een orgaan dat met ongeveer 1500 g slechts 2% van het menselijk lichaam inneemt, maar een proportioneel groter deel van de (pseudo)-wetenschappelijke en filosofische fascinatie. Tegenwoordig worden de 'new frontiers' steeds verder opgeschoven. Niet alleen via EEG en SPECT, maar ook via MRI-onderzoek dringt men steeds verder door in de tot nu toe onbekende of onbegrepen territoria van het brein. Als ware aanhanger van Sci-Fi zou mijn pioniershart hier sneller van gaan moeten kloppen, maar niets is minder waar. Toen ik een aantal jaren geleden voor het eerst 'functionele' afbeeldingen van het brein zag op de Nederlandse Radiologendagen bij een presentatie over fMRI, waarbij een veranderde ►

bloeddoorstroming aangetoond werd door BOLD-contrast in verschillende hersendelen, maakte er zich een opgewonden en nieuwsgierig gevoel van mij meester. Het gevoel dat de ontdekkingsreizigers van voorgaande eeuwen heeft gemotiveerd rond de wereld te zeilen, met door scheurbuik aangetaste slijmvliezen doortocht via het poolijs te vinden en te bewijzen dat de wereld niet plat is. fMRI zou moeiteloos alle belangrijke gebieden van het brein in kaart brengen, motoriek, sensibiteit, zodat de neurochirurg feilloos zou kunnen bepalen met hoeveel marge hij de hersentumor zou kunnen verwijderen. Hoe mooi is dat!

Dit gevoel van enthousiasme borrelt nog maar zelden in mij op wanneer het fMRI betreft. Ik had het weer even toen collega Smits een prachtig experiment liet zien over patiënten na verlamming bij doorgemaakt CVA en spiegeltherapie, bekend uit de behandeling van fantoompijn [2]. Magische, ontroerende beelden. Maar tegenwoordig overheerst de ergernis. Maar waarom ergernis? Waarom wekt iets dat de potentie heeft de grenzen van het menselijk brein te ontginnen op een manier die het voorstellingsvermogen voorbijgaat wreveld op? Het is niet de zelfingenomenheid van de wetenschap dan wel pseudowetenschap die pretendeert het geheim van het leven ontsluit te hebben. Het glamourgehalte van sommige websites van de gedachtenonderzoekers helpt trouwens ook niet (de flitsende animaties van www.kijkinjebreain.nl/# [3] wil ik de lezers niet onthouden). Het is niet de calvinistische drang dat al het geld dat aan de psychische of spirituele kant van het menselijk brein wordt uitgegeven binnen het fMRI-onderzoek eigenlijk ten goede zou moeten komen aan de 'geneeskunst of -kunde'. Het is niet de queeste naar de 'resting state' bij boeddhistische monniken of Vipassana meditatie (mindfulness) [4] die na de memoires van E. Gilbert, 'Eat, Pray, Love', naar hogere niveaus is gestuwd; om over het toerisme naar Bali maar te zwijgen [5]. Irritant, maar dat is het niet.

Het is dezelfde wreveld die ik heb bij de werken van prof.dr. D.F. Swaab, die stelt dat wij ons brein zijn [6], bij de hypothese dat de eigenschappen die iemand een goede verkoper maken uit een fMRI-hersenskaartje in aansprekende kleuren is af te lezen [7], en bij het merendeel op fMRI gebaseerde theorieën over het puberbrein [8-10]. Het is een mengeling van innerlijk verzet tegen al het bewijs dat de belangrijke dingen in het leven, zoals het bewandelen van het 'rechte pad', en maatschappelijk succes niet (meer) beïnvloedbaar zijn door vrije wil en doorzettingsvermogen. Dat een magneetveld ons vastpint in een bestaan dat niet meer is

te veranderen, dat we een speelbal zijn van onze onrijpe, zich nog ontwikkelende of misschien wel nooit ontwikkelende zenuwbanen. Het idee benauwt me. Op de vraag of we een ziel hebben is tot nog toe nog geen sluitend antwoord gekomen, maar ik geloof graag, terecht of onterecht, dat het leven deels maakbaar is. Dat naast aanleg ook inzet, motivatie en training een rol kunnen spelen. Ik weiger me erbij neer te leggen dat als je brein voor een dubbeltje neuronaal is neergelegd, het nooit voor een kwartje synaptisch kan sprankelen. Gelukkig zijn er onderzoeken die tonen dat leerprocessen hun invloed hebben op de hersenfunctie. Zoals al eerder beschreven in MemoRad, is er een veranderde bloeddoorstroming aangetoond in verschillende hersendelen, wanneer geoefende sommeliers worden vergeleken met vrijetijdswindrinkers [11]. Nadeel: bij meer ervaring wordt het wel minder leuk, maar dat wisten we al. Net zoals de meeste moeders kunnen vertellen dat hun puberkroost tijdelijk verminderd toerekenings-

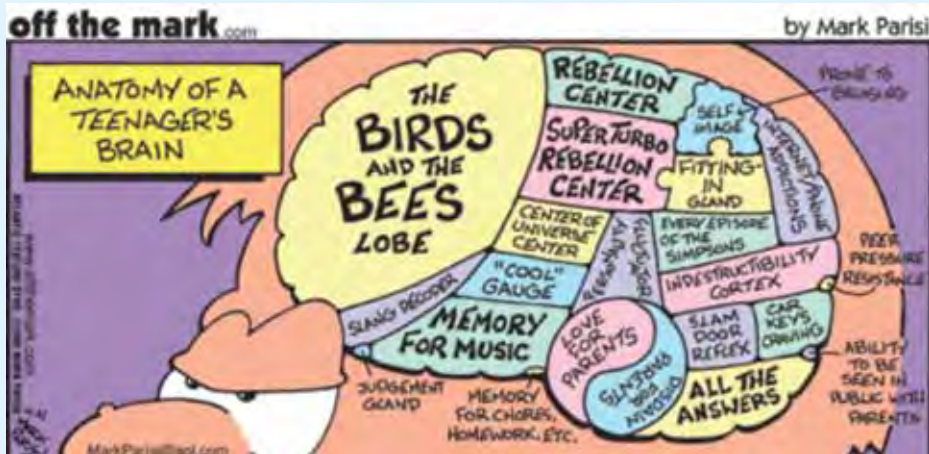
vatbaar is, wat niet wil betekenen dat op basis van fMRI-onderzoek het jeugdstrafrecht opgerekt moet worden naar 25 jaar of het stemrecht naar 15 jaar verlaagd moet worden [8-10,12]. Sommige leeftijdsgebonden zaken zijn vaak historisch gegroeid en cultureel bepaald. Wanneer je dit soort grenzen wilt bepalen en kwantificeren, moet je wel goed weten wat je 'gouden standaard' is, waarlangs alle breinen functioneel de maat genomen gaat worden. Iemands karakter of geestelijke eigenschappen zijn misschien niet op elk tijdstip gelijk, en als deze op een bepaald moment op basis van een afbeeldend onderzoek statisch vastgelegd worden, zou dit iemands mogelijkheden of groei in de weg kunnen staan.

Ik ben eruit, dit is de bron van mijn onvrede met fMRI en gedachteprocessen.

Er zijn mensen die mijn scepsis delen. Er is een artikel te lezen op internet van het volledig uit de lucht



Dr. Raymond Damadian (staand) demonstreert in juli 1977 een 'supermagneet' waarmee mogelijk informatie over het binneste van het menselijk lichaam kan worden verzameld zonder chirurgisch ingrijpen. Damadian is een van de uitvinders van de MRI. Bron: © Bettmann/Corbis



gegrepen blad 'Psyence', in de precieze opmaak van het wel bestaande 'Science', waarbij Steven Z. Fisher en Stephen T. Student het fMRI-bewijs lijken te leveren voor de aanwezigheid van Id, Ego en Superego in het brein, door de proefpersonen aan hun moeder te laten denken [13]. "In the present study, twenty-four healthy participants (all 19-year-old white, male undergraduates who sat near each other in an Introductory Psychology course and were raised in upper middle class suburban New England neighborhoods) were scanned but 17 were excluded for not following instructions or falling asleep in the scanner". In de parodie zijn de onderzoekers verbonden aan de Amalia State University, NJ. In het licht dat Freuds moeder Amalia heette, is dit een briljante vondst. Niet minder briljant, naast de namen van de auteurs, is dat ze de statistische analyse baseren op een grijs pluuche beestje in de vorm van een Erlangverdeling (de lichtgele χ -square verdeling is trouwens ook heel schattig), dat verkrijgbaar is op het internet [14]. Wetenschapper Carhart-Harris van het Imperial Collage Londen, die in zijn werk tevens zoekt naar Id en Ego [15], was naar verluidt matig geamuseerd. Misschien omdat zijn 'resting state' in het stuk geparodieerd werd door 17 in slaap vallende 19-jarige studenten. De blog 'Neuroskeptic. Two wrongs don't make a dendrite' is trouwens een aanrader voor de wat meer genuanceerdere volgers van de neuroscience en neuroeconomics, waarvan de instituten als paddenstoelen op vele universiteitsterrein uit de grond schieten [16].

Als ik mijn vizier maar voldoende richt op artikelen over fMRI-onderzoek bij hersentumoren, CVA, schedeltrauma, Alzheimer of epilepsie en de serieuze kant van de neurowetenschappen, en minder op fMRI-gebruik bij de Coca Cola-drinker [17], favoriete automerk of de potentie tot leugendetector, wordt het misschien nog wel wat met mij en de fMRI. Hoewel ik moeite blijf hebben met artikelen als 'Why do capuchin monkeys urine wash? An

experimental test of the sexual communication hypothesis using fMRI' [18]. Mij besluip dan toch de gedachte dat ze bij de Trinity Universiteit van Texas of te veel geld of te veel tijd hebben, en waarschijnlijk beide. Ik moet wellicht eens leren bij mijn PubMed-zoektochten te selecteren op alleen menselijke artikelen, hoewel er dan toch minder te lachen valt.

Hoewel, misschien moeten we in Rotterdam de sollicitatieprocedure bij de aios radiologie toch eens gaan combineren met een fMRI-onderzoekje. Volgens de meeste Hollywoodfilms kan dat in de nabije toekomst gewoon zittend in een willekeurige ruimte. Ik zie opeens de grote potentie van de techniek. "Hoe bedoel je..., veilig opleidingsklimaat is zo 2011...".

Dr. W. van Lankeren

radioloog Erasmus MC Rotterdam

Literatuur

- Bryan William. A glimpse into the meditating brain. University of New Mexico. This paper is an extended version of an invited talk given at the Morning Star Center for Spiritual Living, Norman, OK, USA, June 7, 2009.
- Michielsen ME, Smits M, Ribbers GM, Stam HJ, van der Geest JN, Bussmann JB, Selles RW. The neuronal correlates of mirror therapy: an fMRI study on mirror induced visual illusions in patients with stroke. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:393-8.
- www.kijkinjebreain.nl/#/het_brein
- Hölzel BK, Ott U, Gard T, Hempel H, Weygant M, Morgen K, Vaitl D. Investigation of mindfulness meditation practitioners with voxel-based morphometry. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2008;3:55-61.
- Elizabeth Gilbert. Eat, pray, love: one woman's search for everything across Italy, India and Indonesia. Penguin, 2006. ISBN 978-0670034710.
- Dick Swaab. Wij zijn ons brein. Contact, 2010. ISBN 978-9025435226.
- Dietvorst RC, Verbeke WJ, Bagozzi RP, Yoon C, Smits M, van der Lugt AA. Sales force-specific theory-of-mind scale: tests of its validity by classical methods and functional magnetic resonance imaging. *J Marketing Res* 2009;46:653-68.
- Van Leijenhorst L, Zanolie K, Van Meel CS, Westenberg PM, Rombouts SA, Crone EA. What motivates the adolescent? Brain regions mediating reward sensitivity across adolescence. *Cereb Cortex* 2010;20:61-9.
- Eveline Crone. Het puberende brein. Bert Bakker, 2008. ISBN 978-9035132696.
- Van Leijenhorst L, Gunther Moor B, Op de Macks ZA, Rombouts SA, Westenberg PM, Crone EA. Adolescent risky decision-making: neurocognitive development of reward and control regions. *NeuroImage* 2010;51:345-55.
- Castriota-Scanderbeg A, Hagberg GE, Cerasa A, Committeri G, Galati G, Patria F, et al. The appreciation of wine by sommeliers: a functional magnetic resonance study of sensory integration. *NeuroImage* 2005;25:570-8.
- www.kiesraad.nl/nl/Overige_Content/Bestanden/Overige_documenten/Onderzoek_verlaging_kiesgerechtigde_leeftijd.pdf
- Fisher SZ, Student ST. A triple dissociation of neural systems supporting ID, EGO, and SUPEREGO. Jan 6, 2012. www.psycemag.org/papers/20120106-triple.
- www.etsy.com/listing/71739287/collection-of-10-distribution-plushies.
- Carhart-Harris RL, Friston KJ. The default-mode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas. *Brain* 2010;133:1265-83.
- <http://neuroskeptic.blogspot.com>.
- McClure SM, Li J, Tomlin D, Cypert KS, Montague LM, Montague PR. Neural correlates of behavioral preference for culturally familiar drinks. *Neuron* 2004;44:379-387.
- Phillips KA, Buzzell CA, Holder N, Sherwood CC. Why do capuchin monkeys urine wash? An experimental test of the sexual communication hypothesis using fMRI. *Am J Primatol* 2011;73:578-84.

Pinocchio's brein: fMRI en leugendetectie



EWOUT MEIJER



HARALD MERCKELBACH

Ewout Meijer is als universitair docent verbonden aan de Universiteit Maastricht, en als research fellow aan de Hebrew University te Jeruzalem. Onder zijn coreactie verscheen in 2011 het boek *Memory Detection* (Cambridge University Press). Zijn huidige onderzoek naar leugendetectie wordt gefinancierd door een NWO-VENI subsidie.

Harald Merckelbach is als hoogleraar psychologie verbonden aan de Universiteit Maastricht (UM). Hij is lid van de KNAW. In zijn vorig jaar verschenen boek *De Leugenmachine* (2011; Contact) laat hij zich kritisch uit over de betekenis van neurowetenschappelijk onderzoek voor het rechtsbedrijf.

Meijer en Merckelbach zijn beide verbonden aan de sectie Forensische Psychologie van de UM. Deze sectie verzorgt een tweejarige masteropleiding Forensic Psychology en een eenjarige masteropleiding Psychology & Law. Daarnaast participeren Meijer en Merckelbach in The Maastricht Forensic Institute (TMFI), dat expertiseonderzoek verricht op verzoek van verdediging, OM en rechtbank. Zie ook <http://forensischepsychologie.wordpress.com/>

Neurolaw. De verwachtingen zijn hooggespannen. Met moderne imagingtechnieken is de werking van de hersenen in beeld te brengen, en mogelijkheden voor toepassing hiervan binnen de rechtspraak lijken voor het oprapen te liggen. Velen – experts inclus – menen dat dit onderzoekveld heel spoedig een begrip als schuld overbodig zal maken, ons zal verrijken met technieken waarmee psychopathie en pedofilie eenvoudig zijn vast te stellen, en een superieure leugendetector zal opleveren. De psychologen Ewout Meijer en Harald Merckelbach delen dat optimisme niet. Hieronder leggen ze aan de hand van het onderzoek naar leugendetectie uit wat het is dat hun enthousiasme tempert.

LEUGENAARS ONTMASKEREN

Leugenaars laten zich niet gemakkelijk ontmaskeren, zo blijkt telkens weer uit onderzoek. Leken, maar ook degenen die experts in het ontmaskeren van leugenaars heten te zijn – politiemensen, psychiaters –, presteren over het algemeen niet imposant boven kansniveau [1]. Deze bescheiden prestatie heeft er onder andere mee te maken dat leken en experts op de verkeerde dingen letten. Ze menen nogal eens dat leugenaars zich verraden door nerveus gedrag, zoals gefriemel met de handen en een ontwijkende blik. Onderzoek maakt evenwel duidelijk dat zulke signalen geen goede

indicatoren van leugenachtigheid zijn [2]. Ook mensen die de waarheid spreken kunnen zenuwachtig zijn en daarom friemelen en de blik van hun gesprekspartner ontwijken. Wie als onschuldige verdachte door de politie wordt verhoord, zal behoorlijk gespannen zijn.

Dat we zo weinig bedreven zijn in het ontmaskeren van leugens maakt de zoektocht naar hulpmiddelen begrijpelijk. Het meest tot de verbeelding spreekt de leugendetector. Het apparaat registreert lichamelijke reacties als hartslag, bloeddruk, ademhaling en zweetsecretie van de handpalmen [3]. Deze reacties hangen nauw samen met emotie, en laat iemand bij het beantwoorden van een vraag veel emotie zien dan liegt hij of zij. Dat is althans de gedachte. Maar het gebruik van de polygraaf (de traditionele leugendetector) is omstreden. Ook hier geldt dat iemand die de waarheid spreekt dezelfde emoties kan ervaren als een leugenaar. Bijvoorbeeld de angst om niet geloofd te worden.

Je zou het probleem dat hier aan de orde is kunnen typeren als dat van de *non sequitur*: mensen die liegen mogen in de regel dan zenuwachtig zijn, friemelen, wegkijken en allerlei lichamelijke reacties vertonen, het omgekeerde geldt niet, althans lang niet altijd. Technieken als de leugendetector – maar ook non-verbale leugendetectie – berusten zodoende op een denkfout.

WAARHEID ALS DEFAULT VAN HET BREIN

In de afgelopen jaren is leugendetectie met behulp van fMRI wel gepresenteerd als een mogelijkheid om het probleem van de traditionele leugendetector te omzeilen. In dit verband dient het een doel om stil te staan bij het onderzoek van de Britse pionier op dit terrein, de psychiater Sean Spence. Terwijl zijn proefpersonen in de scanner lagen, stelde hij hen eenvoudige vragen.

Het ging om vragen als 'heb je vandaag de krant gelezen' en 'heb je vandaag koffie gedronken'. Iedere vraag moest twee keer worden beantwoord: een keer met 'JA' en een keer met 'NEE'. Uit de fMRI-scans bleek dat leugens vooral gepaard gingen met verhoogde activiteit in de ventrolaterale en mediale prefrontale gebieden [4]. Van dit gedeelte van de hersenen is bekend dat het de hand heeft in het onderdrukken van gedrag, oftewel inhibitie [5]. Aan zijn bevindingen verbond Spence de conclusie dat het vertellen van de waarheid de *default* van het brein is. En om te liegen moet eerst de waarheid worden onderdrukt.

Gelijklopende resultaten volgen uit onderzoek met behulp van de zogenaamde *Concealed Information Test*. Het idee achter deze test is dat een dader bekend zal zijn met allerlei intieme details van het delict. Het gaat om details die een onschuldige verdachte niet zal weten. Zo zal de dader van een moord het gebruikte moordwapen (bijv. broodmes) en de plaats delict (bijvoorbeeld douche) kennen. Tijdens de test worden afwisselend plaatjes van het gebruikte wapen (broodmes) en plaatjes van andere wapens (schaar, priem, etc.) aan de verdachte getoond. Ontkent een schuldige verdachte herkenning van de correcte alternatieven, dan gaat dit gepaard met activering van dezelfde ventrolaterale en mediale prefrontale gebieden [6,7].

REVERSE INFERENCE EN TEGENMAATREGELEN

Het is van belang op te merken dat ook in het bovenbeschreven fMRI-onderzoek de leugen op een indirecte wijze wordt vastgesteld. Dit keer niet via stressreacties of zenuwachtig gedrag, maar via inhibitie. Maar ook hier doet zich weer een logisch probleem voor. Als leugens gepaard gaan met inhibitie, betekent dat dan dat inhibitie altijd op leugens duidt?

Betekent prefrontale hyperactiviteit zeker een leugen? Nee, natuurlijk niet. Dat is *'the fallacy of the reverse inference'* [8]. Want, zeker, de prefrontale gebieden verzorgen de inhibitie die nodig is om goed te kunnen liegen, maar ze doen ook nog vele andere dingen. Vanwege deze *many-to-many* relaties tussen brainactiviteit en mentale functies is het onmogelijk uit een fMRI-plaatje de mentale toestand van een persoon af te leiden.

Dit probleem laat zich goed illustreren aan de hand van onderzoek naar tegenmaatregelen. In een recente studie gebruikte de aan Harvard verbonden onderzoeker Gorgio Ganis bovenbeschreven *Concealed Information Test*. Leugenaars die herkenning ontkenen lieten daarbij wederom sterke activering in de prefrontale cortex zien. Zo sterk zelfs dat ze in 100% van de gevallen ontmaskerd konden worden. Maar een tweede groep leugenaars werd gevraagd om herkenning te ontkennen, en bij een aantal van de – niet herkende – controlealternatieven heel licht met hun vinger of teen te bewegen. Liegen en zo'n lichte – met het oog onwaarneembare – beweging van vinger of teen riepen sterk overlappende patronen van hersenactiviteit op. Zo sterk dat de diagnostische accuratesse kelderde tot 33% [7].

ER IS GEEN LEUGENCENTRUM

Uit bovenstaande blijkt dat er in het brein niet zoiets bestaat als een leugencentrum. Illustratief is hier eerder werk van Ganis. Hij liet zien dat verschillende soorten leugens met uiteenlopende cognitieve operaties en dus met activering van verschillende hersengebieden samengaan. In zijn onderzoek moesten proefpersonen leugens opdissen: soms konden die leugens goed worden voorbereid, maar soms ook waren ze ad hoc. Proefpersonen kregen bijv. de opdracht om te liegen over hun laatste vakantie. Wanneer deze leugens van te voren goed waren geoefend, gingen zij gepaard met verhoogde activiteit in het rechter frontale gebied, het gebied dat zich bezighoudt met het ophalen van informatie uit het autobiografische geheugen. Spontane leugens gingen echter vooral gepaard met verhoogde activiteit in de rechter cuneus, het gebied dat betrokken is bij visuele inbeelding [9]. Alsof de proefpersonen zich eerst hun vakantie voor de geest haalden, om er vervolgens over te liegen. Hoe het ook zij, er is geen cognitieve operatie, laat staan een hersengebied dat exclusief de hand heeft in liegen.

OUDERWETS

Hebben we trouwens een fMRI wel nodig om inhibitie te meten? Deze vraag stelde zich onze Amsterdamse collega Bruno Verschuere. In een experiment gebruikte hij een soortgelijke taak als Spence.

Maar Verschuere mat ouderwetse reactietijden. Als inhibitie inderdaad het onderliggende mechanisme van liegen is, zou zich dat langs deze weg gemakkelijk moeten laten vaststellen. Het onderdrukken van de waarheid en uitvoeren van de leugen kost immers tijd, wat zich in een langere reactietijd zou moeten vertalen. Een verschil met de taak van Spence was dat Verschuere nog een groot aantal vragen toevoegde. Sommige proefpersonen moesten al deze vragen naar waarheid beantwoorden; anderen moesten bij deze vragen liegen. Proefpersonen die relatief veel moesten liegen, gingen dat gaandeweg steeds sneller doen [10]. Anders gezegd: de *default* toestand van het brein werd door het vele liegen afgezwakt, waardoor er minder inhibitie nodig was om succesvol te kunnen liegen. Voor proefpersonen die vaak de waarheid moesten vertellen werd liegen juist moeilijker, en daardoor beter te detecteren. Conclusies: inhibitie laat zich prima meten met reactietijden, en er zijn situaties denkbaar – bijv. bij geoefende leugenaars – waarin ook een op inhibitie gebaseerde leugentest niet goed presteert.

Een goede leugendetector is een test die een scherp onderscheid weet te maken tussen leugenaars en waarheidsprekers. Specialisten snappen dat dit eerder een kwestie is van de vragen die men stelt dan van de technieken die worden gebruikt om de reacties daarop te meten [11]. De vraag 'heeft u het gedaan?' is een slechte, omdat ook onschuldige verdachten er zenuwachtig van worden. Het vergelijken van de vragen 'is het slachtoffer vermoord met een broodmes?' en 'is het slachtoffer vermoord met een schaar?' is goed. Hier weet een dader namelijk wel, en een onschuldige niet, wanneer hij liegt als hij 'nee' zegt. Of je dit vervolgens met reactietijden, zweetsecretie, EEG of fMRI peilt is dan van secundair belang.

NEUROLAW IN DE RECHTZAAL

Wat mogen we verwachten van fMRI en *neurolaw*? Een trefzekere leugendetector? Het zou – om redenen die we hierboven hebben uiteengezet – behoorlijk naïef zijn deze ambitie op de onderzoeksagenda te plaatsen. Maar fMRI-onderzoek verschaft ons wel nieuwe inzichten in de cognitieve mechanismen die bij liegen betrokken zijn. Het werk van Spence over de waarheid als *default* van het brein is daar een mooi voorbeeld van. Zijn onderzoek geeft nieuwe impulsen aan de theorievorming. Dat is een verdienste, omdat het daaraan – we bedoelen goede theorieën – in veel publicaties over dit onderwerp vaak ontbreekt.

Net als bij leugendetectie kan fMRI-onderzoek bijdragen aan een beter begrip van psychopathie, pedofilie en andere problemen waarover advocaten en magistraten zich dagelijks buigen. Zo'n onder-

zoekmatige bemoeienis met forensische thema's garandeert echter geenszins technieken die in de rechtszaal toepasbaar zijn, hoe graag juristen dat ook zouden willen. Amerikaanse statistieken doen vermoeden dat niet iedereen dit even helder voor ogen staat. Tussen 2005 en 2010 verdubbelde het aantal keren dat neurowetenschappers op verzoek van de verdediging als getuige-deskundige *acte de presence* gaven in de rechtszaal. In meer dan 80% van de gevallen ging het om zware delicten als moord, doodslag en kidnapping [12]. Zo'n rol als getuige-deskundige is egostrelend en – vanwege de CSI-connotaties – behoorlijk sexy. Maar het is zoals de Britse Royal Academy in een recent rapport stelt: 'Claims that murderers can be identified by imaging studies of their brains ... are completely wide off the mark' [13].

Dr. E.H. Meijer

Prof.dr. H.L.G.J. Merckelbach

Literatuur

1. Bond CF, DePaulo BM. Accuracy of deception judgments. *Pers Soc Psychol Rev* 2010;10:214-34.
2. Vrij A, Granhag PA, Porter SB. Pitfalls and opportunities in nonverbal and verbal lie detection. *PSPI* 2010;11:89-121.
3. Meijer EH, Verschuere B, Merckelbach H. Leugendetectie met de Polygraaf. In: Koppen PJ van, Merckelbach HL, Jelicic M, Keijser JW de (eds.). *Reizen met mijn Rechter: Psychologie van het Recht*. Deventer: Kluwer. 2010:689-704.
4. Spence SA, Farrow TF, Herford AE, Wilkinson ID, Zheng Y, Woodruff PW. Behavioural and functional anatomical correlates of deception in humans. *Neuroreport* 2001;12:2849-53.
5. Garavan H, Ross TJ, Stein EA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:8301-6.
6. Gamer M. (2011). Detecting of deception and concealed information using neuroimaging techniques. In: Verschuere B, Ben-Shakhar G, Meijer E (eds.). *Memory detection: Theory and application of the Concealed Information Test*. Cambridge: University Press. 2011:90-113.
7. Ganis G, Rosenfeld JP, Meixner J, Kievit RA, Schendan HE. Lying in the scanner: Covert countermeasures disrupt deception detection by functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2011;55:312-9.
8. Poldrack RA. Can cognitive processes be inferred from neuroimaging data? *Trends Cogn Sci* 2006;10:59-63.
9. Ganis G, Kosslyn SM, Stose S, Thompson WL, Yurgelun-Todd DA. Neural correlates of different types of deception: an fMRI investigation. *Cereb Cortex* 2003;10:830-6.
10. Verschuere B, Spruyt A, Meijer E, Otgaar H. The ease of lying. *Conscious Cogn* 2011;20:908-11.
11. Meijer EH, Merckelbach H. Leugendetectie: oude waarheden en nieuwe technologieën. *Justitiële Verkenningen* 2008;34:42-53.
12. The Royal Society. *Brain Waves Module 4: Neuroscience and the law*. 2011.
13. The Royal Society. *Brain Waves Module 4: Neuroscience and the law*, p.v. 2011.

BrainVoyager – een veelzijdig, multi-modaal neuroimaging softwarepakket voor data-analyse en visualisatie



RAINER GOEBEL



JUDITH PETERS

Rainer Goebel heeft computerwetenschappen (en cognitive psychology) in Marburg gestudeerd en is gepromoveerd in Braunschweig op neurale netwerken. Sinds 2000 is hij hoogleraar Cognitieve Neurowetenschappen aan de Universiteit van Maastricht. Tevens is hij verbonden aan het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen (NIN-KNAW). Rainer Goebel is CEO en hoofdontwerper software van Brainvoyager. www.brainvoyager.com/RainerGoebel.html

Judith Peters is als postdoctorale onderzoeker verbonden aan het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen (KNAW; Neuroimaging en Neuromodeling groep) en de Faculteit Psychologie en Neurowetenschappen van de Universiteit Maastricht. Zij gebruikt verschillende neuroimagingmethoden (fMRI, EEG, TMS) om het humane visuele systeem te onderzoeken.

DTI	diffusion tensor imaging
ICA	independent component analysis
GCM	Granger causality mapping
MEG	magneto-encefalografie
MVPA	multivoxel patroonanalyse
SVM	support vector machine
TMS	transcraniale magnetische stimulatie

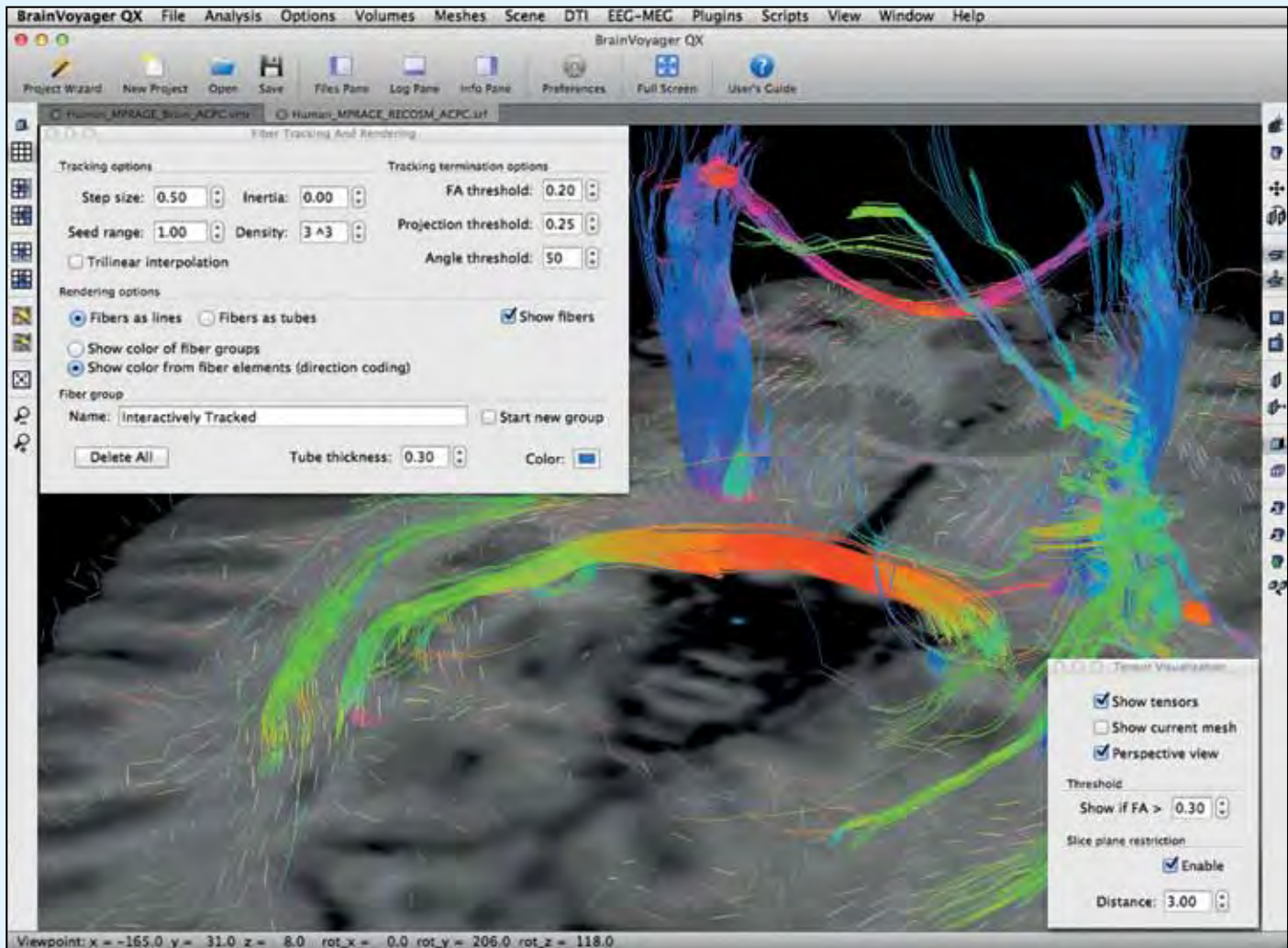
BrainVoyager (www.BrainVoyager.com) is begonnen als een eenvoudig fMRI-analyseprogramma halverwege de jaren negentig, tijdens de postdoctorale periode van de eerste auteur aan het Max Planck Instituut voor Hersenonderzoek (Frankfurt, Duitsland). Het was de eerste fMRI-analyse- en visualisatiesoftware die beschikbaar was voor Microsoft Windows, met een gemakkelijke, moderne grafische gebruikersinterface [1,2]. Naast statistische data-analyse is BrainVoyager vanaf het begin gericht op geavanceerde datarepresentatie en visualisatie,

en heeft routines voor volumevisualisatie, real-time navigatie door slices, en segmentatie, inflatie en ontvouwen van de cortex (Figuur 1).

Eind jaren negentig toonde een MRI-producent interesse om de BrainVoyager broncode te kopen, maar de onderhandelingen met het Max Planck Instituut waren niet succesvol. Het Max Planck Instituut stond wel achter het idee om de software te commercialiseren, wat resulteerde in het bedrijf 'Brain Innovation' in Duitsland in 1998 en 'Brain Innovation BV' in Nederland na de verhuizing naar



Figuur 1.



Figuur 2

Maastricht in 2000. Door de jaren heen is BrainVoyager gegroeid van een klein Windows fMRI-programma naar een platformafhankelijk Linux/Mac/Windows softwarepakket dat alle belangrijke meetinstrumenten binnen de cognitieve neurowetenschappen (waaronder fMRI, EEG, MEG, DTI en TMS) en de daarbijbehorende data-analyses ondersteunt in een coherent raamwerk. Hoewel het merendeel van de BrainVoyager-code nog steeds wordt ontwikkeld door de eerste auteur, hebben verschillende collega's van de Universiteit Maastricht en medewerkers van Brain Innovation waardevolle bijdragen geleverd d.m.v. een beschikbaar C++ 'plug-in' systeem in BrainVoyager. Belangrijke ontwikkelde plug-ins zijn o.a. methoden voor 'independent component analysis' (ICA) [3-6] en 'Granger causality mapping' (GCM), om gerichte invloeden (effectieve connectiviteit) in fMRI-data te meten [7,8].

Om (statistische) vergelijkingen op groepsniveau te optimaliseren (bijv. tussen groepen patiënten en controles) beschikt BrainVoyager over geavanceerde hersen-normalisatieprocedures die verder gaan dan de conventionele volumetrische normalisatie. Deze manier voor het normaliseren van de cortex [9]

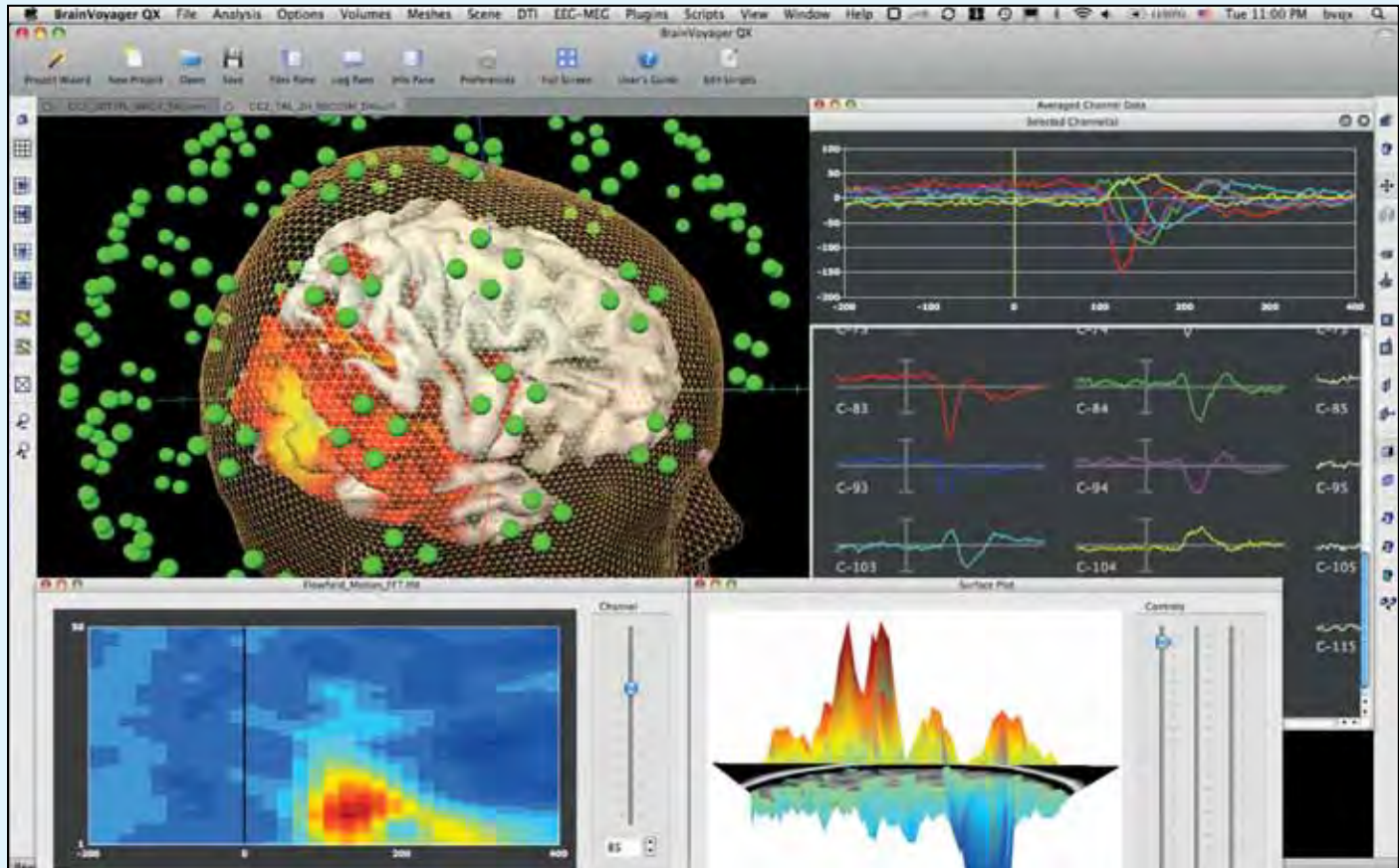
houdt rekening met de specifieke corticale vouwing van ieder gemeten individu en vindt automatisch de corresponderende macro-anatomische referentiepunten (gyri en sulci) tussen hersenen [10-12]. Omdat gespecialiseerde functionele hersengebieden tot op zekere hoogte overeenstemmen met anatomisch gedefinieerde gebieden, verbetert deze geavanceerde anatomische procedure de sensitiviteit van statistische functionele data-analyse aanzienlijk [13].

BrainVoyager ondersteunt ook standaardanalyse-technieken voor diffusiegewogen beeldvorming zoals 'Fractional Anisotropy' analyse, het traceren van witte vezelbanen m.b.v. Diffusion Tensor Imaging (DTI) (Figuur 2), en connectiviteitsanalyses tussen specifieke hersengebieden [14,15].

Multivoxel patroonanalyse (MVPA) is de methodologische ontwikkeling die de laatste jaren het meest de aandacht heeft getrokken. Dit succes komt door de mogelijkheid om met een hogere sensitiviteit verschillen tussen condities te kunnen detecteren dan met conventionele univariate (voxelgewijze) analyse, doordat naar gedistribueerde patronen van activiteit gekeken wordt. MVPA wordt vaak aangehaald in de context van zogenaamde 'brain reading' toepas-

singen, waarbij specifieke mentale toestanden of representaties worden gecodeerd aan de hand van fMRI-activiteitspatronen na een trainings- of leerfase. BrainVoyager heeft verschillende gebruiksopties voor MVPA, waaronder de zoeklicht-techniek ('searchlight mapping') [16] en 'support vector machine' (SVM)-classificatie (gebaseerd op LIBSVM, www.csie.ntu.edu.tw/~cjlin/libsvm) met opties voor permutatieafhankelijke statistische schattingen en 'recursive feature elimination' [11,17].

Sinds een paar jaar heeft BrainVoyager ook een uitgebreide schare aan computationele routines om het analytische probleem m.b.t. het (gelijktijdig) combineren van EEG- en fMRI-metingen op te lossen (Figuur 3). Deze routines bestaan o.a. uit geavanceerde artefactcorrecties voor data die tegelijkertijd zijn opgenomen, veelgebruikte methoden voor gedistribueerde op fMRI gebaseerde EEG- en MEG-bronanalyse, en geïntegreerde EEG-fMRI-analyses, zoals gewogen minimumnorm inverse oplossingen (e.g. [18]) en methoden om de koppeling tussen EEG- en fMRI-activeringen te onderzoeken [19-21]. Deze toepassingen zijn volledig geïntegreerd in BrainVoyager en kunnen



Figuur 3.

us ook gebruikmaken van de analyse- en visualisatiemodules voor fMRI-data.

Het 'TMS Neuronavigator' softwarepakket kan onafhankelijk of in combinatie met BrainVoyager gebruikt worden en past BrainVoyager's mogelijkheden om hoofd en cortex te visualiseren toe, zodat uiterst precieze real-time TMS-neuronavigatie over gelokaliseerde hersengebieden kan worden gedaan (e.g. [22]). Real-time neuronavigatie is gebaseerd op het volgen van bewegingen van de TMS coil en digitalisatiepen m.b.v van akoestische en optische sensors. Op het moment wordt een nieuwe versie van deze software ontwikkeld die gebruikmaakt van toegevoegde realiteit ('augmented reality'), waarbij een computergegenereerd hersenmodel van iemand op een foto van diezelfde persoon geprojecteerd kan worden: hiermee kun je direct op een computertablet naar iemand kijken en tegelijkertijd het hoofd en de 'verstopte' hersenen zien, i.p.v. dat je naar de ene kant moet kijken om de persoon zelf te zien en ergens anders op een computerscherm naar de hersenen. Deze nieuwe geïntegreerde manier om naar het echte en gereconstrueerde hoofd te kijken biedt een directe en gebruiksvriendelijke neuronavigatiemogelijkheid voor onderzoekers en medici. De ontwikkelde augmented reality code vormt ook de basis van de 'brein in beeld'

applicatie die in een bijdrage van Tom de Graaf et al. in deze uitgave wordt beschreven.

Het platformafhankelijke softwarepakket Turbo-BrainVoyager, gebaseerd op BrainVoyager, is ontwikkeld voor real-time fMRI data-analyse. Turbo-BrainVoyager heeft een belangrijke rol gespeeld in de ontwikkeling van geavanceerde fMRI neurofeedback-applicaties [23], die tot nieuwe therapeutische toepassingen hebben geleid voor bijv. patiënten met Parkinson [24] of een depressie [25]. Verder is de software ook gebruikt voor de eerste, op fMRI gebaseerde, 'brain-computer-interfaces', waarmee met ernstige motorisch gehandicapte patiënten kan worden gecommuniceerd [26,27].

De snelle ontwikkeling van smartphones en tablets zal de interesse voor de visualisatie en analyse van neuroimagingdata op mobiele apparatuur laten toenemen. Om de overgang naar mobiele platforms voor te bereiden zijn sommige delen van BrainVoyager al aangepast voor mobiele iOS- en Android-apparatuur, met het 'Brain Tutor'-programma als eerste resultaat (Figuur 4). Hoewel deze en volgende programma's gebaseerd zijn op de BrainVoyager-code, hebben ze een compleet nieuwe gebruikersinterface voor touchscreens. De iOS Brain Tutor app is al sinds enige jaren beschikbaar voor iPhones (> 400.000 downloads) en iPads (en heeft verschillende keren in de top tien downloadlijst gestaan van de Nederlandse

App store), en binnenkort komt er een versie voor Android. Toekomstige mobiele applicaties, die nu ontwikkeld worden, zullen ook geïntegreerd worden met desktopversies om van gedistribueerde ('cloud') opslagmogelijkheden gebruik te kunnen maken. Als je bijv. op je desktop aan een dataset werkt, dan zal deze dataset ook automatisch beschikbaar komen voor je mobiele apparatuur via cloud-computing, zodat je aan de data door kunt werken – onderweg, of comfortabel zittend op je bank in de woonkamer.

Prof.dr. Rainer Goebel ^{1,2,3}

E-mail: r.goebel@maastrichtuniversity.nl

Dr. Judith Peters ^{1,2}

¹Afdeling Cognitieve Neurowetenschappen, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University

²Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen; een instituut van de KNAW, Amsterdam

³Brain Innovation B.V., Maastricht

Literatuur

1. Goebel R. BrainVoyager: A program for analyzing and visualizing functional and structural magnetic resonance data sets. *NeuroImage* 1996;3:S604.
2. Goebel R. BrainVoyager 2.0: From 2D to 3D fMRI analysis and visualization. *NeuroImage* 1997;5:S635.

3. Formisano E, Esposito F, Kriegeskorte N, Tedeschi G, Di Salle F, Goebel R. Spatial independent component analysis of functional magnetic resonance imaging time-series: characterization of the cortical components. *Neurocomputing* 2002;49:241-54.
4. Formisano E, Esposito F, Di Salle F, Goebel R. Cortex-based independent component analysis of fMRI time-series. *Magn Res Imaging* 2004;22:1493-504.
5. Esposito F, Formisano E, Seifritz E, Goebel R, Morrone R, Tedeschi G, Di Salle F. Spatial independent component analysis of functional MRI time-series: To what extent do results depend on the algorithm used? *Hum Brain Mapp* 2002;16:146-57.
6. Esposito F, Scarabino T, Hyvarinen A, Himberg J, Formisano E, Comani S, et al. Independent component analysis of fMRI group studies by self-organizing clustering. *NeuroImage* 2005;25:193-205.
7. Goebel R, Roebroeck A, Kim DS, Formisano E. Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and Granger causality mapping. *Magn Res Imaging* 2003;21:1251-61.
8. Roebroeck A, Formisano E, Goebel R. Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI. *NeuroImage* 2005;25:230-42.
9. Fischl B, Sereno MI, Tootell RB, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp* 1999;8:272-84.
10. Goebel R, Esposito F, Formisano E. Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with BrainVoyager QX: From single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 2006;27:392-401.
11. Formisano E, De Martino F, Bonte M, Goebel R. "Who" is saying "what"? Brain-based decoding of human voice and speech. *Science* 2008;322:970-3.
12. Koenig JW Jr, Wood G, Hagoort P, Goebel R, Propping P, Willmes K, Boomsma DI. Genetic contribution to variation in cognitive function: an fMRI study in twins. *Science* 2009;323:1737-40.
13. Frost M, Goebel R. (2012). Measuring structural-functional correspondence: Spatial variability of specialised brain regions after macro-anatomical alignment. *NeuroImage* 2012;59:1369-81.
14. De Gelder B, Tamiotto M, van Boxtel G, Goebel R, Sahraie A, van den Stock J, et al. Intact navigation skills after bilateral loss of striate cortex. *Curr Biol* 2008;18:R1128-9.
15. Tamiotto M, Cauda F, Corazzini LL, Savazzi S, Marzi CA, Goebel R, et al. Collicular vision guides nonconscious behavior. *J Cogn Neurosci* 2010;22:888-902.
16. Kriegeskorte N, Goebel R, Bandettini P. Information-based functional brain mapping. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:3863-8.
17. De Martino F, Valente G, Staeren N, Ashburner J, Goebel R, Formisano E. Combining multivariate voxel selection and support vector machines for mapping and classification of fMRI spatial patterns. *NeuroImage* 2008;43:44-58.
18. Riecke L, Esposito F, Bonte M, Formisano E. Hearing illusory sounds in noise: the timing of sensory-perceptual transformations in auditory cortex. *Neuron* 2009;64:550-61.
19. Esposito F, Araghi A, Piccoli T, Tedeschi G, Goebel R, Di Salle F. Distributed analysis of simultaneous EEG-fMRI time-series: modeling and interpretation issues. *Magn Reson Imaging* 2009;27:1120-30.
20. Esposito F, Mulert C, Goebel R. (2009b). Combined distributed source and single-trial EEG-fMRI modeling: application to effortful decision making processes. *NeuroImage* 2009;47:112-21.
21. Goebel R, Esposito F. The added value of EEG-fMRI in imaging neuroscience. In: Mulert C, Lemieux L (eds.). *EEG-fMRI: physiological basis, technique, and applications*. Berlin: Springer, 2010.
22. Sack AT, Kadosh RC, Schuhmann T, Moerel M, Walsh V, Goebel R. Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *J Cogn Neurosci* 2009;21:207-21.
23. Weiskopf N, Veit R, Erb M, Mathiak K, Grodd W, Goebel R, Birbaumer N. (2003). Physiological self-regulation of regional brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI): methodology and exemplary data. *NeuroImage* 2003;19:577-86.
24. Subramanian L, Hindle JV, Johnston S, Roberts MV, Husain M, Goebel R, Linden D. Real-time functional magnetic resonance imaging neurofeedback for treatment of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2011;31:16309-17.
25. Linden DE, Habes I, Johnston SJ, Linden S, Tatineni R, Subramanian L, et al. Real-time self-regulation of emotion networks for patients with depression. Submitted.
26. Sorger B, Dahmen B, Reithler J, Gosseries O, Maudoux A, Laureys S, Goebel R. Another kind of 'BOLD Response': answering multiple-choice questions via online decoded single-trial brain signals. *Prog Brain Res* 2009;177:275-92.
27. Goebel R, Zilverstand A, Sorger B. Real-time fMRI-based brain-computer interfacing for neurofeedback therapy and compensation of lost motor functions. *Imaging Med* 2010;2:407-14.



Figuur 4.

Een hersenscanner voor iedereen!



GROEPSFOTO VAN HET BREIN IN BEELD-TEAM. V.L.N.R.: MICHELLE MOEREL, SIMONE OLRICHS, TOM DE GRAAF, JOB VAN DEN HURK, LARS HAUSFELD, RAINER GOEBEL.

Hersenonderzoek is hot. fMRI-onderzoek is bijzonder gloeiend. En begrijpelijk, want komt het niet regelrecht uit recente science fiction?! Een apparaat dat in het brein kan kijken, niet alleen naar anatomie, maar naar de activiteit die plaatsvindt als je iets ziet, hoort of voelt. Wat is het gebied voor spraak, waarmee maak je plannen, waar zitten je dromen? Felgekleurde 'blobs' geplaatst op mooie hersenreconstructies sieren kranten, bladen en onze televisies. 'Deze blob is je kiespijn, dankzij die blob hou je van je naaste!' Daar begint het te kriebelen... 'Hersenscanners kunnen fraudeurs ontmaskeren!' Daar wordt het ongemakkelijk... 'Gedachten lezen, uw diepste verlangens ontbloot!' Wordt het ongeloofwaardig...?

Sommige van bovenstaande fMRI-beloften zijn waar, sommige zijn te bereiken in de toekomst, sommige zijn klinkklare onzin. Maar waar ligt de grens? Ons team van onderzoekers en studenten uit Maastricht, het team bekend onder de naam 'Brein in Beeld', nam deel aan de Academische Jaarprijs 2011. Deze competitie draait om de vertaalslag van onderzoek naar het algemene publiek. Juist omdat hersenonderzoek, en fMRI in het bijzonder, zo populair is in de media, zijn wij van mening dat correcte informatie vanuit de bron cruciaal is. We bogen ons over de vraag hoe ons fMRI-onderzoek op een interessante en interactieve manier uiteengezet kon worden. Hoe kunnen mensen ervaren hoe het is om in het lab

De afdeling Cognitive Neuroscience van Maastricht University bestaat uit een unieke combinatie van ongeveer 75 interdisciplinaire wetenschappers. Neurowetenschappers, natuurkundigen, psychologen en radiologen komen samen om het menselijk brein te onderzoeken. Inmiddels heeft deze groep een sterke internationale reputatie opgebouwd, voornamelijk betreffende de ontwikkeling van nieuwe MRI-analysmethoden en het gebruik van deze methoden om te leren over perceptie en cognitie.

MBIC (Maastricht Brain Imaging Center) is voortgekomen uit deze groep en droeg bij aan de ontwikkeling van een vooraanstaand softwarepakket om MRI-data te analyseren en visualiseren (BrainVoyager, door prof. Rainer Goebel). Binnen BrainVoyager kunnen zowel anatomische als functionele MRI-data worden verwerkt. Ook integratie van MRI-data met data van andere onderzoeksmethoden, zoals EEG, TMS en fNIRS, is mogelijk. BrainVoyager wordt momenteel door meer dan 300 verschillende onderzoeksgroepen wereldwijd gebruikt.

te zitten en een brein in te kijken? Om te kijken wat daar gebeurt bij alledaagse processen als spraak, geheugen en gehoor? Welnu, gewoon door ze precies dat zelf te laten ervaren!

Onze inzending bestond uit een voorgestelde 'App' – een applicatie die zou kunnen draaien op smartphones, tablets en computers, alles waar een camera in zit. Zo richt de gebruiker, bijv. met een iPhone, de camera op een vriend of vriendin. Deze 'proefpersoon' is zichtbaar op het scherm, maar over het hoofd van de persoon heen wordt een gereconstrueerd brein geprojecteerd. Natuurlijk

scan je niet werkelijk het brein van de proefpersoon: dat brein zou een standaardbrein zijn en niet het brein van de persoon waar de camera op gericht wordt. Gelukkig lijken breinen van mensen op macroscopische schaal op elkaar, dus dat mag geen belemmering zijn. Nu het hoofd van de proefpersoon te zien is met daarin een brein geprojecteerd, kan de gebruiker *virtueel* gaan 'hersenscannen': als de proefpersoon zwaait ziet de gebruiker kort daarna het hersengebied 'oplichten' dat verantwoordelijk is voor het zwaaien. Als de proefpersoon spreekt licht het spraakgebied op, beweegt de proefpersoon haar ogen dan licht het gebied op dat daar



Deze afbeelding geeft een idee van wat de App (op dit moment nog een werkende software) zou kunnen visualiseren.

verantwoordelijk voor is, enzovoorts. Voor een scala aan mentale en fysieke processen zou, net als in fMRI-onderzoek, te zien zijn waar werkelijk deze activiteiten plaatsvinden. Allemaal op de telefoon!

Niet alleen zouden gebruikers (er zijn alleen al in Nederland miljoenen mensen met een smartphone) op deze manier alleen of interactief op 'hersenenonderzoek' uit kunnen gaan om te ervaren wat wij elke dag in het lab ervaren (het kijken in andermans brein om te zien wat er daar gebeurt), ook zouden wij vanuit dit kader bronnen kunnen aanbieden naar correcte en diepere informatie

over het brein, hersenenonderzoek en fMRI-onderzoek. Wat is wel mogelijk met fMRI? Wat nog niet? Welke beloften uit de media zijn gegrond en welke kunnen we verwijzen naar de prullenbak?

Het algemene publiek kende ons team de 'publieksprijs' toe. Omdat uit een internetpoll ons project het populairst bleek, zullen wij rond maart 2012 in tv-programma Labyrint verschijnen. De hoofdprijs van € 100.000 hebben we helaas niet gewonnen. Vanuit andere bronnen hebben we echter de mogelijkheid om te proberen het project alsnog te ontwikkelen. Hopelijk kunnen we

daarom in de nabije toekomst een App aanbieden waarmee virtueel het menselijk brein, inclusief fMRI-onderzoekresultaten, te bekijken is op een interessante en interactieve manier. Ons doel: een hersenscanner voor iedereen!

Benieuwd? Kijk dan regelmatig op de website www.brainmatters.nl en volg @BrainMatters_NL om op de hoogte te blijven van de ontwikkelingen.

T. A. de Graaf MSc, J. van den Hurk, M. Moerel MSc, prof.dr. R. Goebel

Functionele MRI: zegt een plaatje echt meer dan 1000 woorden?



ANDRÉ ALEMAN

Prof.dr. André Aleman is als hoogleraar cognitieve neuropsychiatrie verbonden aan de afdeling Neurowetenschappen van het UMCG en de afdeling Psychologie van de Rijksuniversiteit Groningen. Recent verscheen van zijn hand *Hersenspinsels; waarom we dingen zien, horen en denken die er niet zijn*. Atlas: Amsterdam, 2011.

Als laatstejaars student neuropsychologie liep ik een klinische stage in het psychiatrisch ziekenhuis Veldwijk te Ermelo. Mijn stagebegeleider merkte wel dat ik gecharmeerd was van moderne neurobeeldvormingstechnieken als PET en fMRI. Toen we het een keer over zulke technieken hadden zei ze tot mijn stomme verbazing dat de neuropsychologie nog niets wijzer was geworden van de functionele neuroimaging. Noem eens een nieuw inzicht, iets dat we nog niet weten uit neuropsychologisch onderzoek bij patiënten met hersenletsel, vroeg ze. Ik kon zo gauw nergens op komen.

Ik leerde een belangrijke les: blijf altijd kritisch over methoden, hoe hip, ingeburgerd of vanzelfsprekend ze ook zijn. Deze anekdote illustreert overigens ook dat de beroepsgroep (in ieder geval een deel ervan) niet alles klakkeloos overneemt wat in de mode is. Achteraf denk ik wel dat er voorbeelden te noemen waren geweest waarin het functionele neuroimagingonderzoek ons iets geleerd heeft, zelfs vijftien jaar geleden al (toen zij mij die vraag stelde). Heden ten dage liggen de voorbeelden voor het opscheppen, maar de voorbeelden van een verkeerde interpretatie van functioneel neuroimagingonderzoek helaas ook. Ik geef een paar voorbeelden van het eerste en sluit af met een verwerping van het laatste.

Ik kan slechts enkele krenten uit de pap halen, omdat er met gemak dikke boeken over te schrijven zijn: het neuroimagingonderzoek van de afgelopen twintig jaar heeft ons veel meer gedetailleerd inzicht gegeven in de ontwikkeling van de hersenen bij kinderen [1] en de veranderingen die plaatsvinden bij veroudering en dementie [2]. Neuroimaging levert dus veel feitelijke informatie over hoe het brein werkt. Nu kun je uit cognitief psychologisch onderzoek naar mentale processen ook erg veel te weten komen over de functies waar we uiteindelijk in geïnteresseerd zijn: waarnemen, denken, geheugen, emotie. Een probleem is echter dat cognitieve theorieën alle kanten op kunnen en de gegevens uit gedragsonderzoek met computertaakjes niet altijd uitsluitend kunnen geven over de vraag welke hypothese verworpen moet worden en welke niet. Gegevens uit neuroimagingonderzoek kunnen hier extra informatie leveren die de doorslag kan geven. De neuropsycholoog Alfonso Caramazza heeft dit al vrij vroeg laten zien in een artikel in *Nature* [3].

Een andere toegevoegde waarde van neuroimaging is dat je als het ware 'onder de waterspiegel' kunt kijken. Je kunt daardoor iets zien waar je anders niet zo snel op zou stuiten. Een voorbeeld is leedvermaak. Uit sociale wenselijkheid zullen veel mensen niet snel toegeven dat ze leedvermaak ervaren, maar hersenscans waaruit blijkt dat

sommige mensen beloningsgebieden activeren wanneer een voor hen onaardig persoon een pijnprikkel krijgt, spreken klare taal [4].

Tot slot een voorbeeld van onderzoek waar we zelf mee bezig zijn in het Neuroimaging Center van de Rijksuniversiteit Groningen. Uit neuroimagingonderzoek is gebleken dat de linker temporaalkwab overactief is tijdens auditieve hallucinaties bij schizofrenie. Naar aanleiding hiervan wordt in experimentele studies non-invasieve neurostimulatie (transcraniale magnetische stimulatie, TMS) over dit gebied aangewend om de excitabiliteit van de cortex te verminderen. Al eerder was bij patiënten met een depressie succes geboekt door TMS in te zetten over de dorsolaterale prefrontale cortex van de linker hemisfeer. Het idee om dit gebied te kiezen was ontleend aan bevindingen van hypoactiviteit in functionele neuroimagingstudies. Hoewel bij hallucinaties de werkzaamheid nog onvoldoende is aangetoond (er zijn slechts enkele kleine studies, en de resultaten spreken elkaar tegen), is bij depressie genoegzaam aangetoond dat TMS werkzaam is (en daarom in 2008 door de Amerikaanse FDA voor de behandeling van depressie goedgekeurd). Er is nog een rol voor neuroimaging: wanneer de

locatie op de schedel waar de TMS-spoel geplaatst moet worden met behulp van een MRI-scan bepaald wordt (uiteraard met een neuronavigatiesysteem), is de behandeling nog effectiever omdat de locatie preciezer bepaald is.

Mijn positief oordeel over neuroimagingonderzoek wil niet zeggen dat er geen kanttekeningen gezet kunnen worden bij sommige studies. In alle takken van wetenschap wordt, naast excellent onderzoek, ook onderzoek van matige kwaliteit gepubliceerd, en dat geldt zeker ook voor dit veld. De wijze waarop de bevindingen met regelmaat in de media komen wordt niet alleen gekenmerkt door oversimplificatie, maar vaak ook door overinterpretatie. Als er een hersengebied oplicht terwijl iemand naar een plaatje van zijn of haar geliefde kijkt, luidt de kop al gauw 'Liefde zichtbaar in het brein'. Maar het verklaart natuurlijk niets en brengt ons geen stap verder. Onderzoek heeft laten zien dat leken een bepaalde psychologische verklaring overtuigender vonden wanneer eraan toegevoegd werd dat een bepaald gebied in de hersenen actief werd (wat op zichzelf een nietszeggende toevoeging is, want dat psychologische processen samenhangen met hersenactiviteit is ook zonder scanners algemeen bekend). Overigens bleek uit hetzelfde onderzoek

dat neurowetenschappers veel kritischer tegenover zulke toevoegingen staan, en dat is wel geruststellend [5].

Het is zoals de Harvard-psycholoog Stephen Kosslyn ooit zei: op een kruk met twee poten (theorievorming, empirisch gedragsonderzoek) kun je moeilijk zitten. Je hebt de derde poot (functionele neuroimaging) hard nodig. Maar je moet altijd kritisch blijven: de poten moeten wel stevig zijn. ■

Prof.dr. A. Aleman

Literatuur

1. Casey BJ, Tottenham N, Liston C, Durston S. Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? Trends Cogn Sci 2005;9:104-10.
2. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. Nat Rev Neurosci 2004;5:87-96.
3. Caramazza A. Neuropsychology. Pictures, words and the brain. Nature 1996;383:216-7.
4. Singer T, Seymour B, O'Doherty JP, Stephan KE, Dolan RJ, Frith CD. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. Nature 2006;439:466-9.
5. Weisberg DS, Keil FC, Goodstein J, Rawson E, Gray JR. The seductive allure of neuroscience explanations. J Cogn Neurosci 2008;20:470-7.

Het connectome



MARTIJN VAN DEN HEUVEL

Martijn van den Heuvel studeerde Kunstmatige Intelligentie en promoveerde in 2009 cum laude aan de Universiteit Utrecht op zijn proefschrift *'The connected brain'*. Gedreven door het concept dat hersenfunctie het resultaat is van interacties tussen hersengebieden – en verstoorde interacties kunnen leiden tot verstoorde hersenfunctie –, doet hij onderzoek naar de efficiëntie en werking van breinnetwerken op de afdeling Psychiatrie van het UMC Utrecht binnen het Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen. Martijn liet onder andere zien dat efficiëntie van communicatie in het hersennetwerk gerelateerd is aan intelligentie. In 2011 verbleef hij enkele tijd op de Indiana University in de VS, waar hij publiceerde over de 'rich-club' van de hersenen: een klein groepje 'brein hubs' die een uitzonderlijke hoeveelheid connecties vertonen en samen een unieke centrale rol spelen in de communicatiestructuur van het hele hersennetwerk. Naast onderzoek naar de organisatie van het gezonde brein gebruikt Martijn netwerktechnieken om onderzoek te doen naar de neurobiologische achtergrond van schizofrenie, autisme, Alzheimer en ALS. Hij maakt hiervoor gebruik van de grote dichtheid van MR-scanners in het UMCU, omvattende 1.5, 3 en 7T MRI-scanners, en door het combineren van verschillende MR- technieken zoals DTI, rsfMRI en morfologiemetingen.

Iemand geeft u een klok (zo eentje met een traditioneel uurwerk) en vraagt u te onderzoeken hoe deze werkt. Waarschijnlijk begint u met de klok aan de buitenkant te bekijken, maar al snel gaat u over tot het openen van de klok. U ziet een wirwar aan radertjes, veertjes en tandwielletjes. Wat doet u? Neemt

u een reductionistische kijk en haalt u alles uit elkaar? U sorteert de onderdelen en begint van alle onderdelen apart hun eigenschappen te beschrijven? Radertje 1 heeft 20 tandjes, veertje 2 heeft 15 wikkels, etc. Of vindt u misschien dat de werking van de klok niet zo zeer zit in de eigenschappen van alle aparte onderdelen – hoe

belangrijk ook –, maar meer in hoe al deze onderdelen samenhangen? Hoe ze interacteren met elkaar?

Onze hersenen zijn een netwerk van miljarden interacties [1]. Ramón y Cajal, een van de grondleggers van de moderne neurowetenschappen (en

beeldvormende technieken), liet ons in de negentiende eeuw met zijn prachtige illustraties zien dat onze hersenen vanuit hun kleinste bouwdeeltjes gemaakt zijn om te 'verbinden'. Een neuron kan met zijn dendrieten informatie ontvangen en met zijn axon informatie doorsturen naar andere neuronen. Zo vormen miljoenen neuronen door middel van miljarden verbindingen lokale en globale groepen die samen weer één groot netwerk vormen.

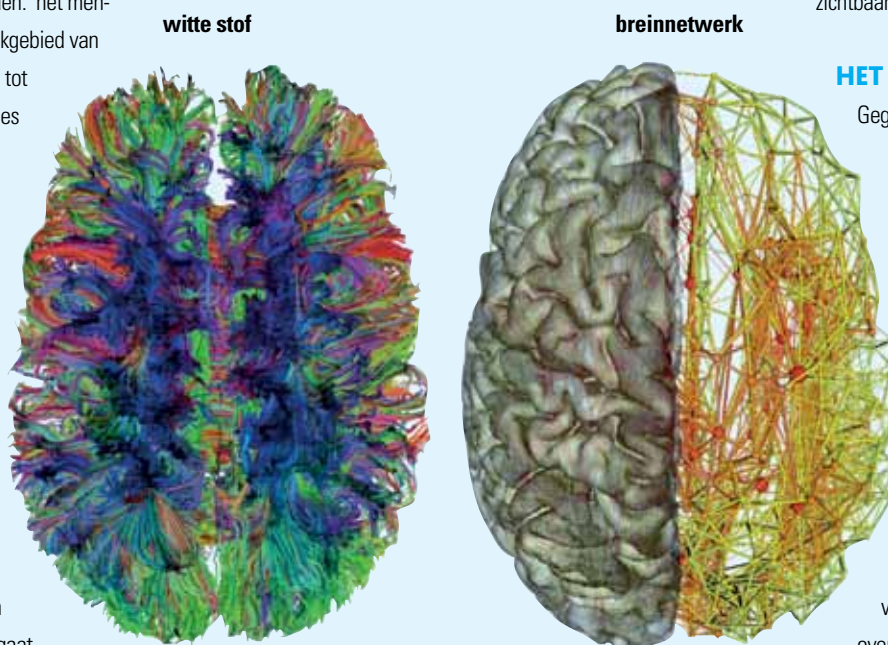
'Netwerkstudies' naar het menselijk brein zijn gebaseerd op het idee dat het functioneren van onze hersenen niet zozeer het resultaat is van de eigenschappen van haar losse gebieden of losse connecties, maar eerder voortkomt uit de complexe interacties tussen alle gebieden: 'het menselijk connectome' [2]. Het vakgebied van 'connectomics' heeft zich zelf tot doel gesteld om alle connecties van het brein – van mens en dier – in kaart te brengen en de organisatie van dit web van connecties als geheel te bestuderen [1]. Op dit moment is enkel van het rondwormpje *Caenorhabditis elegans* het volledige neurale netwerk in kaart gebracht, bestaande uit 280 neuronen en 6418 axonale connecties [3,4]. Hoewel het hier om een relatief klein breinnetwerkje gaat, levert het bestuderen van de connecties van dit neurale netwerk een schat aan informatie op. Bijvoorbeeld over welke neuronen met elkaar verbonden zijn, of welke juist niet. Over hoe de structuur van neuronale netwerken kan leiden tot neuronale functie, over hoe efficiënt een breinnetwerk kan zijn, over hoe de kosten van neurale connecties beperkt gehouden kunnen worden, etc. [4]. Belangrijke informatie om te begrijpen hoe veel grotere neurale netwerken, zoals de menselijke hersenen, werken.

HET CONNECTOME VANUIT EEN MICRO- TOT MACROSCOPISCH PERSPECTIEF

Nu lijkt het op het eerste gezicht een onmogelijk karwei het 100 miljard keer grotere menselijk connectome in kaart te brengen, laat staan de organisatie van dit web te bestuderen. Eén mogelijkheid is om met behulp van elektronmicroscopie post mortem de neuronen en axonen door een computer in te laten kleuren en zo op microscopische schaal de connecties van een stukje hersenweefsel in

kaart te brengen [5,6]. Zo zijn er met deze technieken fascinerende projecten gaande die, net zoals van *C. elegans*, (gedeelde) connectomes van onder andere de kat en de *Drosophila* (fruitvlieg) opleveren [7]. Een tweede mogelijkheid is om met behulp van kleurtechnieken (waarbij hersengebieden worden ingespoten met kleurstoffen die via axonaal transport vervoerd worden en zo de connecties van een gebied aankleuren) *ex vivo* de connecties in kaart te brengen. Door de resultaten van honderden van deze 'tracing studies' te combineren in één grote database kan het connectome in kaart worden gebracht. Met deze technieken zijn op dit moment spectaculaire vorderingen gaande op het gebied van het Macaque-connectome op macroscopisch niveau [8-10].

voor functionele communicatie. In connectome imaging worden deze technieken ingezet om alle connecties van de hersenen tegelijkertijd in kaart te brengen en een zo volledig mogelijke beschrijving van alle structurele en functionele connecties van de hersenen te geven (Figuur 1)[1]. Connectome imaging kan op verschillende niveaus verschillende details weergeven. We kunnen dit vergelijken met 'google maps'. Kijken we bijv. vanaf grote hoogte (op het niveau van honderd hersengebieden en hun connecties), dan zien we een bijna schematische weergave van het 'connectomelandschap', maar hoe verder we inzoomen (bijv. door de hersenen in te delen in steeds kleinere stukjes), hoe meer detail we kunnen onderscheiden en hoe meer structuren zichtbaar worden.



Figuur 1. Witte stof en het breinnetwerk. Het linker paneel toont een reconstructie van de wittestofverbindingen van de hersenen op basis van DTI. Het rechter paneel laat een reconstructie zien van het connectome op basis van deze DTI-data. Figuur (aangepast) uit [23].

Een derde mogelijkheid is om met behulp van MRI op een zo hoog mogelijke resolutie *in vivo* de axonale hoofdwegen van het brein in kaart te brengen. Zoals u weet hebben de ontwikkelingen van geavanceerde MRI-technieken zoals Diffusion Tensor Imaging (DTI) en resting-state fMRI (rsfMRI) (beschreven in andere artikelen in deze uitgave), het mogelijk gemaakt om op steeds hogere resolutie de connecties van de hersenen *in vivo* in kaart te brengen [11-14]. Met behulp van DTI kunnen de structurele verbindingen van de hersenen worden bestudeerd door de diffusie van watermoleculen in witte stof te meten; met behulp van rsfMRI (maar ook met behulp van resting-state MEG of EEG) kunnen de functionele interacties tussen gebieden onderzocht worden door de afhankelijkheid van neuronale tijdseries tussen gebieden te berekenen, die vaak geïnterpreteerd wordt als een maat

HET EFFICIËNTE BREIN

Gegeven het connectome kunnen we op zoek gaan naar achterliggende structuren van het hersennetwerk. Een mogelijkheid is om het netwerk te onderzoeken met behulp van 'netwerktheorie' (of Graventheorie), waarin mathematische concepten worden gebruikt die de topologie van een netwerk beschrijven. Zo kan men bijv. kijken naar de verdeling van de connecties over het netwerk, hoe hecht een hersengebiedje lokaal verbonden is (clustering en modulariteit), of juist hoe gemakkelijk informatie van de ene kant naar de andere kant van het hersennetwerk verstuurd kan worden (de diameter van het netwerk). Door te kijken naar deze generieke netwerkmaten hebben connectomestudies fundamentele nieuwe eigenschappen van onze hersenen blootgelegd. Zo blijkt dat de functionele en structurele connecties van het menselijk brein niet willekeurig zijn, maar juist georganiseerd zijn volgens een 'small-world modulaire' verdeling, die een verklaring kan geven voor de efficiënte informatiesegregatie als wel de efficiënte informatie-integratie in de hersenen [12,13,15,16]. Een organisatie die mogelijk gedreven wordt door een balans tussen 'kosten' en 'efficiëntie': de aanleg van meer connecties maakt het systeem mogelijk sneller en efficiënter, maar gaat gepaard met hogere kosten van aanleg, gebruik en onderhoud van deze connecties [17,18]. Een interessante bevinding is dat studies laten zien dat het in het menselijk brein niet enkel draait om een minimalisering van het aantal connecties

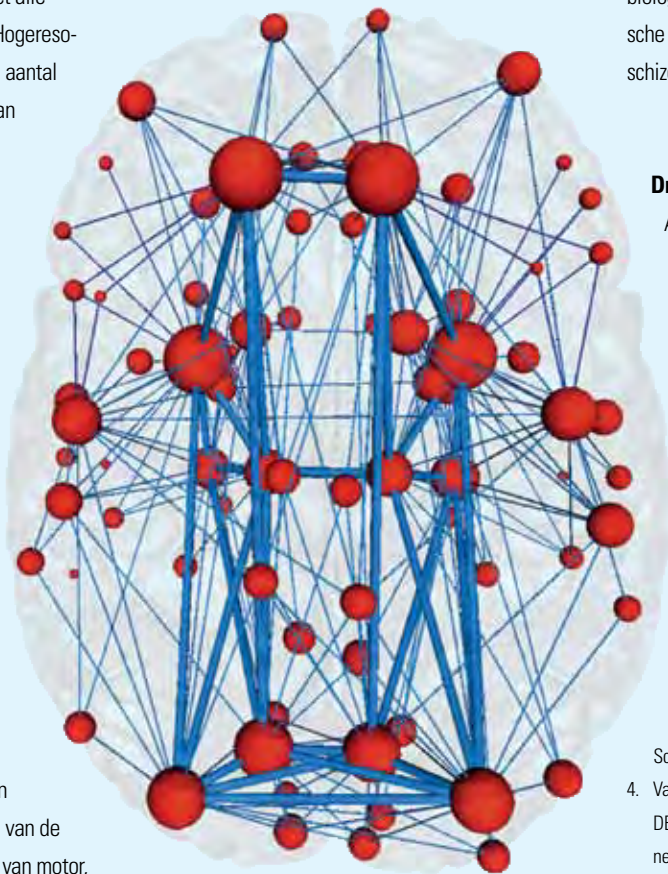
(een organisatie die energietechnisch optimaal zou zijn), maar dat achter het menselijk connectome mogelijk een optimalisatie van communicatie-efficiëntie schuilgaat, ondanks de hogere kosten die hiermee gepaard gaan [18]. Zo neemt de integratie-efficiëntie van de hersenen toe tijdens hersenontwikkeling van baby tot volwassenen [19] en blijkt de efficiëntie van communicatie tussen gebieden een belangrijke factor te zijn in iemands intelligentie [20,21].

DE G8 VAN DE HERSENEN, 'NOT ALL ARE EQUAL'

Als we meer gaan inzoomen, blijkt dat niet alle gebieden gelijk zijn in het breinnetwerk. Hogeresolutie DTI-beelden laten zien dat een klein aantal hersengebieden meer connecties heeft dan andere en een centrale rol inneemt in de gehele netwerkorganisatie van de hersenen [12,22,23]. Net zoals Utrecht CS een knooppunt is voor treinverkeer door heel Nederland, zo dienen deze vermeende 'breinhubs' mogelijk als kruis- en integratiepunten van informatiestromen in de hersenen. Recentelijk is gebleken dat deze breinhubs niet alleen 'rijk' zijn in hun connecties, maar ook onderling sterk verbonden, meer dan je zou verwachten op basis van hun connecties alleen. Ze vormen een hechte club, een kernnetwerk dat we de 'rich-club' van het menselijk connectome hebben genoemd (Figuur 2) [23]. Interessant is dat deze rich-club een collectief is van verschillende gebieden en één voor één alle verschillende domeinen van de hersenen bestrijkt, inclusief de domeinen van motor, visueel, auditief, geheugen, aandachtsnetwerken, het default-mode netwerk, etc. Deze rich-club overlapt met de precuneus, de superior frontale en pariëtale schors de insula, en subcorticale structuren als de hippocampus, thalamus en het striatum, en laat zien dat deze anatomisch verspreide breinhubs niet onafhankelijk van elkaar opereren, maar mogelijk optreden als een sterk collectief [24,25]. Zoals wereldleiders samenkomen op een wereldtop om de belangen van hun eigen land te vertegenwoordigen, zo vormt deze rich-club mogelijk een belangrijke rol in de integratie van informatie van verschillende domeinen in de hersenen: ze vormen de 'G8 top van de hersenen'. Zo'n sterke bundeling van connectiviteit binnen de rich-club maakt je nieuwsgierig naar waar deze gebieden over praten. Onderzoek naar de belangrijkste topics op deze 'breintop' zullen naar mijn mening dan ook fundamentele nieuwe kennis opleveren over de werking van onze hersenen.

WAT ZIT ER IN UW CONNECTOME?

Sommigen stellen dat alles opgeslagen zit in uw connectome [6]. En als u het mij vraagt zitten al uw herinneringen en uw ervaringen opgeslagen in dit web aan connecties, en hebben deze in de loop van de jaren, in samenspel met uw genen, uw connectome gevormd tot wat het nu is. Samen brengen al deze connecties uw gedrag, uw intelligentie, uw persoonlijkheid, uw emoties en zelfs uw 'denken' voort. Maar het is zeker geen gelopen race. Het connectome is flexibel, en elke dag worden nieuwe ervaringen opgeslagen in het web van connecties die de basis vormen voor continue nieuwe functionele interacties in het brein.



Figuur 2. Rich-club in het menselijk brein. Elke cirkel representeert een gebied in de hersenen; hoe groter de cirkel hoe meer connecties dat gebied heeft. De grootste cirkels representeren de rich-club met rich-club-connecties weergegeven door de connecties tussen deze 'breinhubs' (dikke lijnen). Figuur (aangepast) uit [23].

Veranderingen, aanleg en afbraak van oude en nieuwe connecties vormen gedurende het hele leven het hersennetwerk en zo ook de activiteit en connectiviteit van de hersenen. Wat we weten van het menselijk connectome is op dit moment nog het spreekwoordelijke tipje van de ijsberg, maar dat de mate van efficiënte organisatie van de connecties een belangrijke rol speelt in het functioneren van de hersenen wordt steeds duidelijker [1,23,29,30].

CONNECTOMEVERANDERINGEN

Met zoveel connecties kan er ook gemakkelijk iets misgaan. Hoewel het verbazingwekkend is hoe

robuust onze hersenen zijn en hoe het met zo'n complex bedradingsschema vaak goed gaat, kan schade of een afwijkende ontwikkeling van de connectiviteit in het hersennetwerk – zowel structureel als functioneel – leiden tot een verstoring van de hersenen over verschillende (cognitieve) domeinen. Recent onderzoek laat steeds duidelijker zien dat veel hersenaandoeningen gerelateerd zijn aan connectomeveranderingen en/of abnormale ontwikkeling van de connecties van de hersenen. Onderzoek naar de topologie en complexiteit van het hersennetwerk biedt dan ook fundamentele nieuwe mogelijkheden voor het doorgronden van de biologische oorzaken en gevolgen van neurologische en psychiatrische hersenaandoeningen zoals schizofrenie en de ziekte van Alzheimer [26-30].

Dr. M. van den Heuvel

Afdeling Psychiatrie, UMC Utrecht

Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen

E-mail: M.P.vandenheuvel@umcutrecht.nl

Literatuur

1. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:186-98.
2. Sporns O, Tononi G, Kotter R. The human connectome: a structural description of the human brain. *PLoS Comput Biol* 2005;1:e42.
3. White JG, Southgate E, Thomson JN, Brenner S. The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1986;314:1.
4. Varshney LR, Chen BL, Paniagua E, Hall DH, Chklovskii DB. Structural properties of the *Caenorhabditis elegans* neuronal network. *PLoS Comput Biol* 2011;7:e1001066.
5. Bock DD, Lee WC, Kerlin AM, Andermann ML, Hood G, Wetzel AW, et al. Network anatomy and in vivo physiology of visual cortical neurons. *Nature* 2011;471:177-82.
6. Seung HS. Reading the book of memory: sparse sampling versus dense mapping of connectomes. *Neuron* 2009;62:17-29 & 'I am my connectome' Ted.com 2010.
7. Chiang AS, Lin CY, Chuang CC, Chang HM, Hsieh CH, Yeh CW, et al. Three-dimensional reconstruction of brain-wide wiring networks in *Drosophila* at single-cell resolution. *Curr Biol* 2010;21:1-11.
8. Kotter R. Online retrieval, processing, and visualization of primate connectivity data from the CoCoMac database. *Neuroinformatics* 2004;2:127-44.
9. Modha DS, Singh R. Network architecture of the long-distance pathways in the macaque brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:13485-90.
10. Collations of Connectivity data on the Macaque brain. CoCoMac.
11. Achard S, Salvador R, Whitcher B, Suckling J, Bullmore E. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J Neurosci* 2006;26:63-72.

12. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, Sporns O. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol* 2008;6:e159.
13. Van den Heuvel MP, Stam CJ, Boersma M, Hulshoff Pol HE. Small-world and scale-free organization of voxel based resting-state functional connectivity in the human brain. *NeuroImage* 2008;43:11.
14. Van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:519-34.
15. Stam CJ. Functional connectivity patterns of human magnetoencephalographic recordings: a 'small-world' network? *Neurosci Lett* 2004;355:25-8.
16. Salvador R., et al. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb Cortex* 15, 1332-1342 (2005).
17. Achard S, Bullmore E. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol* 2007;3:e17.
18. Kaiser M, Hilgetag CC. Nonoptimal component placement, but short processing paths, due to long-distance projections in neural systems. *PLoS Comput Biol* 2006;2:e95.
19. Dosenbach NU, Nardos B, Cohen AL, Fair DA, Power JD, Church JA, et al. Prediction of individual brain maturity using fMRI. *Science* 2010;329:1358-61.
20. Bassett DS, Bullmore ET, Meyer-Lindenberg A, Apud JA, Weinberger DR, Coppola R.. Cognitive fitness of cost-efficient brain functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:11747-752.
21. Van den Heuvel MP, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Efficiency of functional brain networks and intellectual performance. *J Neurosci* 2009;29:7619-24.
22. Tomasi D, Volkow ND. Functional connectivity density mapping. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:9885-90.
23. Van den Heuvel MP, Sporns O. Rich-club organization of the human connectome. *J Neurosci* 2011;31:15775-86.
24. Zamora-Lopez G, Zhou C, Kurths J. Cortical hubs form a module for multisensory integration on top of the hierarchy of cortical networks. *Front Neuroinform* 2011;4:1.
25. Whalley K. Neuronal networks: in the rich club. *Nat Rev Neurosci* 2011;13:3.
26. Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Cappellen van Walsum AM, et al. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain* 2009;132:213-24.
27. Van den Heuvel MP, Mandl RC, Stam CJ, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Aberrant frontal and temporal network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis. *J Neurosci* 2010;30:11.
28. Zalesky A, Fornito A, Seal ML, Cocchi L, Westin CF, Bullmore ET, et al. Disrupted axonal fiber connectivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;69:80-9.
29. Bassett DS, Bullmore ET. Human brain networks in health and disease. *Curr Op Neurol* 2009;22:340-7.
30. Van den Heuvel MP, Kahn RS. Abnormal brain wiring as a pathogenetic mechanism in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;70:1107-8.

Liefdesverdriet en het brein



ELS VAN DER MEIJDEN



GERT J. TER HORST



ANTINA DE BOER

Verliefdheid is een emotie die ons vanaf het begin van de mensheid heeft ontroerd. Niemand van ons zal aan haar ontkomen, als bron van inspiratie voor verschillende kunstenaars en ook in het leven van alledag is zij ons vertrouwd. Verliefdheid gaat gepaard met verscheidene psychologische, fysiologische en gedragsveranderingen. Emoties raken gefocust rond een bepaald geliefd persoon, er ontstaat emotionele afhankelijkheid en er vormen zich obsessieve gedachten over de geliefde. Deze veranderingen maken verliefdheid een geschikt onderwerp van wetenschappelijk onderzoek.

In het midden van de twintigste eeuw kwam het onderzoek naar liefde, verliefdheid en de determinanten daarvan op gang, destijds voornamelijk uitgevoerd door psychologen. Met de ontwikkeling van de PET en de fMRI-scan werd het wetenschappelijk onderzoek naar verliefdheid ook voor neurowetenschappers hanteerbaar. Zij trachtten de hormoonspiegels en brein gebieden specifiek aan verliefdheid te identificeren. Hieruit blijkt dat vooral dopaminerijke hersengebieden die behoren tot het beloningssysteem van het brein actief zijn. Dit leidt tot het euforische gevoel dat men ervaart bij verliefdheid. Hersengebieden die min-

der actief worden bij verliefdheid zijn de amygdala en de frontale cortex. De amygdala speelt een belangrijke rol bij het ervaren van emoties. Hierbij gaat het met name om negatieve emoties, zoals angst. De frontale cortex wordt tevens geassocieerd met negatieve emoties en daarnaast met het oordelen over situaties. De verminderde activiteit van de frontale cortex leidt tot de roze bril die door vele verliefden wordt gedragen; het beoordelingsvermogen wordt een stuk milder. De roze bril en de vermindering van negatieve emoties zoals angst zijn tijdens verliefdheid zeer functioneel; hierdoor durft men zich eerder over te geven aan de partner en zich aan hem of haar te binden [1,2].

Verliefdheid heeft helaas een keerzijde: het hart dat zij voorheen voedde, maakt zij nu kapot. Met andere woorden; wanneer de liefde stopt, breekt het hart en ontstaat er liefdesverdriet. De brokstukken van de liefde vormen een nieuwe bron van interesse voor de neurowetenschappen. Hier richt ons huidige onderzoek zich op. Kunnen wij liefdesverdriet in het brein met behulp van fMRI herkennen?

Er is erg weinig fMRI-onderzoek gedaan naar liefdesverdriet. Deze studies gebruikten

EPI echo-planar imaging
SPM Statistical Parametric Mapping

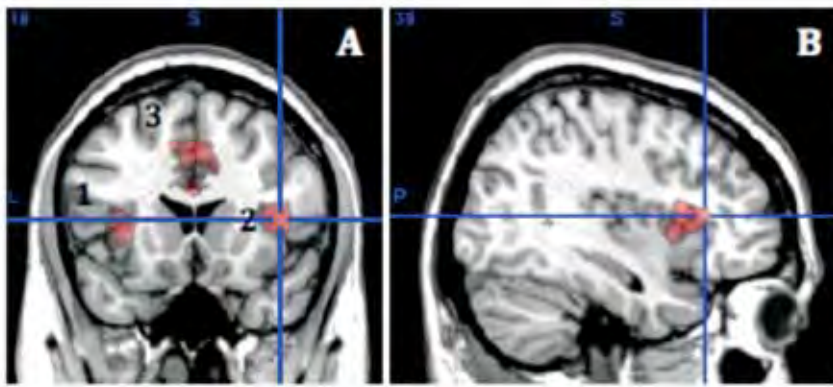


FIGURE 11 - BROKEN HEART SPECIFIC ACTIVATION DURING THE EXTERNAL TASK (EX > ACQUAINTANCE)

A. CORONAL VIEW
 1 = CLUSTER 1: LEFT INSULA (-32 18 4), 221 VOXELS
 2 = CLUSTER 2: RIGHT INSULA (42 18 0), 168 VOXELS
 3 = CLUSTER 3: CINGULATE GYRUS (0 16 42), 263 VOXELS
 B. SAGITTAL VIEW. INFERIOR FRONTAL GYRUS (38 26 19), ACTIVATED IN CLUSTER 2

Figuur. Data zijn geanalyseerd na inclusie van acht proefpersonen om een voorlopige indruk te krijgen over de patronen van hersenactiviteit bij liefdesverdriet.

Tabel. Demografische karakteristieken van de deelnemers aan het onderzoek. De proefpersonen blijken nog sterke gevoelens van verliefdheid te voelen voor de ex-partner (score 8,4 van 10 op de passionate love scale) en zijn minimaal 6,5 uur per dag in gedachten bij de ex. Ook de depressieve gevoelens zijn prominent aanwezig.

TABLE 11 - DEMOGRAPHIC AND RELATIONSHIP CHARACTERISTICS OF 8 SUBJECTS WITH A BROKEN HEART

Category	Mean	SD
Age (years)	22	1.8
Relationship		
Relationship duration (months)	24.8	16.1
Time since breakup (months)	2.3	1.3
Happiness during relationship*	6.8	1.4
Ruminating (hours/day)	6.5	7.9
Still in love*	8.4	1.6
Loving their ex-partner*	8	1.4
Feeling rejected*	8	2.5
Feeling betrayed*	6.6	2.6
Depression		
Major Depression Inventory**	26.4	11.3

* Based on a 10 point Likert-scale; 1 = never, 10 = always

** Score range = 0-50; score 20-24 indicates mild depression, score 25-29 indicates moderate depression, score > 30 indicates severe depression.

verschillende inclusiecriteria en methoden, resulterend in verschillende resultaten [3-5]. Daarom is het belangrijk een goede methode, ofwel in fMRI-terminologie een goed paradigma, te ontwikkelen. Vervolgens kunnen we met dit paradigma liefdesverdriet in het brein in kaart brengen.

De proefpersonen die zich voor ons onderzoek aanmelden zijn jonge vrouwen tussen de 18 en de 25 jaar. Ze zijn heteroseksueel en rechtshandig. Hun relatie heeft minimaal zes maanden geduurd en is maximaal zes maanden geleden verbroken. Van de proefpersonen die zich aanmelden proberen we de grootte van het liefdesverdriet door middel van een gesprek en vragenlijsten in kaart te brengen. De experimentele groep bestaat uit jonge vrouwen die erg veel last hebben van liefdesverdriet; de

controlegroep wordt gevormd door jonge vrouwen die daar een stuk minder last van hebben. Naast jonge vrouwen richt het onderzoek zich sinds kort ook op jonge mannen.

Het objectief maken van zo'n subjectieve emotie als liefdesverdriet vormt een uitdaging voor het onderzoeksteam. We hebben als doel in de fMRI-scanner liefdesverdriet op te wekken met een aantal stimuli. Deze stimuli zitten verpakt in taken die we de proefpersonen aanbieden. Een van deze taken is het kijken naar foto's van onder andere de ex en een kennis van de proefpersoon. De proefpersoon wordt hierbij geïnstrueerd om simpelweg te denken aan de afgebeelde persoon.

Terwijl de proefpersoon de taken uitvoert, maakt de scanner elke twee seconden een plaatje van het brein. Deze hersenplaatjes vormen, samen met informatie over de begintijden en de duur van de foto's, een gigantische hoeveelheid data. Met behulp van het statistische programma SPM (Statistical Parametric Mapping) voeren we statistiek uit op de data: we zorgen ervoor dat de hersenplaatjes op elkaar passen en koppelen de hersenplaatjes aan de foto's. Door middel van contrasten kunnen we vergelijkingen maken. Welke hersengebieden zijn actief bij het zien van de ex ten opzichte van het zien van de kennis? Wanneer we deze vergelijkingen op groepsniveau maken, kunnen we een indruk krijgen van de voetsporen die liefdesverdriet in het brein achterlaat.

Naast het fMRI-scannen zelf, laten we de proefpersonen een aantal vragenlijsten invullen die de kwaliteit van de relatie, aspecten rond het uitgaan van de relatie en emotionele gevolgen daarvan



Onderzoekers Els van der Meijden, Gert J. ter Horst en Antina de Boer (foto: Karel Zwaneveld, AD).

behelzen. Met de resultaten van de vragenlijsten kunnen we onze onderzoeksgroep definiëren en kunnen we in de toekomst correlaties maken tussen hersenscans en de gegevens uit de vragenlijsten.

Het onderzoek is nog in volle gang. Zelf zijn wij erg benieuwd naar het effect van een verbroken relatie op het brein. We verwachten patronen van depressie en sociale afwijzing te zien. Het ligt voor de hand om veranderingen in het emotionele brein, het limbische systeem, te verwachten.

In eerste instantie bestaat onze motivatie uit wetenschappelijke interesse. Toch zou het onderzoek klinisch erg interessant kunnen worden, omdat het wellicht predepressieve neurale patronen identificeert. Depressie wordt immers vaak uitgelokt door een natuurlijke tegenslag in het leven, zoals het uitgaan van een relatie.

Zoals het nu lijkt, biedt dit onderzoek veel mogelijkheden. We hopen op korte termijn naar buiten te komen met de resultaten van ons onderzoek en wat te kunnen vertellen over de neurobiologische basis van liefdesverdriet.

E.A. van der Meijden

masterstudent geneeskunde aan de Rijksuniversiteit Groningen

A. de Boer

masterstudent Biomedical Sciences Rijksuniversiteit Groningen

Het onderzoek vindt plaats o.l.v.

prof.dr. Gert J. ter Horst

NeuroImaging Center Groningen

Antonius Deusinglaan 2

9713 AW Groningen

Literatuur

1. Boer A de, Buel EA van, Horst GJ ter. Love is more than just a kiss: A neurobiological perspective on love and affection. *Neuroscience* 2011;201:114-124.
2. Zeki S. The neurobiology of love. *FEBS Letters* 2007;581:2575-9.
3. Fisher HE, Brown LL, Aron A, Strong G, Mashek D. Reward, addiction, and emotion regulation systems associated with rejection in love. *J Neurophysiol* 2010;104:51-60.
4. Najib A, Lorberbaum JP, Kose S, Bohning DE, George MS. Regional brain activity in women grieving a romantic relationship breakup. *Am J Psychiatry* 2004;161:2245-56.
5. Stoessel C, Stiller J, Bleich S, Boensch D, Doerfler A, Garcia M, et al. Differences and similarities on neuronal activities of people being happily and unhappily in love: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychobiology* 2011;64:52-60.

Sexy fMRI



JANNIKO GEORGIADIS

Dr. Janniko Georgiadis is als universitair docent verbonden aan de afdeling Neurowetenschappen van het Universitair Medisch Centrum Groningen. Als een van de weinige onderzoekers wereldwijd probeert hij neuro-fMRI in te zetten om menselijk seksueel gedrag beter te begrijpen.

SEKS IS OVERAL

Mensenseks is veel meer dan drive en voortplanting. De menselijke gave om plezier en geluk als expliciet doel te stellen heeft op seksueel gedrag misschien wel het meeste vat gehad. Dit uit zich onder meer in een nadrukkelijke en bewuste ontkoppeling van procreatie en recreatieve seks. Vermeng dit met een paar flinke eetlepels humane intelligentie, sociale cognitie en moraliteit, en het is niet alleen duidelijk dat menselijke seksualiteit complex is, maar ook dat zij in een innige verstrengeling met de evolutie van het humane brein tot stand moet zijn gekomen. Een complex brein voorspelt, kortom, complex seksueel gedrag.

We willen seks omdat we weten dat het lekker is, en deze associatie is bijzonder sterk. De onvoorstelbare hoeveelheid seksuele associaties en zinspelingen, op ons afgevuurd via media, reclame en in het sociale verkeer, is hier een indirect bewijs van. Er zijn echter voldoende andere redenen om seks te hebben. Soms doen we het omdat we weten dat de ander het lekker vindt, of gewoon omdat het zo hoort. In dat

soort gevallen kan seks verworden tot een bron van verwarring en verdriet, maar het kan nog veel erger. Neem de recente golf van seksueel misbruik in kinderdagverblijven, zwembaden en godshuizen. De haat die geuit wordt tegen volstreekte vreemden, alleen vanwege hun (vermeende) seksuele geaardheid. Enzovoort. Minder bekend bij het grote publiek, maar daarom niet minder ingrijpend, zijn seksuele disfuncties bij een intact apparaat genitalis, zoals vervroegde en vertraagde zaadlozing, verminderd seksueel verlangen, anorgasmie en vaginisme. Al deze voorbeelden hebben een sterke relatie met hoe de hersenen seksualiteit organiseren en aansturen.

HERSENONDERZOEK NAAR SEKS

Proefdieronderzoek is nog steeds de meest gebruikte manier om hersenonderzoek naar seksueel gedrag te doen. Hoewel het gebruik van proefdiermodellen belangrijke voordelen heeft, zoals het hoge neuroanatomische en neurochemische detail en het feit dat onderzoek kan worden gedaan wat bij mensen onethisch zou zijn (denk aan genetische manipulatie, manipuleren van eerste seksuele ervaringen, etc.), blijft de vraag of – en zo ja, ►

ASL	arterial spin labeling
BOLD	blood-oxygenation-level-dependent
VSS	visuele seksuele stimuli

in hoeverre – deze modellen complexe menselijke seksuele gedragingen volledig kunnen verklaren.

Zoals uitgebreid beschreven in dit nummer is het mogelijk met MRI onderzoek te doen naar hersenfunctie (neuro-fMRI). Het aantrekkelijke aan fMRI is dat menselijke hersenactiviteit *in vivo* gekoppeld kan worden aan een bepaalde taak of gedrag, dat het onderlinge verband van hersengebieden (als in een netwerk) kan worden onderzocht, en dat beide gekoppeld kunnen worden aan perifere fysiologie (bijv. penisomtrek), subjectieve beleving (bijv. seksuele opwinding), psychologische parameters (bijv. seksueel fenotype), etc. Hoewel de fMRI van seks nog in de kinderschoenen staat en bovenstaande mogelijkheden nog lang niet allemaal worden benut, zal ik in dit artikel toch proberen een beknopte state-of-the-art te geven.

SEKS IN EEN SCANNER

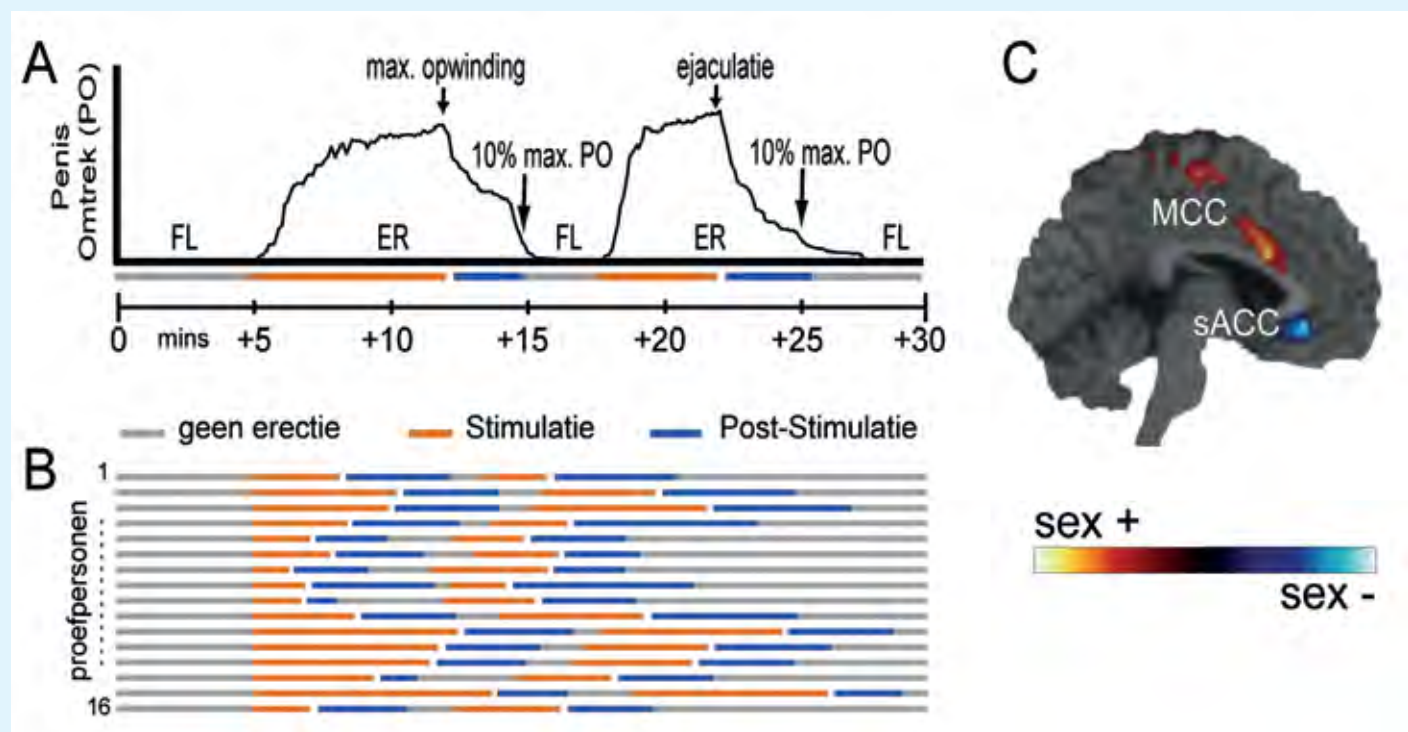
Seks(ualiteit) is enorm breed, maar als we het in neurowetenschappelijke context over seks hebben betreft het meestal de seksuele voorkeur en de seksuele responscyclus. Voorkeuren zijn geclusterd in oriëntaties, waarvan de meeste gericht zijn op volwassen mannen of vrouwen, maar helaas in sommige gevallen ook op kinderen en dieren. Een seksuele respons kan worden ‘aangezet’ door een *Grand Variété* aan stimuli, afhankelijk van de persoonlijke voorkeur. Een volledige seksuele responscyclus bestaat uit de fases Verlangen, Op-

winding, Orgasme, Verzadiging, waarbij aangetekend moet worden dat elk van deze fases afwezig kan zijn, of in elk geval kan variëren qua duur en intensiteit. Ergens tijdens de cyclus (vaak tijdens Opwinding) is er sprake van fysieke seksuele activiteit en/of fysiek meetbare seksuele reacties (bijvoorbeeld erectie).

Seks in een scanner is helaas bepaald niet triviaal. Dit geldt voor de onderzoeker, die te maken heeft met de nodige methodologische uitdagingen, maar zeker ook voor de proefpersoon. Het scannerbed ligt niet comfortabel, er is het luide scannergeruis, en men ligt tot zijn/haar middel in een nauwe tunnel, en met het hoofd strak gefixeerd in de coil. Experimentele paradigma's respecteren normaliter de technische en fysiologische grenzen van fMRI, maar maken daarmee seksueel gedrag meer rigide en inperkend dan het in werkelijkheid is. Zo is rugligging het enige ‘standje’ dat is toegestaan, is intieme interactie met een andere persoon slechts beperkt mogelijk, is er weinig ruimte voor spontaniteit (paradigma bepaalt wanneer seksuele stimulus begint en eindigt), en maken overmatige bewegingen scans feitelijk onbruikbaar. Tel daarbij op dat privacy van de proefpersonen niet altijd gegarandeerd kan worden tijdens het experiment, en het is duidelijk dat de omstandigheden waaronder we mensen vragen om in een scanner seksuele stimuli te verwerken, of zelfs seks te hebben, op zijn minst lastig zijn.

WAT IS SEXYER, BOLD OF ASL?

Bijna alle neuro-fMRI-studies gebruiken een acquisitie die optimaal gevoelig is voor het Blood-Oxygenation-Level-Dependent (BOLD) contrast. Dat is natuurlijk niet voor niets. BOLD-fMRI heeft vele voordelen, vooral een goede signaal-ruisverhouding bij de mogelijkheid om supersnel het hele brein te kunnen scannen. BOLD-fMRI is echter minder geschikt wanneer een stimulus, mentale toestand of handeling lang duurt of zich langzaam ontwikkelt, zoals onder natuurlijke alledaagse omstandigheden veelal het geval is [1]. Zoals eerder aangegeven is moeilijk te voorspellen hoe lang seks duurt. Is BOLD-fMRI dan wel de goede keuze? Een alternatief is Arterial Spin Labeling (ASL), een fMRI-applicatie waarbij de arteriële influx in het brein magnetisch ‘gelabeld’ wordt [2]. De truc is om volumes om en om te labelen en dan later, in de analyse, gelabelde en ongelabelde volumes (meestal) paarsgewijs van elkaar af te trekken. De perfusievolumes die zo ontstaan hebben weliswaar een slechtere signaal-ruisverhouding en temporele resolutie, maar tegelijkertijd een zeer grote temporele stabiliteit, waardoor het feitelijk niet uitmaakt hoe lang een handeling of mentale toestand duurt. Voor onderzoekers die geïnteresseerd zijn in hoe het brein functioneert wanneer een seksuele respons zich (over langere tijd) ontwikkelt, is ASL dus een prima keuze.



Figuur 1. ASL-fMRI-experimenten van de mannelijke seksuele responscyclus. A) De penisomtrek tijdens het experiment voor een representatieve vrijwilliger. Twee variabele periodes van penisstimulatie (oranje) werden afgewisseld met vaste (5 min) periodes zonder stimulatie. Koppels mochten zelf bepalen hoe lang de stimulatie duurde. B) De variatie tussen koppels is duidelijk zichtbaar aan de lengte van de oranje lijnen. C) Tegengestelde activiteit binnen de cingulaire cortex tijdens seksuele penisstimulatie. De middelste cingulaire cortex (MCC, rood-oranje) is actief tijdens penisstimulatie, en activiteit in dit gebied is positief gecorreleerd met de omtrek van de penis (PO) en subjectieve seksuele opwinding. Het subgenuale deel van de anterieure cingulaire cortex (sACC, blauw) is actief na de penisstimulatie, correleert negatief met PO en is na de stimulatie het meest actief tijdens de sterkste afname van PO. (Overgenomen uit Georgiadis et al., 2010; aangepast voor dit artikel)

VIEZE PLAATJES EN EEN HELPENDE HAND

Onlangs hebben we een ASL-paradigma ontwikkeld om de hersenen continu te kunnen scannen tijdens een volledige seksuele responscyclus [3]. Koppels (m/v) die minstens een halfjaar seksueel met elkaar verkeerden werden gerekruteerd. De mannen werden gescand terwijl hun wederhelft met de hand de penis stimuleerde. Er waren twee stimulatieperiodes, waarbij de mannen slechts hoefden te onthouden dat ze de eerste periode de ejaculatie moesten tegenhouden en de tweede keer wel mochten klaarkomen. De stimulatieperiodes duurden zo lang als de koppels wilden. *Figuur 1* laat zien hoezeer de duur van stimulatieperiodes verschilde, niet alleen tussen proefpersonen maar ook binnen proefpersonen. De interactie tussen geliefden in combinatie met de relatief hoge mate van zelfbeschikking t.a.v. de gevraagde seksuele activiteit, maken dat dit een experimentele opzet is die dichter bij 'echte' seks komt dan welk ander experiment dan ook.

Verreweg de meeste experimenten naar het 'seksuele brein' maken gebruik van visuele seksuele stimuli (VSS), d.w.z. naaktfoto's of foto's van seksuele handelingen, dan wel fragmenten uit pornofilms. VSS-paradigmata worden zonder uitzondering gescand met de BOLD-acquisitiemethode, waarbij er grofweg twee designtypen zijn: 1) korte (<5s) blootstelling aan foto's, volgens de principes van event-related design; 2) pornofilmfragmenten (>1min) in block design, dikwijls met simultane erectiemeting. Het eerste designtype is vooral gevoelig voor seksuele voorkeur en interesse, terwijl het tweede type seksuele opwindings mogelijk maakt.

Beide designs zijn uitgevoerd bij proefpersonen met verschillende seksuele oriëntaties. Wel is belangrijk te vermelden dat in dit soort experimenten vrouwen veel minder populaire proefpersonen zijn, vooral omdat wat vrouwen zeggen dat ze aantrekkelijk/fijn vinden vaak niet strookt met hun fysiologische reacties [4], maar ook omdat het controleren voor menstruele cyclus, of hormonale anticonceptie, een experimentele nachtmerrie is.

Laat ik besluiten met een aantal research highlights. Bepaalde regio's blijken uitermate gevoelig voor VSS, zelf wanneer de VSS zodanig (gemaskeerd) wordt gepresenteerd dat men ze niet bewust kan waarnemen [5]. Deze hoge gevoeligheid kenmerkt vooral het ventrale striatum (inclusief 'dopaminerge' nucleus accumbens),

de amygdala en de orbitofrontale cortex. Deze gebieden reageren ook sterker op aantrekkelijke (vs. onaantrekkelijke) seksuele stimuli [6] en zijn bij uitstek gevoelig voor seksuele conditionering, d.w.z. ze reageren op een abstracte stimulus die een aantrekkelijke seksuele stimulus voorspelt [7]. Respons op pornografisch materiaal in de nucleus accumbens en amygdala hangt bovendien af van impliciete seksuele associaties in het geheugen [8].

Bij langere blootstelling aan porno, of wanneer men erg opgewonden is tijdens penisstimulatie, lijkt de rol van deze gebieden echter uitgespeeld. Het is als een toneelstuk waar, na een act, de spelers het toneel verlaten en andere spelers ten tonele komen. Zo is er binnen de cingulaire cortex een verschuiving van activiteit van vooral de anterieure cingulaire cortex naar meer dorsale activiteit in de middelste cingulaire cortex. In de insula verplaatst de activiteit zich van het voorste naar het middelste en achterste deel. Daarnaast blijkt dat bepaalde gebieden een dubbelrol spelen in seks: enerzijds reageren ze gretig op erotische plaatjes, anderzijds worden ze steeds minder actief als de opwindings toeneemt. Dit is bijv. het geval voor de amygdala [3].

Het lijkt er dus op dat in het geval van 'korte' VSS een netwerk dominant is dat (vanaf een afstand) de hedonische waarde (is het de moeite waard?) van de VSS bepaalt, wat afhangt van eerdere ervaringen, voorkeuren, context en interne lichamelijke toestand. De rol van opwindings kan zijn om de afstand met de stimulus te verkleinen en er daadwerkelijk een seksuele interactie aan te gaan. Er zijn sterke aanwijzingen dat hier een volledig ander netwerk belangrijk voor is. Sterker, bepaalde elementen uit het eerste netwerk worden 'ontkoppeld', wellicht om opwindings mogelijk te maken. Het brein lijkt op vrijwel identieke wijze om te gaan met voedsel [9], drugs [10], maar ook met gevaar [11]. Deze overlap laat zien dat er, in potentie, een neuronale basis is voor seks om interactie te hebben met al deze gedragingen.

TOT SLOT

Het adagium 'The brain is the master organ of sexual function' [12] is een waarheid als een koe. Waar het om gaat is te leren hoe de hersenen van mensen seksueel gedrag organiseren en aansturen. Wat we inmiddels weten is dat de onderliggende neuroanatomie verschillend is voor verschillende aspecten van seksualiteit, en ook dat dit grote overeenkomsten heeft met andere gedragingen. Het belangrijkste punt op mijn eigen onderzoeksagenda is om experimenten te ontwikkelen die seks minder passief benaderen: de rol van leren in seks en

seksuele voorkeur, cognitieve seksuele regulatie, de rol van algemene arousal en manipuleren van seksuele homeostase. Ik voorspel u, er komen opwindende tijden aan!

Dr. Janniko R. Georgiadis

e-mail: j.r.georgiadis@umcg.nl

Literatuur

1. Wang J, Aguirre GK, Kimberg DY, Roc AC, Li L, Detre JA. Arterial spin labeling perfusion fMRI with very low task frequency. *Magn Reson Med* 2003;49:796-802.
2. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Ibid* 1993;23:37-45.
3. Georgiadis JR, Farrell M, Boessen R, Denton D, Gavrilescu M, Kortekaas R, et al. Dynamic subcortical blood flow during male sexual activity with ecological validity: A perfusion fMRI study. *NeuroImage* 2010;50:208-16.
4. Chivers ML, Seto MC, Lalumiere ML, Laan E, Grimbos T. Agreement of self-reported and genital measures of sexual arousal in men and women: a meta-analysis. *Arch Sex Behav* 2010;39:5-56.
5. Childress AR, Ehrman RN, Wang Z, Li Y, Sciotino N, Hakun J, et al. Prelude to passion: Limbic activation by "unseen" drug and sexual cues. *PLoS ONE* 2008;3:e1506.
6. Sescousse G, Redoute J, Dreher JC. The architecture of reward value coding in the human orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 2010;30:13095-04.
7. Klucken T, Schweckendiek J, Merz CJ, Tabbert K, Walter B, Kagerer S, et al. Neural activations of the acquisition of conditioned sexual arousal: effects of contingency awareness and sex. *J Sex Med* 2009;6:3071-85.
8. Borg C, De Jong PJ, Georgiadis JR. No porn please: implicit negative sexual associations predict deep brain activity. *Eur Soc Sex Med, Milan, Italy* (1-4 dec 2011).
9. Veldhuizen MG, Rudenga KJ, Small DM. The pleasure of taste, flavor, and food. In: Kringelbach ML, Berridge KC, eds. *Pleasures of the brain*. New York: Oxford University Press, 2010:146-68.
10. Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, et al. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997;19:591-611.
11. Mobbs D, Marchant JL, Hassabis D, Seymour B, Tan G, Gray M, et al. From threat to fear: the neural organization of defensive fear systems in humans. *J Neurosci* 2009;29:12236-43.
12. McKenna K. The brain is the master organ in sexual function: central nervous system control of male and female sexual function. *Int J Impot Res* 1999;11(Suppl 1):S48-S55.

Een vreemde eend in de MRI-scanner

Het onderbewuste koopproces in beeld



MARTIN DE MUNNIK

Martin de Munnik is marketeer en reclameman. Samen met professor dr. Victor Lamme, cognitief neurowetenschapper aan de Universiteit van Amsterdam, is hij oprichter van en partner in Neurensics, Europa's eerste volledig commerciële neuromarketingbureau dat van MRI gebruikmaakt.

Het heeft even geduurd, maar de traditionele MRI-gebruikers, wetenschappers en medici, hebben er een collega bij: de marketeer. Het klinkt wat plat, en dat is het ook. Geen verheven doel zoals de wetenschap verderop brengen, het functioneren van ons brein ontrafelen of de zin van ons zijn ontdekken. Laat staan dat de marketeer met zijn scantijd op zoek is naar verlichting of genezing van hersenaandoeningen. Nee, het betreft hier onderzoek naar consumentengedrag, naar het verbeteren van marketingstimuli.

Neuromarketing, zoals het wordt genoemd, is hot. Kennis van het brein in dienst van de marketeer. Tegenstanders fulmineren dat de duivel in de ondernemer is gevaren. En, eerlijk is eerlijk, voorstanders schilderen de praktijk mooier af dan de theorie doet suggereren. Neemt niet weg dat neuromarketing een blijvend fenomeen is. De kinderschoenen zijn vervuild voor een paar zevenmijlslarzen en de resultaten die in de praktijk geboekt worden, zijn ronduit spectaculair. In de speurtocht naar de werking van het brein, het gedrag van de mens en de wijze waarop keuzes tot stand komen, is het onderzoek naar koopgedrag een logische volgende stap. Sterker nog, de massale toepassing van marketing leent zich uitstekend voor het testen van de theorieën en testuitslagen 'in het wild'.

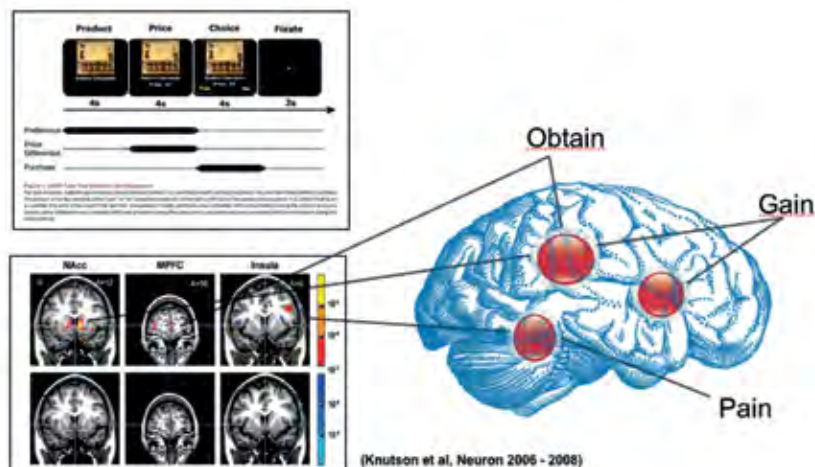
CONSUMENTENGEDRAG BEKEKEN

In 2007 schreef Knutson [1], associate professor aan de universiteit van Stanford, geschiedenis met zijn studie 'Neural predictors of purchase'. In het onderzoek laat hij respondenten onder de MRI-scanner producten zien, die men ter plekke kan kopen. De proefpersonen krijgen eerst een afbeelding te zien van het product, vervolgens wordt de prijs getoond, waarop men moet aangeven of ze het product kopen of niet. De uitslag was even spectaculair als verrassend. De onderzoekers bleken de beslissing om een product voor een bepaalde prijs wel of juist niet aan te schaffen, te kunnen voorspellen met behulp van een relatief simpele lineaire combinatie van de hersenactiviteit in drie gebieden: de nucleus accumbens, een gebied in ons brein dat reageert op beloningen, de insula, waar emoties van pijn verwerkt worden en opvallend genoeg ook 'prijspiijn', en de mediale prefrontale cortex, alwaar het brein op basis van een afweging tot een eindoordeel lijkt te komen. Overigens, op het moment van afweging door het onderbewuste, heeft de fysieke aankoop – door bewust op een knop te drukken – nog niet plaatsgevonden.

DE ONTDEKKING VAN DE 'KOOPKNOP'

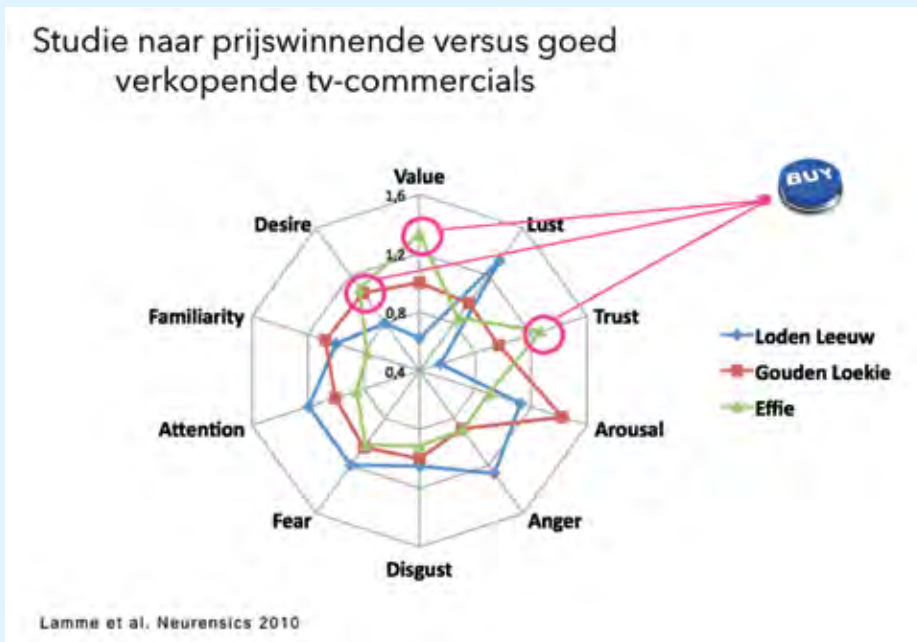
Het onderzoek van Knutson suggereert het bestaan van een koopknop. Het interessante hierbij is dat de

Het onderbewuste koopproces in beeld



NAcc nucleus accumbens
MPFC medial prefrontal cortex

Figuur 1.



Figuur 2. Neurensics is gebaseerd op de bevindingen van Knutson, maar ook van Deppe en Plassman. Dat de toegepaste mappers een relatie hebben met de verkoopintentie, mag blijken uit dit onderzoek naar prijswinnende tv-commercials. Zo is de Effie een prijs die wordt uitgereikt aan adverteerders die aantoonbaar meer hebben weten te verkopen dankzij hun campagne. Neurensics laat in dit onderzoek zien dat al deze prijswinnende commercial hoog scoren op vertrouwen, waarde en begeerte.

koopintentie kan worden voorspeld. Sterker, het onderbewuste blijkt een veel betere voorspeller van koopgedrag dan het bewustzijn, dat met zelfrapportage (product- en prijsvoorkeur) niet verder komt dan een kleine 20%, daar waar de MRI-scanner in sommige gevallen zelfs over de 70% scoort. Het veelvuldig herhaalde onderzoek onderstreept dat onze consumptieve beslissingen worden bepaald door onbewuste processen, die ons pas in een later stadium bewust worden gemaakt. Met behulp van de MRI-scanner krijgen we een steeds beter beeld hoe die onbewuste en automatische processen verlopen. Zo hebben neurowetenschappers al ontdekt hoe het brein onze 'willingness to pay' berekent [2]. En dat emoties door middel van somatische stempels, fysiologische reacties, een invloedrijke rol spelen in het keuzeprocess [3]. Sterker: zonder een emotionele reactie is het vrijwel onmogelijk om tot een beslissing te komen.

EEN MERK KAN JE ZIEN ZITTEN IN JE HOOFD

Naast de koopgedrag- en prijspeijsonderzoeken wordt er de afgelopen jaren vooral onderzoek gedaan naar de werking en beleving van merken, waarbij het duidelijk mag zijn dat de beloningscentra in ons brein ook daar een belangrijke rol spelen. Een van de meest spectaculaire onderzoeken, gedaan door Deppe et al. [4], laat zien dat het favoriete merk het werkgeheugen en de redenering op een laag pitje zet. Een fenomeen dat bij marketeers bekend staat als selectieve perceptie. Tegelijkertijd worden de hersengebieden die te maken hebben met het verwerken van emoties en zelfreflectie (status?)

juist geactiveerd. Klaarblijkelijk dempt of versterkt het favoriete merk de emoties die aan het merk gekoppeld zijn. Bovendien laat het onderzoek zien dat het favoriete merk als een marker dient waarmee het keuzeprocess vereenvoudigd wordt.

NEUROMARKETING IN DE PRAKTIJK

Er is een aantal bedrijven in de wereld, waaronder Neurensics, die de hierboven genoemde onderzoeken hebben herhaald, deze voor het gebruik in de praktijk hebben versimpeld, maar op basis van nieuwe inzichten ook hebben kunnen verbeteren. Op dit moment kan inzicht gegeven worden in de koopintentie van consumenten bij het zien van producten en diensten. Op een schaal van 1 tot 5 worden 12 emoties weergegeven waarvan wetenschappelijk vaststaat dat zij direct van invloed zijn op het koopgedrag. Emoties (niet helemaal het juiste woord, maar het brein denkt nu eenmaal niet in woorden) als vertrouwen en bekendheid, angst en afschuw, begeerte en waarde. Er wordt gekeken naar logo's, verpakkingen en design. Maar ook naar merken, televisiecommercials en hele campagnes. State-of-the-art is het kunnen vinden van de associaties die een merk in het brein oproept. Neurensics kijkt door middel van multivoxel patroonanalyses naar de samenhang van 40.000 tot 80.000 voxels in ons brein. Daarmee houdt zij gelijke tred met de wetenschappelijke ontwikkelingen, maar dan direct toepasbaar voor marketeers.

VOOR- EN TEGENSTANDERS

Er zijn mensen die vinden dat neuromarketing, en dan met name MRI-scanning voor commerciële doeleinden, verboden moet worden. Het zou inspelen op niet

beheersbare emotionele processen. Deze groep heeft gelijk met deze constatering, maar vergeet dat elke vorm van marketing inspeelt op emoties. De puppy van Page, het gezinnetje van Eneco, Jochem van de Rabobank, Pietertje van Calvé. Om maar te zwijgen van alle BN-ers in campagnes. Ook wordt er met het prijsbeleid al meer dan vijftig jaar neuromarketing bedreven. Twee halen één betalen, tijdelijk 10% korting en 9,98 in plaats van een tientje, zijn technieken die de insula kalm moeten houden en het de mediale prefrontale cortex vergemakkelijken. Waarmee ik maar wil zeggen dat MRI-scanning niets nieuws brengt, alleen maar laat zien hoe de 'gut feeling' van marketeers werkt.

Neuromarketing brengt het bedrijfsleven een ongekende verbetering van de efficiency, en dat moet in het streven naar verduurzaming iedereen toch als muziek in de oren klinken.

Martin de Munnik

Literatuur

1. Knutson B, Rick S, Wimmer GE, Prelec D, Loewenstein G. Neural predictors of purchases. *Neuron* 2007;53:147-56.
2. Plassmann H, O'Doherty J, Rangel A. Orbitofrontal cortex encodes willingness to pay in everyday economic transactions. *J Neurosci* 2007;27:9984-8.
3. Reimann M, Zaichkowsky J, Neuhaus C, Bender T, Weber B. Aesthetic package design: a behavioral, neural, and psychological investigation. *J Consumer Psychol* 2010;20:431-41.
4. Deppe M, Schwindt W, Kugel H, Plassmann H, Kenning P. Nonlinear responses within the medial prefrontal cortex reveal when specific implicit information influences economic decision making. *J Neuroimaging* 2005;15:171-82.

Spiegelneuronen worden geactiveerd als verkopers de pijn van de klant voelen

Toepassingen van op fMRI gebaseerd onderzoek en een toekomstvisie



WILLEM VERBEKE

Professor **Willem Verbeke** is bijzonder hoogleraar Sales en Account Management aan de Erasmus School of Economics en is oprichter van het Instituut voor Sales en Account Management. Hij publiceerde omtrent neuromarketing en neuromanagement – specifiek op fMRI gebaseerd onderzoek en genetica in onder meer de Journal of Marketing Research en de Journal of the Academy of Marketing Science.

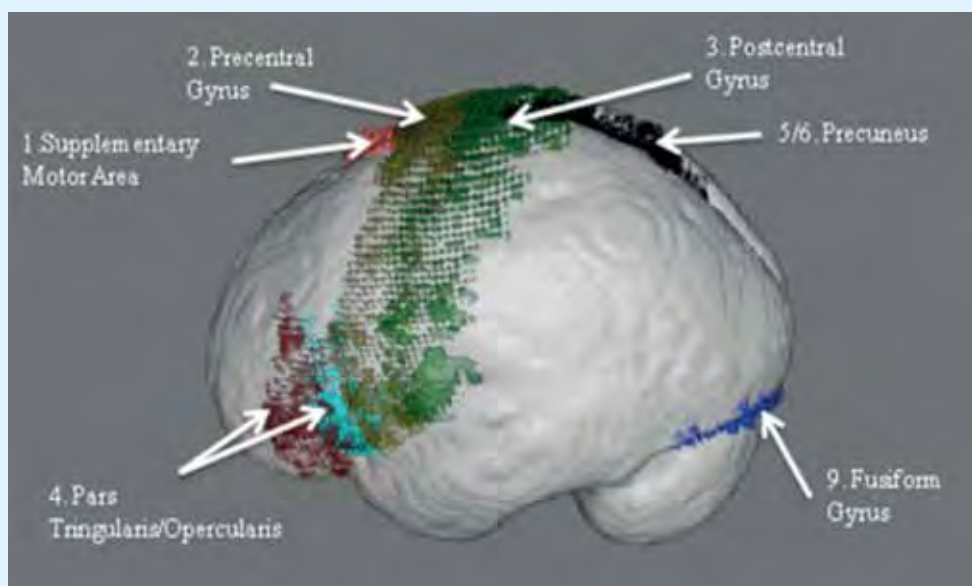
Hoe gaan verkopers klantgericht om met hun klanten? Concreet proberen zij via indringende gesprekken een oplossing te zoeken die past bij de klant. Maar dat gaat niet vanzelf. Amerikaanse verkopers parafraseren dit proces wel eens met de uitspraak dat 'zij eerst de pijn van hun klant moeten voelen voordat zij hem kunnen helpen'.

Wij zijn op zoek gegaan naar een biologische verklaring voor het fenomeen waarom sommige verkopers beter in staat zijn klantgericht te werken dan andere. De volgende constatering is daarbij van belang. Mensen hebben, net als veel dieren, de behoefte tot een groep te behoren. Snel kunnen aanvoelen hoe hun groepsgenoten zich voelen, dus snel de juiste signalen kunnen oppikken om daarop te reageren, is essentieel. Gallese [1] heeft ontdekt dat apen vrijwel automatisch gevoelens (pijn, blijheid) van soortgenoten voelen (simuleren) doordat ze spiegelneuronen – een soort van biologisch geprogrammeerde hardware – activeren die zich bevinden in de hersengedeelten die bekend staan als de *gyrus frontalis inferior* en de *lobulus parietalis inferior*. Zowel apen als mensen voelen dus de gevoelens van anderen aan doordat ze die simuleren via hun spiegelneuronen. Zou het kunnen zijn dat deze biologische programmering bij klantgerichte verkopers actiever is, wat hun toelaat de behoeften (pijn) van hun klanten beter aan te voelen en daarnaar te

handelen? In samenwerking met prof.dr. Aad van der Lugt en dr. Marion Smits heeft ons team deze vraag onderzocht [2].

Daartoe hebben wij klantencontacten op een uiterst primitieve manier gesimuleerd, wat overigens past bij een biologische verklaring. De verkopers verdeelden we [3] in twee groepen aan de hand van hun score op een klantgerichtheidschaal: de hoge scores in de ene groep en de lage in de andere. Terwijl zij in een fMRI-scanner lagen werden beide groepen gevraagd te kijken naar video's van mensen die blij, neutraal of bedroefd gedrag vertoonden. Specifiek maakten we de hypothese dat de intensiteit van de spiegelneuronen-activering bij klantgerichte verkopers hoger zou zijn als ze bedroefde gezichten zagen – ze kunnen zich beter inleven – dan bij hun minder klantgerichte collega's. Eenmaal geactiveerde spiegelneuronen prikkelen ook andere delen van de hersenen, zodat ze een spiegelneuronennetwerk vormen.

We stelden vast dat, zoals we hadden voorspeld, klantgerichte verkopers bij bedroefde gezichten hun spiegelneuronen intenser activeerden dan bij neutrale gezichten (meer voxels in deze regio's werden significant verschillend), onder meer in de *gyrus frontalis inferior* (pars opercularis) en de *lobulus parietalis inferior* (zie *Figuur 1*). Ook bleek dat de precuneus erg



Figuur. Het spiegelneuronennetwerk. Ontleend aan Bagozzi, R., Rietdijk, W., Verbeke W., Dietvorst, R., van den Berg, W. en Worm, L. (te verschijnen in 2012).

BOLD blood oxygenation-level-dependent

DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

OXTR oxytocinreceptor

actief was, een regio die meestal wordt geassocieerd wanneer mensen perspectief nemen en zich afvragen of hun gesimuleerde gevoelens die van henzelf zijn of die van de ander; vandaar dat we de precuneus beschouwen als een deel van het netwerk van spiegelneuronen.

Verder onderzoek naar spiegelneuronen behelst de volgende zaken:

MACHIAVELLISTISCHE VERKOPERS

Iedereen kent mensen uit zijn omgeving die anderen instrumenteel benaderen. Hoe doen ze dat?

Machiavellistische verkopers (verkopers die hoog scoren op de Mach-schaal – dat is een schaal die meet in hoeverre iemand anderen als instrumenteel beschouwt en de anderen dusdanig behandelt) – blijken vooral intense spiegelneuronen te activeren als ze worden geconfronteerd met emotioneel geladen mensengezichten; zij activeren echter niet in de precuneus [4]. Ze kunnen dus niet onderscheiden of de gevoelens die ze voelen van henzelf zijn of van de ander, wat hen onrustig maakt. Dit verklaart waarom ze gemotiveerd worden die ander te controleren, mocht die deze ‘potentiële’ onrust veroorzaken.

GENETICA EN fMRI (OF IMAGING GENOMICS)

Mensen verschillen genetisch van elkaar. In sociaal gedrag speelt het hormoon oxytocine een zeer belangrijke rol, en dragers van het AA-allele van het oxytocinereceptorgen (OXTR) hebben vaak, in vergelijking met de dragers van de AG- en GG-allelen, autistische trekjes (een hoge score op de autistic spectrum disorder, DSM IV). Het spiegelneuronennetwerk van de AA-dragers blijkt anders geactiveerd te worden [5]. Statistische analyse (Granger causality) van onze onderzoeksgegevens laat zien dat – als die AA-dragers worden geconfronteerd met menselijke gezichten die emoties uitdrukken – zij wel hun spiegelneuronen activeren, maar de amygdala buiten spel blijft; bij dragers van het GG-allele bleek de amygdala wel een rol te spelen. Dit wijst op een minder emotionele betrokkenheid van de dragers van de OXTR AA- en AG-variant als ze anderen ontmoeten. Mensen beschikken over ongeveer 22.500 genen. Daarom hebben we [6] ook gekeken naar de interactie tussen genen; zo lag onze focus op het *5-HTTLPR*-gen, dat vaak wordt geassocieerd met sociale angst in interactie met het OXTR-gen. Uit een van onze studies [6] bleek dat de dragers van zowel de OXTR AA-variant (wat autistische mensen hebben) als de SS-variant van het *5-HTTLPR*-gen (wat sociaal angstige mensen hebben) wel degelijk klantgericht kunnen

werken; vermoedelijk omdat angst en schaamte hen ertoe drijven om mensen beter te leren begrijpen. Overigens is dit voor het verkoopvak waarin ik werk interessant nieuws: vaak hebben mensen een zeer negatieve stereotype betreffende het verkoopvak, wat we in het artikel [6] ook wel het ‘Willie Loman’ stereotype noemen. Onze data tonen echter aan dat verkopers die beschikken over kennis van hun materie kunnen leren omgaan met hun neiging zich sociaal terug te trekken, mits ze er moeite voor doen de klanten te leren begrijpen -- mensen zijn kortom neuroplastisch.

fMRI-RESEARCH IN DE TOEKOMST?

Hyperscanning

Als een individu alleen in een fMRI-scanner ligt, is hij afgescheiden van andere mensen, een uiterst kunstmatige en niet-sociale situatie om sociale processen te bestuderen. Daarom gaan we nu bestuderen hoe twee mensen die in twee verschillende fMRI-scanners liggen, met elkaar interacteren en wellicht samen iets coördineren. We kunnen dan niet alleen onderzoeken welke hersendelen actief zijn bij een individu, maar ook in hoeverre er synchronisatie plaatsgrijpt tussen de hersendelen van beide individuen.

Resting state

Ons brein is steeds in zijn geheel actief; het metaboliseert en levert dus BOLD-signalen af. Raichle [7] heeft aangegeven dat als mensen niet bezig zijn met een taak, zoals het kijken naar een gezicht, maar geïsoleerd in de fMRI-scanner liggen, waar ze vrijuit kunnen denken en voelen, ze ook specifieke hersenactiviteit vertonen, wat men de resting state noemt. Hieruit blijkt dat mensen in het algemeen die hersendelen activeren die betrekking hebben op de bewuste emoties en op het anticiperen op de toekomst. Zo stellen we ons de vraag of klantgerichte verkopers ook verschillende activeringspatronen vertonen in hun resting state-netwerken. We denken namelijk dat klantgerichte verkopers steeds denken in mogelijkheden, terwijl de ‘praters’ eerder repetitief gedrag vertonen.

Prof.dr. W.J.M.I. Verbeke

Literatuur

1. Gallese V. The ‘shared manifold’ hypothesis: From mirror neurons to empathy. *J Consciousness Studies* 2001;8:33-50.
2. Dietvorst R, Verbeke W, Bagozzi R, Yoon C, Smits M, van der Lugt A. Salesforce-specific theory of mind scale: tests of its validity by multitrait-multimethod matrix, confirmatory factor analysis, structural equation models, and functional magnetic resonance imaging. *J Marketing Res* 2009;46:653-68.

3. Bagozzi R, Rietdijk W, Verbeke W, Dietvorst R, van den Berg W, Worm L. Genetic and neurological foundations of customer orientation: field and experimental evidence. (Wordt in 2012 gepubliceerd in de *J Acad Marketing Sci*).
4. Bagozzi R, Rietdijk W, Verbeke W, Dietvorst R, van den Berg W, Worm L. Peering into the minds and behaviors of Machiavellians: exploring the organizational cognitive neuroscience paradigm. (Artikel voorgelegd ter beoordeling).
5. Rietdijk WJ, Lemmens A, Verbeke WJ. Variations of the oxytocin receptor (OXTR) gene are associated with different mirror neuron network activations. (Artikel voorgelegd ter beoordeling).
6. Verbeke W, Bagozzi R, Rietdijk W, van den Berg W. Debunking the ‘Willie Loman’ stereotype: gene-gene interactions and mutuality within relationships. Working paper. (Artikel voorgelegd ter beoordeling).
7. Raichle ME. The brain’s dark energy. *Scientific American* 2010;302:44-9.

De breinbasis van kuddegedrag

‘Oeps, ik wijk af van de rest, doe er wat aan!’



ALE SMIDTS



VASILY KLUCHAREV



GUILLÉN FERNÁNDEZ

Ale Smidts is hoogleraar Marktonderzoek aan de Rotterdam School of Management, Erasmus Universiteit. Hij is directeur van het Erasmus Center for Neuroeconomics waarin hij samenwerkt met het Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Radboud Universiteit. Naast onderzoek naar sociaal conformisme heeft hij neuromarketingonderzoek uitgevoerd naar het breinproces dat ten grondslag ligt aan de werking van bekende personen in reclame. Daarnaast wordt fMRI-onderzoek uitgevoerd naar het nemen van risico's bij financiële besluitvorming, en de rol van oxytocine en testosteron in besluitvorming. De Rotterdam School of Management is de internationaal hoog aangeschreven business school van de Erasmus Universiteit. Naast baanbrekend onderzoek op het gebied van management biedt het een brede waaier aan Bachelor-Master, doctoraal, MBA en Executive Education programma's.

Vasily Klucharev is neurowetenschapper en is na zijn postdocpositie aan de Rotterdam School of Management, Erasmus Universiteit nu verbonden aan de Universiteit van Bazel. Hij richt zijn onderzoek op de breinprocessen van sociale beïnvloeding en emoties.

Guillén Fernández is hoogleraar Cognitieve Neurowetenschappen en directeur van het Donders Center for Neuroscience, Radboud UMC, Nijmegen. Zijn onderzoek richt zich op de breinbasis van geheugen, emoties en haar interacties. Hij integreert fMRI met genetics en farmacologie in diverse klinische toepassingen. Het Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior en haar Graduate School is een vooraanstaand centrum van hersenonderzoek naar cognitieve en affectieve processen, van molecuul tot mens.

Dat mensen geneigd zijn hun mening en gedrag aan te passen aan dat van anderen is genoegzaam bekend. Wij onderzochten welke processen in de hersenen ervoor zorgen dat we ons sociaal conformeren. Als we zien dat we afwijken van de groep wordt er een foutsignaal geproduceerd in de hersenen, terwijl het beloningsgebied juist gedeactiveerd wordt. Afwijken van de groep zien we als een fout en we voelen het als een straf. Dat is samen zo'n sterk signaal dat we verkeerd zitten dat we ons aanpassen. De sterkte van dit neurale signaal drijft tevens de grootte van de gedragsaanpassing.

SOCIAAL IN JE EENTJE

Om de hersenprocessen die betrokken zijn bij sociaal gedrag te meten in een eenpersoonsscanner is creativiteit nodig. Wij bedachten hiervoor de volgende opzet: vrouwelijke proefpersonen (19-27 jaar) moesten in hoog tempo 222 gezichten op fysieke aantrekkelijkheid beoordelen op een achtpuntsschaal van 'heel onaantrekkelijk' tot 'heel aantrekkelijk'. Nadat ze zelf hun punt hadden gegeven werd een hogere, lagere of gelijke score getoond. In de instructie werd hen verteld dat die score het gemiddelde oordeel was van andere studenten die ook aan de test hadden meegedaan, en dat ze dat cijfer te zien kregen om het verblijf in de scanner wat minder saai te maken. In werkelijkheid werd dit oordeel van de groep volgens toeval gegenereerd, en dit kon twee of drie schaalpunten verschillen met dat van de proefpersoon (Figuur 1). Een halfuur na de taak in de scanner kregen de proefpersonen onverwacht het verzoek om de 222 gezichten nogmaals te beoordelen (nu buiten de

scanner). Door het tweede oordeel over het gezicht te vergelijken met het eerste oordeel, kon nagegaan worden of het oordeel over het gezicht was veranderd onder invloed van het groepsoordeel.

Zonder uitzondering schoven mensen hun oordeel over het gezicht op in de richting van het getoonde groepsgemiddelde. Er was wel veel individuele variatie in de mate waarin men opschoof, maar er was niemand die niet op zijn minst een beetje bijdraaide. Sommige proefpersonen conformeerden zich dus sterker dan anderen.

fMRI-RESULTATEN

Om te bepalen welke hersenactiviteit samenhangt met de gedragsverandering werden de volgende fMRI-contrasten gevormd. Ten eerste werd de hersenactiviteit van alle 'conflict trials' (trials waarin er een (positief of negatief) verschil was tussen het oordeel van het individu en de groep) vergeleken met de activiteit in de 'no-conflict trials' (groep en individu geven hetzelfde oordeel). Op deze manier is te achterhalen welke gebieden betrokken zijn bij een sociaal conflict – het conflictcontrast. Ten tweede werd binnen de conflict trials de activiteit van de trials waarin het conflict geleid heeft tot een gedragsverandering ('conformity trials') vergeleken met de activiteit van de trials waarin het conflict niet tot een gedragsverandering heeft geleid ('no-conformity trials') – het conformismecontrast. In een conjunctieanalyse werd vervolgens gekeken welke gebieden zowel in het conflict- als in het conformismecontrast geactiveerd werden [1]. De fMRI-resultaten tonen de bepalende rol van

NAc	nucleus accumbens
RCZ	rostrale cingulaire zone
rTMS	repetitieve transcraniale magnetische stimulatie



Figuur 1. Taak in de scanner ('fMRI sessie'): de proefpersoon beoordeelt de aantrekkelijkheid van een gezicht, waarna het groepsoordeel over dat gezicht wordt getoond (in de getoonde trial is de groep positiever over het gezicht dan de proefpersoon). Een halfuur na de fMRI-sessie wordt het gezicht opnieuw beoordeeld ('behavioral sessie') om de mate van conformerend gedrag vast te stellen.

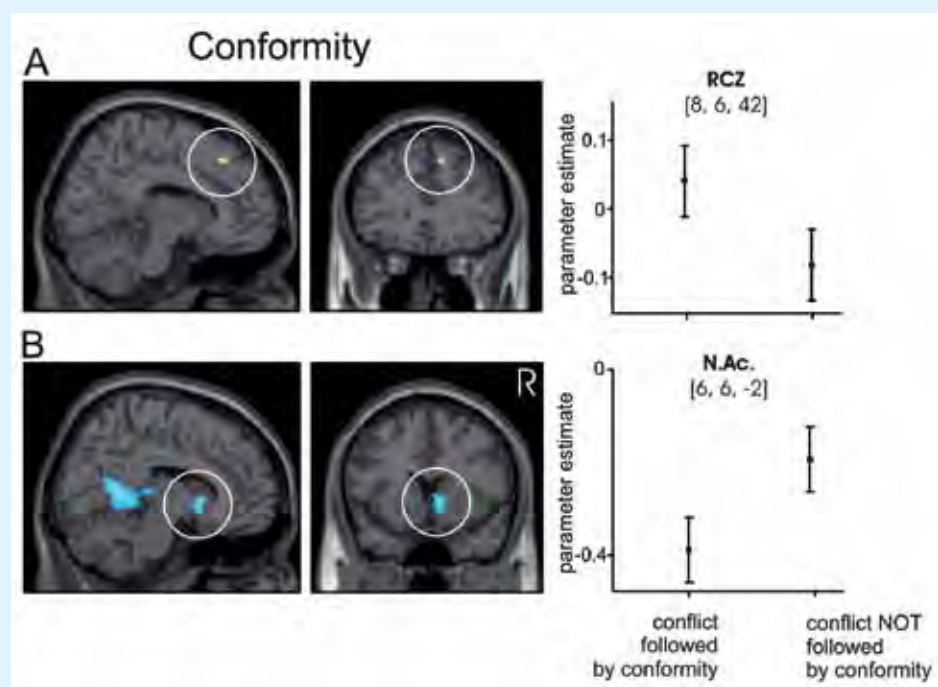
twee gebieden in sociaal conformisme (Figuur 2): activatie van de posterieure mediale prefrontale cortex (meer specifiek de rostrale cingulaire zone: RCZ) en een deactivatie van de nucleus accumbens (NAc). Beide gebieden maken deel uit van het dopaminegedreven netwerk van 'reward prediction error' dat de basis vormt van leren door straf en beloning. De voorspelfout, het verschil tussen de verwachte en de verkregen uitkomst, is een neurale signaal dat leidt tot aanpassing van het gedrag. De RCZ is sterk betrokken bij het monitoren van fouten en conflicten [2]. Het gebied dat beloning verwacht, de NAc, wordt bij het afwijken van de groep juist minder actief (alsof afwijken van de groep wordt ervaren als een straf). Een detailanalyse liet zien dat juist de sterkte van de deactivatie van de NAc voorspellend is voor de mate waarin een individu zich aanpaste in de richting van de groep.

Het beschreven breinproces is volledig automatisch, waarbij in een split-second het verband geleerd wordt tussen een bepaald gezicht, de eigen score, die van de sociale groep, en waar op basis daarvan een uur later het oordeel aangepast blijkt in de richting van de groep. Hierbij moet bedacht worden dat het hier gaat om aanpassing aan de mening van onbekenden, en dat er geen directe straf of beloning wordt gegeven. Overigens bleek

wel dat de psychologische afstand tot de groep de mate van gedragsaanpassing bepaalde: hoe relevanter de groep voor het individu, des te groter de gedragsaanpassing.

TMS FOLLOW-UP VAN fMRI: IS ER SPRAKE VAN CAUSALITEIT?

Aangezien een fMRI-studie alleen samenhang kan aantonen maar geen uitsluitel geeft over



Figuur 2. Het conformisme fMRI-contrast: conflicten tussen het eigen oordeel en de groep die gevolgd worden door een verandering van het oordeel in de richting van de groep (conformisme) versus conflicten die niet gevolgd worden door veranderingen in het oordeel (geen conformisme). Links: z-maps van activatie (A) en deactivatie (B) die conformisme voorspellen. Activatie wordt getoond bij drempelwaarde $p < 0,001$. Rechts: BOLD-sigitaalverandering in RCZ en NAc. Lijnstukken geven standaardfout van het gemiddelde weer.



Figuur 3. Veertig seconden rTMS toegepast op RCZ.

de causaliteit, hebben we een vervolgonderzoek onder 49 proefpersonen uitgevoerd waarin het foutmeldingsgebied, de RCZ, ‘uitgeschakeld’ werd door middel van repetitieve Transcraniale Magnetische Stimulatie (rTMS). Veertig seconden rTMS geeft een downregulatie van het gebied van ongeveer een klein uur. Er waren drie groepen: rTMS van de RCZ (Figuur 3), rTMS van een controlegebied (mediale deel van de pariëtale kwab) dat niet betrokken is bij het veronderstelde proces, en een placebo-rTMS van de RCZ (een zeer lage intensiteit). Na blootstelling aan TMS voerden de proefpersonen dezelfde beoordelingstaak van de gezichten uit zoals boven beschreven [3].

De TMS RCZ-groep vertoonde significant minder conformerend gedrag dan zowel de controlegroep als de placebogroep. Zowel de kans op conformisme als de sterkte van de gedragsaanpassing verminderde onder de invloed van TMS van de RCZ. De verklaring is dat er onder invloed van TMS geen of een zeer zwak foutsignaal gegenereerd wordt als het eigen oordeel afwijkt van de groep. Samengenomen laten de fMRI- en TMS-resultaten zien dat de RCZ causaal betrokken is bij de mate van sociaal conformisme.

CONCLUSIE EN TOEPASSINGEN

We laten hier zien dat ook complex sociaal gedrag

zo gemodelleerd kan worden dat het onderzocht kan worden in een fMRI-scanner. Het breinproces verklaart waarom het gedrag van relevante personen in de omgeving (binnen het gezin of de peer group) en de daarmee samenhangende sociale normen een sterke invloed hebben op het gedrag. Ons onderzoek toont aan dat een zeer basaal en automatisch proces ten grondslag ligt aan dit aanpassingsgedrag aan de groep. Deze bevindingen zijn relevant voor het gebied van sociale normen marketing. Het fundamentele proces verklaart waarom bij hotelgasten het hergebruik van badhanddoeken substantieel toeneemt als er in hun hotelkamer een kaartje hangt met de boodschap ‘75% van de gasten in deze hotelkamer hergebruiken hun badhanddoek’. Het expliciet maken van de sociale norm geeft onbewust een sterke hersenimpuls om het gedrag aan te passen. In het geval van de badhanddoeken werkte dat beter dan het geven van allerlei rationele argumenten over energie- en milieubesparing. Ook de campagne ‘Nederland zegt Ja’ om orgaandonatie te bevorderen is een voorbeeld van een campagne waarin de sociale norm wordt gebruikt om conformerend gedrag uit te lokken. Waarschijnlijk werkt dit principe nog beter bij een persoonlijk contact, zoals in een gesprek met nabestaanden die moeten beslissen of de organen van een overledene ook daadwerkelijk gedoneerd worden. Er kan dan bijvoorbeeld gezegd worden dat ‘de meeste mensen

in uw omstandigheden in dit ziekenhuis’ besluiten om de organen inderdaad te doneren’.

Dergelijke sociale norm informatie kan voldoende zijn voor mensen om mee te gaan met deze norm. Dit omdat men dan de meest fundamentele sociale fout voorkomt – te verschillend zijn van anderen.

Overigens moet in sociale norm campagnes wel gewaakt worden voor zogenaamde boemerangeffecten. Het breinproces voorspelt dat zowel mensen die onder als boven de norm van de groep zitten zich aanpassen in de richting van de groep, wat tot ongewenste effecten kan leiden. Dit is fraai aangetoond in een veldexperiment over de verandering van het energiegebruik door huishoudens. In een woonbuurt met vergelijkbare huizen kreeg ieder huishouden niet alleen informatie over het eigen verbruik maar ook over het gemiddelde energieverbruik in de buurt. Na verloop van tijd werd de verandering in energiegebruik gemeten onder invloed van deze informatie over de buurt. Het bleek dat huishoudens die meer energie verbruikten dan gemiddeld, inderdaad hun energieverbruik terugbrachten. Huishoudens die minder gebruikten dan gemiddeld waren door de informatie over het gemiddelde echter juist meer energie gaan gebruiken: een economisch niet verstandige verandering, maar psychologisch volledig verklaarbaar door het onderliggende breinproces. Dergelijke boemerangeffecten kunnen ook optreden (en zijn aangetoond) bij anti-alcoholcampagnes onder jongeren waarin aangegeven werd dat er gemiddeld vijf alcoholconsumpties op een uitgaansavond gedronken worden, waardoor jongeren die daarboven zaten inderdaad minder gingen drinken, maar degenen die onder de norm zaten juist meer!

Prof.dr.ir. A. Smidts

Dr. V.A. Klucharev

Prof.dr. G. Fernández

Literatuur

1. Klucharev VA, Hytonen KA, Rijkema M, Smidts A, Fernandez G. Reinforcement learning signal predicts social conformity. *Neuron* 2009;61:140-51.
2. Ridderinkhof KR, van den Wildenberg WP, Segalowitz SJ, Carter CS. Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning (review). *Brain Cogn* 2004;56:129-40.
3. Klucharev VA, Munneke MA, Smidts A, Fernandez G. Downregulation of the posterior medial frontal cortex prevents social conformity. *J Neurosci* 2011;31:11934-40.