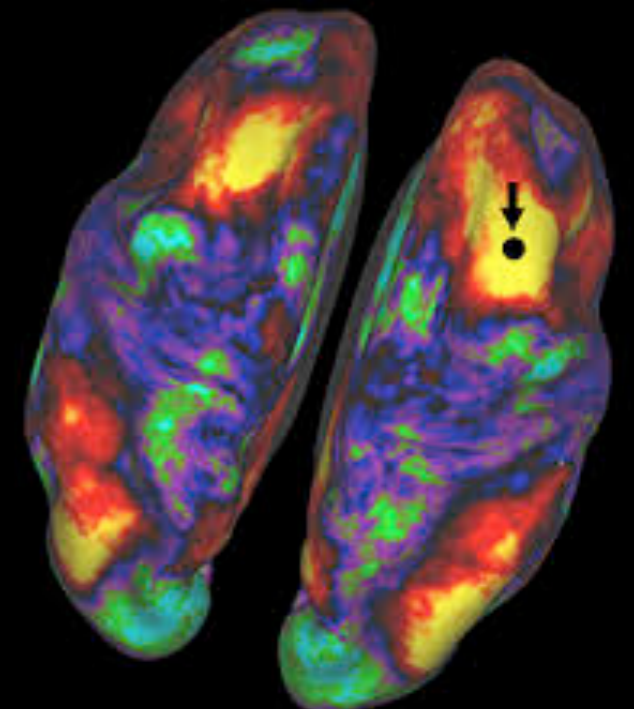


H2 Purves

The Methods of Cognitive Neuroscience

Dr. Ilja G. Sligte



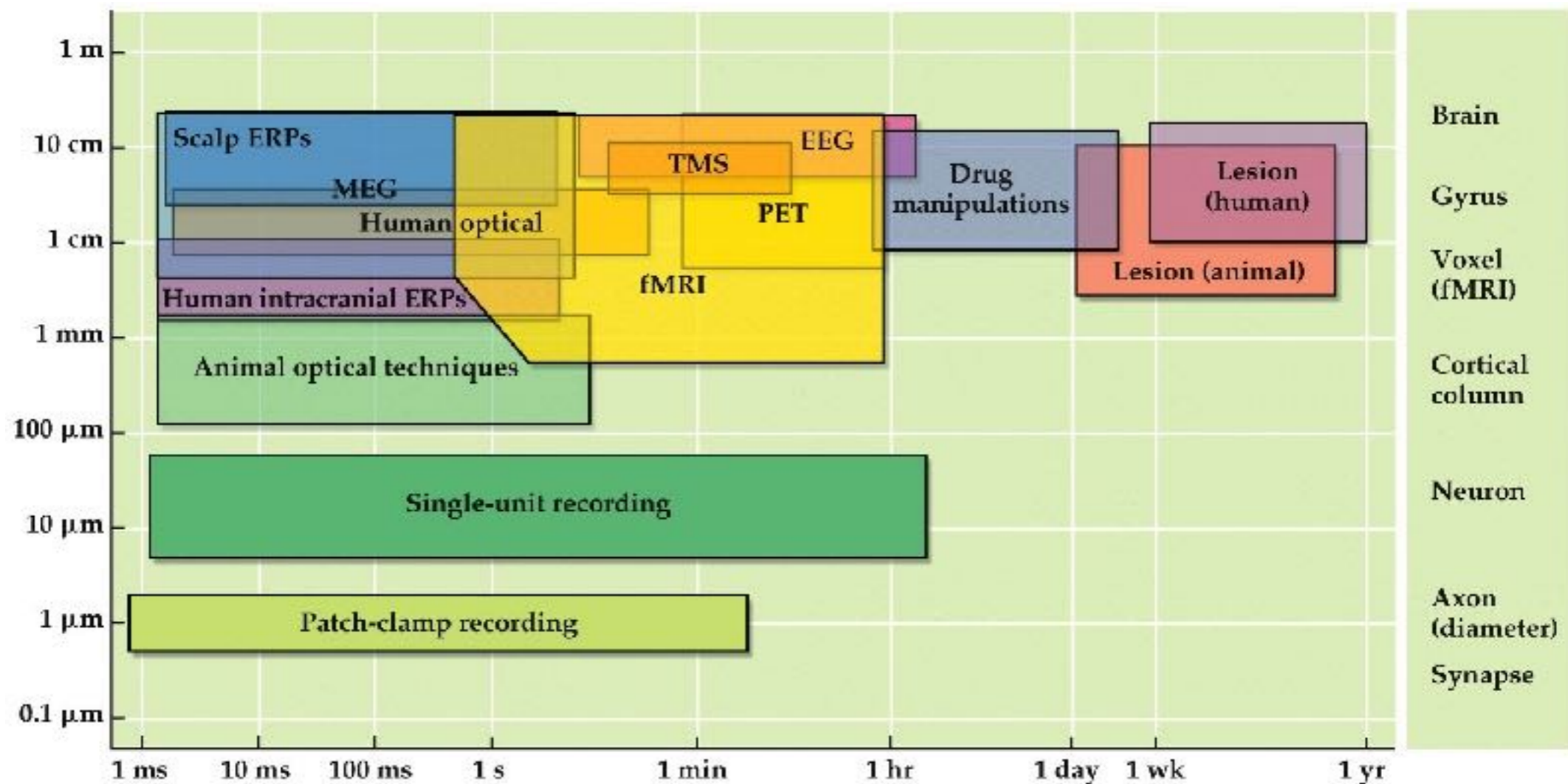
Cognitieve hersenenwetenschappen

2 belangrijke aspecten

- Convergentie: als een theoretisch concept met heel veel verschillende technieken wordt bewezen, is het heel waarschijnlijk waar. 1 experiment kan nooit iets bewijzen, alleen een serie experimenten, liefst met verschillende methoden kan dat wel.
- Complementariteit: nauwkeurigheid van de verschillende methoden verschilt (tijd/ruimte, veel/enkele neuronen, directe/indirecte meting)

Heel belangrijk!

Elke methode heeft voor- en nadelen (tabel 2.1; kennen)



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 1.6

© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Heel belangrijk!

Wat is het verband tussen hersenprocessen en gedrag?

(A) Brain perturbation approach

Measure task performance

Perturbation of brain



(B) Neuromonitoring approach

Manipulate cognitive process

Measure neural variable



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 2.1
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Heel belangrijk!

Wat is het verband tussen hersenprocessen en gedrag?

Correlatoneel verband
hersenenmetingen

Causaal verband
hersenenstimulatie

(A) Brain perturbation approach

Measure task performance

Perturbation of brain



(B) Neuromonitoring approach

Manipulate cognitive process

Measure neural variable



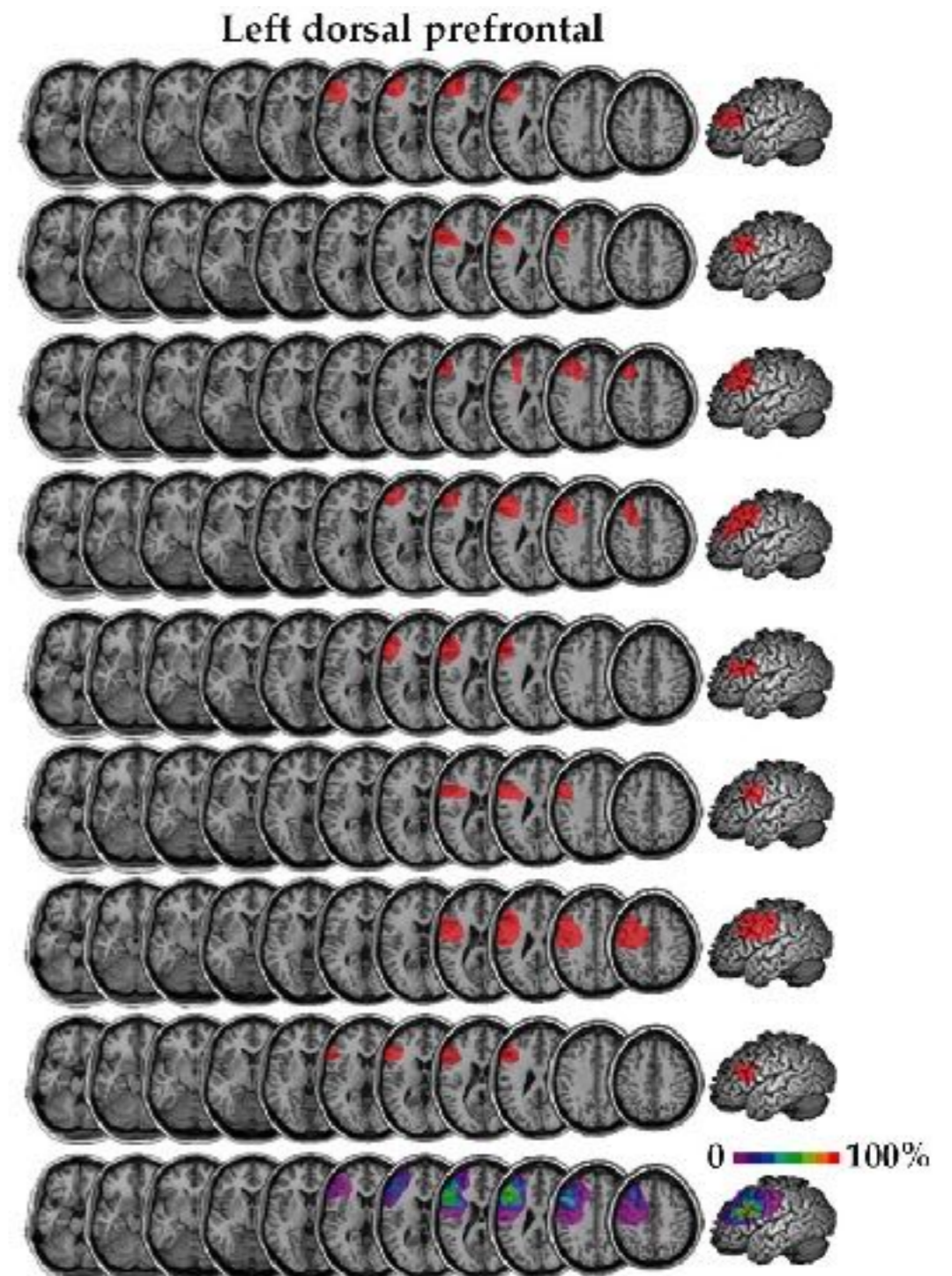
PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 2.1
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Causale methoden

Humane lesies

Hersenschade leidt vaak tot cognitieve problemen

- Werkgeheugen (DLPFC)
- Aandacht (SPL)
- Taal (Broca)

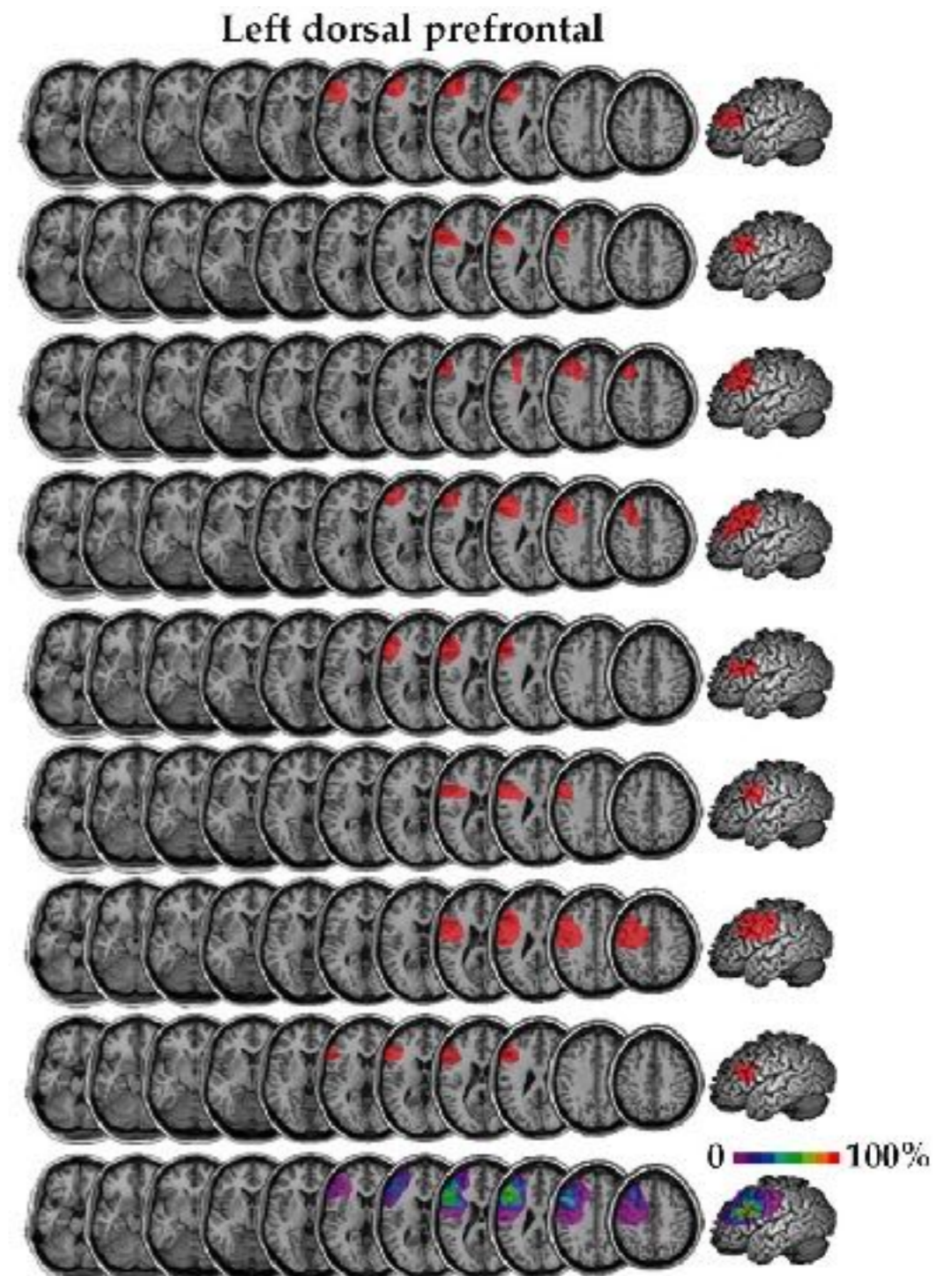


Causale methoden

Humane lesies (nadelen)

Hersenschade is vaak niet beperkt tot 1 gebied

Individuele verschillen in welke gebieden betrokken zijn bij cognitieve functies



Causale methoden

Experimentele lesies

Proefdieren kan je heel nauwkeurig lesies toebrengen

Maar: wil je dit wel doen (ethisch)?

Maar: dieren moet je heel lang trainen en ze kunnen lang niet alles wat mensen wel kunnen



Causale methoden

Farmacologische interventies

Koffie, cocaïne, antidepressiva, etcetera

Chronische gebruikers onderzoeken

Experimenteel door toediening van agonisten (verhogen neurotransmissie) en antagonist (verlagen neurotransmissie)

Nadeel is dat je vaak het hele brein beïnvloed (tenzij dier-experimenteel)



Causale methoden

Intracraniële stimulatie

Directe elektrische stimulatie van hersengebieden in de cortex of subcorticale gebieden

Zwakke stimulatie zorgt vaak voor betere verwerking, sterke stimulatie veroorzaakt een tijdelijke of permanente lesie.

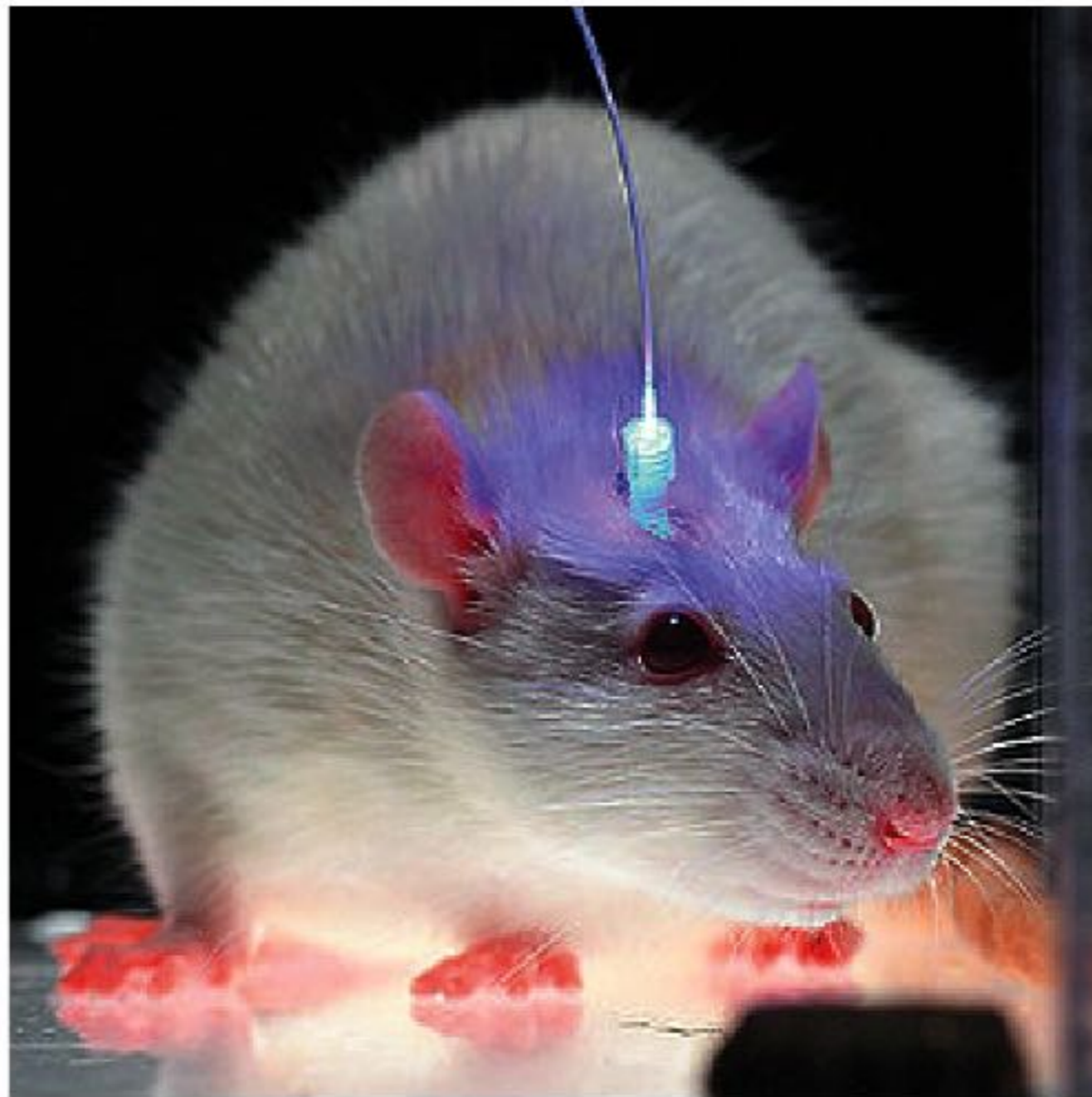
Vrijwel uitsluitend dierexperimenteel onderzoek



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Ch 2, Introductory Box (Part 2)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Causale methoden

(C)



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 2.4 (Part 3)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

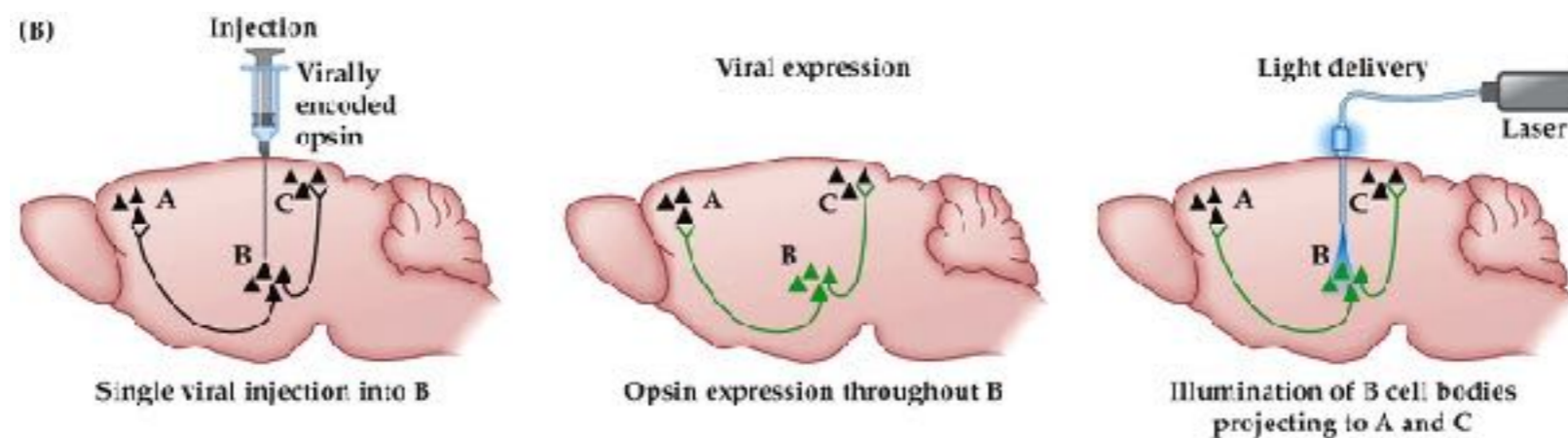
Causale methoden

Optogenetics

Je injecteert een virus in het brain (rabiës).

Dit virus zorgt ervoor dat het DNA van ion kanalen wordt gewijzigd.

Daarna reageren deze kanalen op (laser)licht: kan inhiberend of exciterend zijn.



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 2.4 (Part 2)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

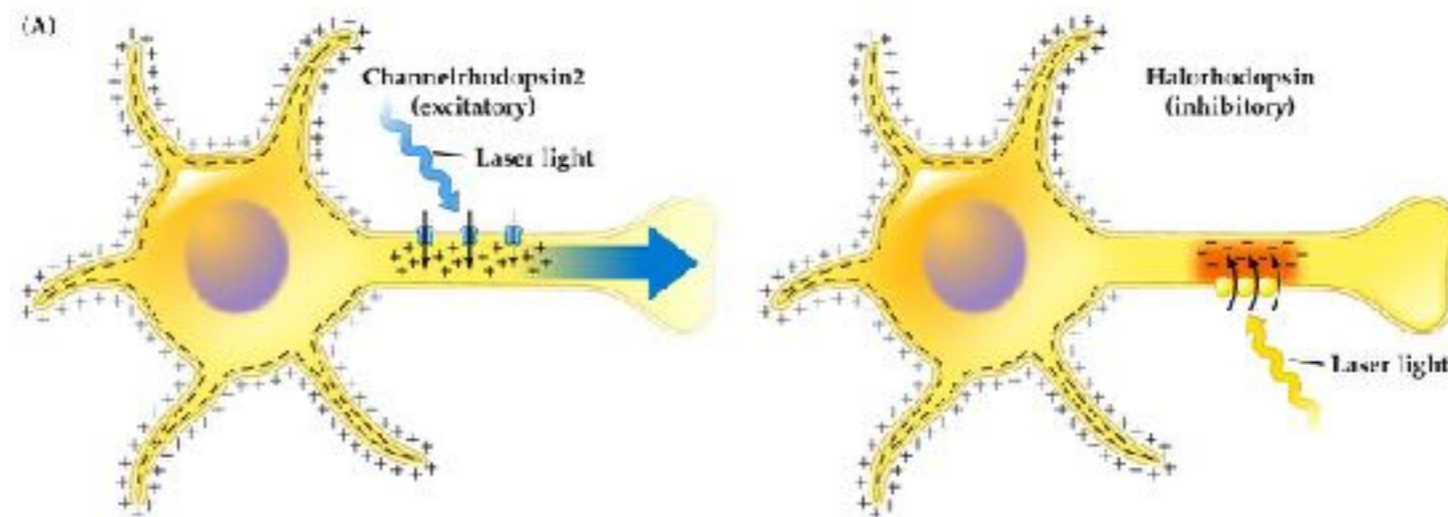
Causale methoden

Optogenetics

Je injecteert een virus in het brain (rabiës).

Dit virus zorgt ervoor dat het DNA van ion kanalen wordt gewijzigd.

Daarna reageren deze kanalen op (laser)licht: kan inhiberend of exciterend zijn.



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 2.4 (Part 1)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Causale methoden

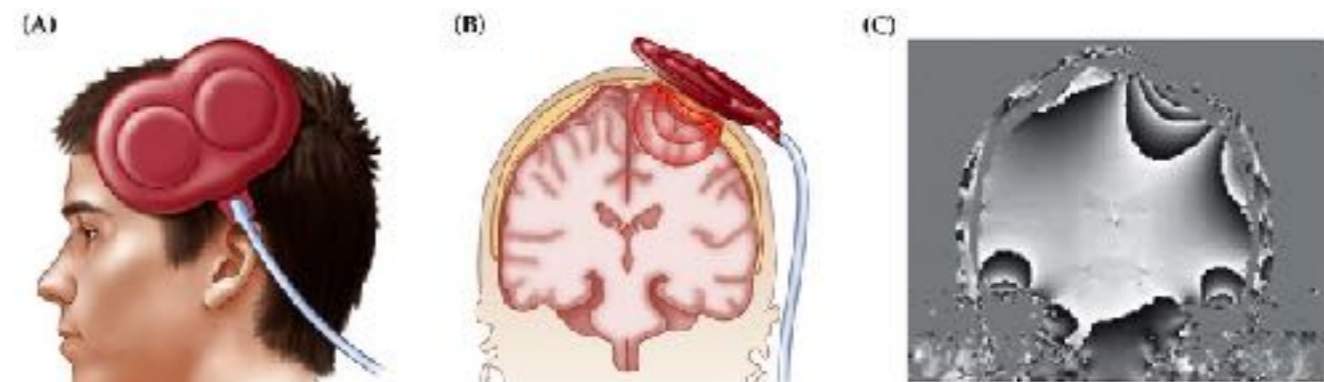
Transcraniële stimulatie

Magnetische stimulatie
door de schedel heen

Vrij nauwkeurig (1 cm)

Online Transcraniële
magnetische stimulatie
(TMS) = tijdens taak

Offline TMS = voor taak

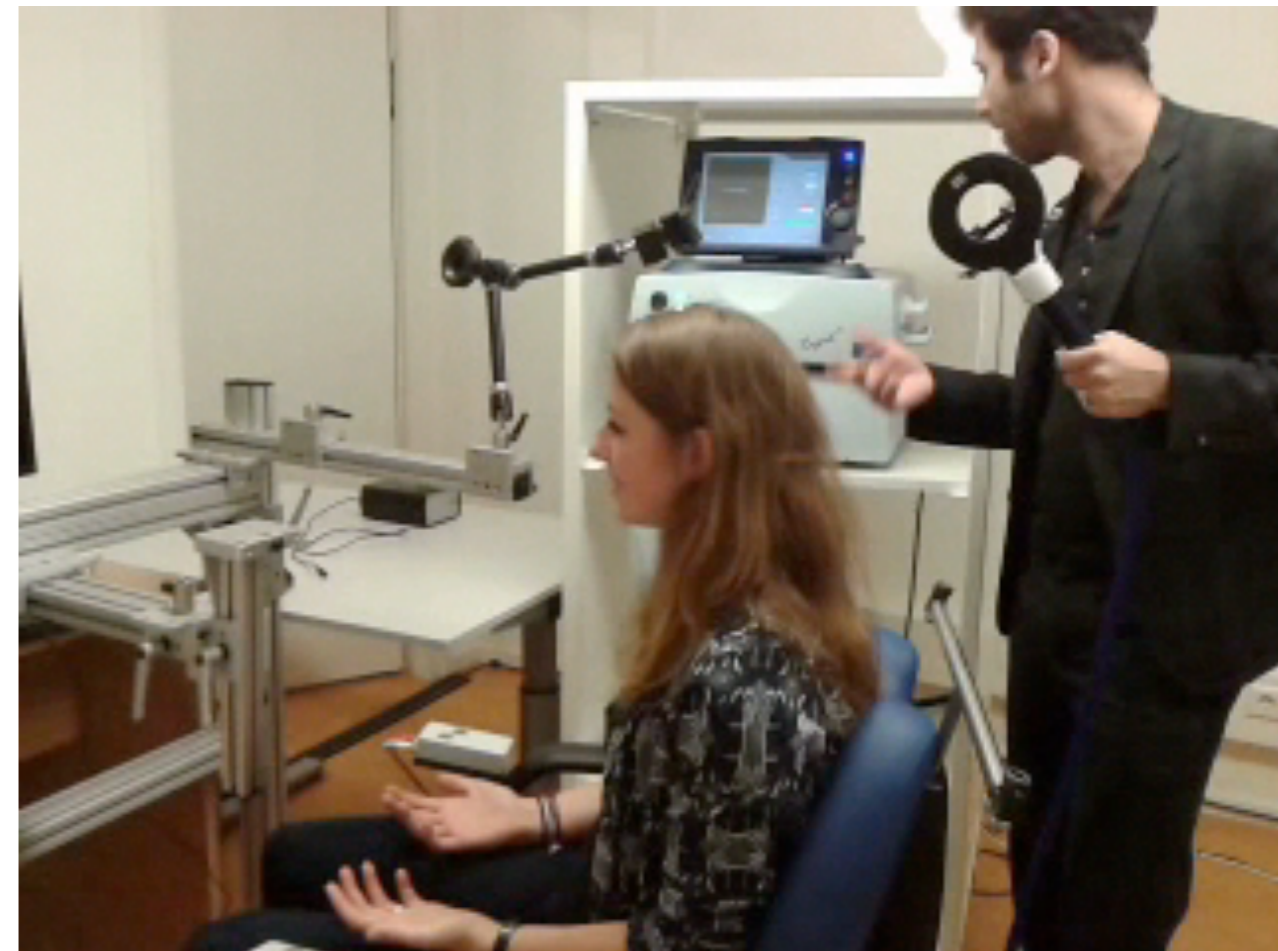


PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 2.3
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

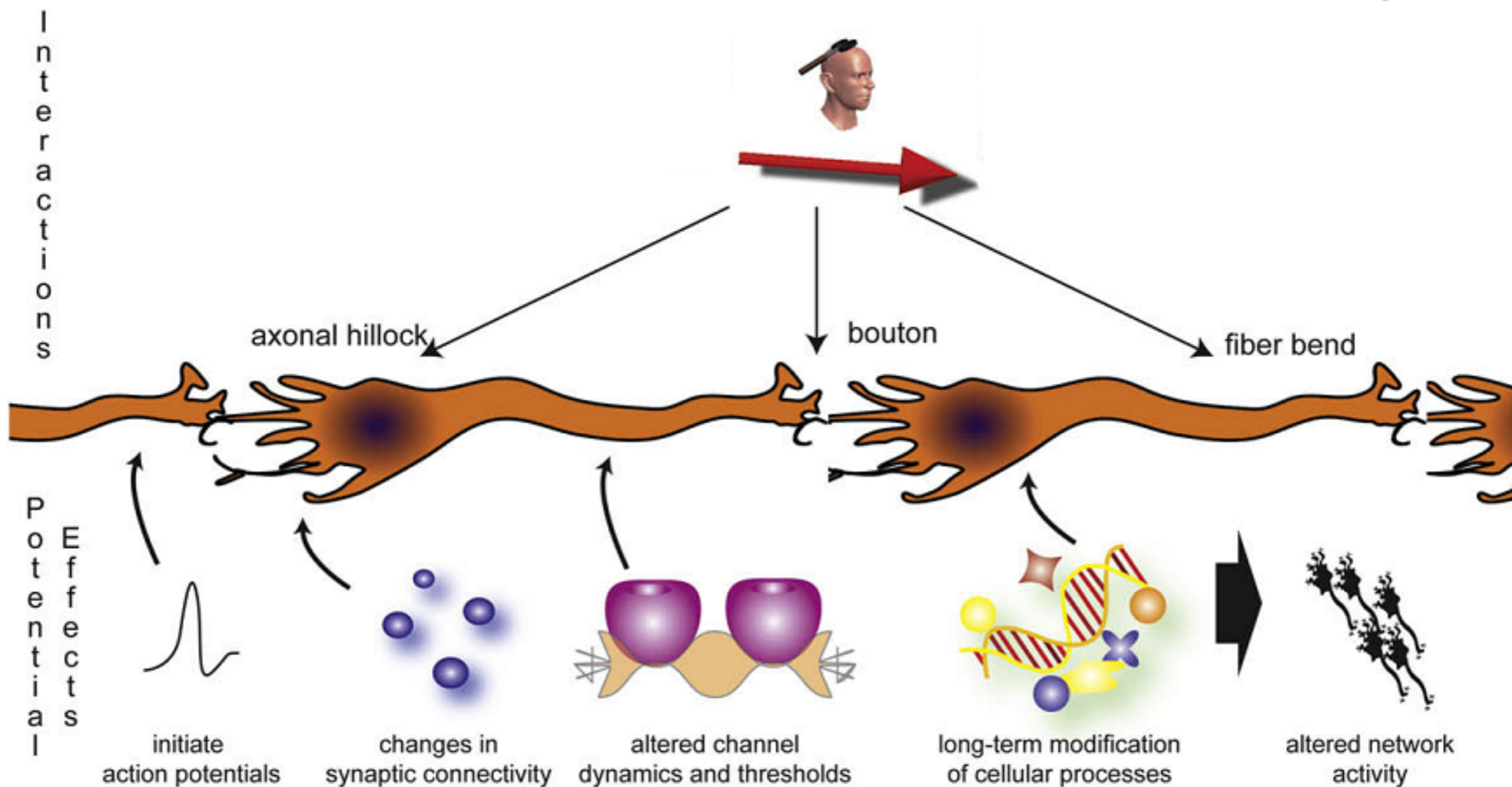
TMS en MRI zijn bondgenoten

Wat details TMS

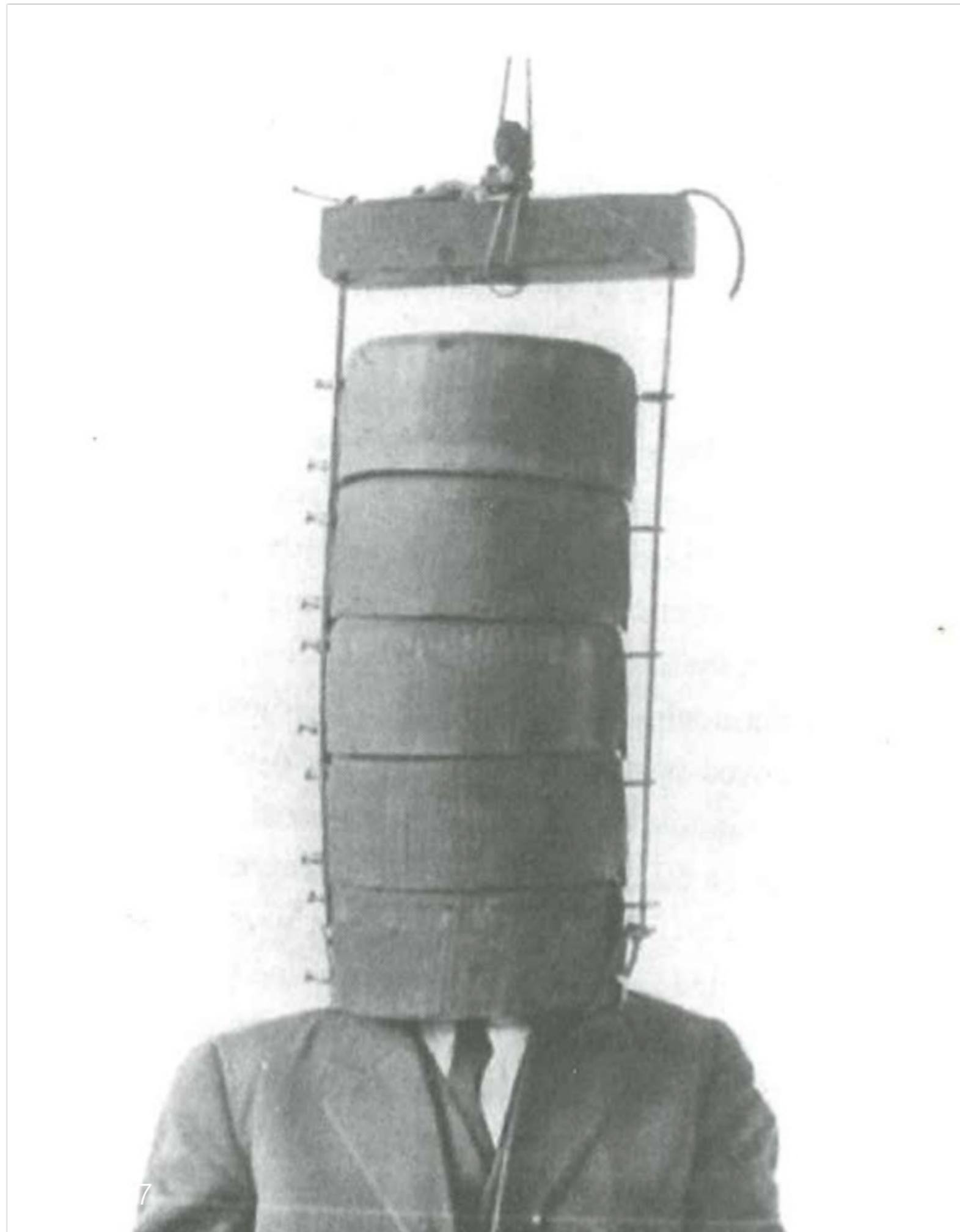
- Redelijk duur (\pm €50k)
- Zwaar apparaat
- Veroorzaakt neurale activiteit (spikes) tijdens TMS en dit kan epileptische insulten opwekken



Transcranial Magnetic Stimulation



TMS bestaat
al lang



Causale methoden

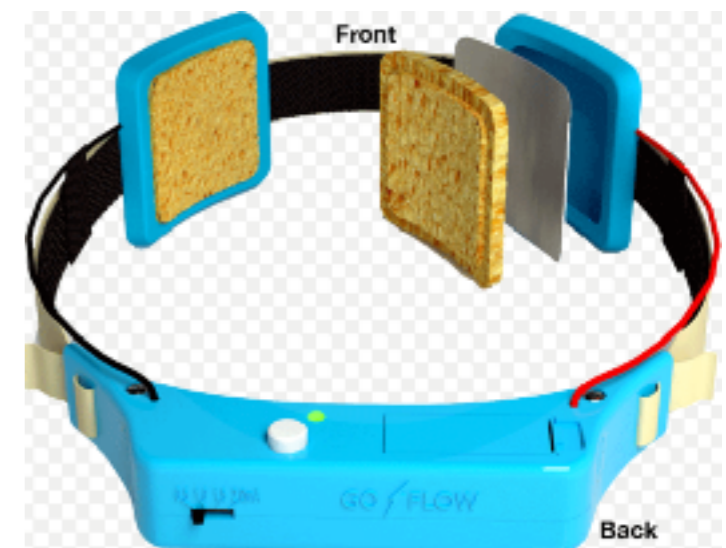
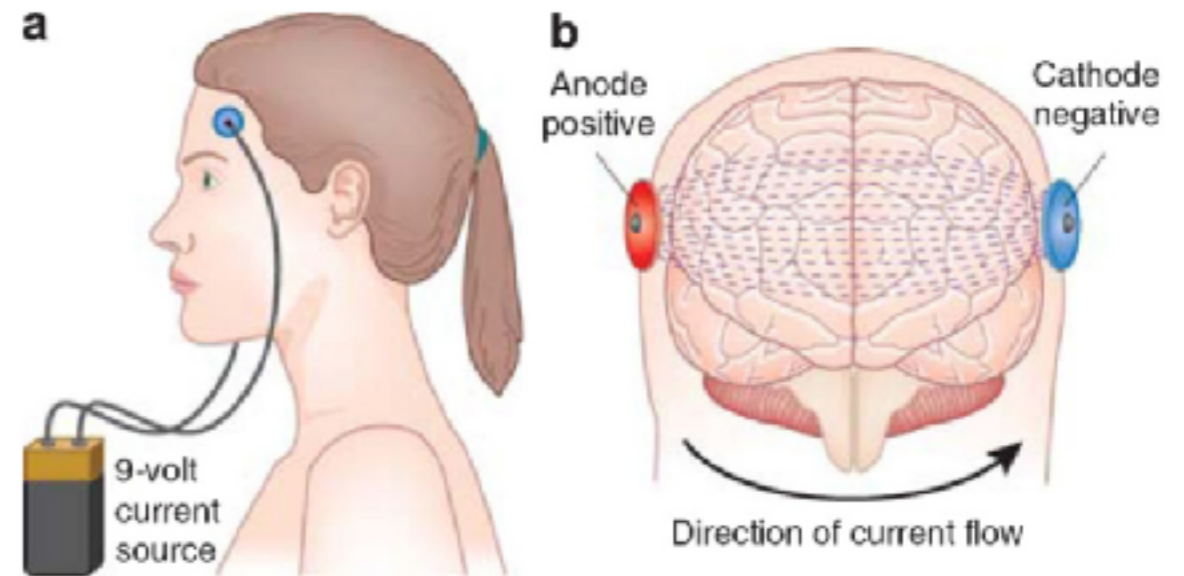
Transcraniële stimulatie

Elektrische stimulatie door de schedel heen

Niet nauwkeurig

Transcraniële elektrisch stimulatie (TES): makkelijker vuren hersengebied onder + electrode (anode, elektriciteit gaat hoofd in)

TES: moeilijker vuren hersengebied onder - electrode (cathode, elektriciteit gaat hoofd uit)



Wat details TES

- Redelijk goedkoop (\pm €800-10k)
- 9-30V batterij
- Veroorzaakt geen neurale activiteit, maar maakt het makkelijker (onder + electrode) of moeilijker (onder - electrode) voor een hersengebied om actief te worden
- Uitzonderlijk veilig



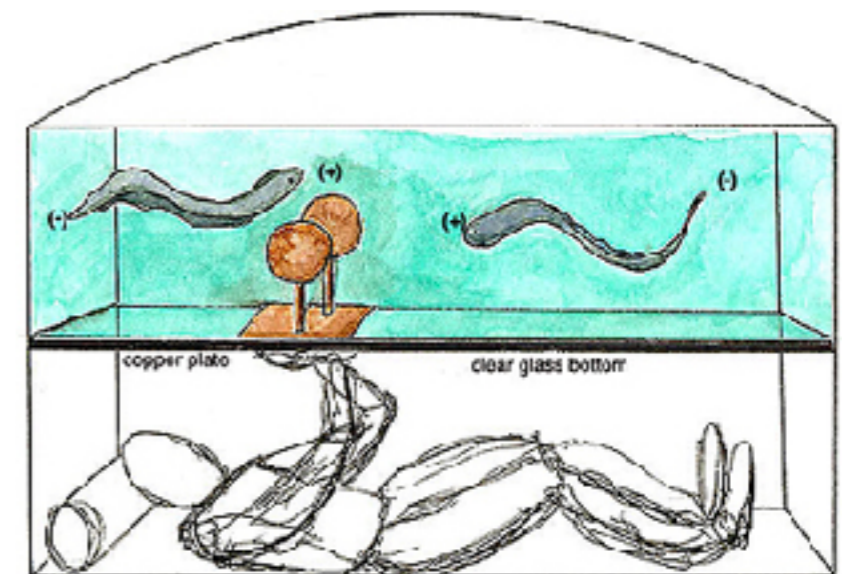
Wat details TES

- Redelijk goedkoop (\pm €800-10k)
- 9-30V batterij
- Veroorzaakt geen neurale activiteit, maar maakt het makkelijker (onder + electrode) of moeilijker (onder - electrode) voor een hersengebied om actief te worden
- Uitzonderlijk veilig



Oudste neurotechniek

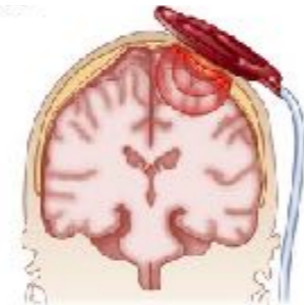
- Scribonius Largus (43 CE): (elektrische) torpedo vis om hoofdpijn en spit te behandelen.
- Nederlandse wetenschappers (18e eeuw): elektrische om hoofdpijn te behandelen



Causale methoden



TMS



pro

vrij precies (1 cm²)
heel snel (< 1 ms)
induceert actiepotentialen

con

duur (50 k€)
zwaar (> 30 kg)
kleine kans op epileptisch insult

TES



pro

goedkoop (2 k€)
licht
veilig

con

onnauwkeurig (> 10 cm²)
geen controle over stroomrichting
langzame toediening van stroom

Correlatiemethoden

- Single-cell recordings
- PET
- EEG
- functionele MRI

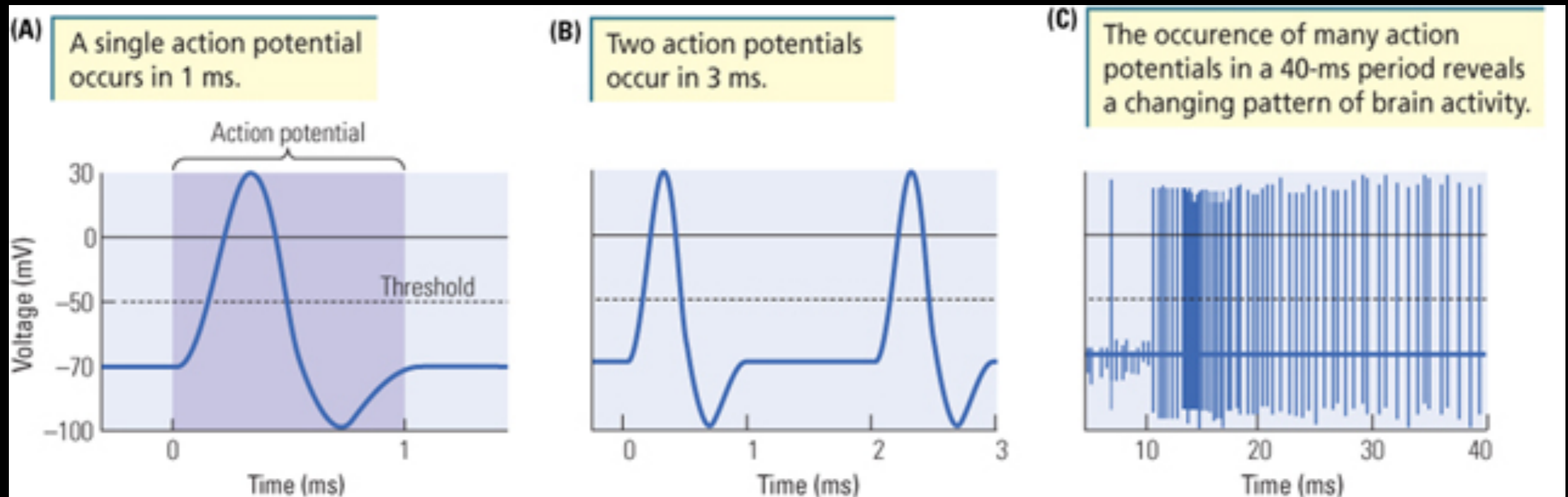
Single Cell Recording



Single cell recording

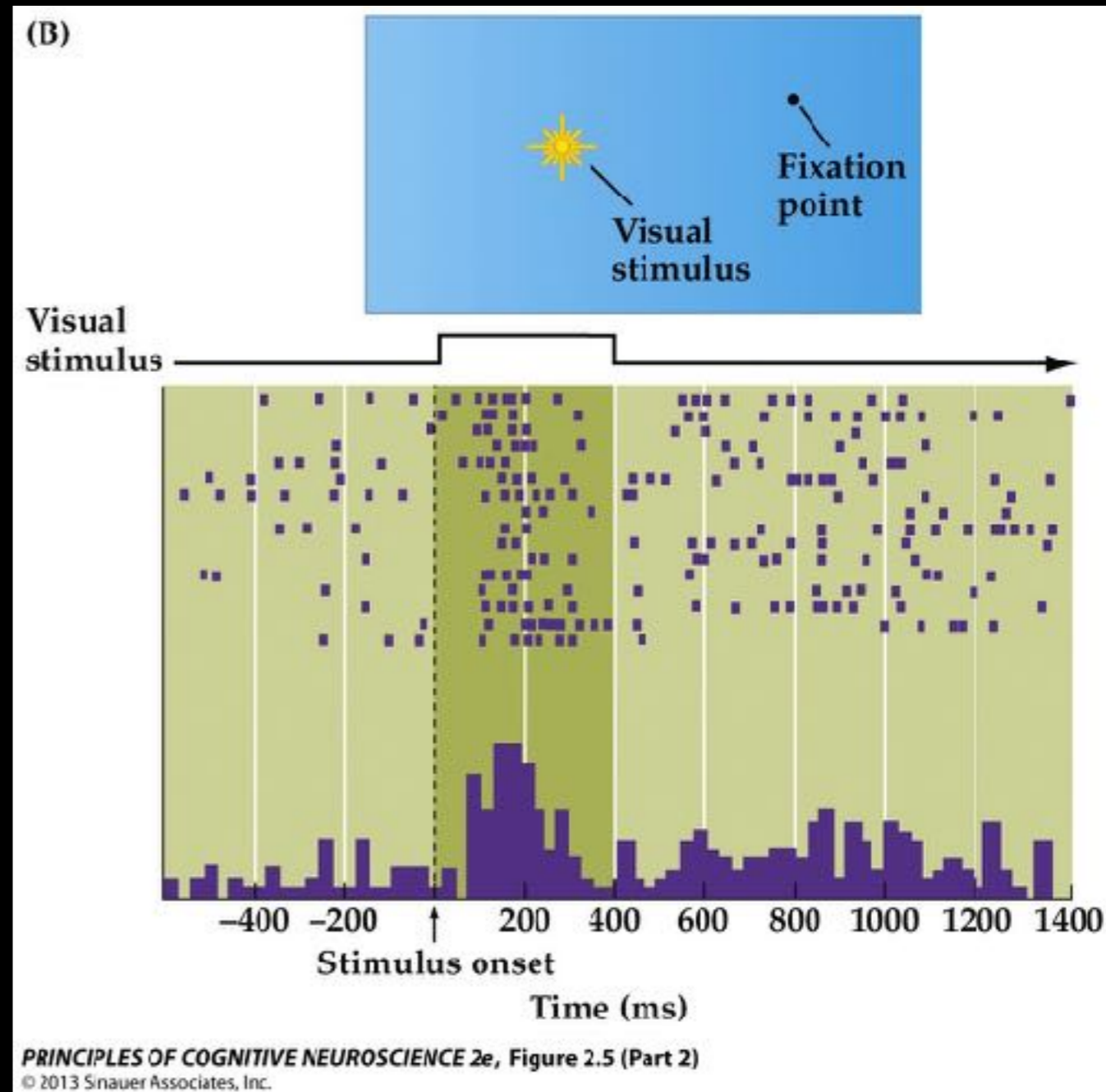
- electrode wordt dichtbij een neuron in het brein gestoken
- meestal bij dieren (ratten, katten, apen)
- een of meerdere neuronen tegelijk te meten
- kan gebruikt worden om 1 actiepotentiaal te meten (of meerdere)

Actiepotentialen (1, 2 of een heleboel)



Single-cell

- Intracellular
- Extracellular
- Peristimulus time histogram (PSTH)



De grote ontdekkers Nobelprijs winnaars Hubel & Wiesel

Youtube links:

[https://www.youtube.com/
watch?v=8VdFf3egwfg](https://www.youtube.com/watch?v=8VdFf3egwfg)

[https://www.youtube.com/
watch?v=KE952yueVLA](https://www.youtube.com/watch?v=KE952yueVLA)

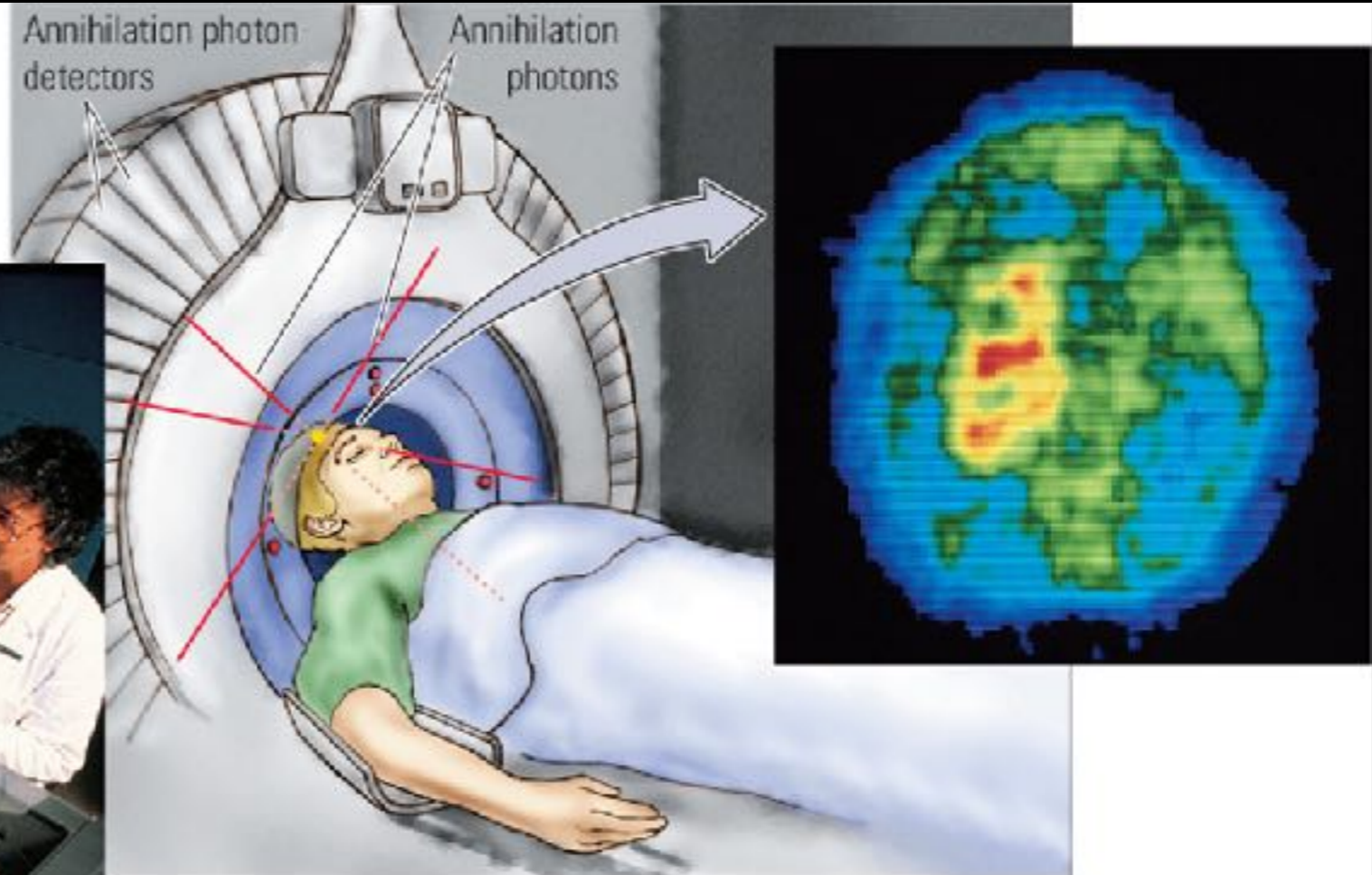


PET

- Radioactieve stoffen worden in het bloed geïnjecteerd of geïnhaleerd
- Als protonen in instabiele isotopen (bijv. ^{11}C) vervallen en botsen met electronen komen er gamma-stralen vrij
- Op basis van deze straling kan je de locatie bepalen waar het verval heeft plaatsgevonden

PET

A small amount of radioactively labeled water is injected into a subject. Active areas of the brain use more blood and thus have more radioactive labels.

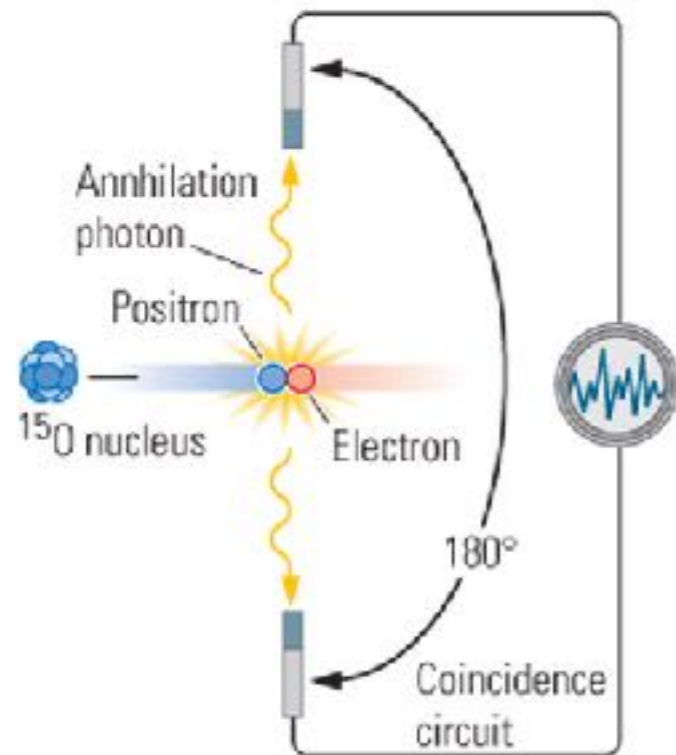


Positrons from the radioactivity are released; they collide with electrons in the brain, and photons (a form of energy) are produced, exit the head, and are detected.

PET

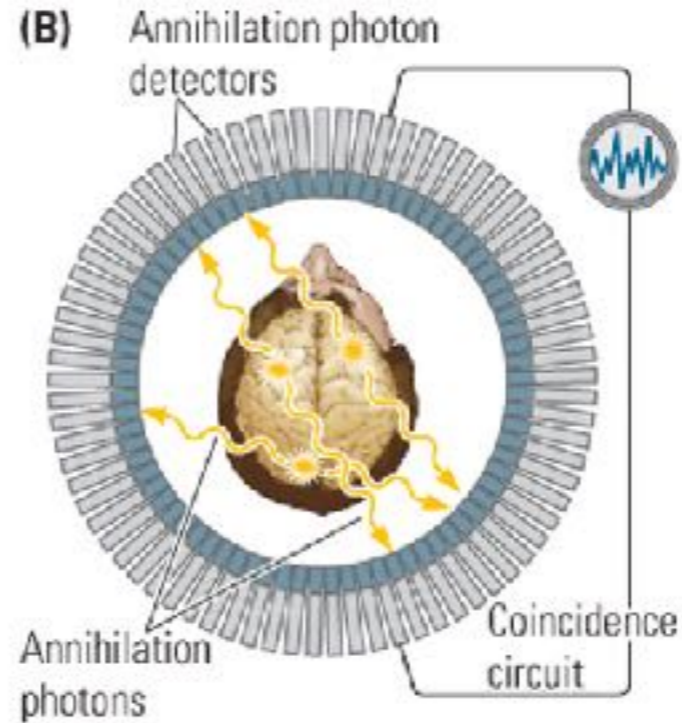
(A)

A positron released by an unstable nucleus of ^{15}O meets an electron and their mass is converted into two annihilation photons traveling in opposite directions.



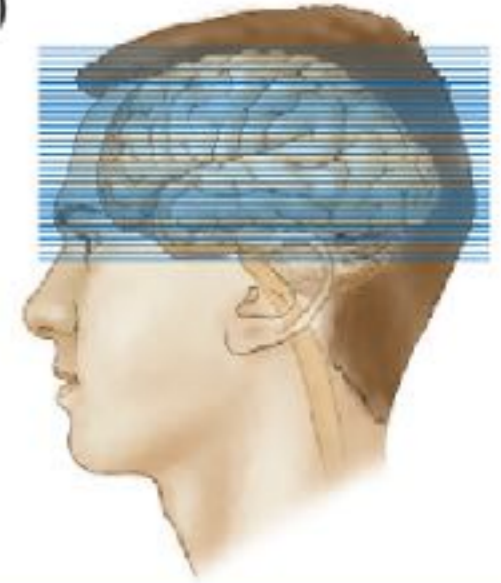
Opposing radiation detectors record the event when struck simultaneously by annihilation photons.

(B)



Multiple rings of radiation detectors are arranged about the subject's head.

(C)

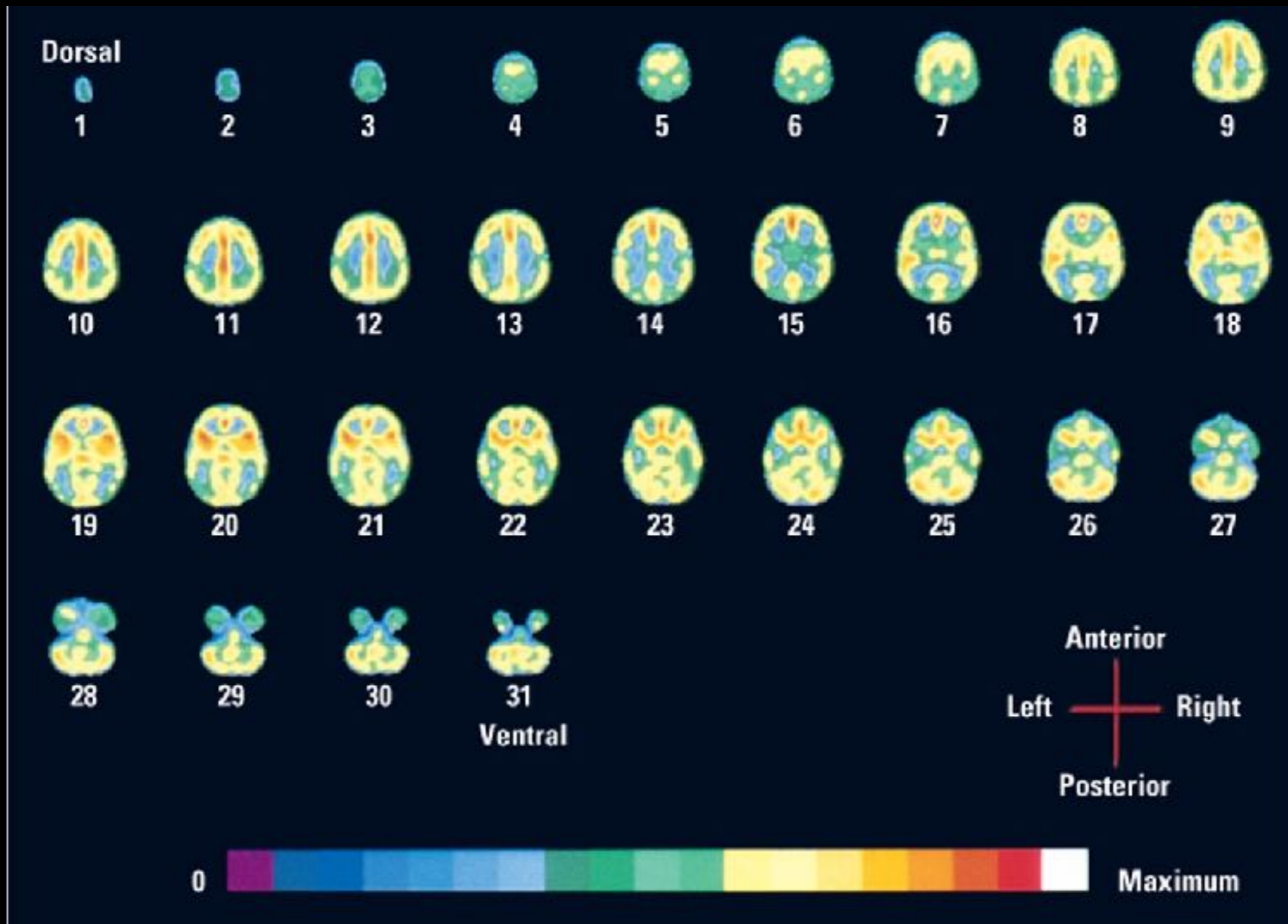


As many as 63 images are recorded simultaneously, in parallel horizontal slices.

PET

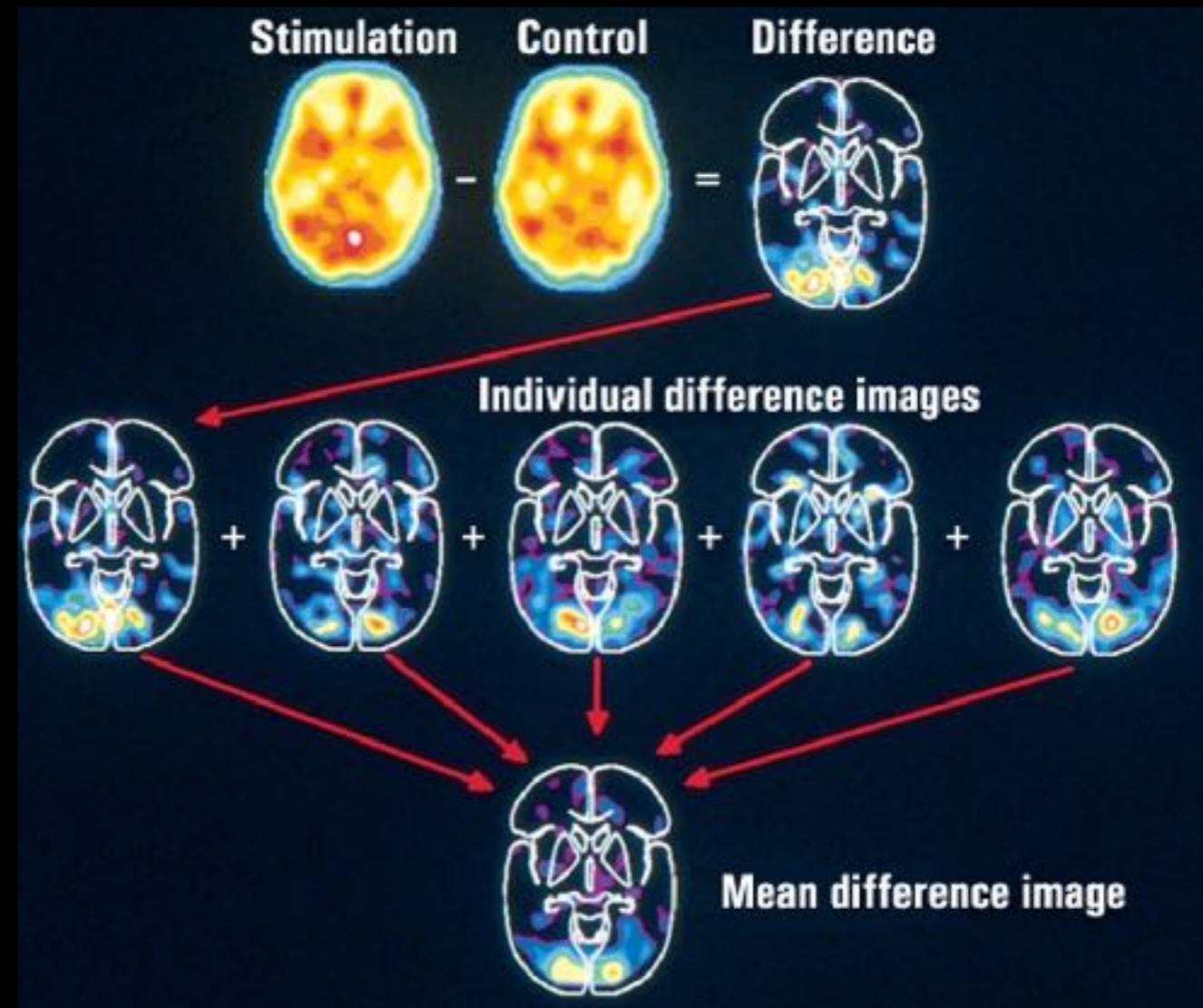
- Moderne PET detectors kunnen meerdere parallele plakken (“slices”) tegelijk meten
- De plaatjes bestaan uit **voxels** (3D pixels) van 2x2x2 mm
- PET meet geen neurale activiteit, maar de hoeveelheid bloed die in verschillende hersendelen aanwezig is (normaal gesproken: meer bloed = meer neurale activiteit)

PET



PET analyses

- Je meet PET tijdens rust en tijdens een taak
- Als je het verschil berekent, kan je zien welke hersengebieden actiever waren tijdens de taak of juist minder actief werden tijdens de taak.



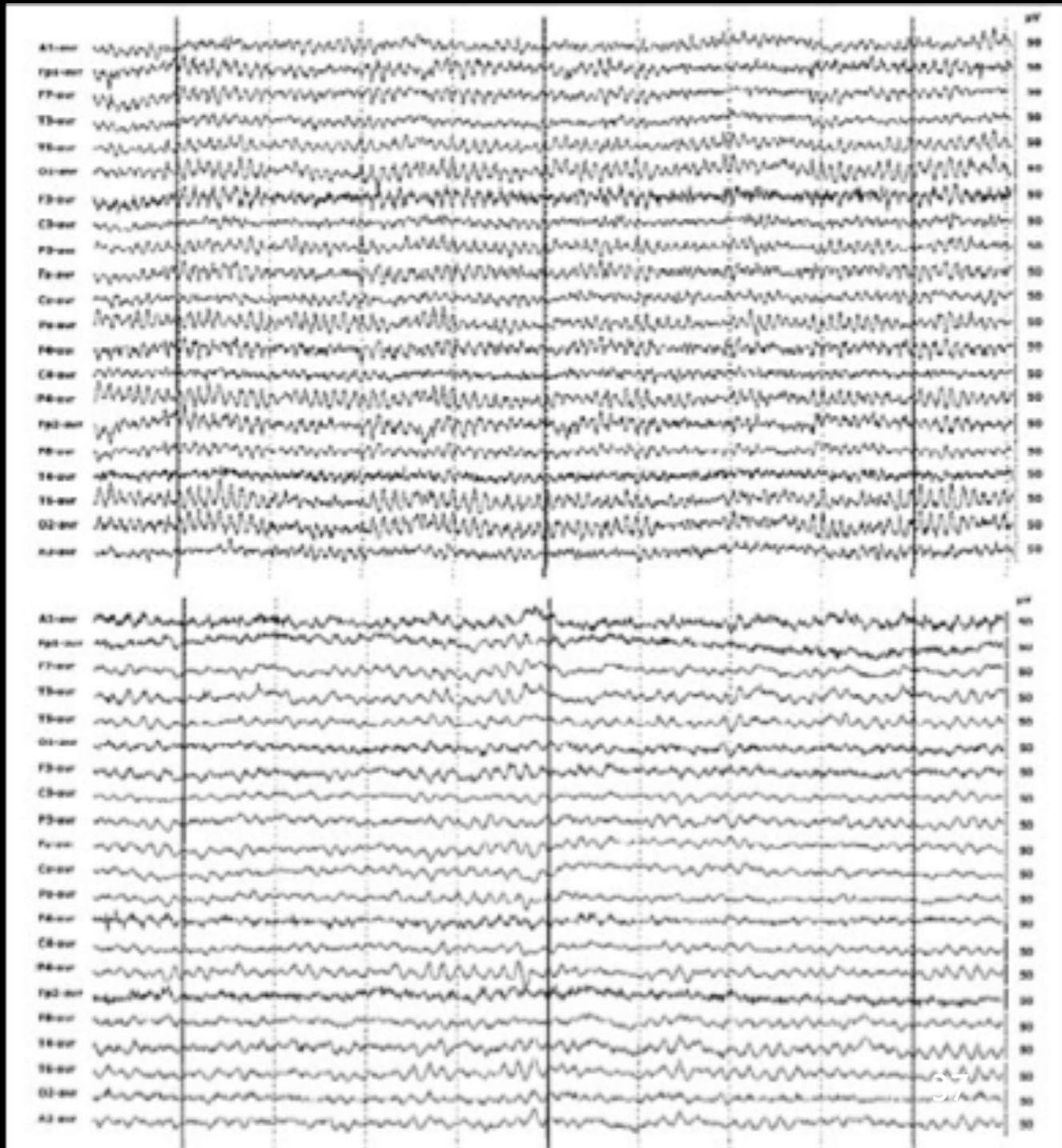
Voordelen PET

- Groot aantal verschillende moleculen kan gedetecteerd worden
- Kan concentratie neurotransmitter, hoeveelheid receptors en metabolische processen meten

Nadelen PET

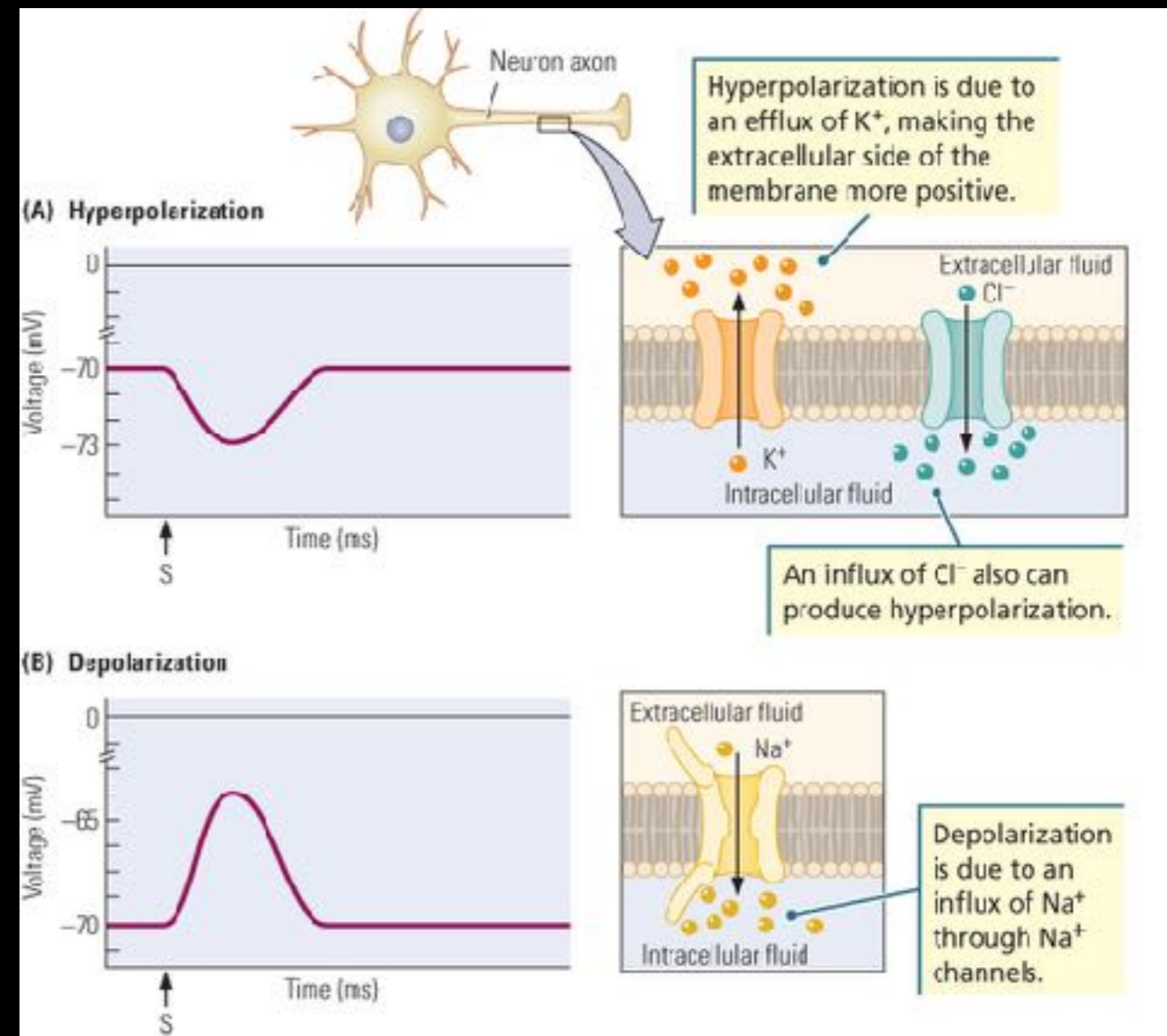
- Indirecte maat van neurale activiteit
- Analyse methode (taak - rust): raak je ook allerlei interessante patronen kwijt

Wat meet je met EEG/MEG?



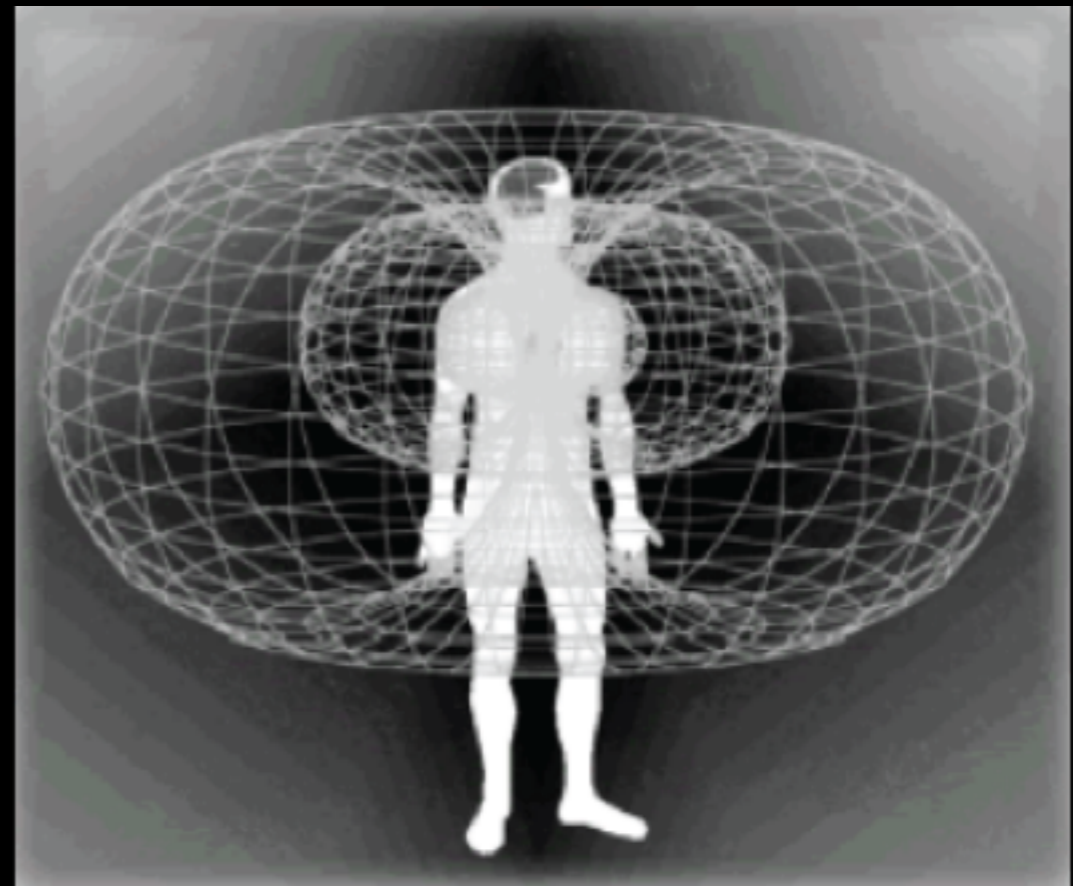
Complex verhaal, maar..

- Individuele neuronen produceren “graded potentials”: kleine depolarisatie/hyperpolarisaties in het membraan voltage.



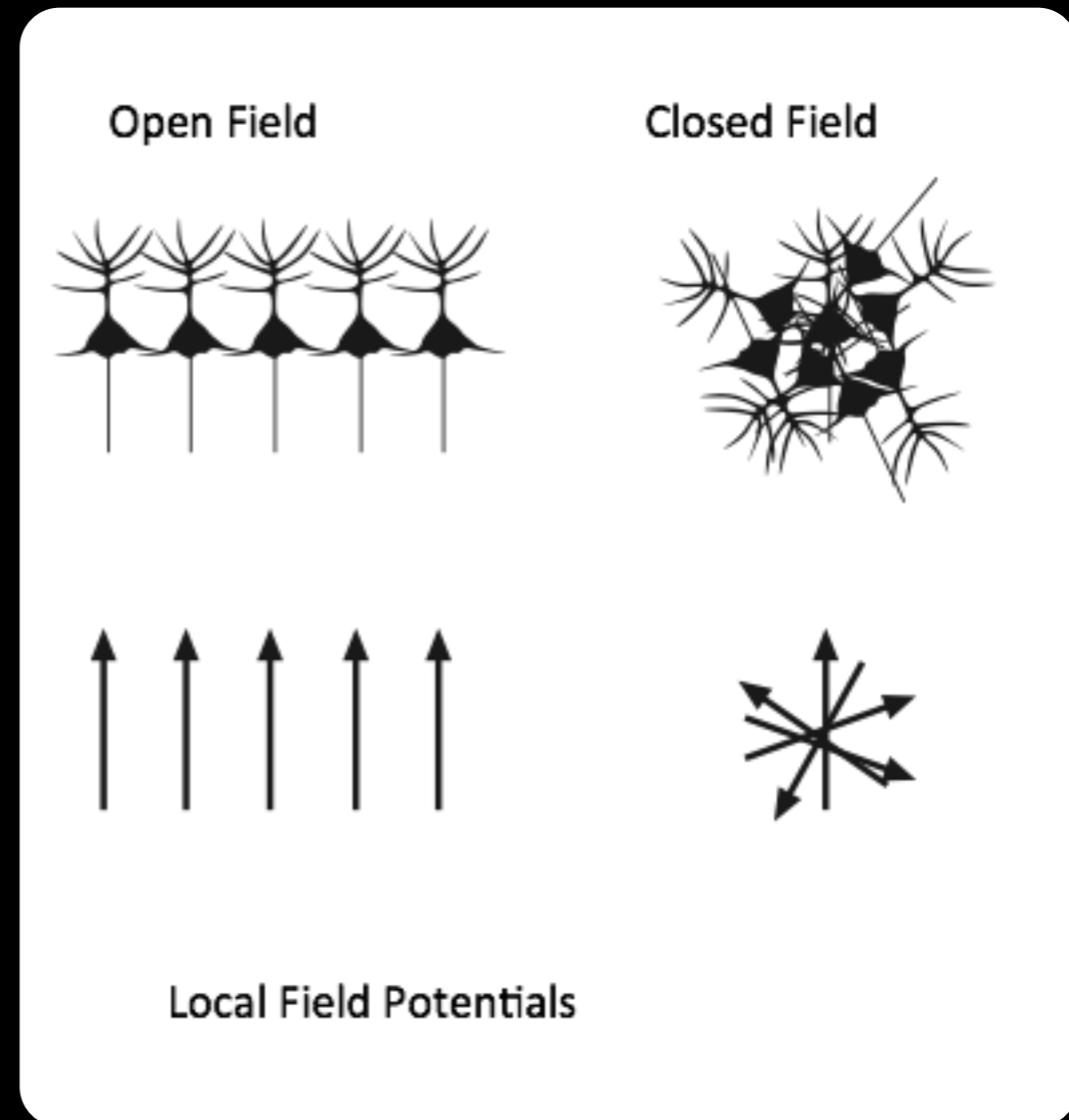
Complex verhaal, maar..

- Individuele neuronen produceren “graded potentials”: kleine depolarisatie/hyperpolarisaties in het membraan voltage.
- Als een **groot aantal** neuronen **tegelijk** dit soort graded potentials produceert, ontstaan “local field potentials”. Deze LFPs zijn sterk genoeg om ver weg, op de schedel nog te meten.
- **LFPs:** gecombineerde input op de dendrieten (NIET actiepotentialen/output)



Daarnaast...

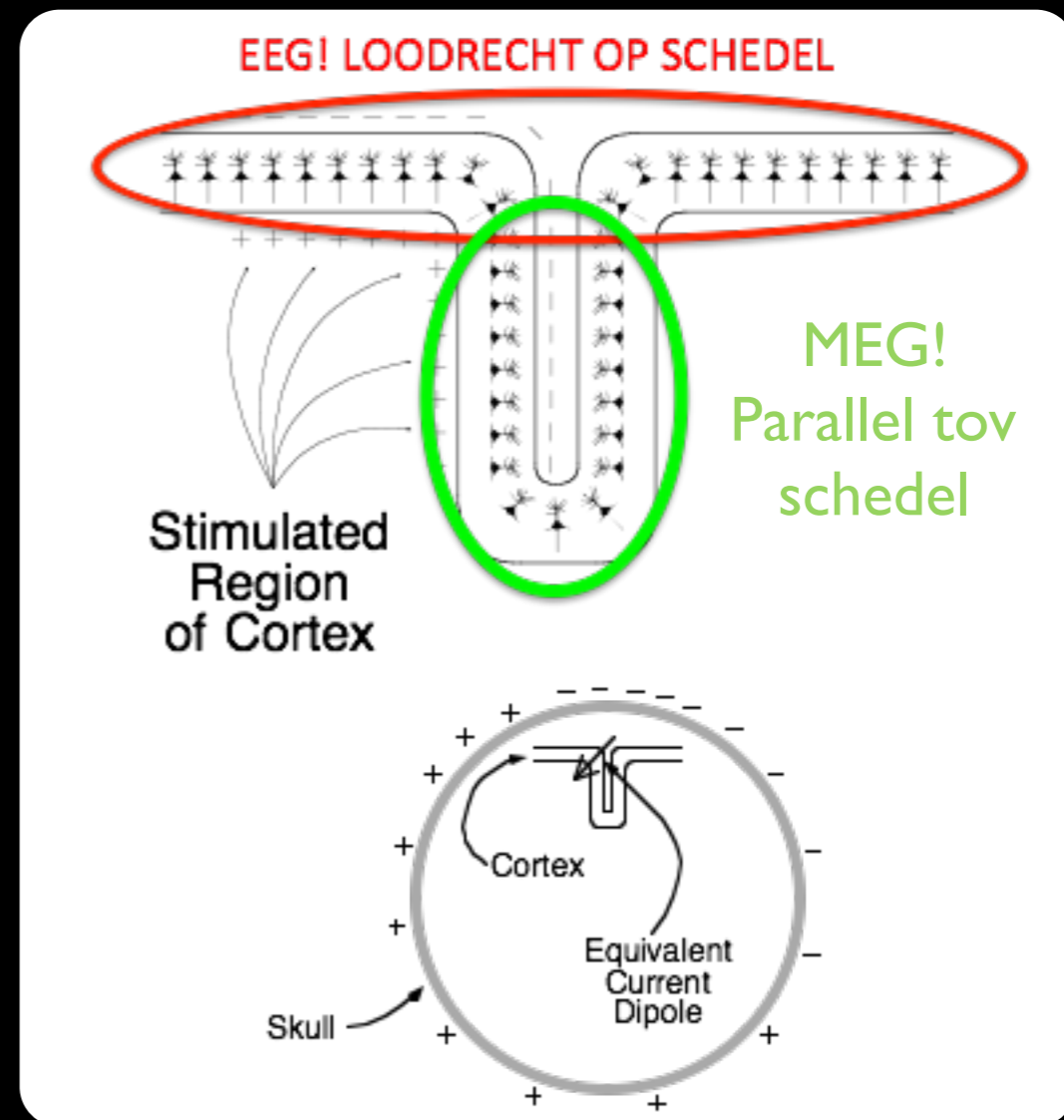
- Moeten de neuronen eenzelfde consistente oriëntatie hebben, anders middelen de graded potentials elkaar uit (geen LFP te meten).
- Daarom meet EEG hoofdzakelijk pyramidale neuronen in de cerebrale cortex, waar een duidelijke organisatie in zit.





Verschillen tussen MEG en EEG

- Je meet met MEG andere LFPs dan met EEG (zie hiernaast). EEG meet activiteit uit pyramidaal cellen die loodrecht op de schedel staan. MEG juist activiteit uit pyramidaal cellen die parallel tov de schedel staan.
- De schedel zorgt voor laterale spreiding van elektrische signalen, maar niet van magnetische signalen. Daardoor is bronlokalisatie bij MEG beter.
- EEG is veel goedkoper

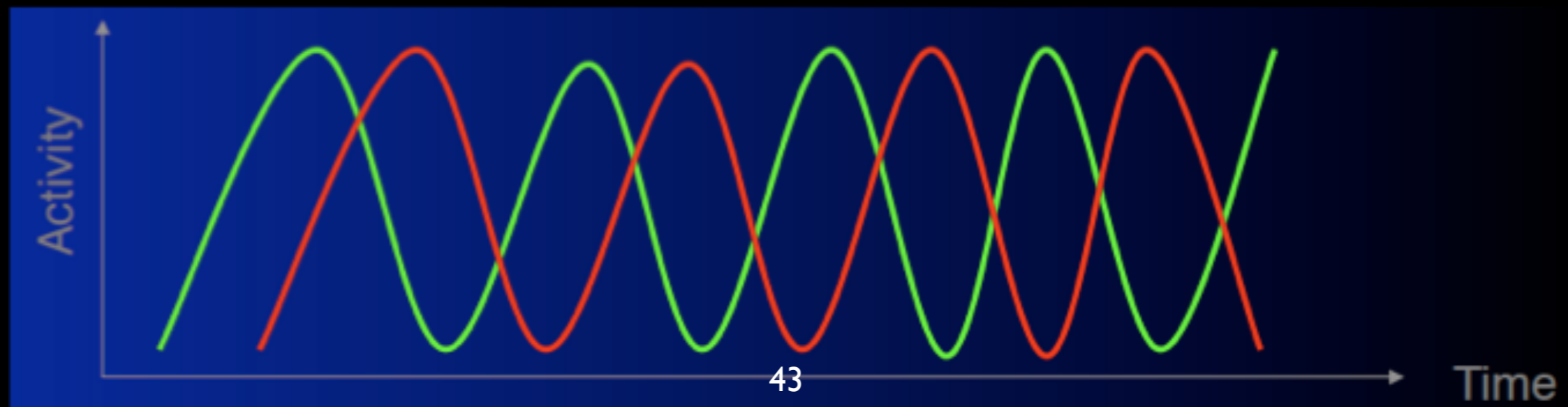
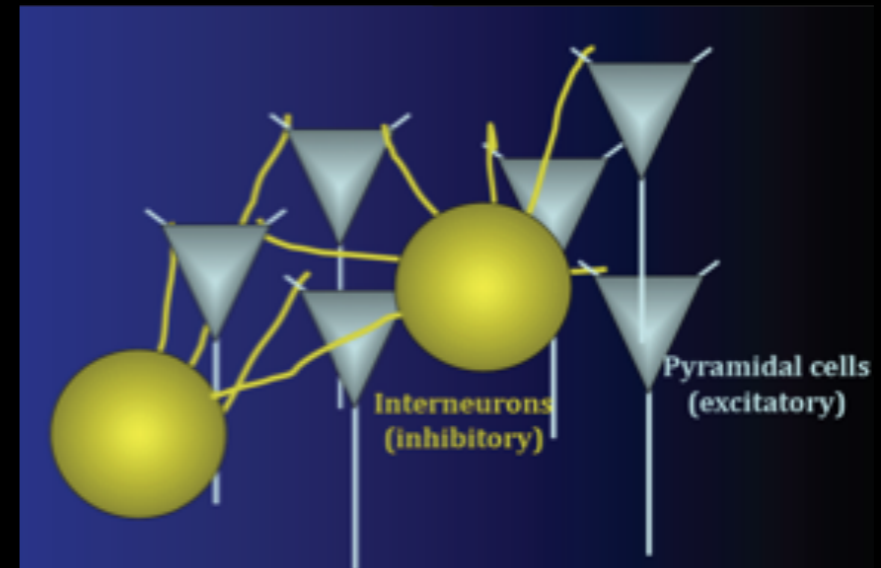


Leuk, maar waar komt de sinusvorm in het EEG dan vandaan?



Waar komen oscillaties (herhalende sinusgolven) in het EEG vandaan?

- Reden 1: **Excitatoire** neuronen worden actief, activeren **inhibitoire** neuronen. Deze **inhibitoire** neuronen remmen **excitatoire** neuronen af, en daarna zichzelf. Daarna kunnen de **excitatoire** neuronen weer actief worden.



Waar komen oscillaties (herhalende sinusgolven) in het EEG vandaan?

- Reden 2: “Pacemaker” cellen in de hersenstem/thalamus zorgen voor een neurale drive in een heleboel pyramidaal cellen tegelijk
- Reden 3: Communicatie tussen hersengebieden vindt plaats in verschillende frequentiebanden (hoge frequenties, vaak lokale communicatie; lage frequenties, globalere communicatie)
- Reden 4: Fluctuaties gerelateerd aan hartslag en ademhaling (metabolisme-gerelateerd).

Samengevat

Wat meet EEG/MEG neuraal gezien?

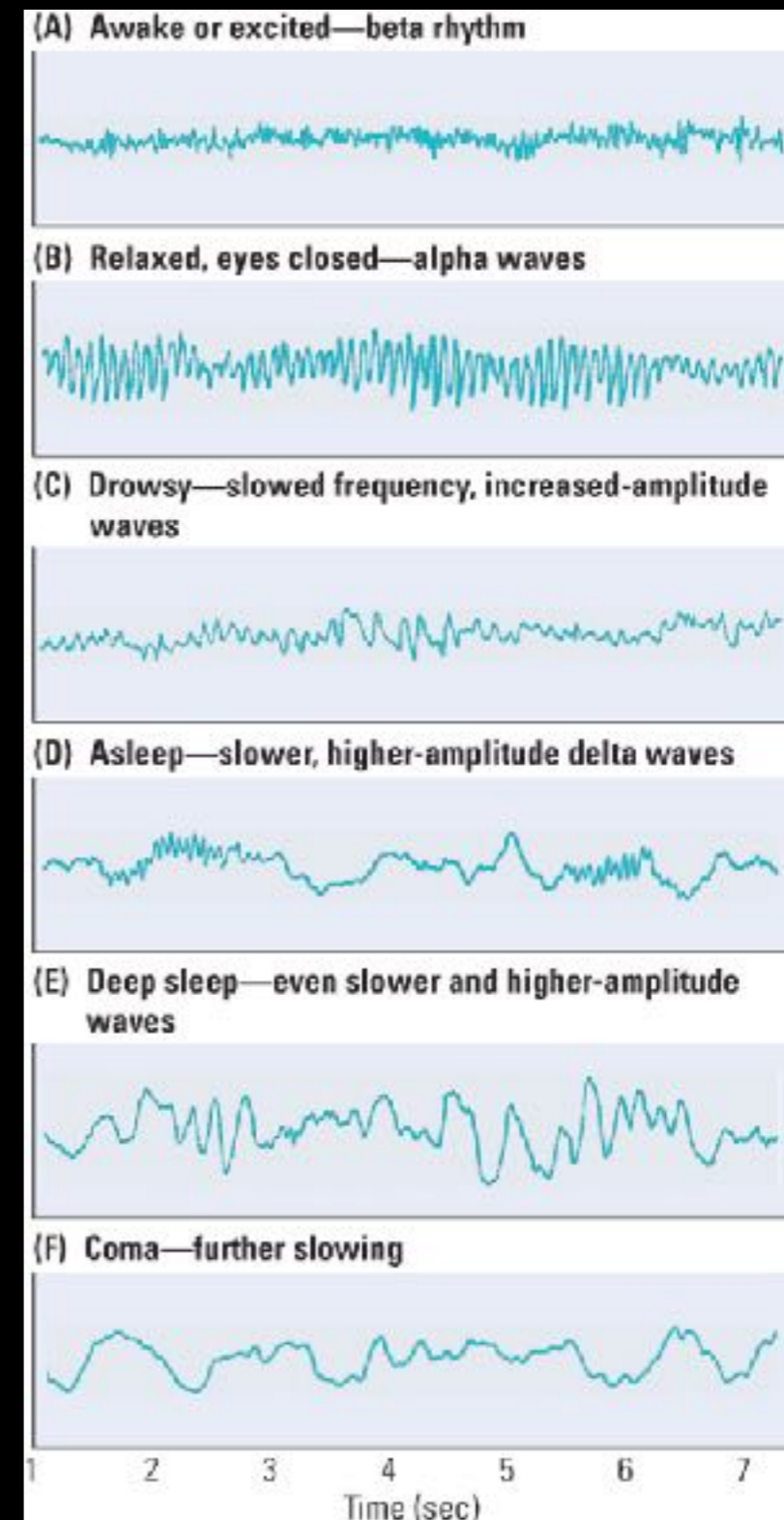
1. Post-synaptic potentials (PSPs)/LFPs van grote groepen pyramidaal cellen.
2. Alleen piramidaal cellen die in een open circuit zitten, worden gemeten.
3. Doordat pyramidaal cellen in een circuit zitten met inhibitoire interneuronen krijg je oscillaties.
4. Pyramidaal actief -> Interneuron actief -> Pyramidaal geremd door Interneuron -> Interneuron remt zichzelf -> Pyramidaal kan weer actief worden

Wiskundig gezien is EEG

- Een lineaire optelsom van sinusgolven/oscillaties (herhalende sinusgolven)
- Deze sinusgolven verschillen allemaal in
 - Amplitude
 - Frequentie
 - Fase
- Laatste ingrediënt: bak ruis

Frequentiebanden in het EEG

- Gamma (30-100+ Hz)
- Beta (13-30 Hz)
- Alpha (8-12 Hz)
- Theta (4-7 Hz)
- Delta (tot 4 Hz)



Frequentiebanden in het EEG

- Gamma (30-100+ Hz)
- Beta (13-30 Hz)
- Alpha (8-12 Hz)
- Theta (4-7 Hz)
- Delta (tot 4 Hz)

Actief

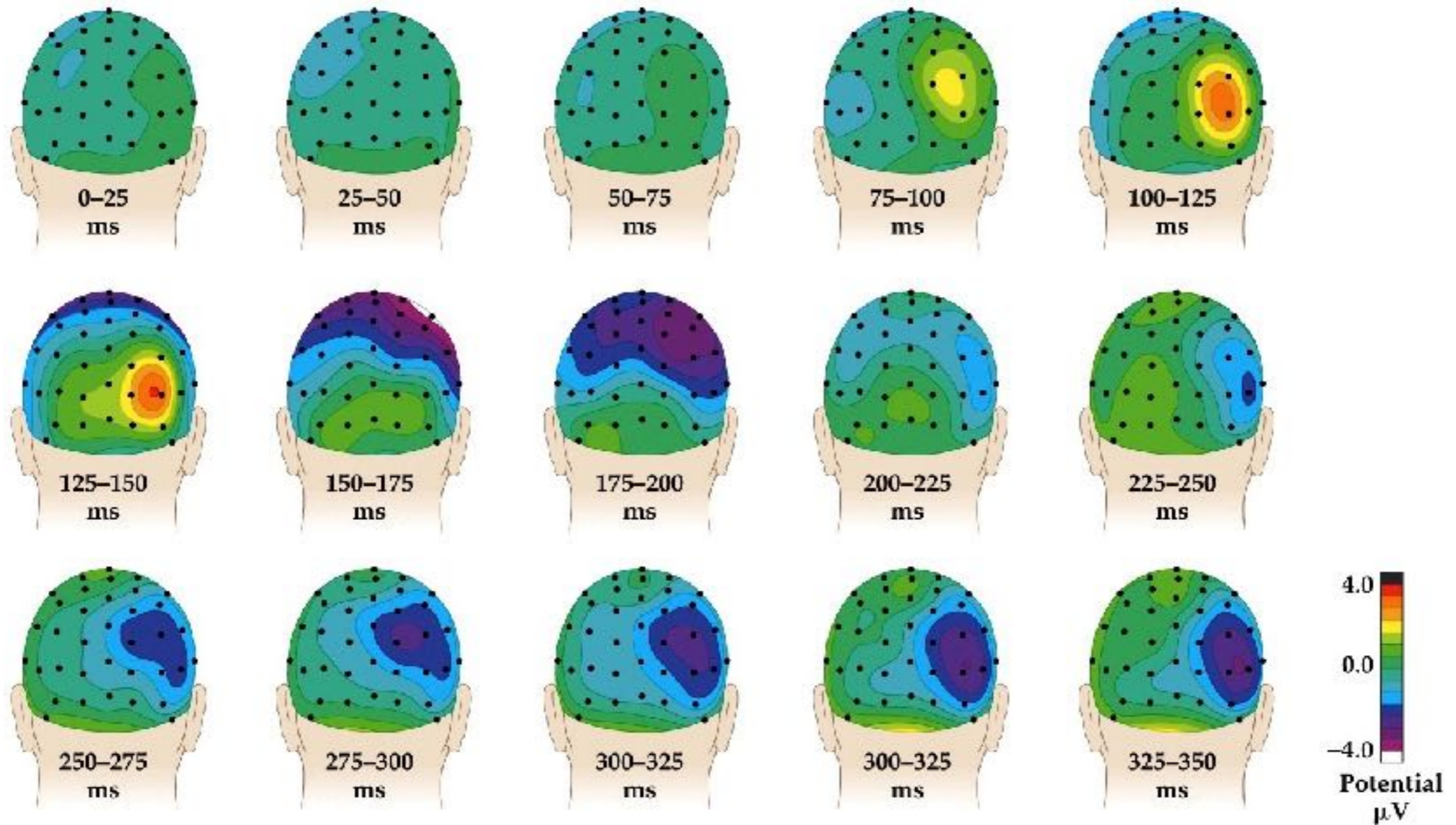
Lokaal

In slaap

Globaal



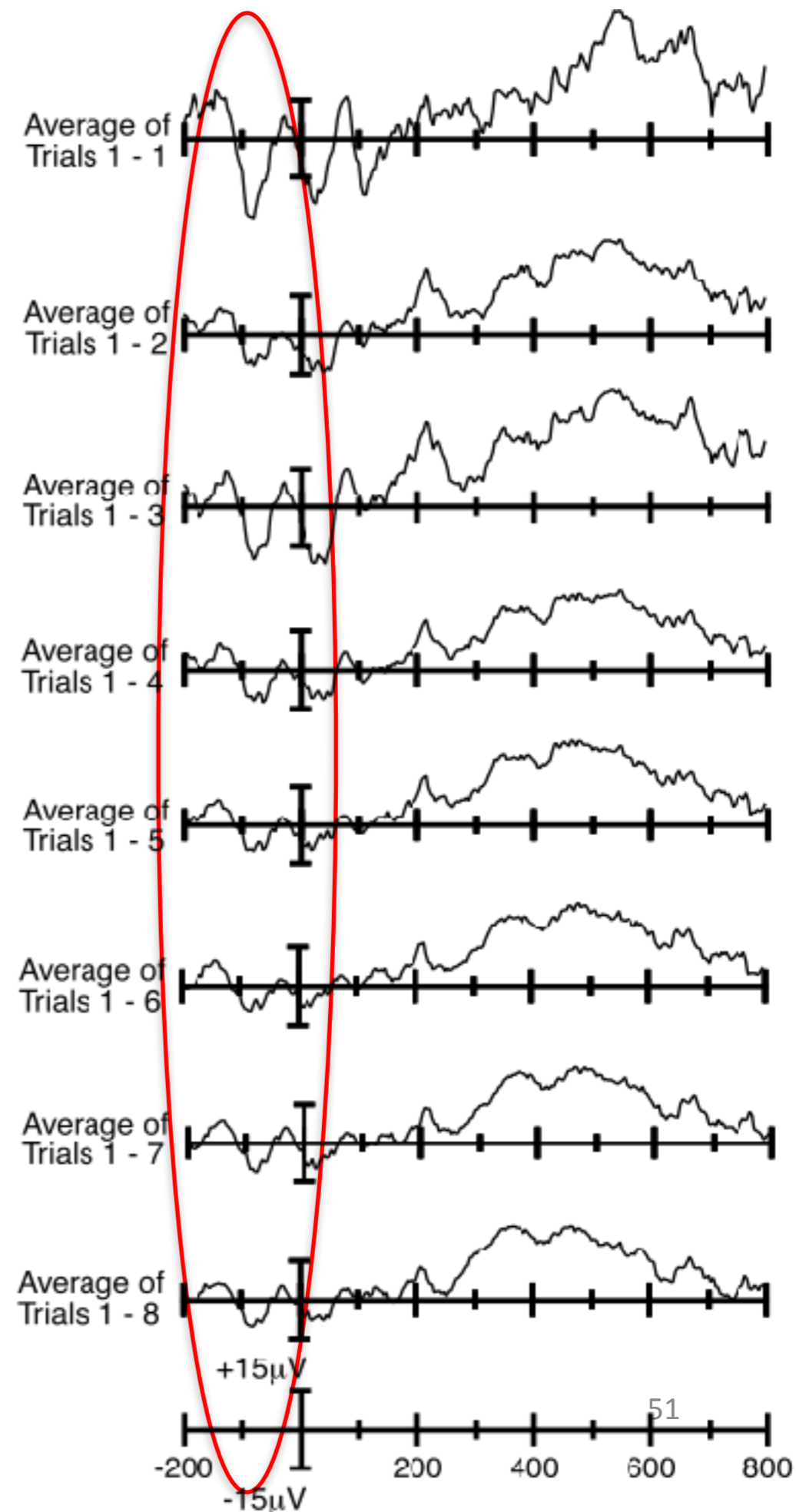
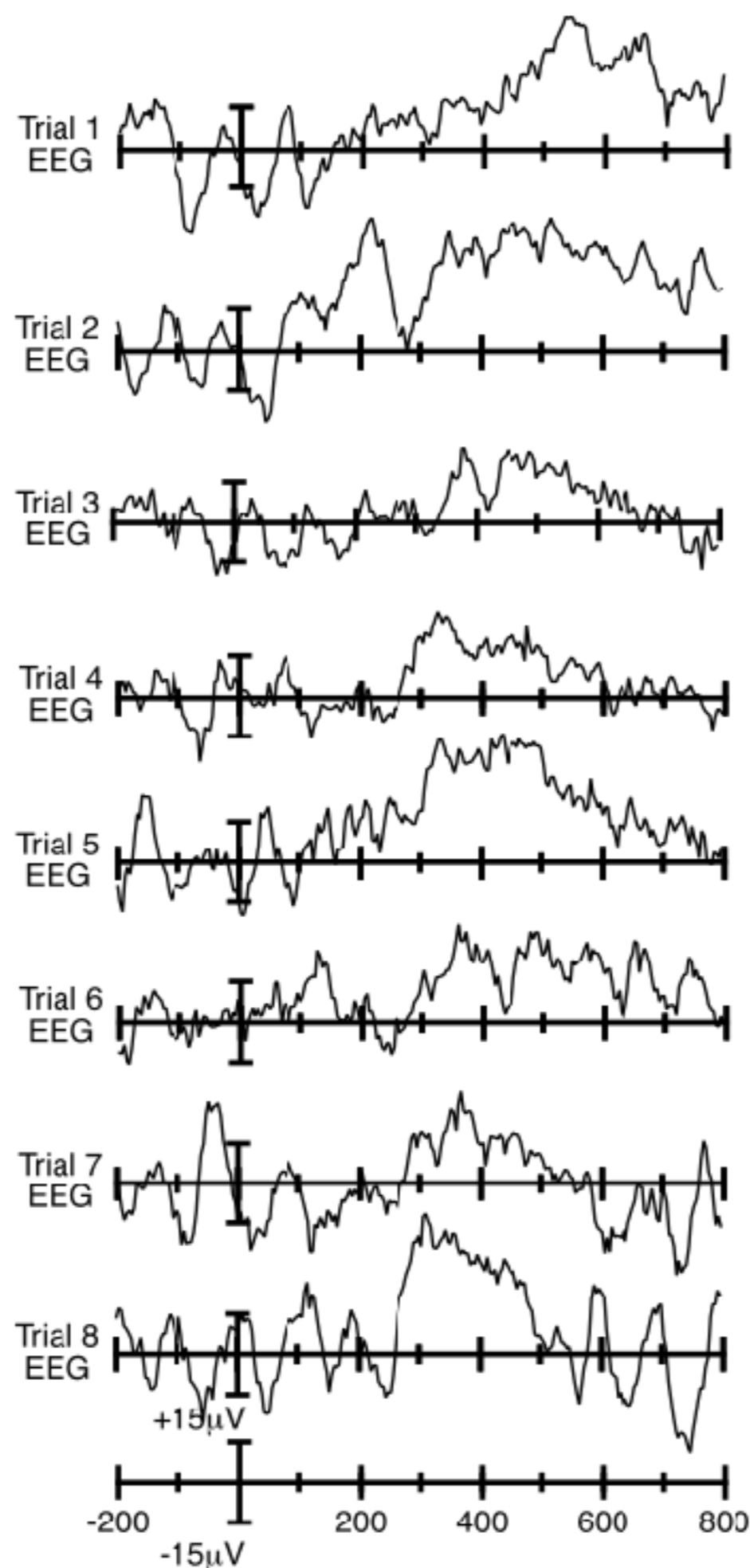
EEG is fantastisch als je het hele brein tegelijk wilt meten en goed in de tijd wilt zien welke hersengebieden communiceren



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 2.9
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

2 MANIEREN VAN DATA-ANALYSE

Event-related
potentialen
(ERPs):
gemiddelde
time-locked
EEG signaal

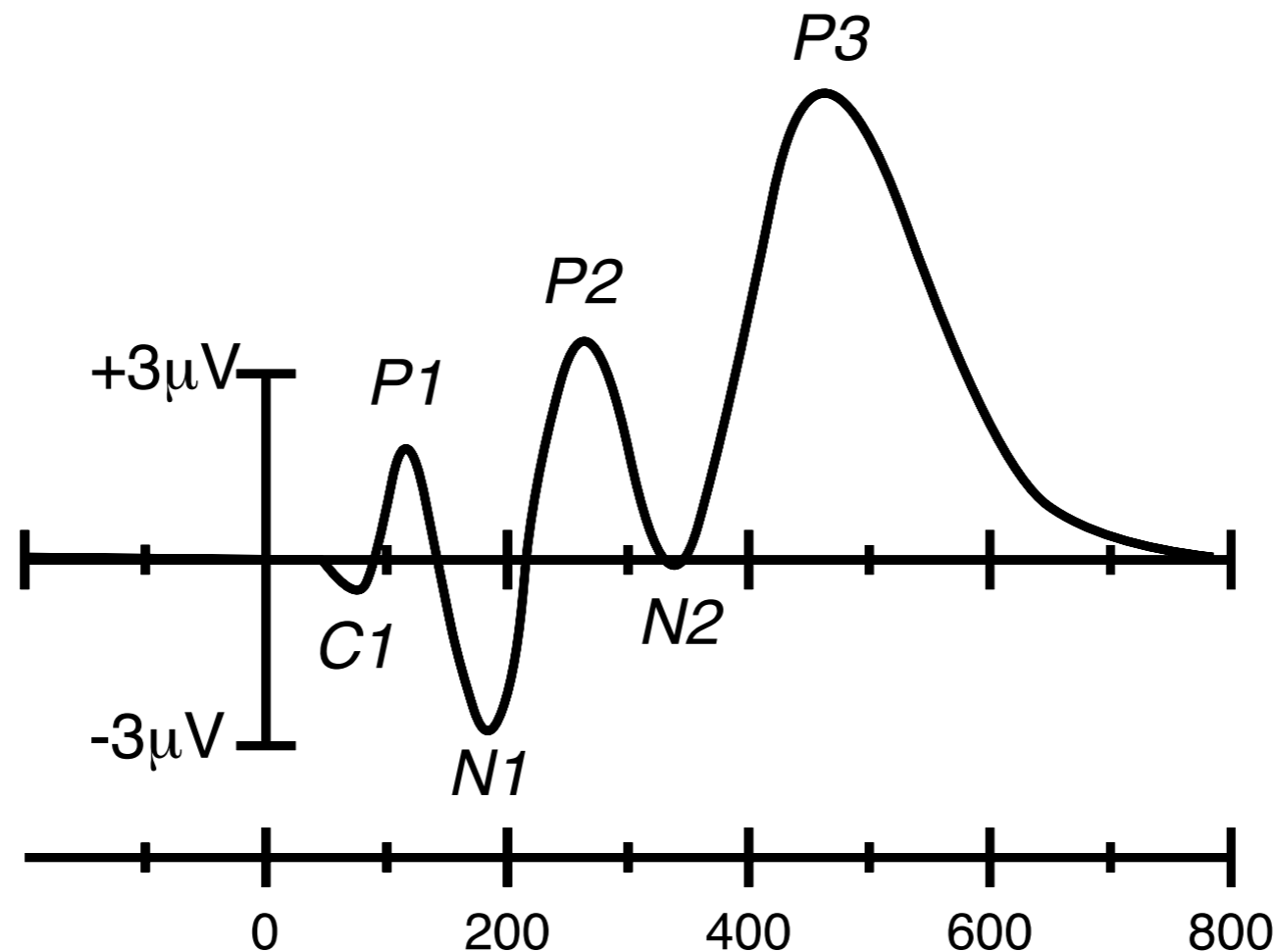


Event-related potentials (ERPs)

Wat je moet weten...

Een ERP golf bestaat uit meerdere pieken

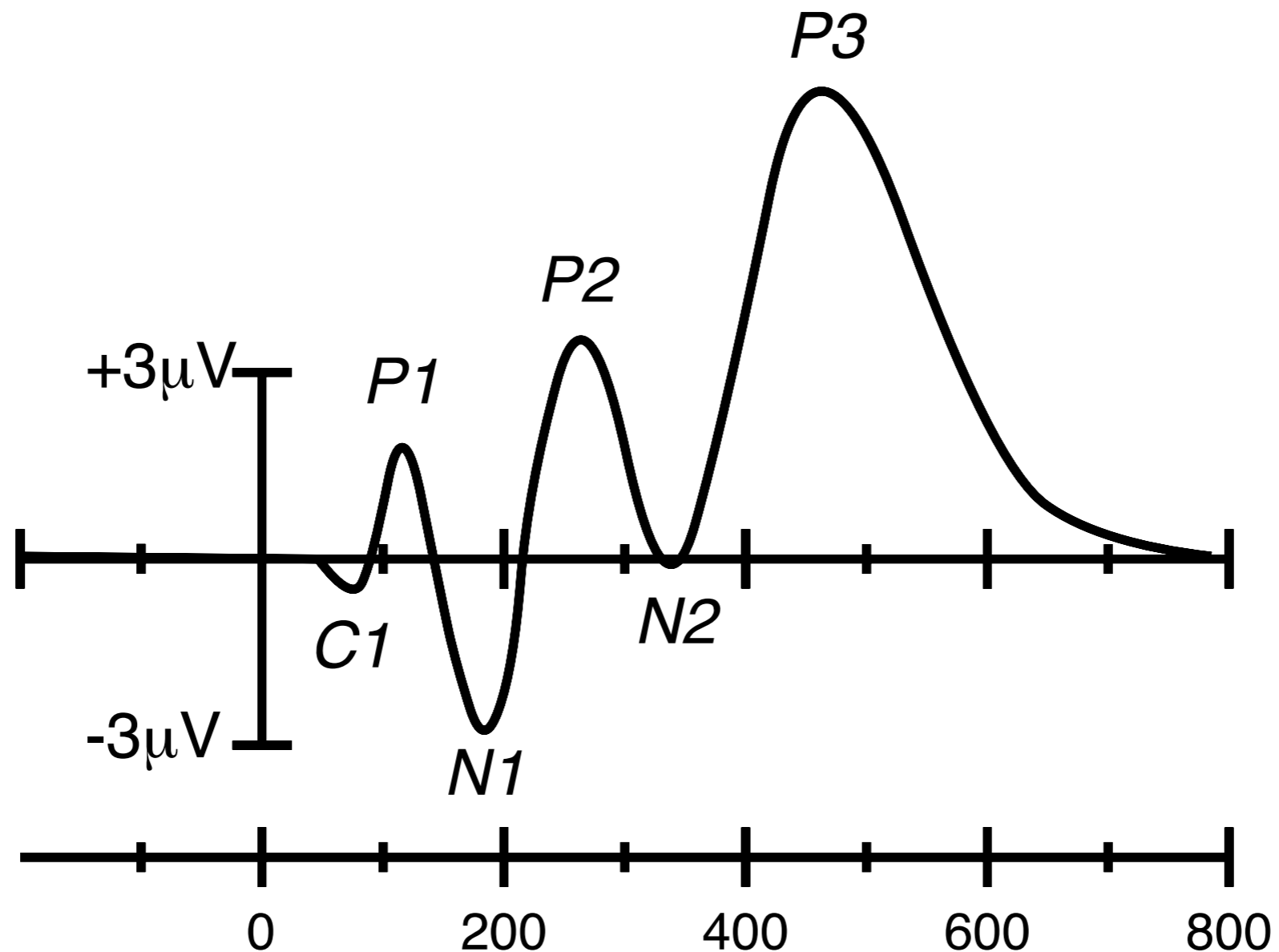
Deze pieken worden pas duidelijk als je heel veel trials hebt gemiddeld (Ps zijn positief, Ns zijn negatief).



Event-related potentials (ERPs)

Wat je moet weten...

Maar wat zeggen deze pieken eigenlijk?

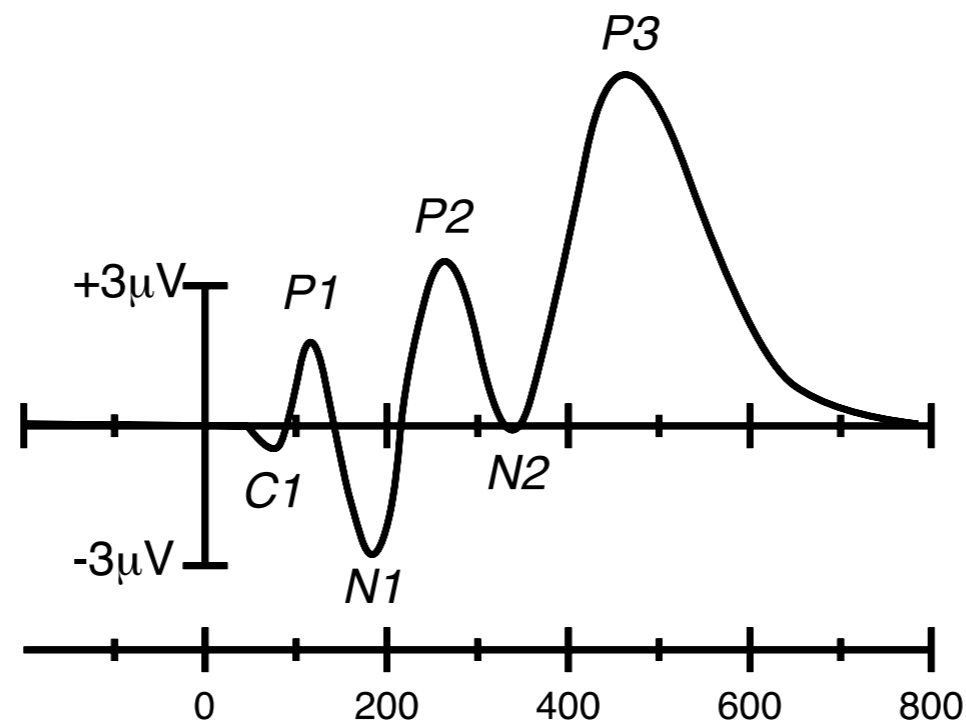


Event-related potentials (ERPs)

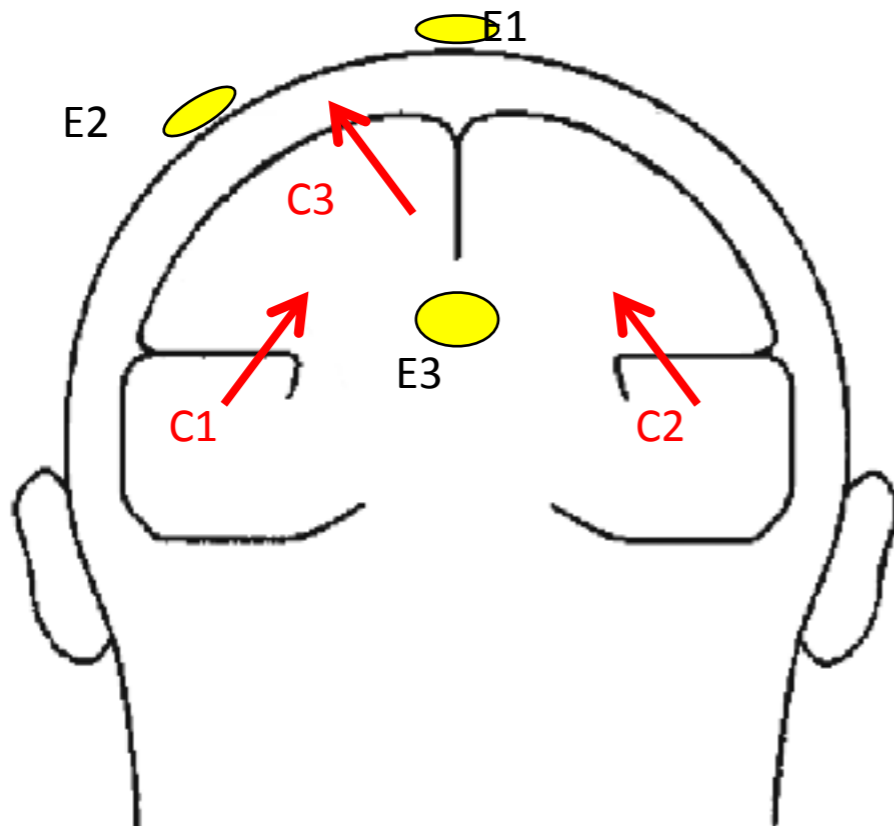
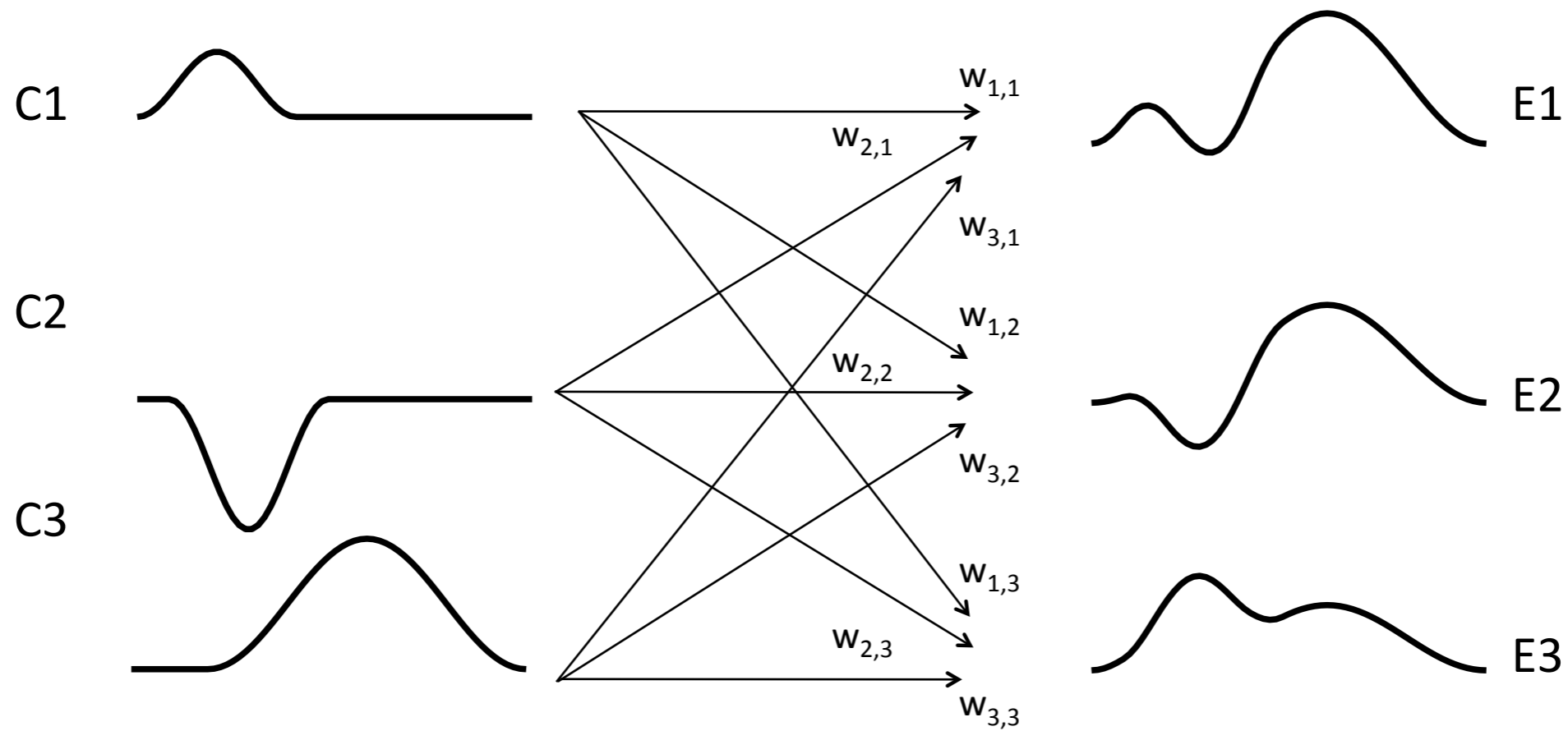
Wat je moet weten...

Maar wat zeggen deze pieken eigenlijk?

~~Veel mensen nemen impliciet aan dat elke piek staat voor 1 specifiek neurale event (bijvoorbeeld activiteit in de primaire visuele cortex).~~

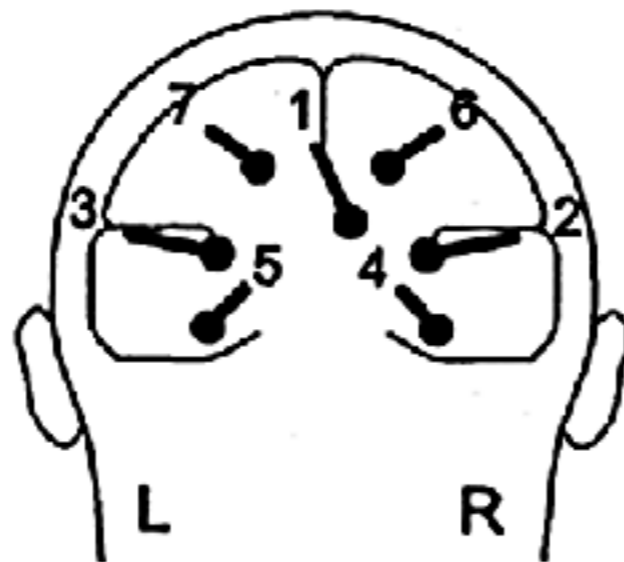
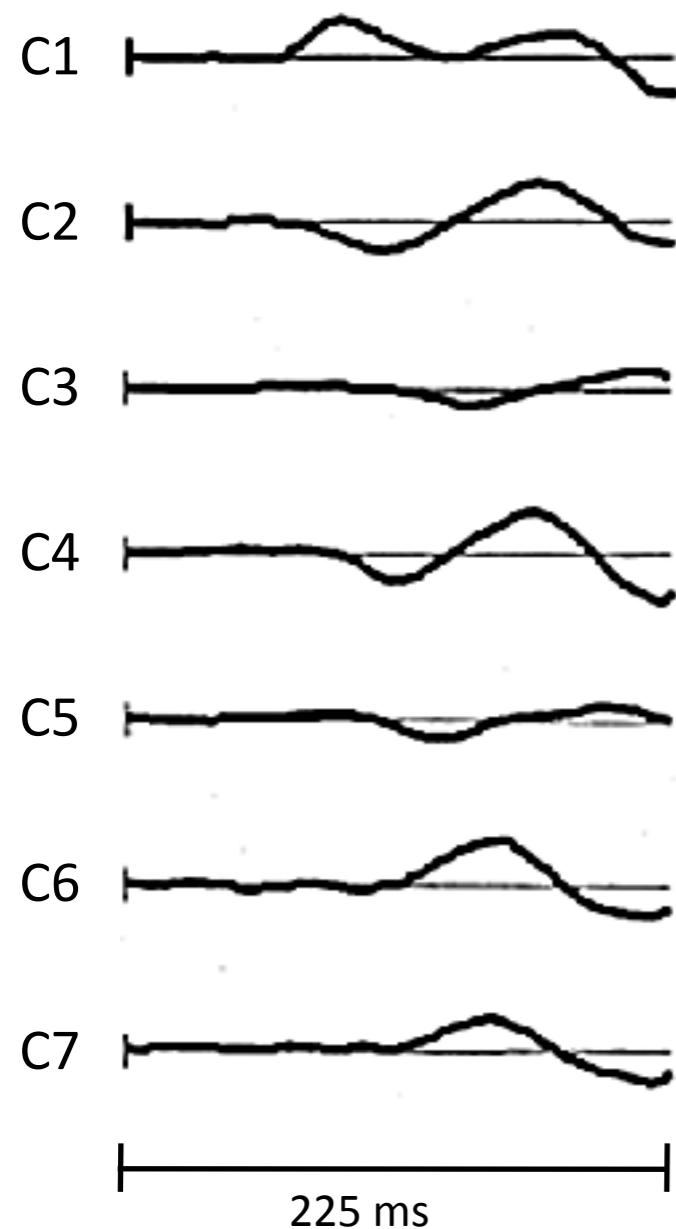


Het Superpositie Probleem



Het gemeten signaal op elke electrode is een gewogen gemiddelde van verschillende bronnen.

Het Superpositie Probleem



Op zijn minst 7 componenten actief 50-150 ms na een visuele stimulus. Wat is een P1 dan nog?

Event-related potentials (ERPs)

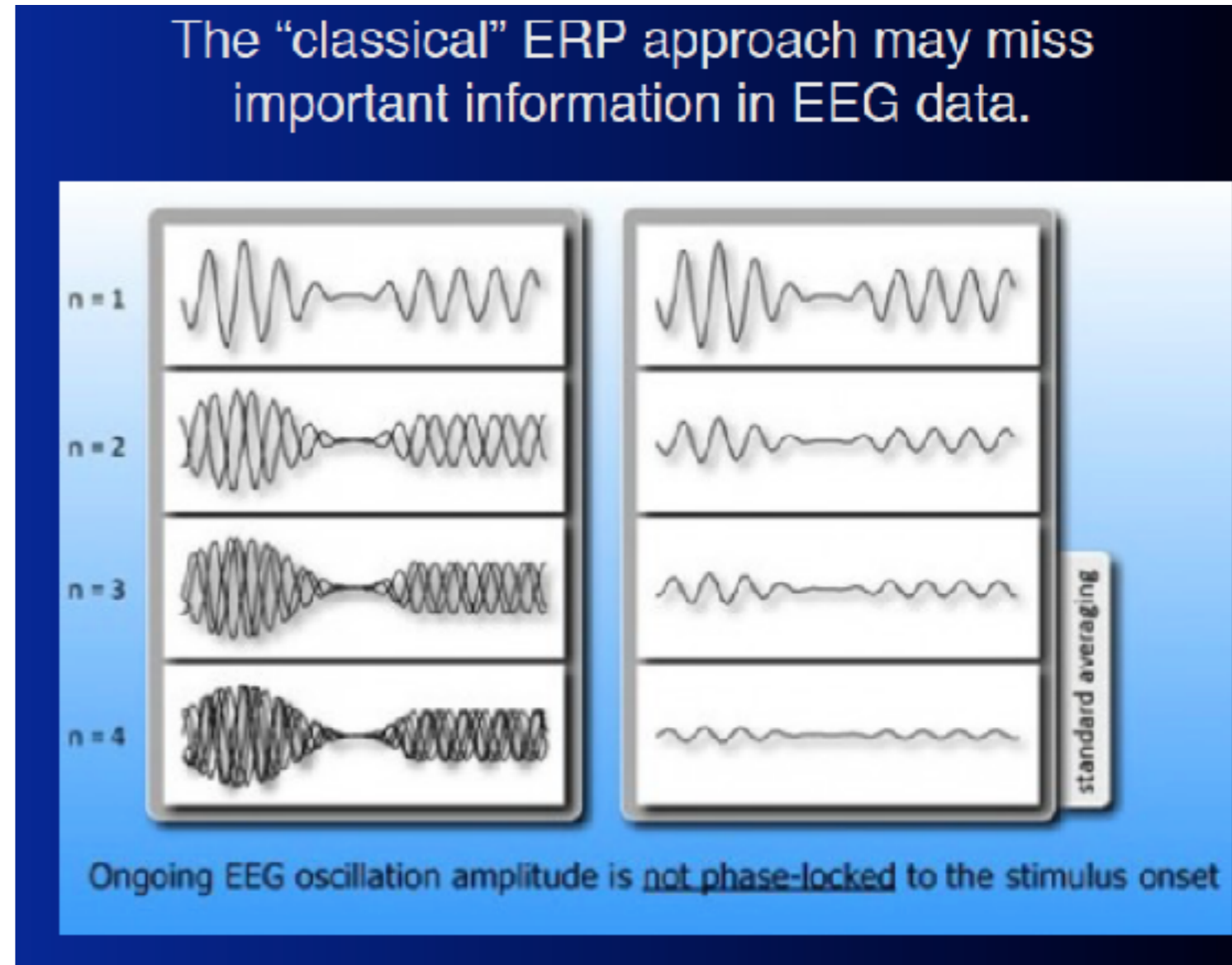
Wat je moet weten...

Maar wat zeggen deze pieken dan wel?

- De pieken (en dalen) in het ERP zijn te koppelen aan verschillende **stappen** in de informatieverwerking...
- ... en geven de **snelheid** van informatieverwerking weer...
- ...en in welke **volgorde hersengebieden actief** worden (en bij welke informatieverwerkingsstappen)

Groot nadeel van ERPs

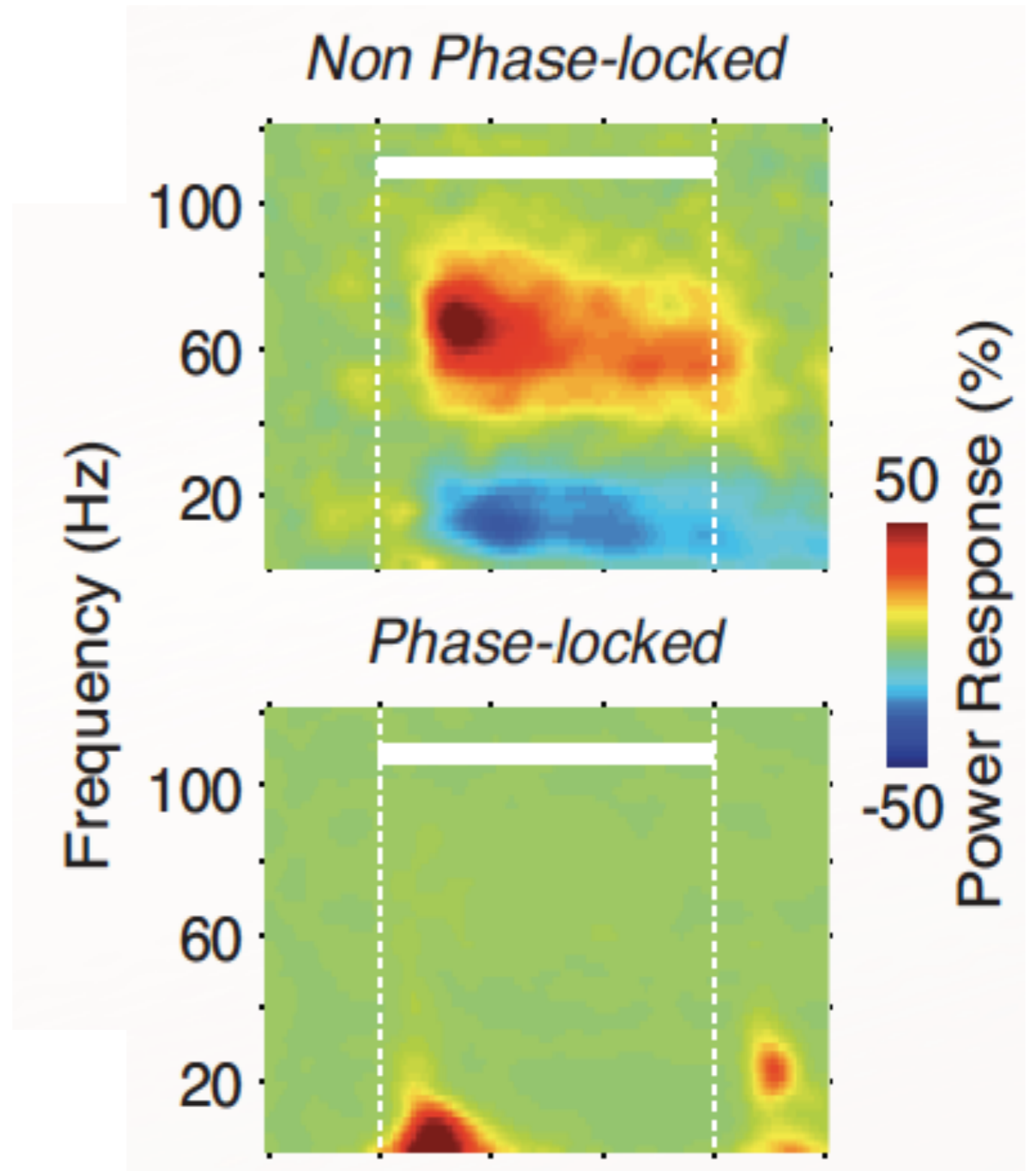
- Als de oscillatie van elkaar verschillen in fase, dan middelen ze elkaar uit.
- Dit is tot 20Hz niet zo'n probleem, omdat de golven toch wel overlappen.
- Maar vooral boven de 20Hz meten zijn ERPs niet gevoelig.



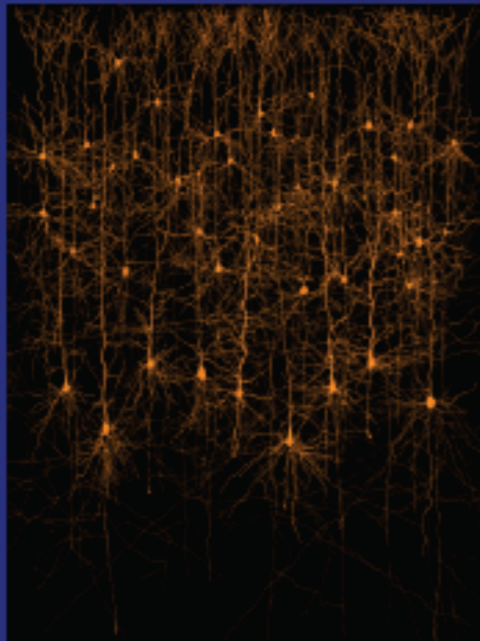
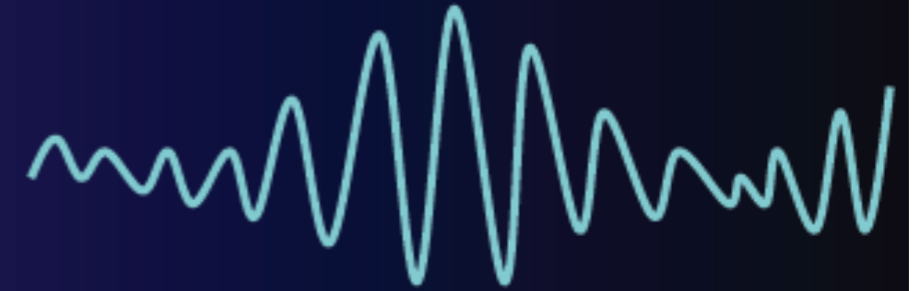
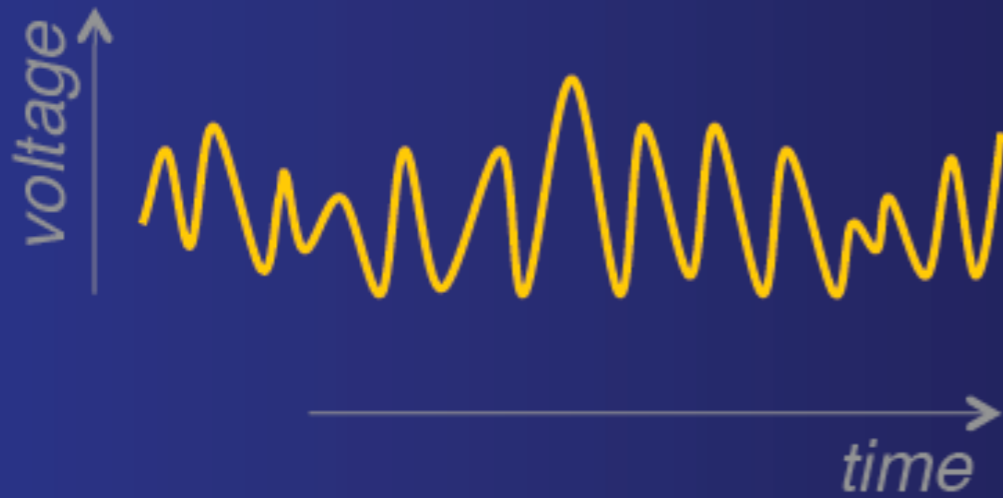
Oplossing Time-frequency analyses

Data met time-frequency geanalyseerd (verschillen in fase maken niet uit; bovenste panel)

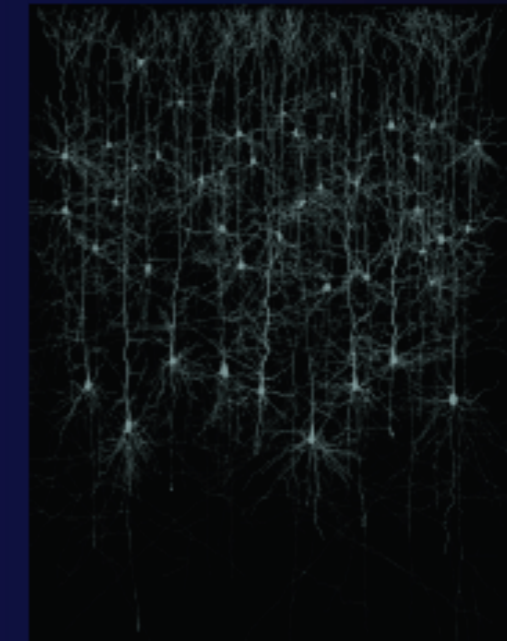
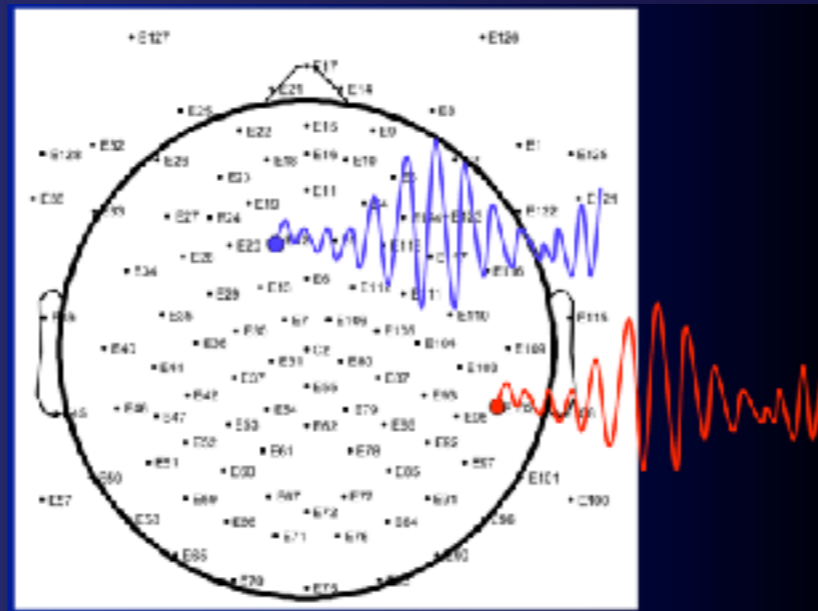
Data op de ERP/middel manier geanalyseerd (verschillen in fase maken heel veel uit; onderste panel)



What is wired together, fires together!



Brain region "A"

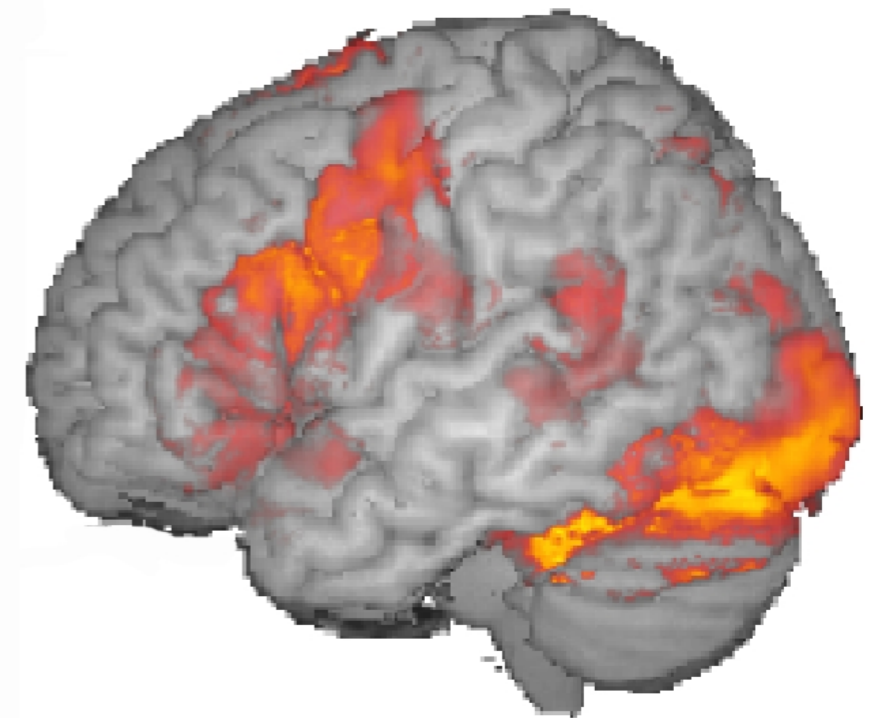
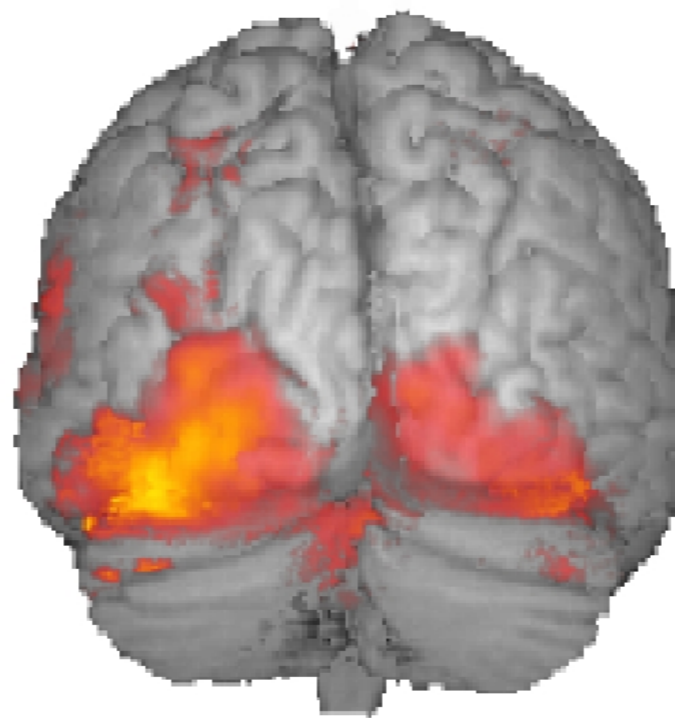
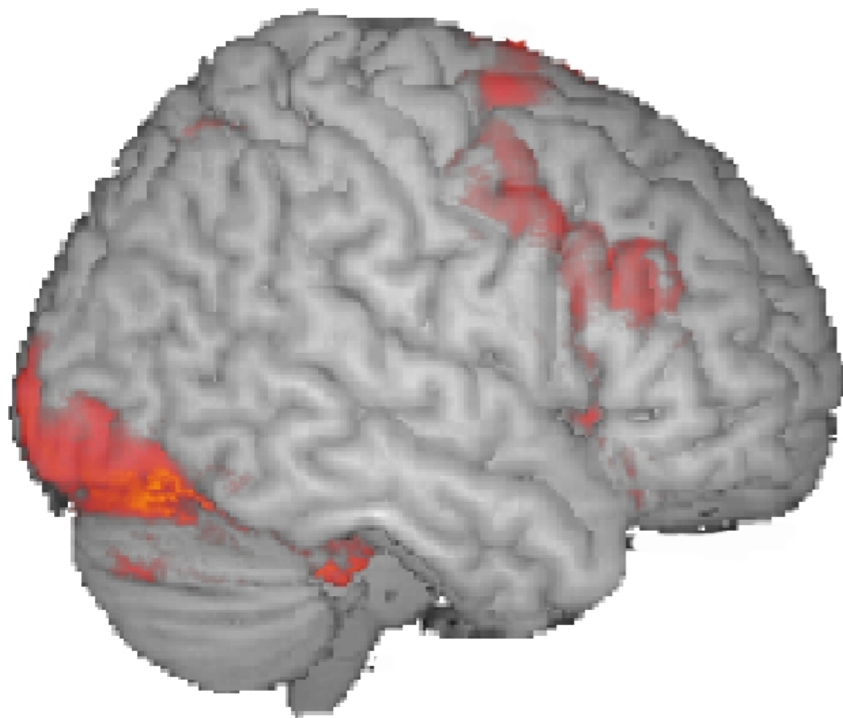


Brain region "B"

Slotwoorden EEG

- Relatief goedkope methode, waarmee je
 - heel nauwkeurig in de tijd (= temporele resolutie)
 - totale input van een heleboel pyramidaal cellen
 - die ook nog dezelfde richting hebben *kunt meten*
- ERP: pieken zeggen vooral iets over stappen in informatieverwerking, niet zoveel over wat het brein exact doet (vooral cognitiestappen)
- Time-frequency coupling: zegt iets over welke hersendelen met elkaar communiceren.

functionele MRI

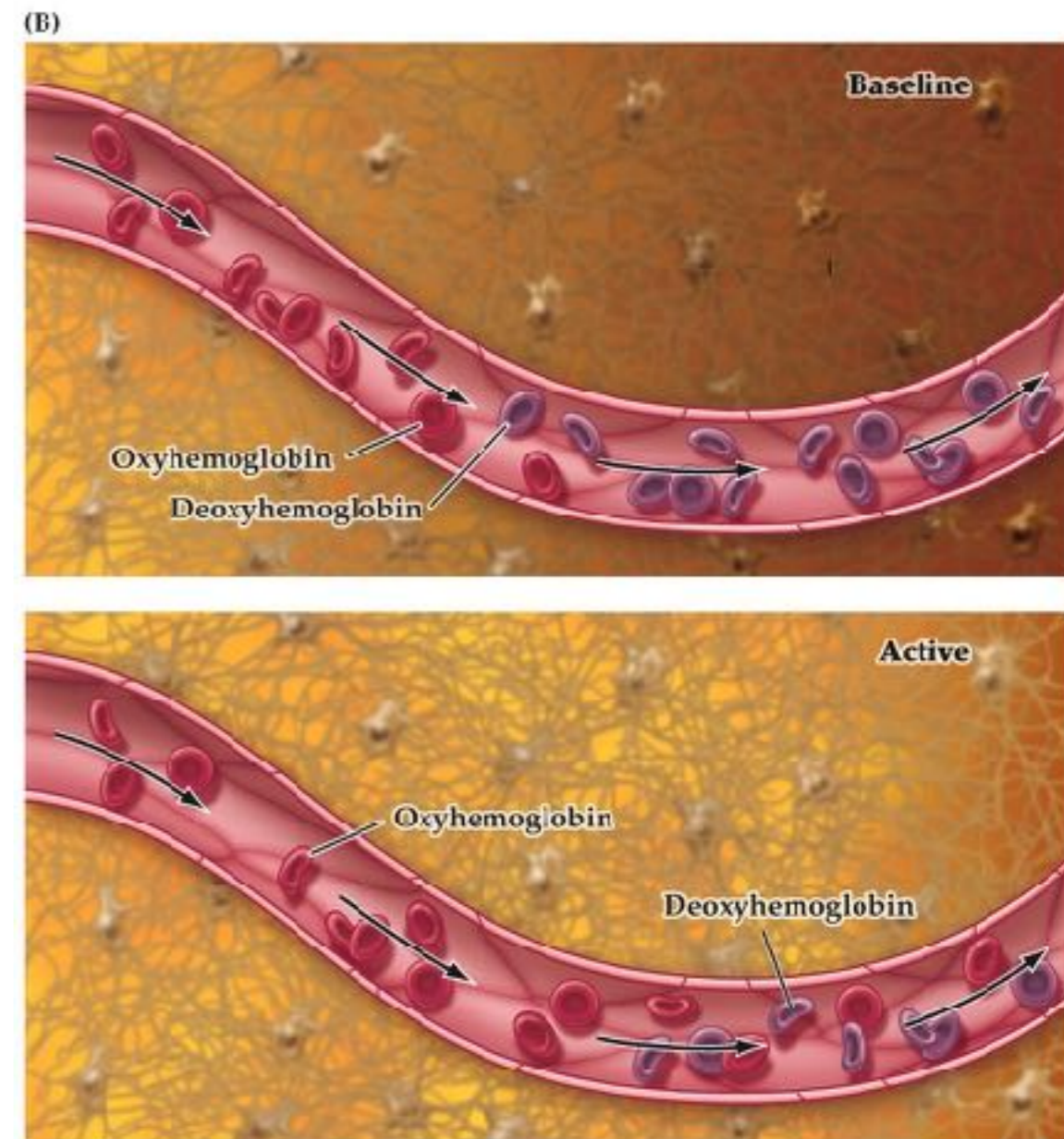


Topics MRI/fMRI

- Wat meet je met fMRI?
- Welk neuraal circuit meet je met fMRI?
- fMRI is heel nauwkeurig in de ruimte
- fMRI is niet nauwkeurig in de tijd (maar dit is niet echt een probleem)
- Waar moet je op letten bij fMRI analyses?
- Hoe kan je fMRI gebruiken?

Functionele MRI (T2*)

- functionele MRI: meet fluctuaties in de hoeveelheid zuurstof in het bloed.
- Zuurstofarm bloed: magneet = minder signaal
- Zuurstofrijk bloed: niet-magnetisch = meer signaal
- Meer neurale activiteit, meer zuurstofrijk bloed, meer signaal



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 2.12 (Part 2)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Topics MRI/fMRI

- Wat meet je met fMRI?
- Welk neuraal circuit meet je met fMRI?
- fMRI is heel nauwkeurig in de ruimte
- fMRI is niet nauwkeurig in de tijd (maar dit is niet echt een probleem)
- Waar moet je op letten bij fMRI analyses?
- Hoe kan je fMRI gebruiken?

Welk neuronaal circuit?

- Hetzelfde als EEG, maar dan veel nauwkeuriger in de ruimte (local-field potentials; LFP)
- Dat wil zeggen: input van groepen pyramidaal cellen (richting van neuronen is alleen niet belangrijk!)
- Dit wordt wel met een vertraging van 5-6 seconden gemeten ten opzichte van wanneer de LFP daadwerkelijk optreedt.

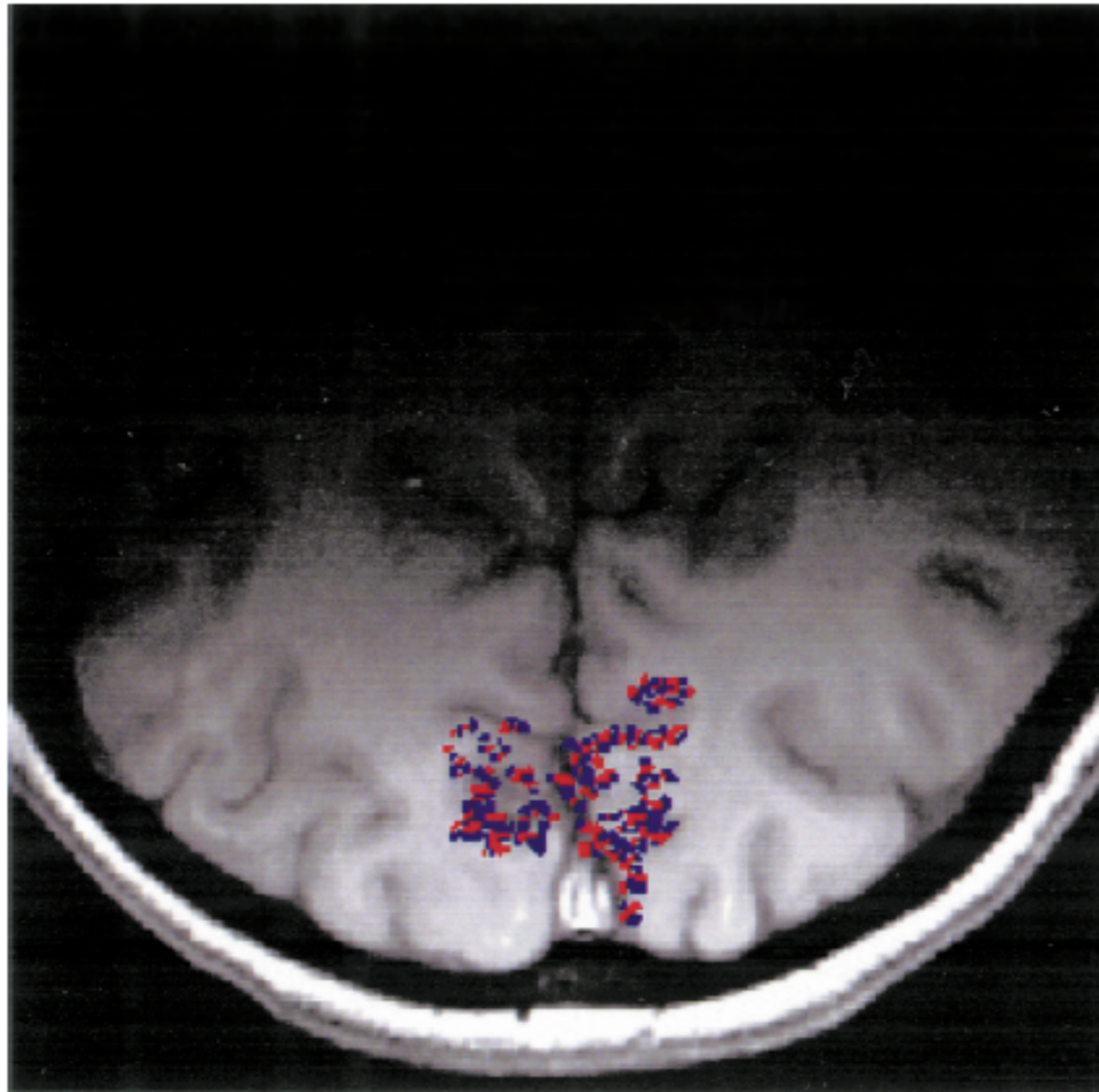
Topics MRI/fMRI

- Wat meet je met fMRI?
- Welk neuraal circuit meet je met fMRI?
- fMRI is heel nauwkeurig in de ruimte
- fMRI is niet nauwkeurig in de tijd (maar dit is niet echt een probleem)
- Waar moet je op letten bij fMRI analyses?
- Hoe kan je fMRI gebruiken?



Ocular Dominance Columns

- Columns on the order of ~ 0.5 mm have been observed with fMRI

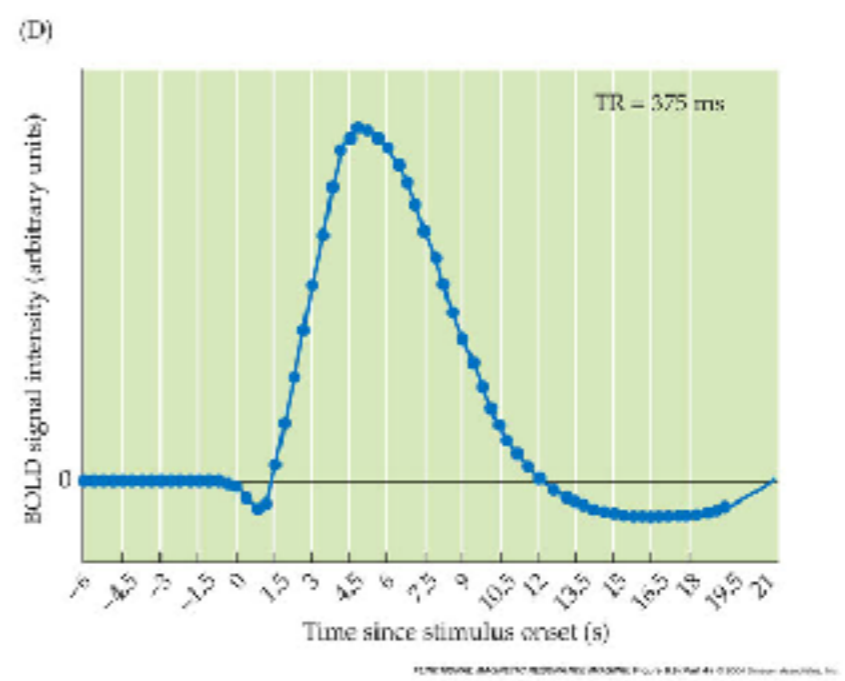
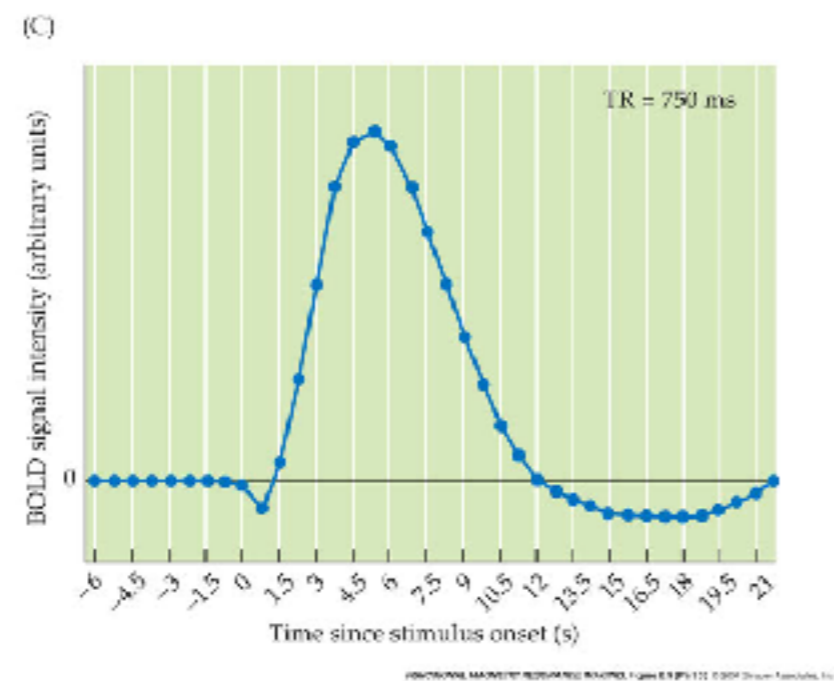
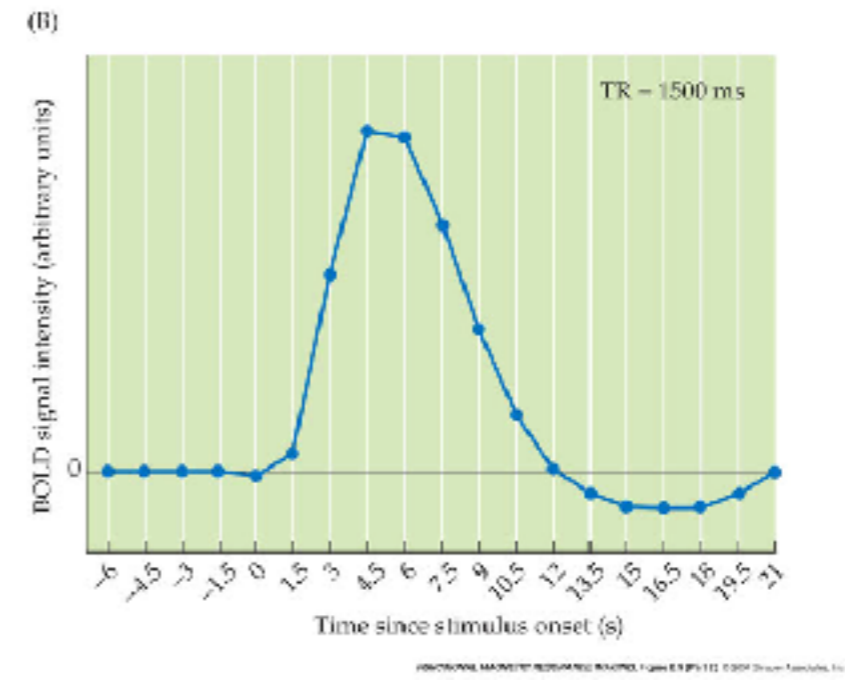
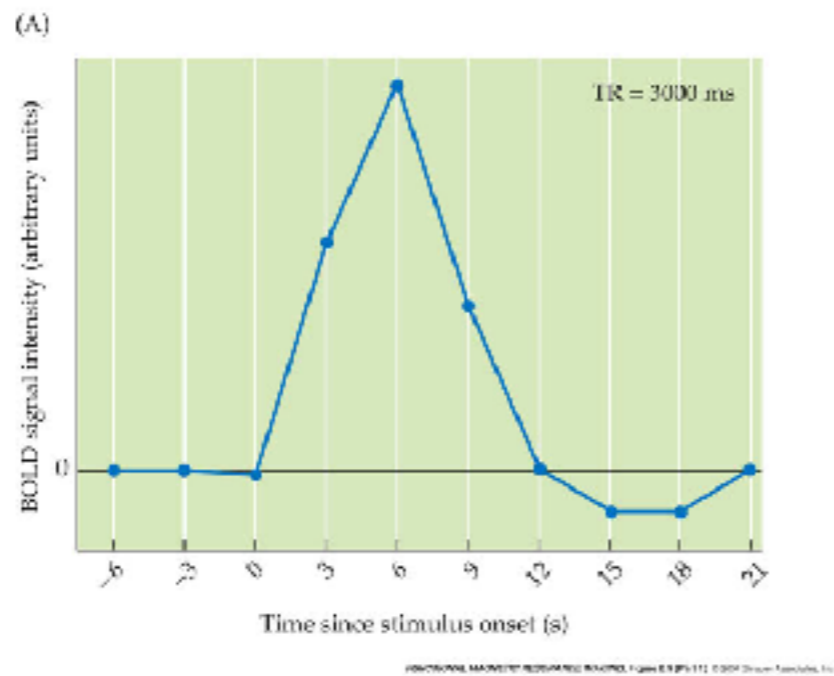


Topics MRI/fMRI

- Wat meet je met fMRI?
- Welk neurale circuit meet je met fMRI?
- fMRI is heel nauwkeurig in de ruimte
- fMRI is niet nauwkeurig in de tijd (maar dit is niet echt een probleem)
- Waar moet je op letten bij fMRI analyses?
- Hoe kan je fMRI gebruiken?

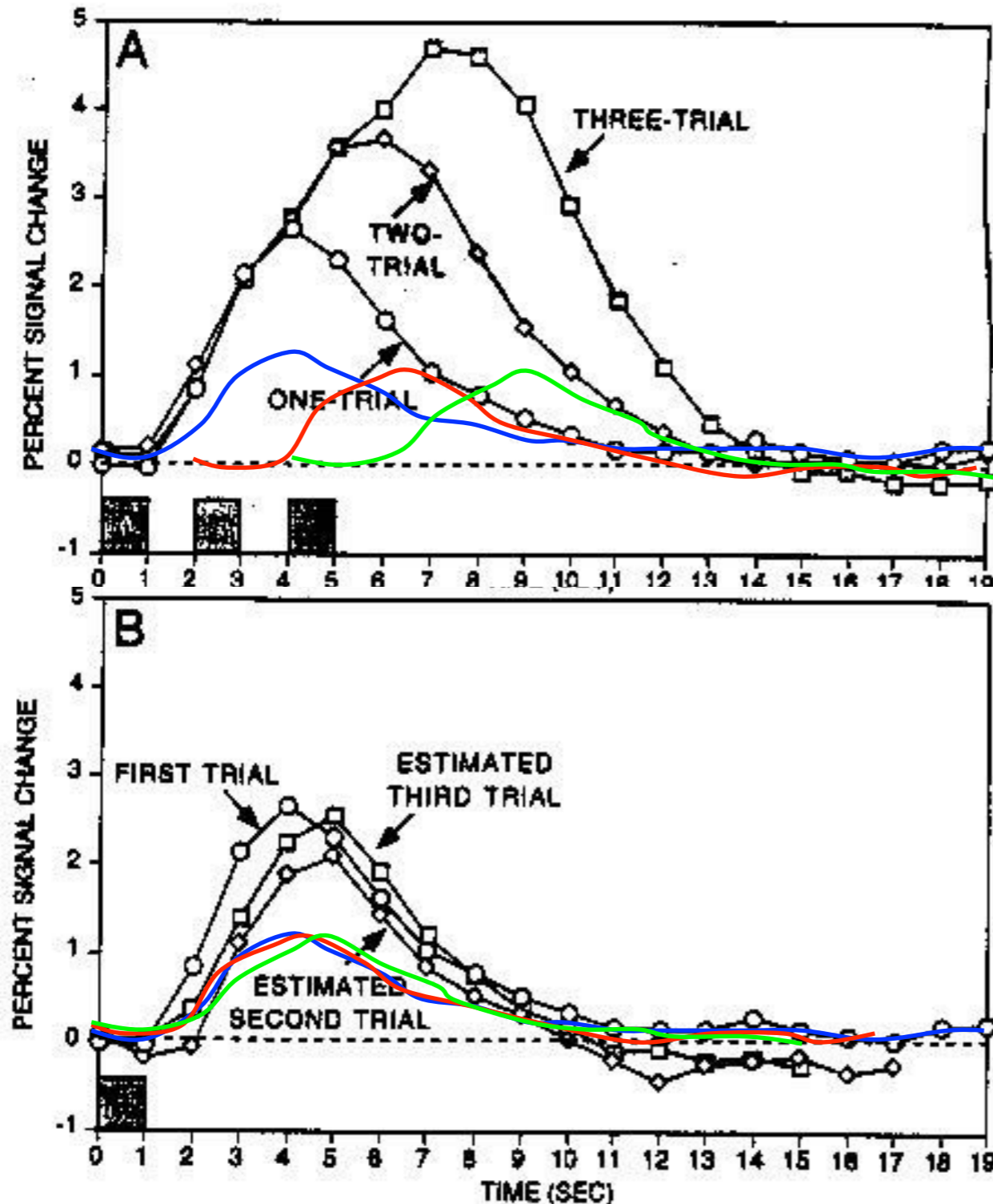


Het maakt niet uit of je fMRI op een snelle manier meet





Het is niet erg dat fMRI niet snel te meten is.
Het signaal telt lineair op.



red = 2 - 1

green = 3 - 2

Sync each trial response to start of trial

Not completely linear, but good enough!

Source: Dale & Buckner, 1997

Topics MRI/fMRI

- Wat meet je met fMRI?
- Welk neuraal circuit meet je met fMRI?
- fMRI is heel nauwkeurig in de ruimte
- fMRI is niet nauwkeurig in de tijd (maar dit is niet echt een probleem)
- Waar moet je op letten bij fMRI analyses?
- Hoe kan je fMRI gebruiken?



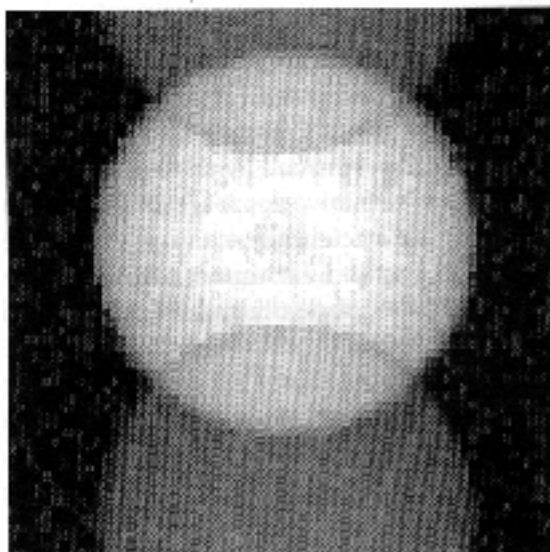
Beware of the big magnet!



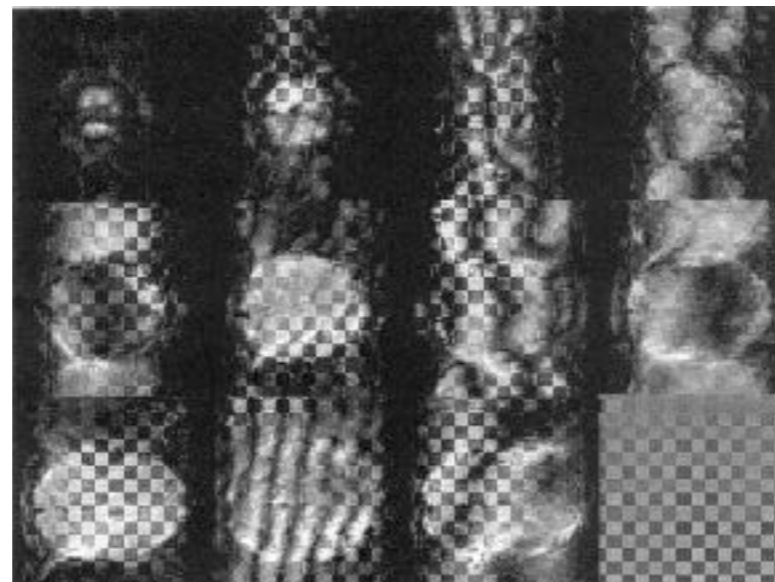


Sample Artifacts

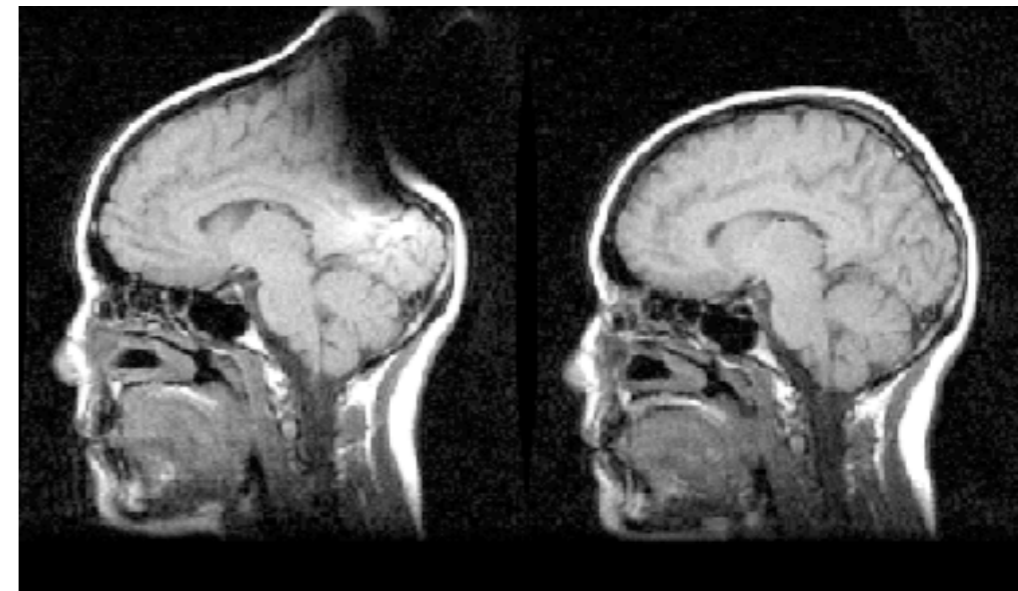
Ghosts



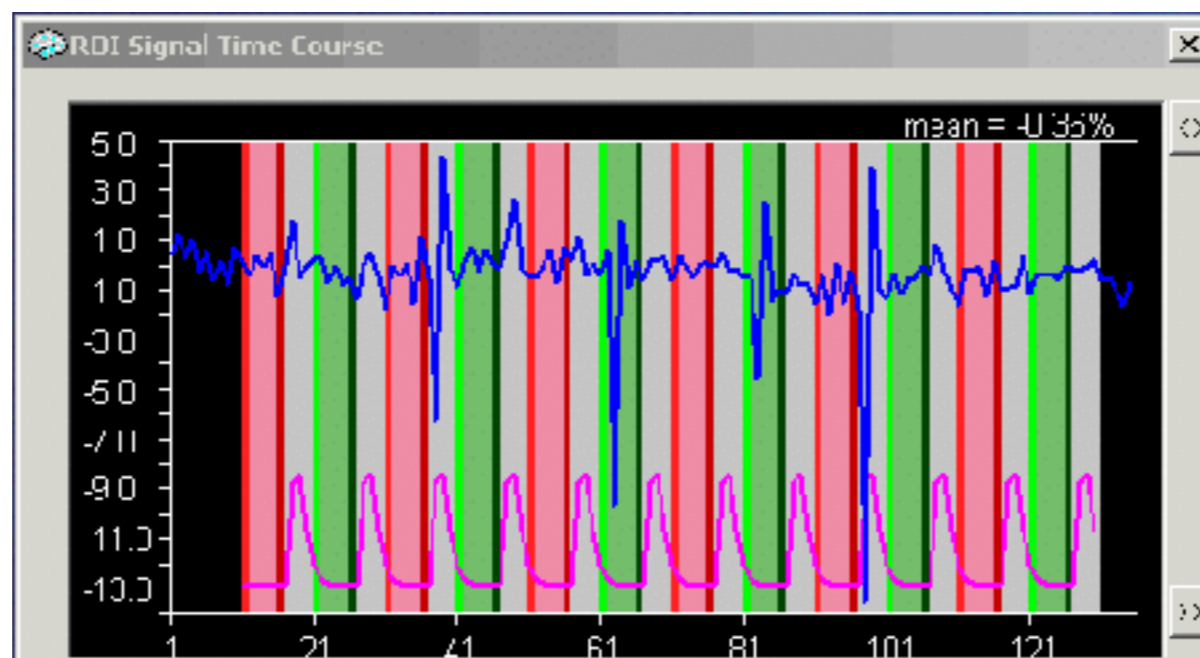
Hardware Malfunctions



Metallic Objects (e.g., hair tie)

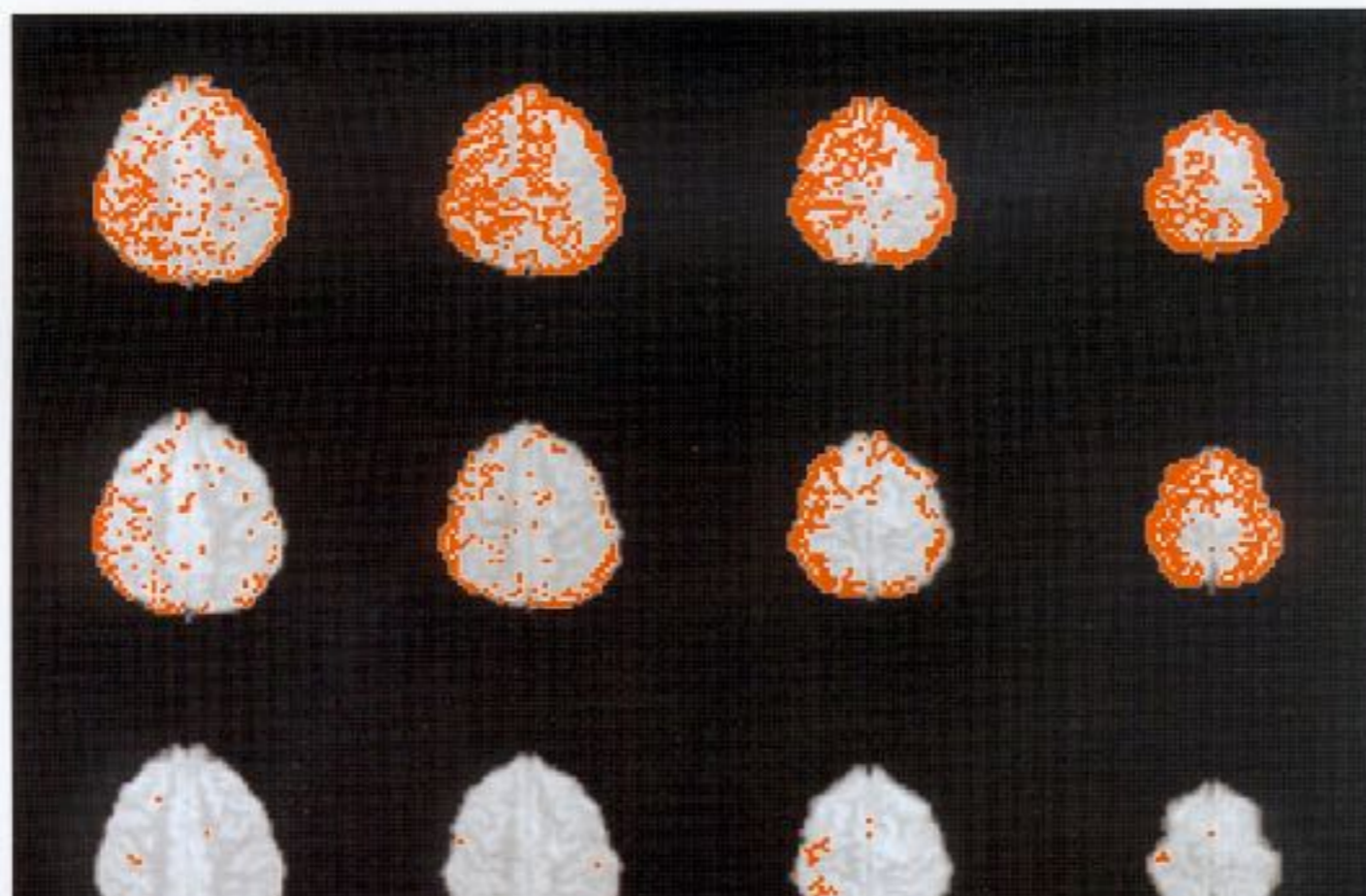
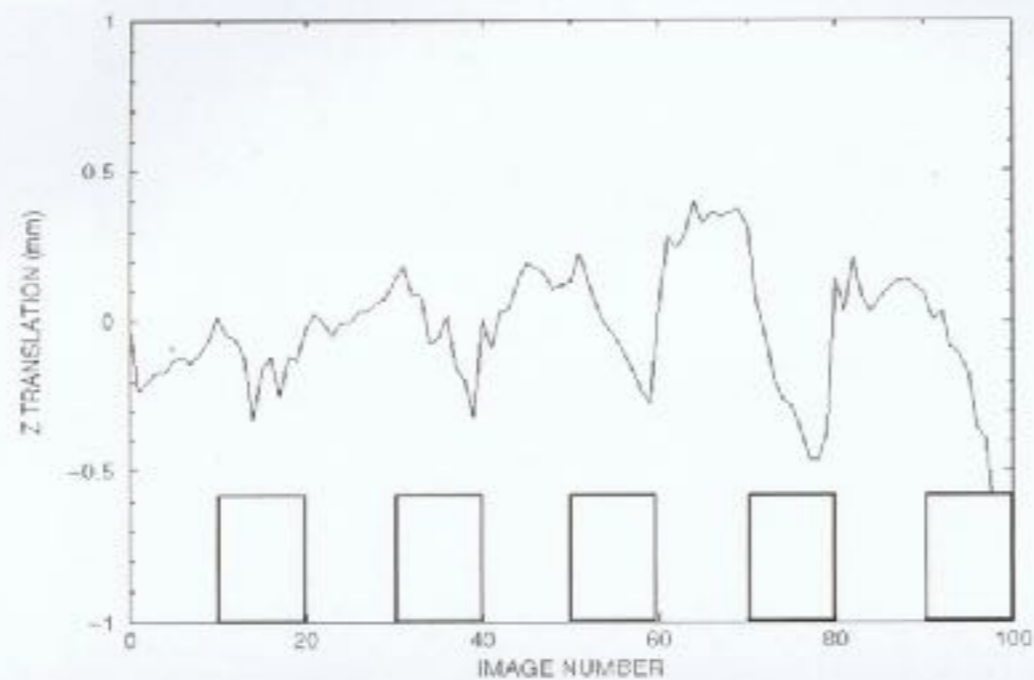


Spikes



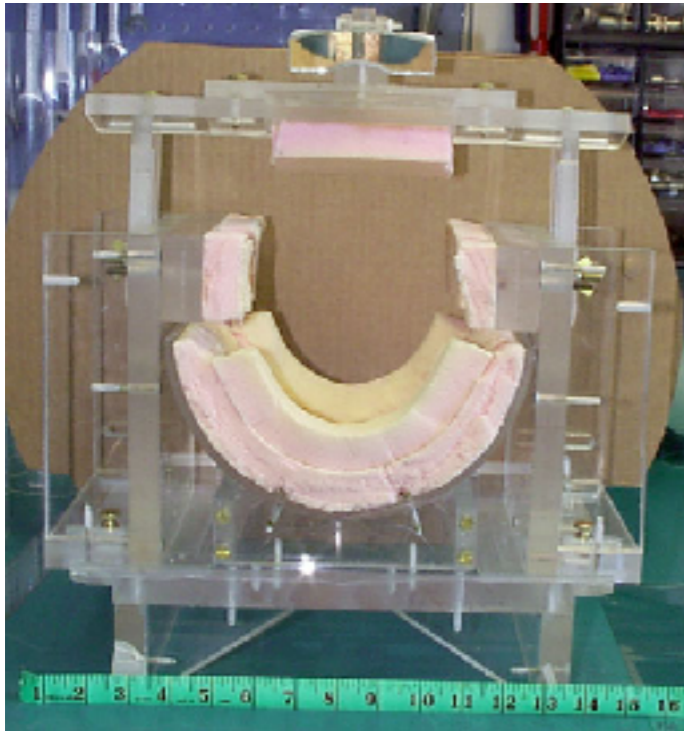


Head Motion: Main Artifacts





Head Restraint



Head Vise

(more comfortable than it sounds!)



Bite Bar



Vacuum Pack



Thermoplastic mask

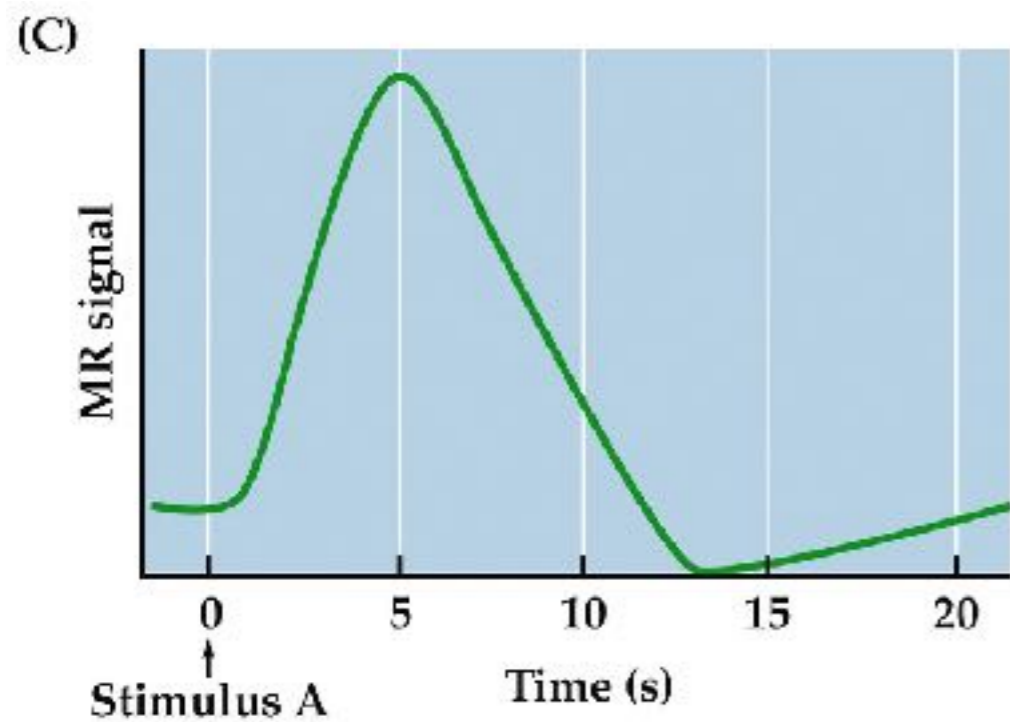


Often a whack of foam padding works as well as anything

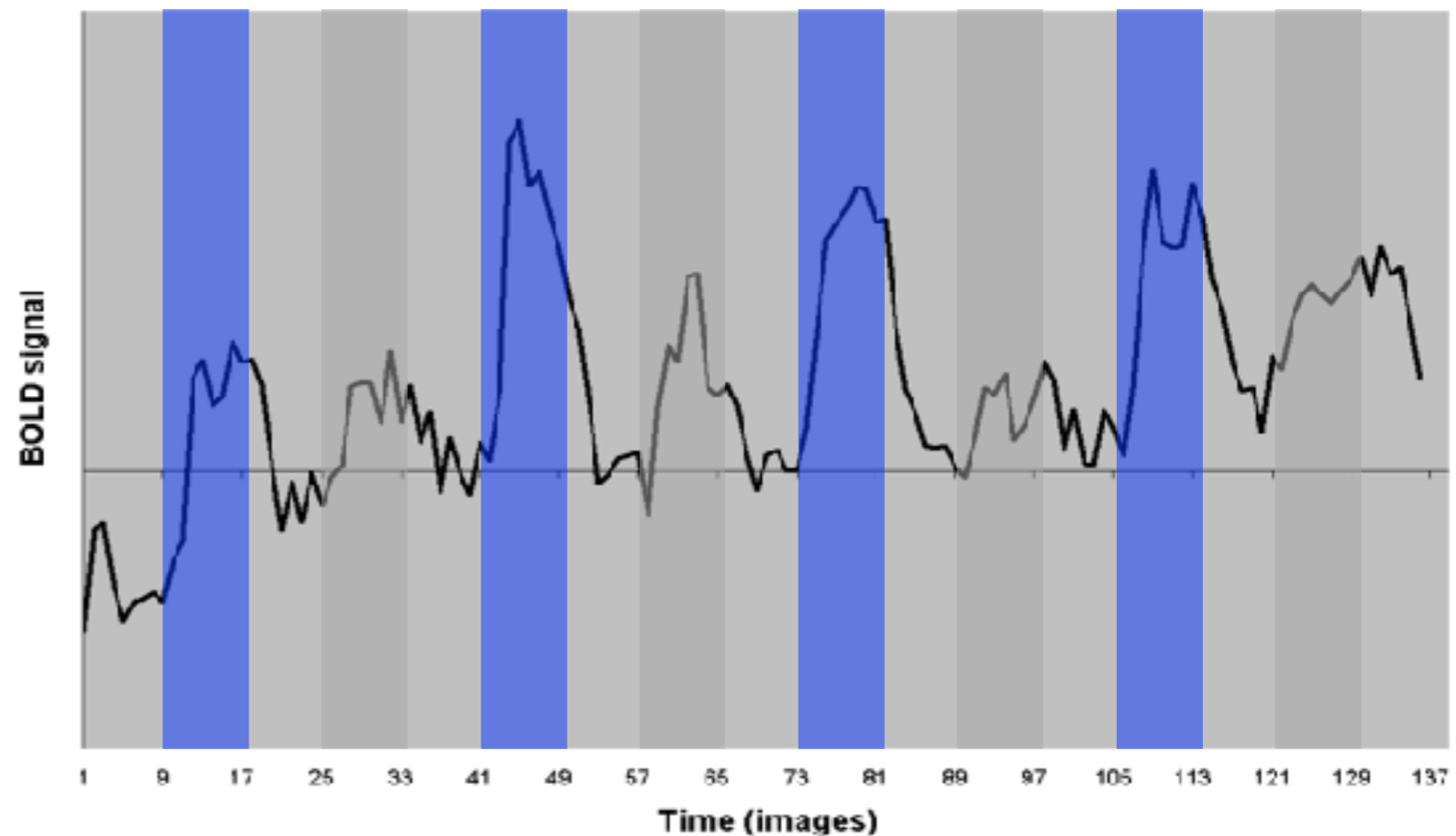
Topics MRI/fMRI

- Wat meet je met fMRI?
- Welk neurale circuit meet je met fMRI?
- fMRI is heel nauwkeurig in de ruimte
- fMRI is niet nauwkeurig in de tijd (maar dit is niet echt een probleem)
- Waar moet je op letten bij fMRI analyses?
- Hoe kan je fMRI gebruiken?

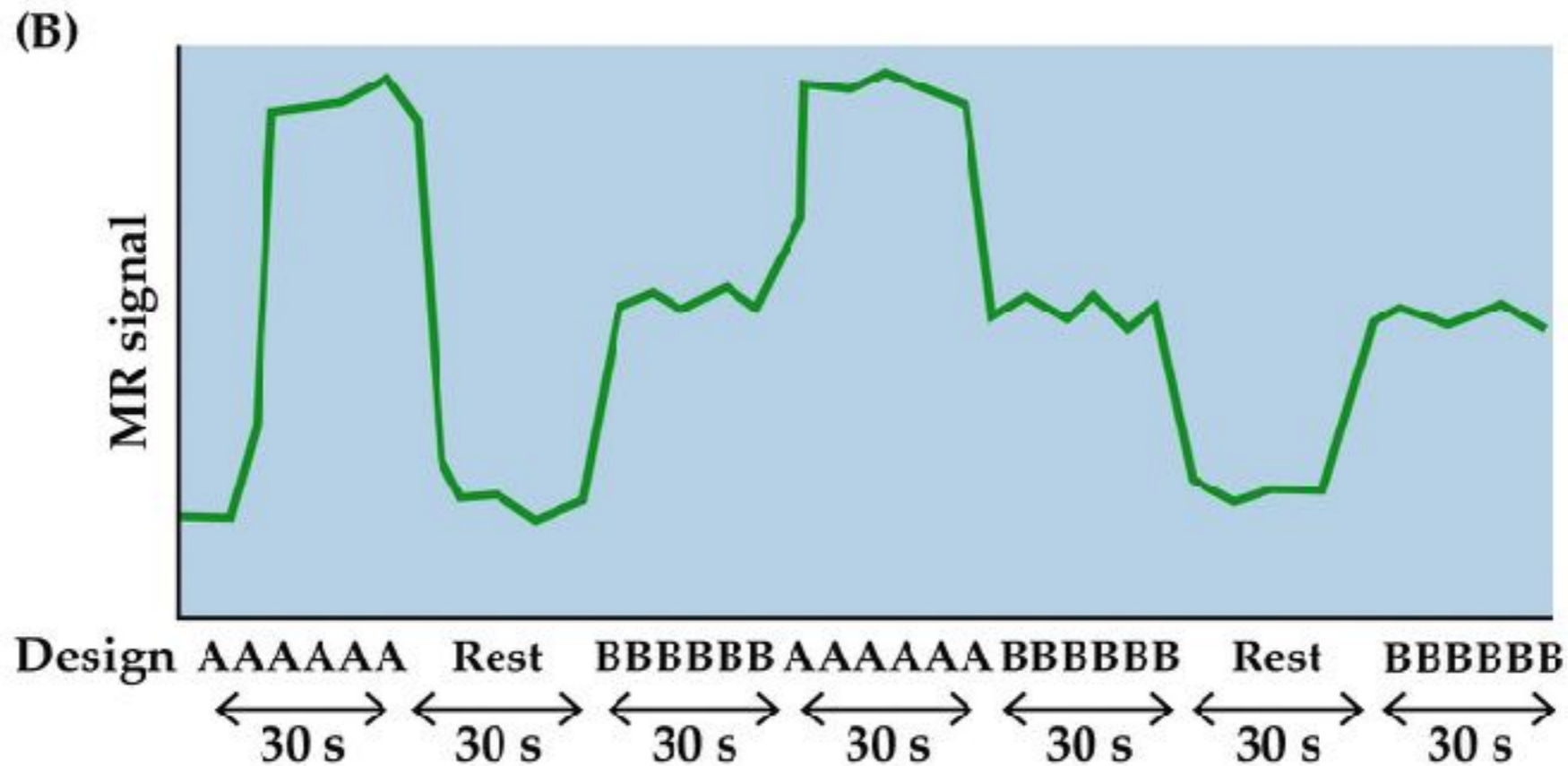
Stel: ik heb 2 condities (een huis in blauw en een gezicht in grijs). Waar reageert deze voxel (= 3D beeldpunt) dan sterker op?



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 2.13 (Part 2)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

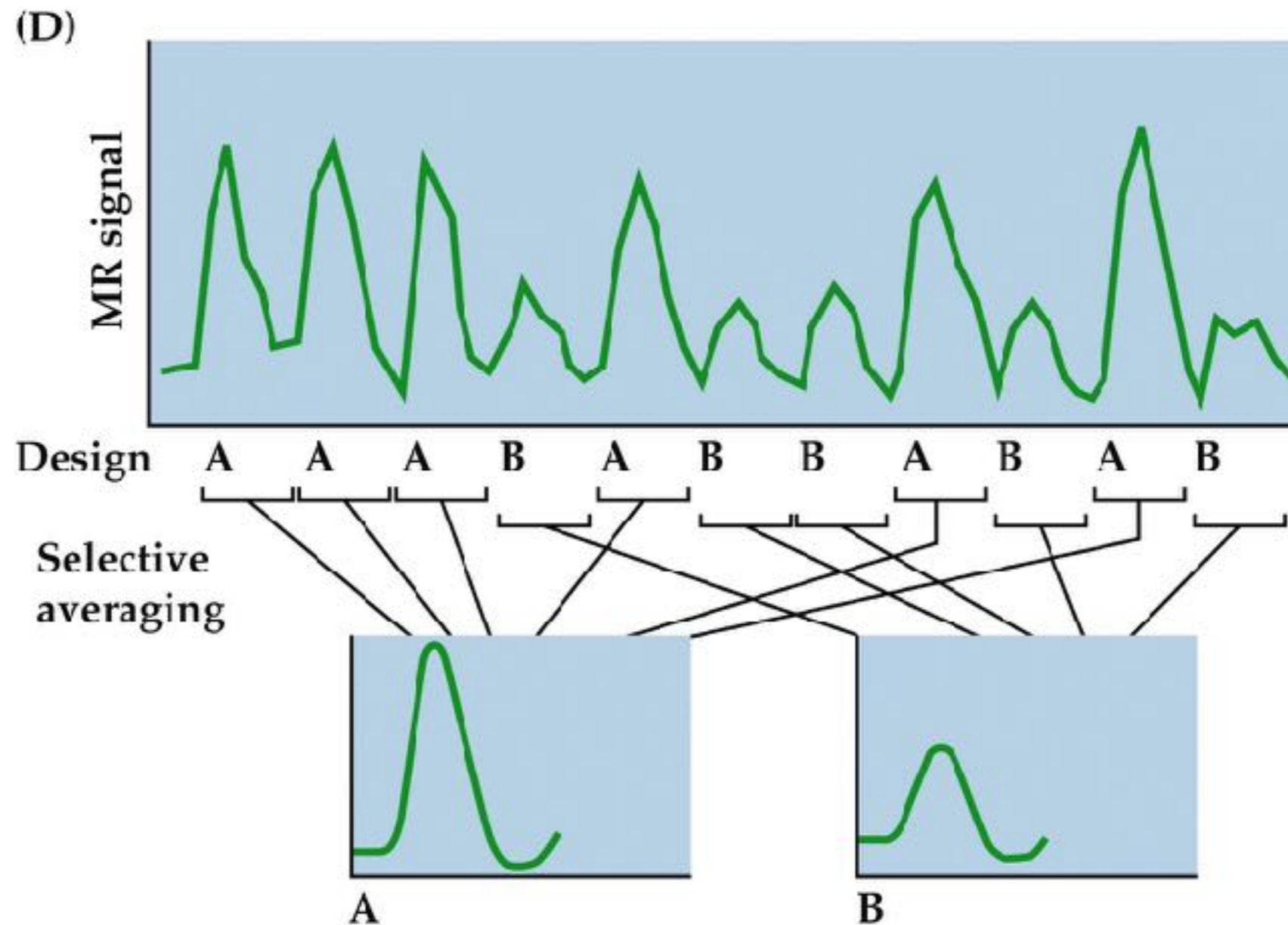


Stel: ik heb 2 condities. Waar reageert deze voxel dan sterker op?



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 2.13 (Part 2)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

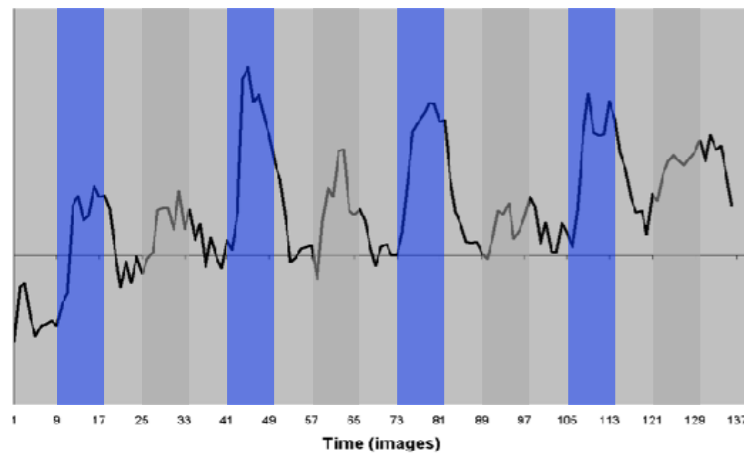
Stel: ik heb 2 condities. Waar reageert deze voxel dan sterker op?



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 2.13 (Part 4)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

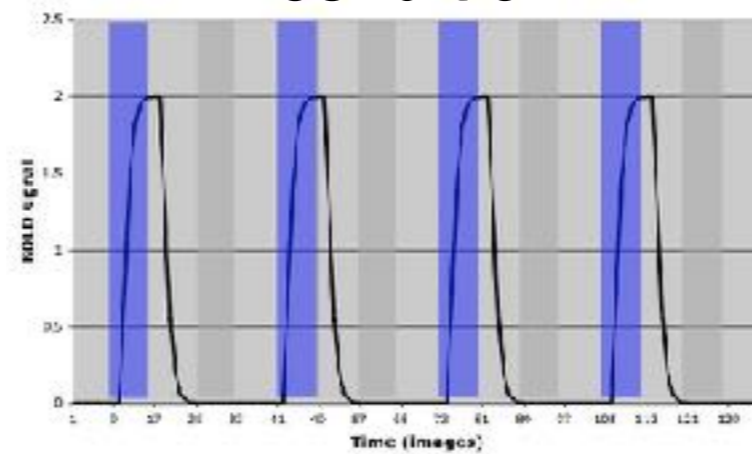
fMRI signaal bestaat uit

fMRI signaal



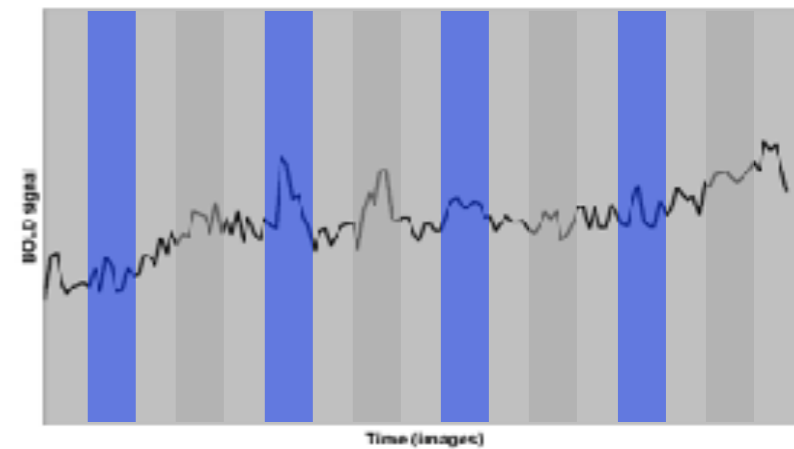
=

Signaalverandering conditie 1

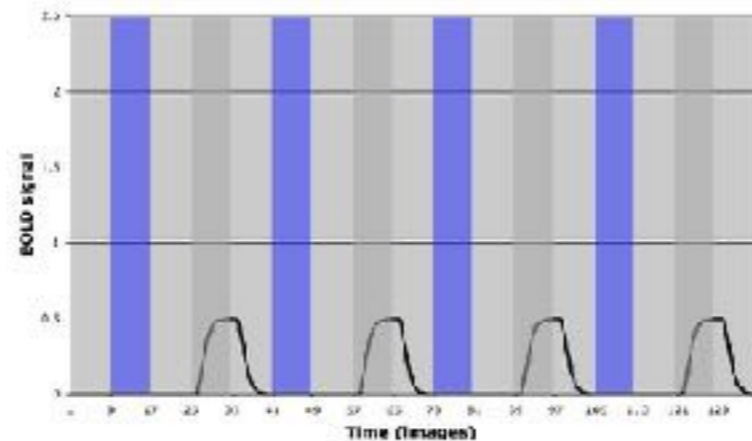


+

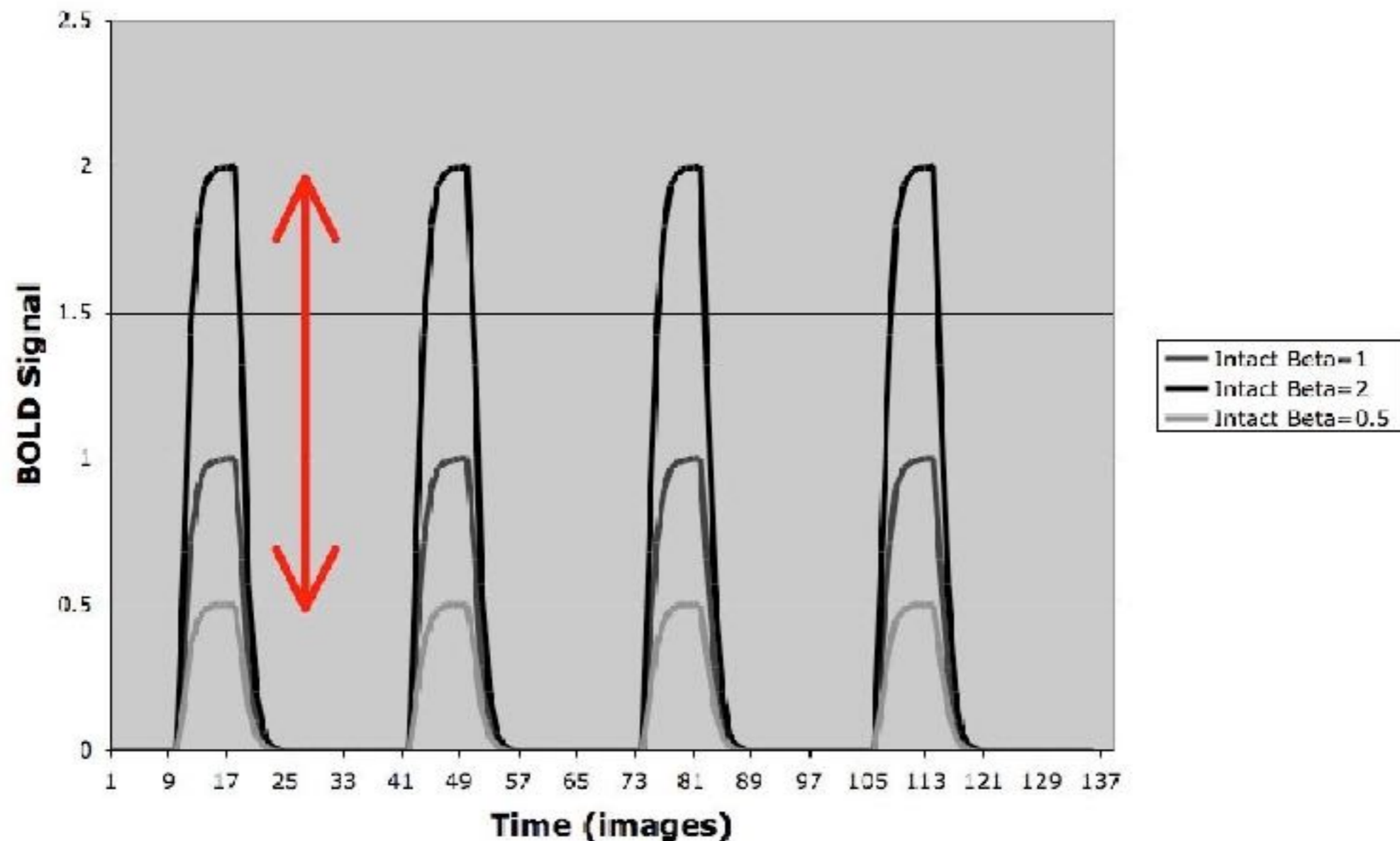
Ruis



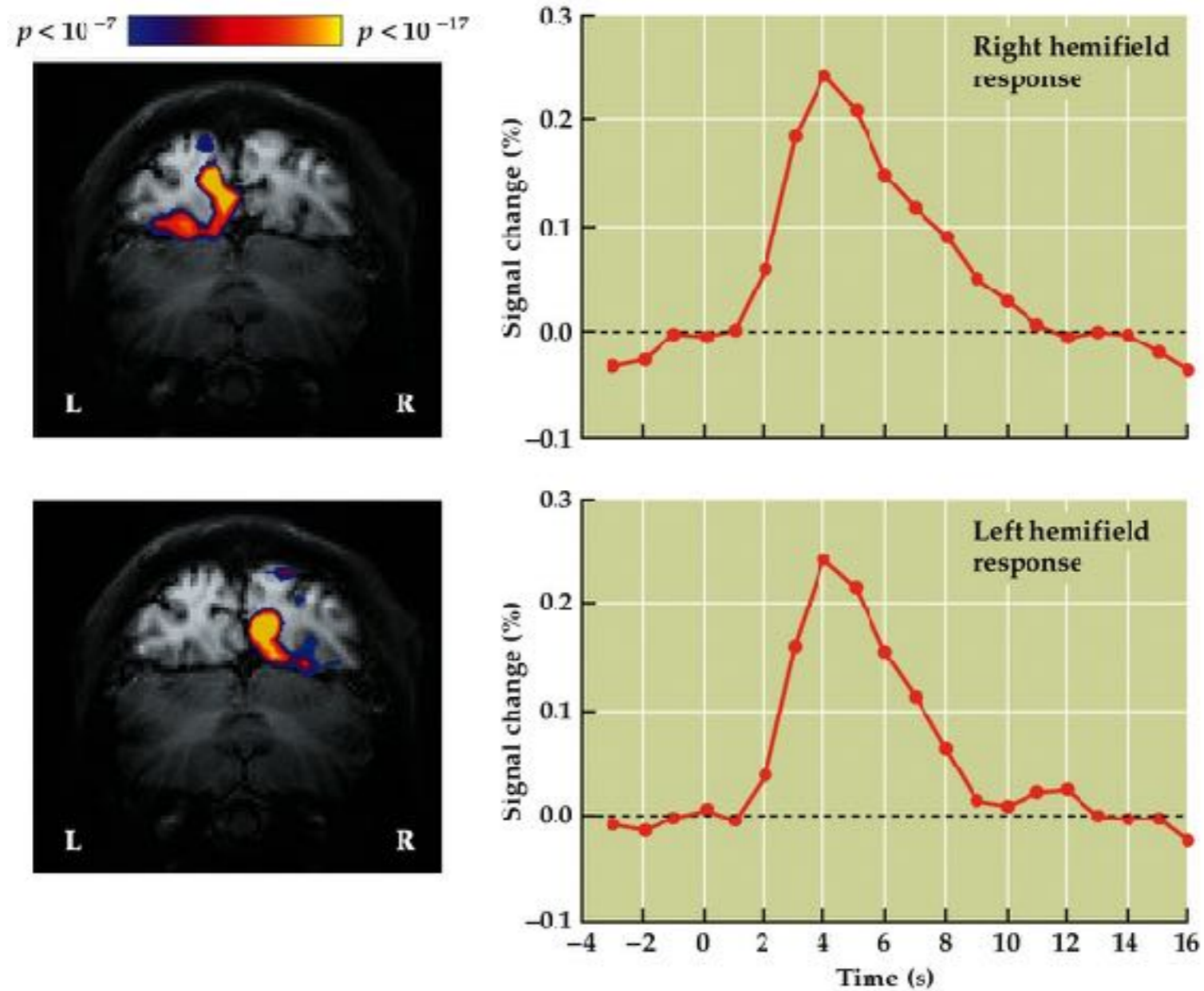
Signaalverandering conditie 2



Het enige dat je moet doen met fMRI is per conditie inschatten hoe groot de signaalveranderingen zijn (de vorm is altijd hetzelfde)



Dit doe je voor een heleboel beeldpunten (± 300.000) en dat visualiseer je weer

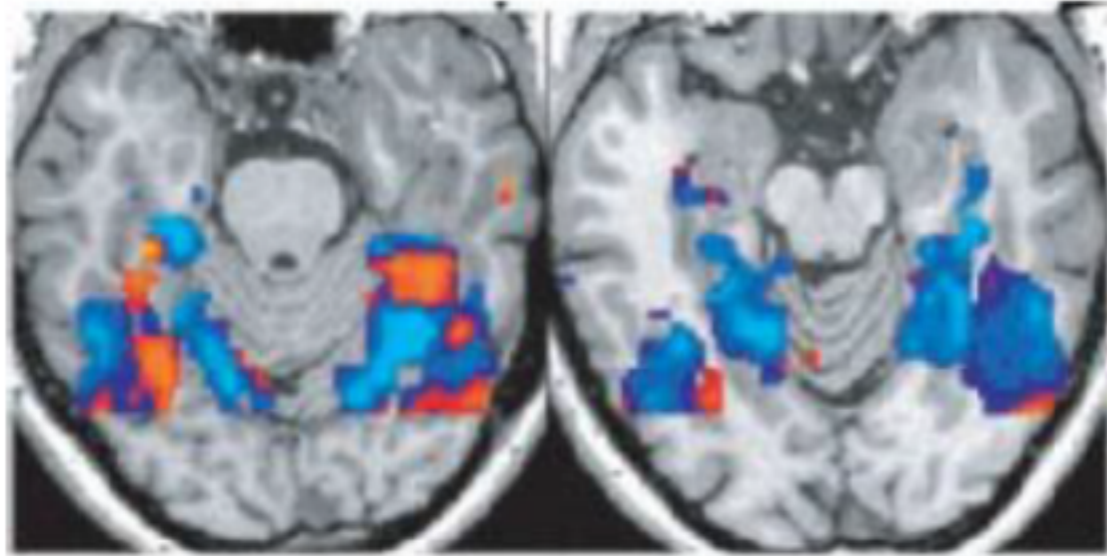


PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 2.14
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

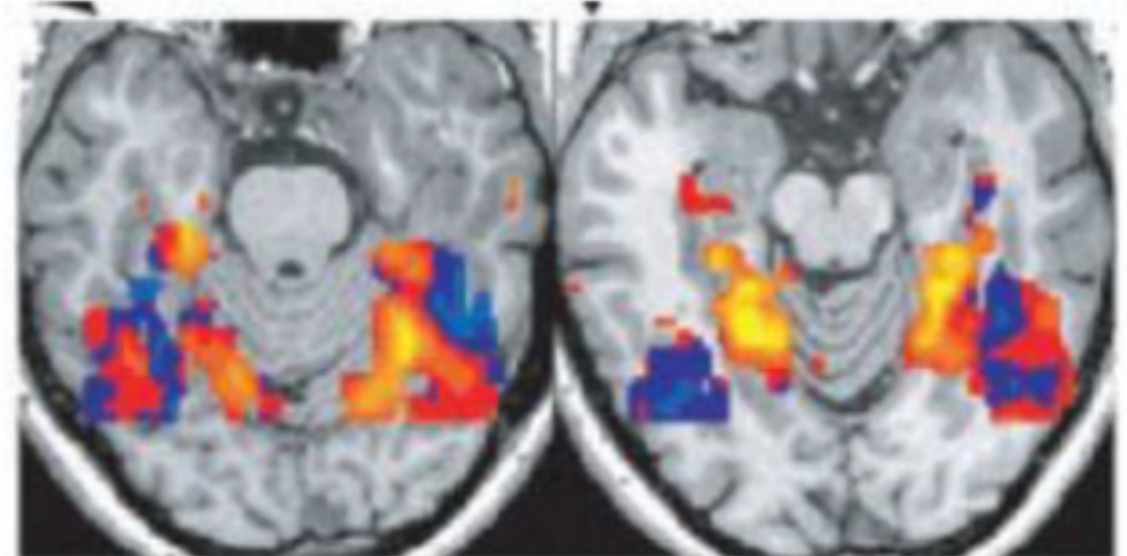
Disclaimer

- GEEN signaalverandering betekent niet dat er GEEN informatie aanwezig is in het fMRI-sigitaal!!!
- Je kijkt naar signaalveranderingen per voxel, niet naar patronen van signaalverandering
- De laatste jaren kijken we naar patronen van signaalverandering: “pattern classification” en “multivoxel pattern classification”

Patronen zijn betekenisvol



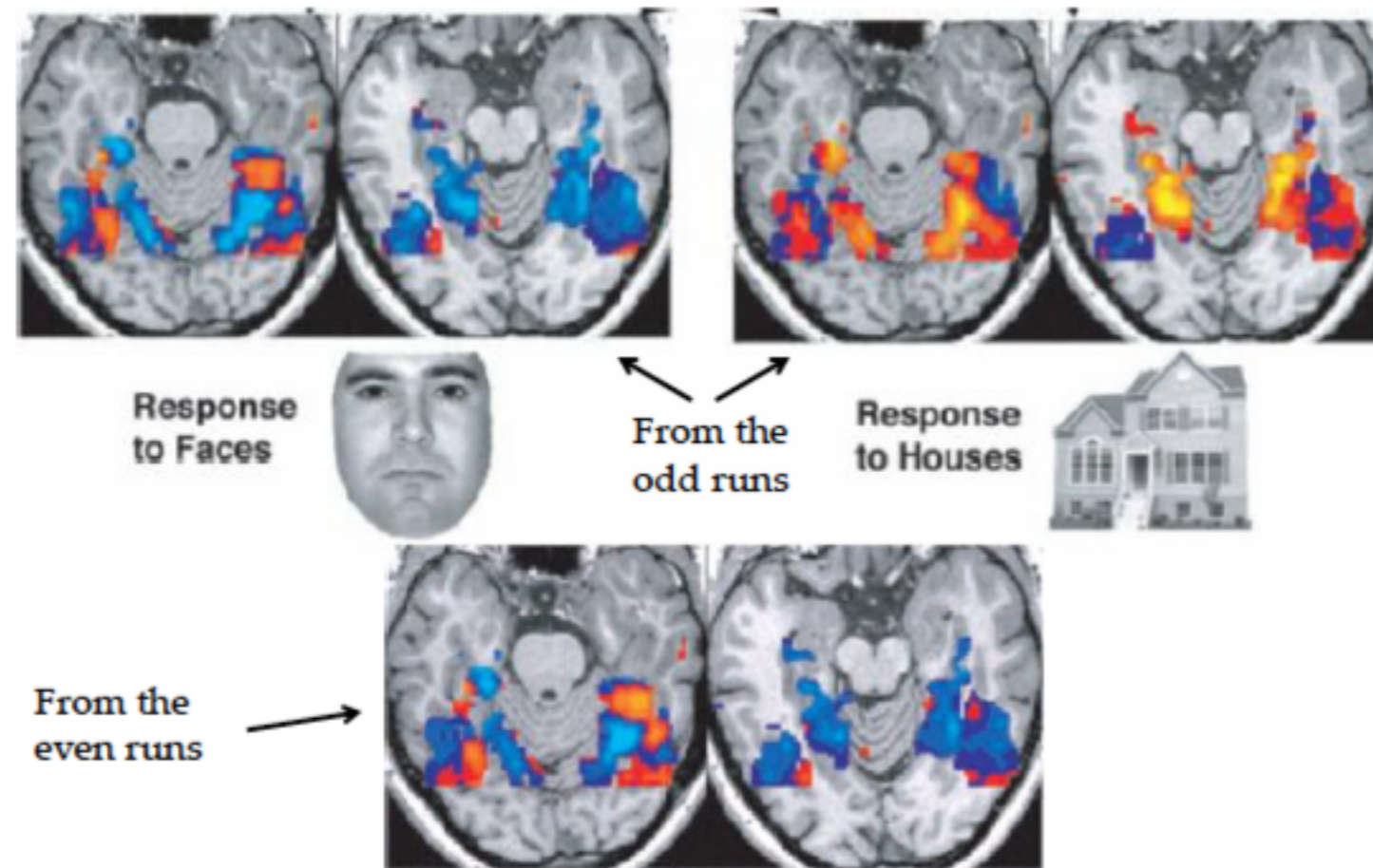
**Response
to Faces**



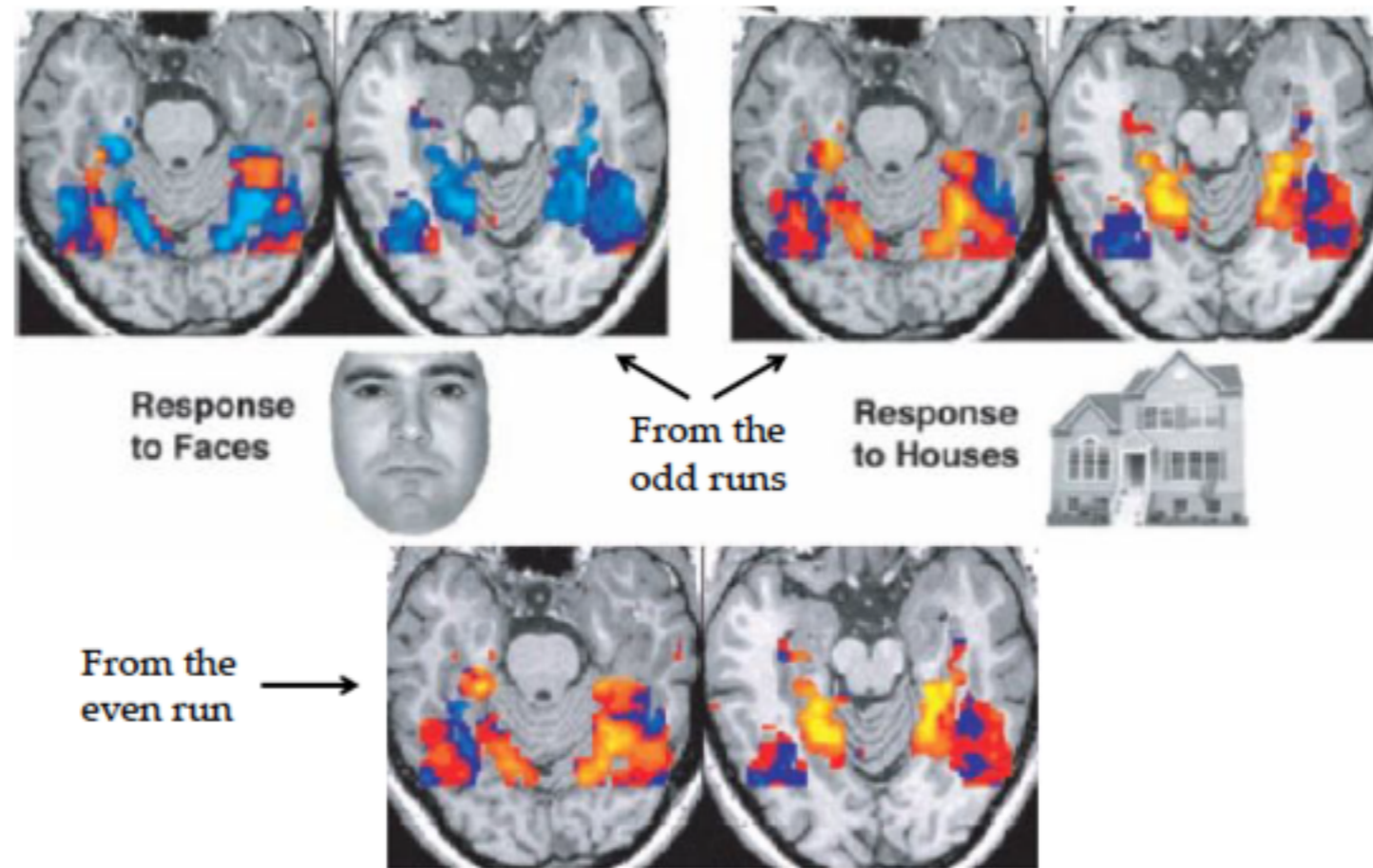
**Response
to Houses**



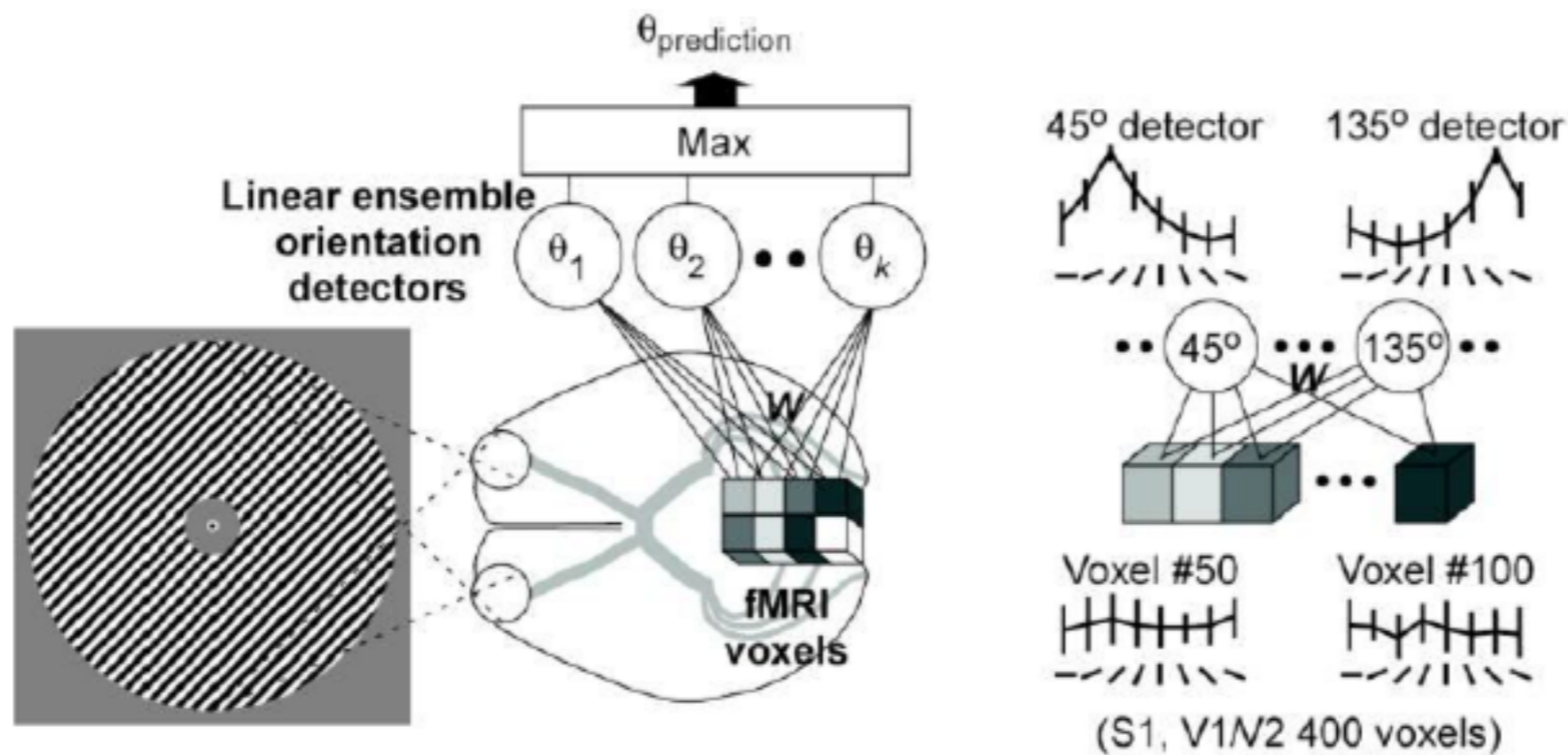
Gezicht of een huis?



Gezicht of een huis?



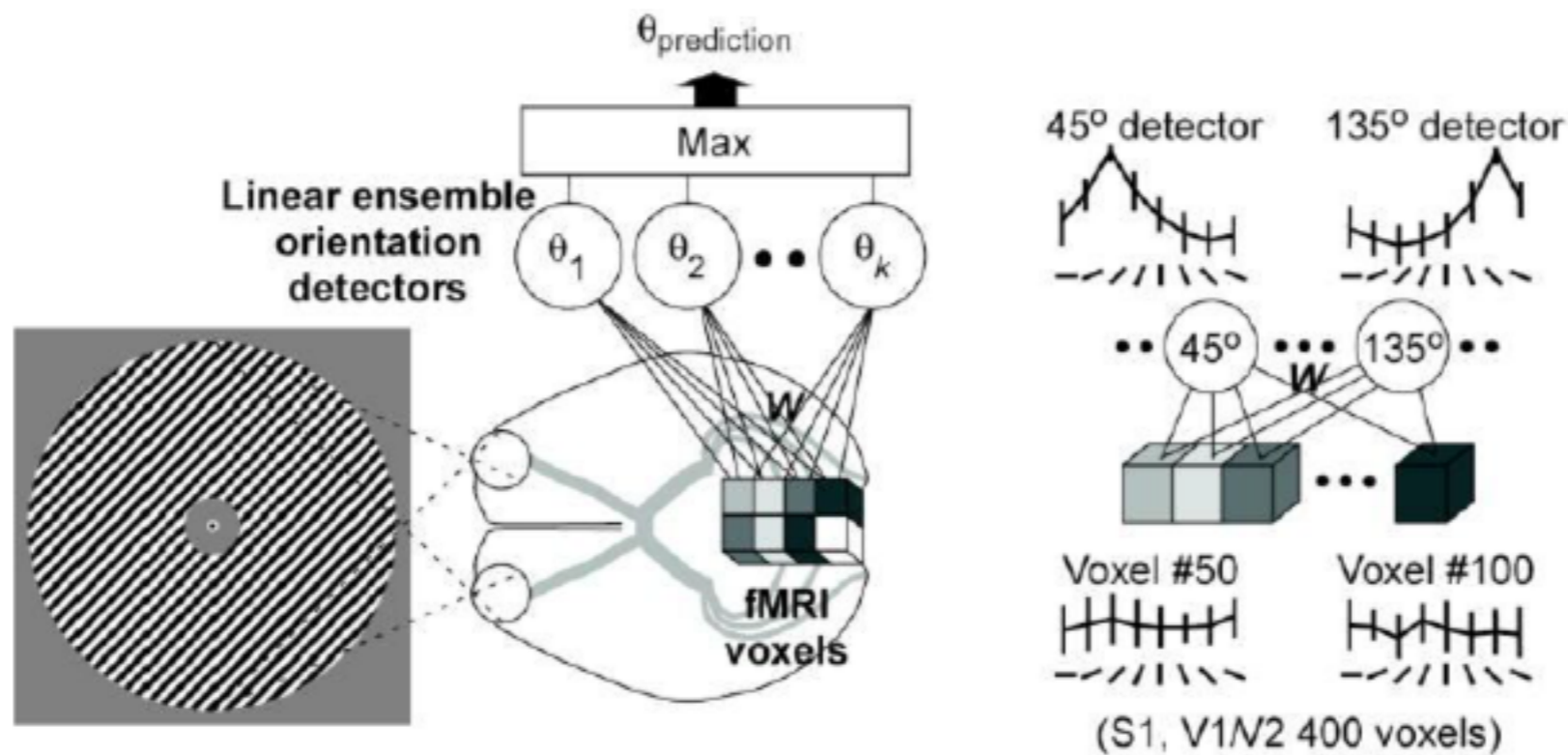
Je kunt oriëntaties, kleuren, objecten en zelfs hele beelden terugschatten uit patronen in fMRI activatie!



Kamatori & Tong, 2005

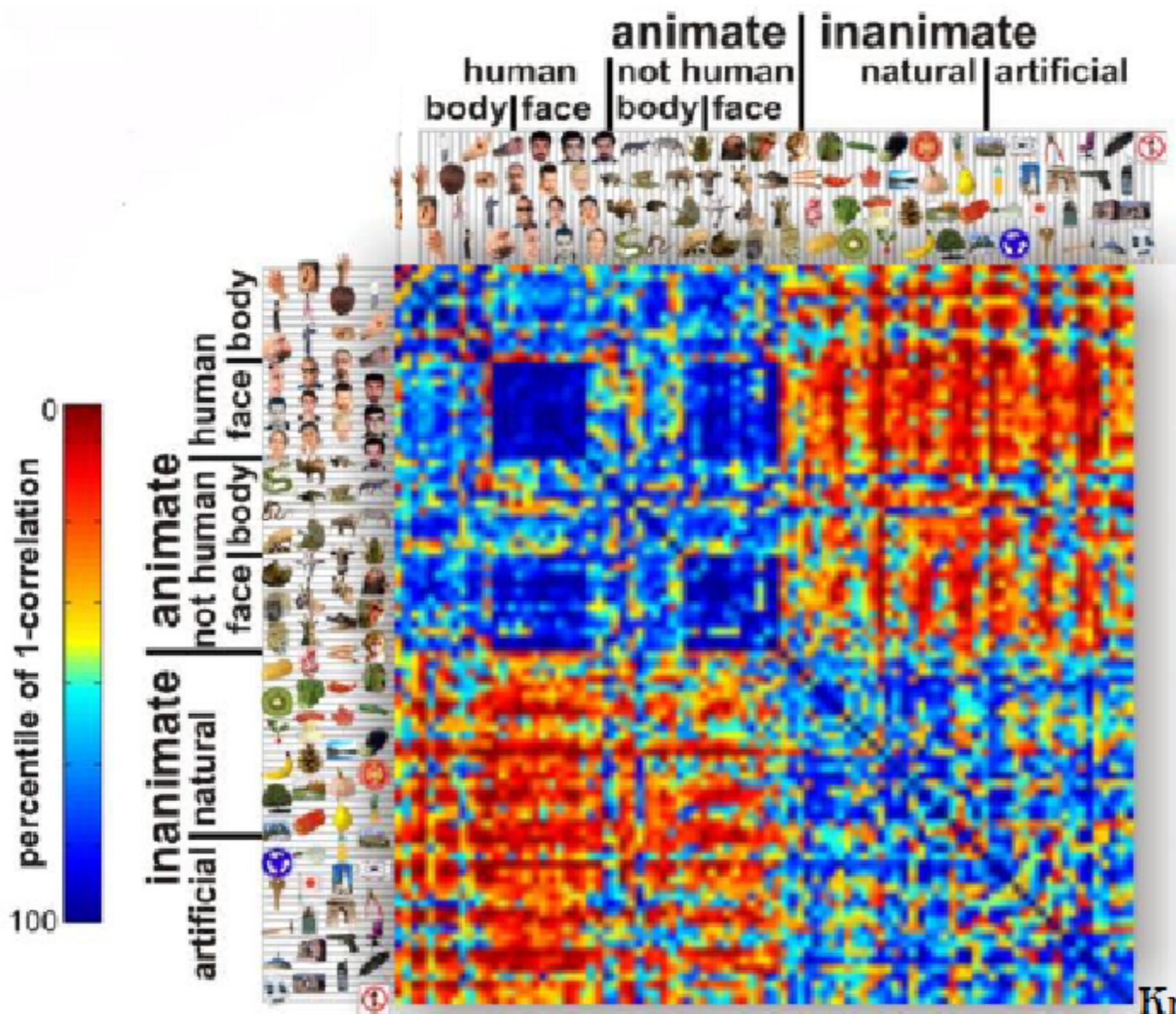
Haynes et al., 2005

Zelfs als er geen significante signaalverandering is in een heel hersengebied, kan je uit de patronen nog steeds inschatten welke informatie wordt verwerkt



Kamatari & Tong, 2005

Haynes et al., 2005



Kriegeskorte et al., 2008

Hoe kan je fMRI gebruiken?

Univariate:

- Verschil in zuurstofverbruik tussen conditie
- Gemiddeld over grotere aantallen voxels
- Gemiddelde activatie in een hersengebied

Multivariate:

- per conditie aanleren van patronen (tussen voxels) in zuurstofverbruik



Stimulus A



Stimulus B



MRI fysica

https://www.youtube.com/watch?v=djAxjtN_7VE

VRAGEN?