

Parietal cortex and spatial cognition : combining evidence from neuroimaging and functional brain stimulation

Citation for published version (APA):

Bien, N. (2011). Parietal cortex and spatial cognition : combining evidence from neuroimaging and functional brain stimulation. Ede: GVO drukkers & vormgevers B.V.

Document status and date:

Published: 01/01/2011

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary and conclusions

Summary and conclusions

The general aim of the work described in the previous chapters was to explore how functional brain networks involved in higher cognition can be revealed, probed and perturbed using different combinations of research methods and analysis approaches. Conceptually, most of the chapters explored how different aspects of spatial cognition, such as visuospatial attention, multisensory spatial localisation, and size comparison of mentally imaged angles, are subserved by networks functionally linked to posterior parietal cortex. From a methodological viewpoint, a recurrent theme in this thesis is how the ever developing methods of brain imaging and brain interference might be combined to enable a unified perspective of functional brain networks responsible for the execution of complex, higher cognitive functions.

In *Chapter 2*, the neurodynamics underlying the previously supposed inhibition of automatic imitation were for the first time substantiated. The involved networks were visualised in healthy volunteers using conventional fMRI visualisation of statistical cortical activation maps, as well as Granger causality mapping, a form of effective connectivity analysis which reveals how different brain areas in the network causally influence each others task-related blood oxygen level dependent (BOLD)-activation. While these results were highly informative with regard to the brain regions involved in the task, they did not reveal which influence each brain area has on behavioural performance, more specifically on intentional imitation, automatic imitation and the inhibition of automatic imitation. Based on information provided by fMRI contrasts as well as by effective connectivity analysis, the integrity of the revealed network could be manipulated during task execution, using individually functionally neuronavigated TMS. Thus, the role of three important brain areas in the network could be specified and incorporated into an informed neurobiological model, and a neural correlate for the inhibition of automatic imitation was put forward. From a methodological angle, this chapter shows how different complementary methods and analysis approaches, in this case psychophysics, fMRI, effective connectivity analysis, and TMS brain interference, can be combined such that they complement each other, thereby exploiting the benefits of each approach, and compensating – if possible – for their respective limitations.

The aim of *Chapter 3* was to further investigate the known hemispheric asymmetry regarding spatial cognition, and probe whether right parietal cortex is indeed more vulnerable to spatial deficits, as suggested by lesion studies. By disrupting intraparietal cortex using TMS, a virtual form of contralesional extinction could be induced in healthy volunteers. Surprisingly, the “symptoms” of these virtual lesions were expressed after both left and right parietal TMS. Subsequently,

covert spatial attention was manipulated using an exogeneous cue, and the effects of this manipulation on the previously observed extinction symptoms were assessed. Depending on the hemifield of presentation –ipsilesional or contralesional- the manipulation was shown to enhance or, more importantly, counteract the TMS-induced behavioural deficits. In addition, a hemispheric asymmetry with regard to this interaction between attentional cueing and TMS was observed : an attentional cue appearing ipsilesionally impaired behaviour stronger after a virtual lesion to the right parietal cortex, than to the left. These observations speak to a model proposing an incapacity with regard to the redistribution of attention in the presence of an attention-binding distractor as a possible catalyst underlying the deficits characteristic of extinction. On a broader level, these results show how TMS might not only be used to evaluate which behavioural impairments occur after disruption of a certain brain area, but that it might also be employable as a tool for probing and evaluating rehabilitative treatment options in an early stage. This allows for random selection of 'patients', and for within-person balanced comparison between behaviour with and without 'treatment'. Such an approach increases explorative possibilities, limits the burden placed on the small amount of available acute lesion patients, and drastically reduces the impact of the many confounding factors inevitably associated with studying patients.

Chapter 4 deals with the influence of multisensory interactions and synesthetic associations on auditory spatial localisation. The hypothesis is put forward that widespread, subtle forms of synesthesia provide crossmodal mapping patterns which underlie and influence multisensory perception, especially in situations in which bottom-up integration cues are ambiguous. By combining psychophysics and ERP recordings, it was shown that despite systematic violations of spatial correspondence, the brain specifically integrates certain stimulus combinations which are congruent with respect to the hypothesis of pitch-size synesthesia, thereby impairing performance on an auditory spatial localisation task (spatial Ventriloquist illusion). Subsequently, this process was perturbed by functional disruption of the right intraparietal sulcus using TMS, with the result that the Ventriloquist effect was abolished, thereby increasing behavioural performance. By correlating between individual behavioural, TMS and ERP results, evidence was provided for shifting the current viewpoint on synesthesia more towards synesthesia being at the extremity of a spectrum of normal, adaptive perceptual processes, entailing close interplay between the different sensory systems. The results presented in this chapter support this spectrum view of synesthesia by demonstrating that its neural basis crucially depends on normal multisensory processes mediated by right posterior parietal cortex. From a more general

Summary and conclusions

perspective, these results show how intact functioning of a certain brain area might result in behavioural impairment, and consequently, how disrupting such an area improves behavioural performance. This notion is particularly interesting in light of mental and affective conditions in which hyperactivity of certain brain areas results in impairment, in which case brain interference might be used to restore brain activations and hence behaviour to normal. In effect, TMS is already being applied in such a manner in clinical studies and even clinical treatment.

Chapter 5 zoomed in on yet a different aspect of spatial cognition, spatial mental imagery, with the explicit aim to visualise cortical compensational mechanisms supposedly taking place after a virtual lesion is inflicted upon posterior parietal cortex. Although brain plasticity occurring after a brain is lesioned can contribute greatly to patient rehabilitation, the mechanisms underlying spontaneous recovery are still elusive. Long-lasting TMS over left or right posterior parietal cortex was combined with subsequent fMRI, during which a spatial mental imagery task was executed. A right-hemispheric lateralisation was revealed, specifically in relation to the spatial component of mental imagery. In addition, it was shown that specifically after left parietal TMS instantaneous compensational processes are set in motion, surprisingly most strongly recruiting ipsilateral frontal cortex. The results presented in this chapter substantiate for the first time how the brain can instantaneously reroute functional activations in order to maintain behavioural performance. Future studies should aim at expanding this knowledge, and working up to improving these processes.

Taken together, several conclusions and insights arise from the results presented in this thesis. From a conceptual point of view, the observation that different aspects of spatial cognition causally rely on an intact posterior parietal cortex further substantiates the diverse functional contributions of parietal cortex to many complex cognitive processes. Also it seems that, rather than representing a single module responsible for a certain function, posterior parietal cortex possesses the ability to function as a mediator and modulator of complex cognitive functions processed in distributed networks of remote cortical areas. In addition, the observed hemispheric asymmetry with regard to parietal involvement further supports accounts of hemispheric specialisation or, like so, right hemispheric dominance with regard to spatial processing, a fact which directly impacts daily reality in many patients. The first visualisation of instantaneous functional reorganisation within a cortical network after disruption of parietal processing warrants and promotes further investigations into how and when the brain is able to compensate for functional disruptions, and how this process might be stimulated to improve patient rehabilitation.

From a methodological viewpoint, it has become increasingly clear that in order to investigate higher cognitive functions, it is often appropriate and in many cases even necessary to combine different available methods of cognitive neuroscience in order to be able to paint the whole picture. Although so far underrepresented in comparison to widely employed imaging techniques such as fMRI and EEG, brain interference seems to be at the heart of this, having won its spurs in probing functional network connectivity, among other applications. The work presented in this thesis shows how TMS can reveal neural network dynamics by locally and remotely affecting network functionality, and how disruption of brain regions identified with effective connectivity analysis can influence behavioural performance. It also demonstrates how TMS might not only be used to mimic neuropsychological defects, but additionally to evaluate treatments thereof. Furthermore, it reveals how instantaneous compensational processes may actually interact with such TMS-induced disruptions, making it appear from a behavioural viewpoint as if TMS had no effect at all, thus warranting visualisation of the effects of TMS on brain activation in addition to behaviour. In this sense, TMS may not only reveal the functional role of a specific brain area, but, more importantly, also how the rest of the brain copes with the local insult in terms of spontaneous functional reorganisation, compensation, and brain plasticity. As the latter observation already points out, great advances are to be expected from the simultaneous applications of imaging and interference techniques.

Several conceptual and methodological advances are thus presented in this thesis, but what are the implications of such advances? Cognitive neuroscience is by nature at the intersection of many disciplines. While it relies heavily on fundamental sciences like physics, cell biology and neuroscience, it largely leans towards psychology and cognitive sciences, and provides insights and even treatments used in neuropsychology, psychiatry and clinical practice. As science progresses and questions about the relationship between brain and behaviour are being solved, the more intricate questions remain. These questions require increasingly complex designs and analyses, and increasingly elaborate technical advances. As methods become more complex to answer relevant questions about the brain, a scientist has to become more and more of a specialist in using them. The risk carried by this paradox is an arising division between, on the one hand, methods specialists elaborating on more powerful but also more complex methods and analyses, and on the other hand researchers and clinicians which are hesitant to use these methods due to a lack of experience. In this light it is important to strive for a balance between methodological progression and usability, for example by creating user friendly software, providing training, and especially stimulating

cooperation and exchange of information between different disciplines. In the near future, fundamental and patient research will continue to approach the same goal from different directions: to unravel the functional architecture of the healthy brain, and use this knowledge to improve quality of life in millions of patients suffering from disorders of the brain.

Finally, just one view on how the future of cognitive neuroscience might look. Maybe thirty or forty years from today, Joe Average gets up in the morning, and after taking his daily shower, he takes a seat under the households "Brain Balancer" – which might look somewhat like a hairdryer hood found at the average hair salon. He initializes the machine by a simple button press, telling it to start assessing the functional state of his brain. Within a minute or so, it informs him via a screen message about the current state of his brain. His left dorsolateral prefrontal cortex looks a bit overactive today, which just might affect his mood negatively – especially since his genetic background predisposes him towards developing a depressive state of mind. Consequently, the machine offers to settle this imbalance immediately; just press yes to proceed. Of course, Joe wants to start out his day with an evenly balanced brain, why not? Subsequently, the Brain Balancer uses its inbuilt Neuronavigator to automatically position an array of several magnetic coils, which are invisibly integrated into the hood, such that inhibitory magnetic stimulation is delivered exactly over Joe's left dorsolateral prefrontal cortex. After a minute of treatment, Joe feels refreshed, and confident that his brain can deal with anything he will encounter during this average working day. If the day turns out to be extra stressful, tonight he might use the Brain Balancer again to bring his overactive brain to relax more easily, who knows. That is, after his wife Judy has finished her anti-insomnia treatment for the night.

Although this scenario is far from realistic at the moment, and it is certainly questionable if it might ever reach that qualification, several advances in current cognitive neuroscience might point in this direction, resulting in this somewhat stretched extrapolation. For example, the benefits of more portable brain imaging setups such as functional near infrared spectroscopy (fNIRS) are already being explored. Analysis and classification software are steadily becoming more automatised and self-managing. With regard to brain stimulation, TMS is currently already being used as a valuable tool in treating otherwise treatment-resistant depressed patients, by inhibiting hyperactive areas and/or exciting hypoactive dorsolateral prefrontal areas which have been identified as catalysts in depression disorder. This treatment, offered throughout the USA by private Neurostar companies, has been approved by the American Food and Drug Administration (FDA). Moreover, a hand-held TMS device has already been developed for home treatment of migraine symptoms, advocated as a clinically proven, effective

alternative for use of medication, without treatment side-effects. This SpringTMS™ Total Migraine System delivers single TMS pulses according to settings saved on a prescription SIM card, and can be operated by the patients themselves, without the need of any additional assistance, whenever they want to use it. Additionally, there are advances such as the Brainsway Deep TMS system, which enables direct non-invasive stimulation of deep brain structures by employing an array of magnetic coils whose relative positions produce additive and cancelling magnetic fields, or the ANT-Neuro robotised TMS neuronavigation arm, which independently navigates a TMS-coil over a specified brain location, and compensates for (moderate) participant head motion by moving the coil along. Considering that cognitive neuroscience, its methods and its applications are continuously advancing, it is not entirely unthinkable that a futuristic scenario like the one described above might someday become daily reality. Whether we like it or not.

Summary and conclusions

Samenvatting en conclusies

In het werk beschreven in de voorafgaande hoofdstukken werd onderzocht hoe functionele netwerken van hersengebieden aan het licht gebracht, onderzocht en gemanipuleerd kunnen worden, door de toepassing van een combinatie van verschillende onderzoeks- en analysemethoden. Inhoudelijk lag de nadruk in het merendeel van de hoofdstukken daarbij op het achterhalen hoe verschillende aspecten van ruimtelijke cognitie, zoals visuospatiële aandacht, multisensorische ruimtelijke localisatie en het vergelijken van de grootte van mentaal voorgestelde hoeken, gefaciliteerd worden door hersennetwerken die functioneel verbonden zijn met de posterieure pariëtaalcortex. Op methodologisch vlak loopt als een rode draad door dit proefschrift hoe de zich immer ontwikkelende methoden om de activatie van het brein weer te geven en te beïnvloeden gecombineerd kunnen worden, om uiteindelijk te leiden tot een coherente representatie van hoe functionele hersennetwerken de uitvoering van complexe, hoge cognitieve functies mogelijk maken.

In *Hoofdstuk 2* werden voor het eerst de neurodynamische processen verduidelijkt die ten grondslag liggen aan de inhibitie van automatische imitatie. Deze netwerken werden onthuld in gezonde vrijwilligers, niet alleen door het visualiseren van statistische corticale activatiepatronen met behulp van conventionele functionele kernspintomografie (fMRI), maar ook door het gebruik van Granger effectieve-connectiviteitsanalyse (GCM), een methode die aan het licht brengt hoe verschillende hersengebieden binnen een netwerk elkaar causaal beïnvloeden. Hoewel deze resultaten zeer informatief waren met betrekking tot welke gebieden bij de uitvoering van de taak betrokken waren, gaven ze geen inzicht in de manier waarop elk hersengebied precies gerelateerd was aan het kunnen uitvoeren van bepaalde functies, om precies te zijn intentionele imitatie, automatische imitatie en de inhibitie van automatische imitatie. Op basis van informatie afkomstig van zowel fMRI contrasten en effectieve-connectiviteitsanalyses kon het functioneren van het blootgelegde netwerk systematisch gemanipuleerd worden, met gebruikmaking van individueel neuro-genavigeerde transcraniale magnetische stimulatie (TMS). Op deze wijze kon de rol van drie belangrijke hersengebieden in het netwerk specifieker bepaald worden, en vervolgens kon deze informatie worden samengevoegd tot een eerste neurobiologisch model van de inhibitie van automatische imitatie. Vanuit methodologisch perspectief laat dit hoofdstuk zien hoe verschillende methoden en analyses, meer specifiek psychophysica, fMRI, effectieve-connectiviteitsanalyse en verstoring van hersenfuncties door TMS, gecombineerd kunnen worden op een manier dat ze elkaar complementeren, zodat de sterke kanten van elke methode optimaal benut kunnen worden, en de zwakke kanten voor zover mogelijk gecompenseerd.

Het onderzoek beschreven in *Hoofdstuk 3* had tot doel de hemisferische asymmetrie met betrekking tot spatiële aandacht nader te bekijken, en te verifiëren of de rechter pariëtaalcortex inderdaad kwetsbaarder is voor spatiële functieverstoringen, zoals lesiestudies doen vermoeden. Door de intrapariëtale cortex te verstoren met behulp van TMS, werd een virtuele vorm van contralesionale visuele extinctie geïnduceerd in gezonde vrijwilligers. Verrassend genoeg werden de "symptomen" van deze virtuele lesies zowel door TMS over de linker als over de rechter intrapariëtale cortex opgewekt. Vervolgens werd spatiële aandacht gemanipuleerd, en werden de effecten van deze manipulatie op de voorheen geobserveerde extinctie vastgesteld. Afhankelijk van in welk visueel veld de aandachtsmanipulatie gepresenteerd werd – ipsilesionaal of contralesionaal – bleek deze de versturende effecten van TMS te kunnen versterken of, belangrijker nog, verminderen. Bovendien werd er een hemisferische asymmetrie geobserveerd met betrekking tot deze interactie: een ipsilesionaal gepresenteerde aandachtstrekker had een sterker negatief effect op de visuele waarneming wanneer een virtuele lesie was aangebracht in de rechter pariëtaalcortex, dan in de linker. Deze observaties steunen een model dat de lateralisatie vaak geobserveerd met betrekking tot extinctie in verband brengt met een asymmetrie in het vermogen om aandacht los te maken van een afleidende stimulus. In een breder perspectief laten deze resultaten zien dat TMS niet alleen gebruikt kan worden om te evalueren welke functies verstoord worden nadat een bepaald hersengebied verstoord werd, maar dat het wellicht eveneens inzetbaar is als een manier om rehabilitatieve behandelingen in een vroeg stadium van ontwikkeling uit te testen met gebruikmaking van gezonde vrijwilligers. Dit maakt een willekeurige selectie van 'patiënten' mogelijk, en een binnen-proefpersoonvergelijking tussen gedrag met en zonder 'behandeling'. Een dergelijke aanpak vergroot de exploratieve reikwijdte, reduceert de belasting op de kleine populatie beschikbare patiënten met acute lesies en verkleint de invloed van de vele versturende factoren onvermijdelijk geassocieerd met patiëntenonderzoek drastisch.

Hoofdstuk 4 bespreekt de invloed van multisensorische interacties en synesthetische associaties op auditieve ruimtelijke localisatie. Synesthesie is een verschijnsel waarbij het waarnemen van een bepaalde stimulus tevens consistent waarneming van een andere stimulus veroorzaakt. De hypothese wordt gepresenteerd dat wijdverbreide, subtiele vormen van synesthesie zorgen voor verbindingspatronen tussen zintuigen, die de alledaagse multisensorische waarneming ondersteunen en beïnvloeden, in het bijzonder wanneer basale unisensorische stimuluskarakteristieken tegenstrijdige informatie verschaffen. Door psychofysica te combineren met taakgerelateerde hersenpotentialen (ERP) werd aangetoond dat het brein, in weerwil van een ruimtelijke discrepantie tussen de

visuele en auditieve signalen, specifieke combinaties hiervan integreert wanneer deze congruent zijn in het licht van de hypothese van toonhoogte-afmetingssynesthesie. Hierdoor wordt de prestatie op een auditieve ruimtelijke localisatietaak negatief beïnvloed (de ruimtelijke Buiksprekersillusie). Vervolgens werd dit integratieproces - en dus ook de Buiksprekersillusie - verstoord door stimulatie van de rechter intrapariëtale sulcus, een gebied belangrijk voor multisensorische integratie, met als gevolg dat de prestatie op de localisatietaak verbeterde. Door de correlatie vast te stellen tussen individuele prestaties op de taak, variaties in ERP potentialen, en het effect van TMS op beide, werd er nieuw bewijs geleverd voor een relatief recent standpunt dat synesthesie voorstelt als het ene extreme uiteinde van een spectrum van normale, adaptieve perceptuele processen; een proces dat vergezeld gaat van een intensieve wisselwerking tussen de verschillende zintuigen. De resultaten die in dit hoofdstuk gepresenteerd werden ondersteunen deze spectrumtheorie van synesthesie, door te demonstreren dat normale multisensorische processen die plaatsvinden in de rechter posterieure pariëtaalcortex van cruciaal belang zijn voor mild-synesthetische integratie. In een breder perspectief geplaatst laten deze resultaten zien hoe het ongehinderd functioneren van een bepaald hersengebied kan leiden tot slechter presteren op een bepaalde taak, en derhalve hoe het verstoren van de functie van dit hersengebied de prestatie kan verbeteren. Deze waarneming is met name interessant in het licht van bepaalde aandoeningen waarin hyperactiviteit van bepaalde hersengebieden een hoofdrol speelt, in geval waarvan magnetische verstoring van de hersenfunctie van nut zou kunnen zijn om de balans en het gedrag te herstellen. Inderdaad wordt TMS sinds kort op een dergelijke manier toegepast bij het onderzoeken en zelfs behandelen van bepaalde klinische aandoeningen.

Hoofdstuk 5 zoomt in op weer een iets ander aspect van ruimtelijke cognitie, namelijk het ruimtelijke mentale voorstellingsvermogen, met de expliciete doelstelling om compensatoire processen te visualiseren die in de hersenen zouden plaatsvinden nadat een virtuele lesie wordt toegebracht aan de posterieure pariëtaalcortex. Hoewel reorganisatie van hersenfuncties na het optreden van een lesie van groot belang is voor de rehabilitatie van de patiënt, is er nog zeer weinig bekend over de mechanismen die ten grondslag liggen aan zulk spontaan herstel. Langwerkende TMS werd toegediend aan de linker of rechter posterieure pariëtaalcortex, waarna het effect van deze verstoring op het ruimtelijke voorstellingsvermogen werd vastgelegd met behulp van fMRI. Een rechterhemisferische lateraliserende effect werd onthuld, met name in relatie tot het ruimtelijke aspect van het mentale voorstellingsvermogen. Bovendien werd voor het eerst aangetoond dat specifiek na linkspariëtale verstoring compensatoire

processen in werking treden, die hiervoor verrassend genoeg met name de linker frontaalcortex recruteren. De resultaten beschreven in dit hoofdstuk maken voor het eerst aanschouwelijk hoe het brein na een verstoring onmiddellijk functionele activaties kan omleiden om zo de uitvoering van functies zoveel mogelijk te handhaven. Toekomstige studies zouden deze processen verder moeten onderzoeken, en moeten toewerken naar een optimalisatie van deze spontane herstelprocessen.

Het werk beschreven in dit proefschrift leidt tot verschillende conclusies. Conceptueel gezien onderbouwt de observatie dat verschillende aspecten van ruimtelijke cognitie steunen op een intact functionerende posterieure pariëtaalcortex de assumptie dat dit hersengeedeelte cruciaal is voor een scala aan complexe cognitieve processen. Daarbij lijkt de pariëtaalcortex niet zozeer een opzichzelfstaande module te zijn, verantwoordelijk voor een specifieke functie, maar eerder een mediator en regulator van complexe cognitieve processen die gefaciliteerd worden door netwerken van samenwerkende hersengebieden. Daarnaast staat de geobserveerde hemisferische asymmetrie met betrekking tot de functies uitgevoerd door de pariëtaalcortex bestaande theoriën met betrekking tot hemisferische specialisatie, om precies te zijn rechterhemisferische dominantie in de uitvoering van ruimtelijke processen, een feit dat de alledaagse realiteit van vele patiënten bepaalt. De eerste visualisatie van directe functionele reorganisatie binnen een corticaal netwerk nadat pariëtale functies verstoord werden rechtvaardigt verdere studies naar wanneer en hoe het brein in staat is functionele verstoringen te compenseren en hoe deze processen gestimuleerd kunnen worden om zo de rehabilitatie van patiënten te kunnen bevorderen.

Vanuit een methodologisch oogpunt wordt het steeds duidelijker dat om hogere cognitieve functies effectief in kaart te kunnen brengen, het combineren van de verschillende beschikbare methoden van de cognitieve neurowetenschappen vaak aangewezen, en in vele gevallen zelfs nodig is. Hoewel tot dusver ondergerepresenteerd in vergelijking met veelgebruikte beeldvormingstechnieken zoals fMRI en EEG, lijkt hersenstimulatie de spil te zijn in dit proces, met zijn vermogen om onder andere de connectiviteit binnen functionele netwerken bloot te leggen. Het werk beschreven in dit proefschrift laat zien hoe TMS de dynamische processen binnen een neurale netwerk kan onthullen door zowel lokaal als elders in het netwerk de activiteit te veranderen, en hoe de verstoring van hersengebieden geïdentificeerd met connectiviteitsanalyses gedrag en prestatie kan beïnvloeden. Het laat ook zien hoe TMS niet alleen gebruikt kan worden om neuropsychologische defecten te imiteren, maar bovendien om behandelingen daarvan te evalueren. Daarnaast laat het zien hoe directe

Samenvatting en conclusies

compensatoire processen met TMS-geïnduceerde verstoringen kunnen interageren, waardoor het gedrag ongewijzigd blijft, en de schijn gewekt wordt dat TMS geen verstoring effect had. Dit brengt de noodzaak aan het licht om de effecten van TMS op hersenactivatie te kunnen visualiseren, een proces waar in dit proefschrift een begin mee is gemaakt. In lijn met deze laatste observatie is er grote vooruitgang te verwachten van de simultane toepassing van beeldvormings- en verstoringstechnieken.

In dit proefschrift worden dus verschillende conceptuele, alsook methodologische ontwikkelingen beschreven, maar wat zijn nu de implicaties van zulke ontwikkelingen? De cognitieve neurowetenschappen bewegen zich bij uitstek in het snijvlak van vele disciplines. Hoewel het zwaar steunt op fundamentele wetenschapsgebieden zoals fysica, celbiologie en neurowetenschappen, leunt het tevens richting de psychologie en de cognitieve wetenschappen, en worden er inzichten en standpunten aan ontleend die van belang zijn voor neuropsychologie, psychiatrie en de klinische behandelpraktijk. Terwijl de wetenschap voortschrijdt en meer en meer vragen over de samenhang tussen brein en gedrag beantwoord worden, blijven de meer complexe en intrigerende vraagstukken onbeantwoord. Om deze vraagstukken aan de orde te stellen zijn steeds complexere onderzoekopzetten en analyses nodig, en steeds verder ontwikkelde technische vaardigheden. Naarmate de methoden nodig om relevante vragen met betrekking tot het brein te beantwoorden complexer worden, moet de wetenschapper meer en meer gespecialiseerd worden in het gebruik ervan. Het risico dat deze paradox met zich meebrengt is dat aan de ene kant methodologisch ontwikkelaars steeds krachtigere, maar ook steeds complexere technieken voortbrengen, maar dat aan de andere kant onderzoekers en behandelaars terughoudend zijn deze methoden toe te passen vanwege een gebrek aan ervaring. In het licht hiervan wordt des te meer duidelijk dat er gestreefd moet worden naar een balans tussen methodologische vooruitgang en bruikbaarheid, bijvoorbeeld door gebruiksvriendelijke software, het aanbieden van training, en in het bijzonder door interdisciplinaire samenwerking en de uitwisseling van informatie te bevorderen. In de nabije toekomst zullen fundamenteel onderzoek en patiëntenstudies hetzelfde doel trachten te naderen vanuit verschillende richtingen: het ontrafelen van de functionele architectuur van het gezonde brein, en het toepassen van deze kennis om de kwaliteit van leven te verbeteren van miljoenen patiënten die leiden aan hersenaandoeningen.

Tot slot, zomaar een mogelijk toekomstscenario van de cognitieve neurowetenschappen. Over een jaar of dertig, veertig staat Jan Jansen 's morgens op, en nadat hij zijn dagelijkse douche heeft genomen neemt hij plaats onder de

“Brain Balancer” van het gezin – een apparaat dat wel wat lijkt op een grote haardroger zoals die aangetroffen kan worden bij de kapsalon. Hij start het apparaat op met een simpele druk op de knop, en vraagt het de functionele toestand van zijn hersenen te vast te stellen. Na ongeveer een minuut is het proces voltooid, en op het display verschijnt een bericht dat hem informeert over de huidige toestand van zijn brein. Zijn linker dorsolaterale prefrontale cortex lijkt een beetje overactief vandaag, wat zijn humeur wellicht negatief zou kunnen beïnvloeden – vooral gezien zijn genetische achtergrond, die hem toch al kwetsbaarder maakt voor het ontwikkelen van een depressieve toestand. Gelukkig biedt het apparaat de mogelijkheid om deze toestand van onbalans direct op te lossen; gewoon op ja drukken om door te gaan. Natuurlijk wil Jan de dag graag beginnen met een uitgebalanceerd brein, waarom niet? Vervolgens gebruikt de Brain Balancer zijn ingebouwde Neuronavigator om een reeks van magnetische spoelen, die onzichtbaar geïntegreerd zijn in de kap, zodanig te positioneren dat inhiberende magnetische stimulatie precies toegediend wordt aan Jan’s linker dorsolaterale prefrontale cortex. Na een minuutje van behandeling voelt Jan zich helemaal opgefrist, en hij is er zeker van dat zijn brein alles aankan waar het mee te maken krijgt op een gemiddelde werkdag. Wanneer zijn werkdag extra stressvol blijkt te worden, zal hij vanavond wellicht de Brain Balancer gebruiken om zijn overactieve brein tot rust te brengen. Tenminste, nadat zijn vrouw Julie haar slapeloosheidsbehandeling voor de nacht heeft afgerond.

Hoewel dit scenario op dit moment nog verre van realiteit is, en het zeker de vraag is of het dat ooit zal worden, zijn er verschillende ontwikkelingen gaande in de cognitieve neurowetenschappen die de deur openen naar dergelijke scenario’s, waardoor dit ietwat vergezochte toekomstbeeld niet helemaal onvoorstelbaar is. Zo wordt er actief gezocht naar meer mobiele beeldvormingstechnieken, waarbij functionele bijna-infrarood spectroscopie (fNIRS) veelbelovend lijkt. Software voor analyse en classificatie van gegevens wordt steeds meer automatisch en zelfsturend. Met betrekking tot hersenstimulatie is er ook continu vooruitgang te bespeuren. Momenteel wordt TMS reeds toegepast als waardevolle behandelingsmethode van depressieve patiënten die niet of nauwelijks meer reageren op conventionele behandeling, waarbij overactieve hersengebieden die reeds geïdentificeerd zijn als stoorzenders in depressieve aandoeningen onderdrukt worden, of juist onderactieve gebieden geactiveerd. Deze behandeling, die in de Verenigde Staten aangeboden wordt door private Neurostar ondernemingen, is reeds erkend door de Amerikaanse nationale Voedsel- en Medicijnenautoriteit (FDA). Daarnaast is er voor zelfstandige thuisbehandeling van migrainesymptomen recentelijk een handheld TMS-apparaat ontwikkeld, dat aangeprezen wordt als een klinisch bewezen en effectief alternatief

Samenvatting en conclusies

voor medicinale behandeling, zonder de gevreesde bijwerkingen daarvan. Dit SpringTMS™ Total Migraine System dient een enkele TMS puls toe aan de hand van specificaties opgeslagen in een SIM-kaart, die enkel op recept verkrijgbaar is, en het kan gebruikt worden door de patiënt zelf, zonder verdere assistentie, wanneer de patiënt dit nodig acht. Daarnaast zijn er ontwikkelingen zoals het Brainsway Deep TMS System, dat naast de cortex ook dieper gelegen subcorticale hersenstructuren weet te stimuleren door het combineren van de magnetische velden van een reeks van magnetische spoelen. Of de ANT Neuro robotarm, die zelfstandig een TMS spoel precies boven een gespecificeerde locatie in de hersenen navigeert, en die meebeweegt met een licht bewegende proefpersoon. De snelheid waarmee de cognitieve neurowetenschappen, en haar methoden en toepassingen zich ontwikkelen in aanmerking genomen, is het niet geheel ondenkbaar dat een futuristisch scenario zoals dat hiervoor geschetst op een dag werkelijkheid kan worden. Of we dat willen of niet.