

Functionele MRI: veel mogelijkheden maar nog weinig toepassingen

# Hersenenwerk in uitvoering

Twan van Venrooij,  
journalist

Door functionele MRI begrijpen we meer van de werking van de hersenen. Maar wat mag je eigenlijk concluderen uit het oplichten van hersengebieden op fMRI-scans?

Wat vertellen die kleurige plaatjes van de hersenen ons precies en kun je er iets mee in de kliniek?

**H**et aflezen van de stemvoorkeur van zwevende kiezers en het selecteren van sollicitanten op geschiktheid. Volgens sommige wetenschappers zijn dit voorbeelden van de mogelijkheden van functionele MRI (fMRI). Anderen zijn daar sceptisch over. Sinds het begin jaren negentig mogelijk werd om met fMRI, 'plaatjes te schieten' van hersenactiviteit, is de techniek ingezet om onderzoek te doen naar allerlei zaken die verscholen moeten liggen in de hersenen. Met name in bewustzijn geïnteresseerde wetenschappers hebben de fMRI-mogelijkheden beproefd en de techniek is ook uitgebreid gebruikt om hersenziektes te bestuderen.

Sommige onderzoekers zetten fMRI ook in om bijvoorbeeld karaktertrekken of politieke voorkeuren van mensen te achterhalen. Die onderzoekers zijn niet geschoold in de wat meer 'kwantitatieve' wetenschappen, denkt Nikos Logothetis. Logothetis geeft leiding aan de afdeling Fysiologie van cognitieve processen van de universiteit van Tübingen. In Nature waarschuwde hij vorig jaar dat onderzoekers zich beter moeten realiseren dat fMRI maar beperkte informatie geeft. Om de onderliggende hersenmechanismen te bestuderen zijn aanvullende experimenten nodig, antwoordt Logothetis op onze per e-mail gestelde vragen. 'Je hebt bijvoorbeeld dierexperimenteel onderzoek nodig waarmee

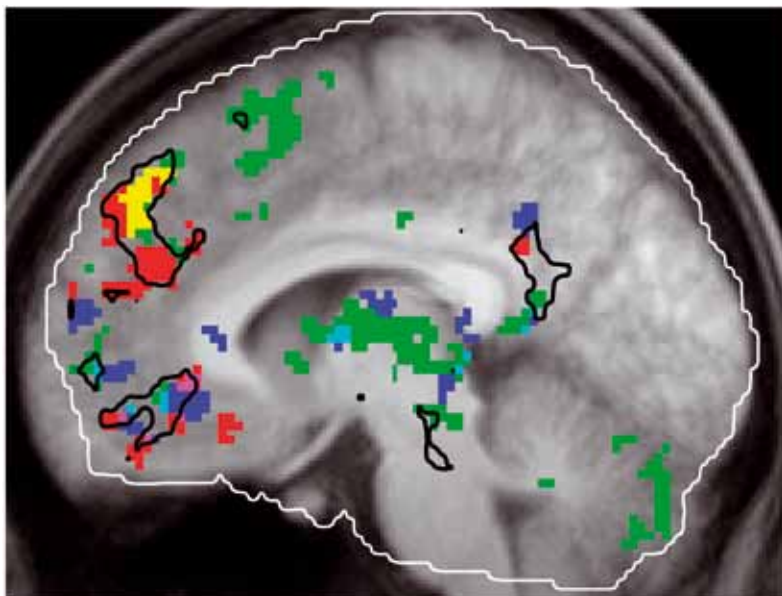
de hersenactiviteit op een directere manier wordt bepaald om te achterhalen wat er precies gebeurt in een gebied dat 'oplicht'.'

Onderzoekers die daarmee onvoldoende rekening houden, trekken te verstrekkende conclusies, stelt Logothetis. 'Bovendien hebben velen slechts een marginale kennis van statistiek. Zij gebruiken soms blindelings computerprogramma's om hun data te analyseren en maken daarbij geregeld ernstige logische en methodologische fouten die vanzelfsprekend leiden tot foute conclusies.'

Een ander probleem is dat het correct interpreteren van de data veel meer vergt dan het goed toepassen van computerprogramma's, vervolgt Logothetis. 'Daarvoor is begrip nodig van de fysiologische beperkingen van het signaal en van de specifieke artefacten die gepaard gaan met het herhaald uitvoeren van experimenten, omdat deze de informatie verkregen met fMRI vertekenen (voor het verkrijgen van één fMRI-afbeelding zijn gewoonlijk ongeveer 12 scans nodig, red.). Het veld is per definitie interdisciplinair en er is synergie nodig, maar omdat veel onderzoekers afkomstig zijn uit de psychologische of cognitieve wetenschappen vindt een grondige analyse van de resultaten vaak niet plaats.'

Dit leidt tot nutteloze onderzoeksartikelen en dwaze theorieën over hersenstructuren, stelt Logothetis. Maar hij maakt zich nog meer zorgen over de consequenties hiervan voor het onderzoeksveld. 'Door het gebrek aan zorgvuldige wetenschappelijke analyse van data kan het veld

***'Slecht fMRI-onderzoek leidt tot dwaze theorieën'***



Als mensen een bekend deuntje horen, worden allerlei hersengebieden actief.

beeld: Petr Janata

in diskrediet komen. En nóg erger is dat er veel onintelligente mensen zijn die claimen dat zij fMRI kunnen gebruiken om allerlei politieke en sociale vraagstukken op te lossen. Zij mogen absoluut niet serieus worden genomen.'

### Deduceren

Bij de interpretatie van een fMRI-onderzoek is inderdaad voorzichtigheid geboden, meent ook Christian Keysers, wetenschappelijk directeur van het NeuroImaging Centrum van het UMC Groningen. 'Hersenactiviteit in de amygdala hoeft bijvoorbeeld nog niet te betekenen dat mensen angstig zijn. De amygdala hebben vele functies en het deduceren van mentale processen aan de hand van activiteit in hersengebieden waarvan de functie nog niet goed wordt begrepen, kan leiden tot onjuiste conclusies.' Het koppelen van een mentaal proces aan activiteit in een bepaald hersengebied, bijvoorbeeld het koppelen van angst aan activiteit in de amygdala, heet *reverse inference*. Dit idee gaat uit van de gedachte dat bepaalde hersengebieden goed omschreven functies hebben en dat als hier activiteit wordt waargenomen, dat iets zegt over de mentale processen die plaatsvinden.

'Voor sommige hersengebieden geldt dit', stelt Keysers. 'In delen van de sensorische schors of in de motorcortex kun je relatief veilig aan *reverse inference* doen. Maar bij activiteit in bijvoorbeeld de amygdala, kan minder duidelijk een conclusie worden getrokken. Deze gebieden zijn betrokken bij veel verschillende functies, waardoor het verleidelijk wordt om een functie te kiezen die goed aansluit bij wat

je graag zou willen zien. Als men in dit soort gebieden aan *reverse inference* wil doen, moet tenminste in een ander deel van het experiment worden bevestigd dat de toestand waarvan je vermoedt dat deze belangrijk is, ook dezelfde delen van deze hersengebieden activeert. Dat gebeurt nog niet altijd.'

### Blobs

Er is ook fundamentele kritiek op de fMRI-techniek. Zo zijn er wetenschappers die betwijfelen of het zinnig is om hersenprocessen te lokaliseren. Zij stellen dat een modulaire opbouw van de hersenen een achterhaald idee is en dat de belangrijkste processen niet in een specifiek hersendeel plaatsvinden, maar tot stand komen als een vorm van communicatie tussen verschillende gebieden. Keysers denkt dat in beide zienswijzen waarheid schuilt.

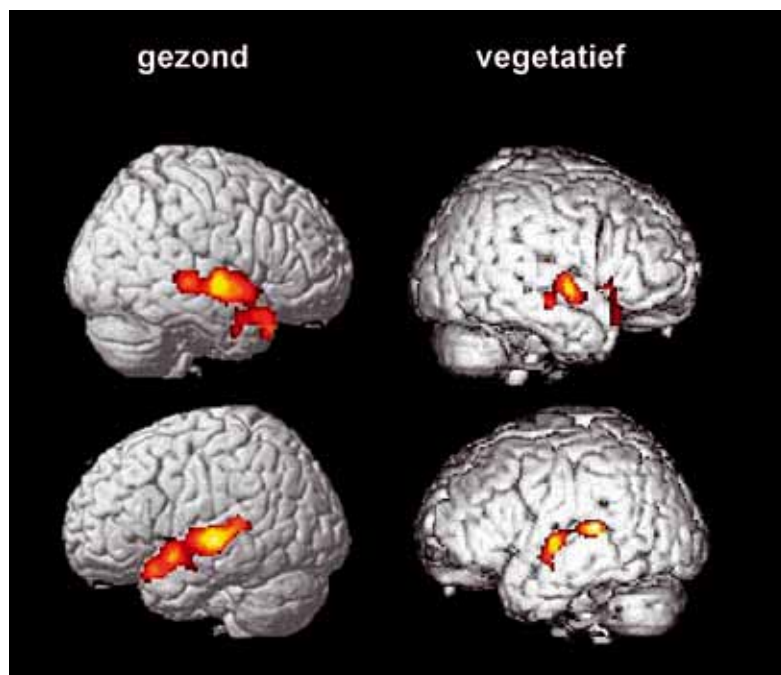
'Dat de "ouderwetse" visie op de modulariteit van het brein niet klopt, is wel duidelijk. Er wordt momenteel geprobeerd om de rol van netwerken met fMRI zichtbaar te maken. In de toekomst zal men waarschijnlijk steeds minder over fMRI-blobs spreken en steeds meer over de netwerken in de hersenen.'

Daarnaast zet men vraagtekens bij het verband tussen neuronale activiteit en hetgeen bij fMRI wordt gemeten: de hemodynamische activiteit ofwel de metabole behoefte van zenuwcellen. Sommige onderzoekers vragen zich af of de toestroom van bloed wel een-op-een wijst op een verhoogde hersenactiviteit. Keysers stelt daar de bemoedigende resultaten tegenover van onderzoeken om het fMRI-onderzoek te verifiëren door de hersenactiviteit bij dieren direct meten. Zo hebben dierexperimenten bevestigd dat 97 procent van de hersencellen in een gebied dat op basis van fMRI-onderzoek betrokken is bij gezichtsherkenning, inderdaad voornamelijk actief is bij het zien van gezichten. 'Het lijkt alsof fMRI-afbeeldingen in de meeste situaties een goede weergave zijn van wat er in de hersenen gebeurt', concludeert Keysers.

Uit recente experimenten blijkt echter dat de verwachting dat iets gaat gebeuren ook een toestroom van bloed kan veroorzaken zonder dat sprake is van hersenactiviteit. Toch denkt Keysers dat het onwaarschijnlijk is dat dit een grote rol speelt in experimenten. 'Simpelweg omdat ervoor wordt gezorgd dat experimenten niet al te voorspelbaar zijn.'

### Opgeblazen correlaties

Ook werden begin dit jaar de correlaties die worden gevonden in fMRI-onderzoek bekriti-



Bij het horen van spraak vertonen de hersenen van bepaalde mensen in een vegetatieve toestand activiteit die vergelijkbaar is met die van de hersenen van gezonde mensen.

beeld: Adrian Mark Owen

seerd. De correlaties tussen het oplichten van een hersengebied en een bepaalde taak of mentale toestand zouden als gevolg van verkeerd toegepaste statische methoden hoger zijn dan mogelijk is, schreef Edward Vul in een artikel met de uitdagende titel 'Voodoo correlations in social neuroscience'. 'Sommige punten van Vul zijn valide', stelt Keysers, 'maar hij gaat in de fout bij het interpreteren van de betekenis hiervan. Zijn kritiek is niet zo zorgelijk omdat de grootte van de correlatie meestal niet van

belang is. Van belang is waar de correlatie is gevonden.' Daarbij zijn er goede argumenten die pleiten voor de validiteit van de conclusies van fMRI-studies, stelt Keysers. 'Het is bemoedigend om te zien

dat bevindingen in meerdere studies worden gerepliceerd. Dat toont aan dat ondanks de 'opgeblazen' correlaties, de gevonden verbanden wel degelijk bestaan.'

#### Niet voor individuen

Hoewel fMRI, ondanks alle beperkingen, een belangrijke bijdrage heeft geleverd aan het begrip van de hersenen, wordt de techniek in de kliniek nog nauwelijks toegepast. De belangrijkste reden hiervoor is dat met fMRI nu alleen groepen mensen kunnen worden onderzocht. 'De huidige fMRI-techniek kan wel helpen bij het bestuderen van een ziekte door zieke mensen op groepsniveau te vergelijken

met gezonde mensen. Maar je kunt op basis van een scan van één individu nog niet iets te zeggen over bijvoorbeeld een psychiatrische aandoening', vertelt Keysers. 'We zien wel verschillen, bijvoorbeeld tussen de verwerking van gezichten bij schizofreniepatiënten en controlepersonen, maar met een scan kun je niet bepalen of een individu schizofreen is. Door verbetering van de fMRI-techniek, zoals het gebruik van sterkere magneetvelden, zullen we in de toekomst steeds meer kunnen zeggen over één individu maar daarvan is momenteel nog geen sprake.'

Binnen de kliniek zijn er slechts enkele vakgebieden die fMRI gebruiken. Zo wordt fMRI in de hersenchirurgie gebruikt om hersengebieden met een belangrijke functie te lokaliseren. Daarvoor is het heel bruikbaar, vertelt Serge Rombouts, directeur van het Leiden Institute for Brain and Cognition: 'Je kunt mensen vrij makkelijk een taaltest of een simpele motorische test in de scanner laten doen. Dan krijg je redelijk betrouwbare plaatjes van de betreffende gebieden in de hersenen, die mogelijk in de buurt van een tumor liggen.'

Ook lijkt fMRI te kunnen helpen om een onderscheid te maken tussen comateuze patiënten met en zonder zelfbesef (zie ook MC 7/2009: 272). Er zijn experimenten die suggereren dat als aan comateuze mensen met zelfbewustzijn wordt gevraagd om zich voor te stellen tennis te spelen, zij in hun hoofd tennis gaan spelen terwijl mensen zonder bewustzijn deze hersenactiviteit niet vertonen.

#### Medicijnen

Verder zou je met fMRI de werkzaamheid van medicijnen kunnen testen. Rombouts onderzoekt bijvoorbeeld of je sneller kunt zien of een medicijn werkt. 'De eerste resultaten zijn veelbelovend', vertelt Rombouts. 'We zien sterke, dosisafhankelijke effecten van middelen zoals morfine. We wisten al ongeveer wat zulke middelen doen op het niveau van hersenfuncties, maar nog niet hoe dit er op een fMRI-scan uitziet. De volgende stap is of we nieuw ontwikkelde medicijnen ook op deze manier kunnen bekijken. Als een nieuw medicijn bijvoorbeeld zou moeten werken op hersengebieden betrokken bij het geheugen, kunnen we dat hopelijk met fMRI in beeld brengen. Dat kan de ontwikkeling van geneesmiddelen wellicht versnellen.'

Daarnaast wordt gehoopt dat fMRI kan bijdragen aan *personalised medicine*. Rombouts: 'Nu krijgen patiënten soms een medicijn dat na een aantal weken toch niet goed blijkt te werken.

**De techniek wordt in de kliniek nog nauwelijks toegepast**

## SAMENVATTING

- Met fMRI-scans zijn allerlei hersenprocessen onderzocht.
- Maar onderzoekers waarschuwen dat fMRI-scans slechts beperkte informatie geven over de onderliggende hersenprocessen; onderzoeksresultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd.
- Activiteit in een hersengebied waarvan de functie niet goed wordt begrepen, mag niet aan een mentaal proces worden gekoppeld.
- Onderzoek wijst erop dat de fMRI-scans daadwerkelijk relevante hersenactiviteit weergeven.
- Er zijn nog nauwelijks klinische toepassingen van de fMRI-techniek, voornamelijk omdat met de methode nog geen individuen kunnen worden onderzocht.
- Toekomstige ontwikkelingen kunnen de stap naar de kliniek versnellen.

Met fMRI kun je waarschijnlijk veel sneller zien of de medicijnen aanslaan of dat bijvoorbeeld een hogere dosis nodig is.'

### Resting state

In het nog jonge onderzoeksveld vinden ontwikkelingen plaats die de stap naar de kliniek kunnen vergemakkelijken. Een veelbelovende, relatief nieuwe methode is het kijken naar de rusttoestand van de hersenen, vertelt Rombouts. 'Het verschil met een gewone fMRI is dat je mensen geen taak laat uitvoeren terwijl zij in de scanner liggen. Bij de zogenoemde *resting state* fMRI kijk je alleen naar functionele connectiviteit in de hersenen: welke hersengebieden communiceren met elkaar. Omdat mensen

geen test hoeven uit te voeren is de test makkelijker af te nemen. Een ander voordeel is dat de uitkomst van de scan niet meer afhankelijk is van een bepaalde test. Dit biedt misschien nieuwe mogelijkheden voor het gebruik van fMRI in de kliniek.'

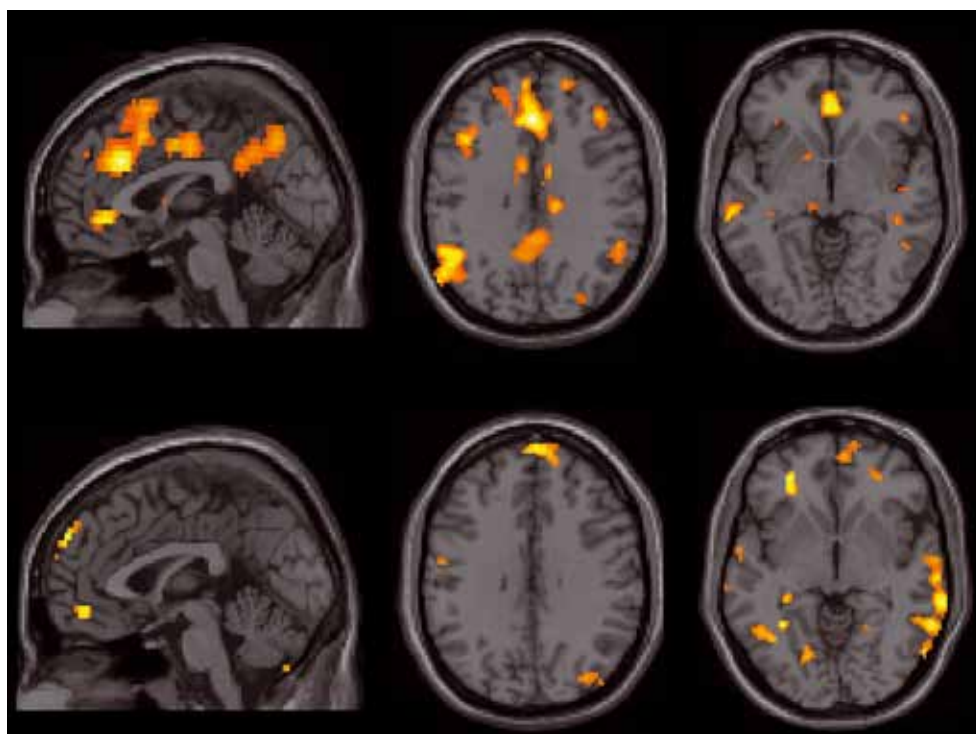
Dat deze techniek potentie heeft, suggereert een onderzoek dat onlangs is gepresenteerd op een bijeenkomst voor hersenonderzoekers, meldt Rombouts. 'In dit onderzoek is gekeken naar mensen met een genetisch verhoogd risico op Alzheimer. Zij bleken veranderingen te hebben in de functionele connectiviteit in de hippocampus. Het is natuurlijk nog afwachten of deze mensen ook eerder Alzheimer gaan ontwikkelen, maar als dat zou gebeuren, betekent dit dat je met fMRI al in een heel vroege fase verschillen kunt opmerken.'

Hoe dit soort ontwikkelingen de mogelijkheden van fMRI zullen beïnvloeden, is lastig in te schatten, meent Keyzers. 'Nog maar vijftien jaar geleden dacht niemand dat MRI iets kon bijdragen aan het begrip van de hersenen. Maar als je kijkt naar de ontwikkelingen in de laatste vijf jaar is er gestaag vooruitgang geboekt. En doordat de resolutie toeneemt en we steeds sneller kunnen meten, zal de ontwikkeling de komende tijd niet ophouden. We komen steeds dichterbij de resolutie waarop mentale processen daadwerkelijk plaatsvinden.'



Ook als de hersenen niet actief worden gebruikt, vertonen allerlei hersengebieden activiteit.

beeld: Kalina Christoff



Literatuur die voor dit artikel is geraadpleegd en eerder verschenen gerelateerde artikelen vindt u bij dit artikel op [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl).

Literatuur

- Miller G., Growing pains for fMRI. Science, vol. 320, 1412-4, 30 juni 2008.
- Abbot A., Brain imaging studies under fire. Nature, vol. 457, 245, 15 januari 2009.
- Logothetis, N.K., What we can do and what we cannot do with fMRI. Nature, vol. 453, 12 juni 2008.
- Vul E., Voodoo correlations in social neuroscience. (inmiddels hernoemd naar: Puzzlingly high correlations in fMRI studies of emotion, personality, and social cognition). Perspectives on psychological Science, vol. 4 (3), 274-90, mei 2009.
- Dobbs D. Hard Science or 'Technicolor Phrenology'? The Controversy over fMRI. Scientific American Mind, april 2005.