

# Simultane registratie van EEG en fMRI: een nieuw perspectief voor 'brain imaging'

## T R E F W O O R D E N

EEG, fMRI, CO-REGISTRATIE, EPILEPSIE, INTERICTALE EPILEPTIFORME ACTIVITEIT, 'BRAIN IMAGING'.

J.C. de Munck, S.I. Gonçalves, P.J.W. Pouwels, P. Ossenblok, J.P.A. Kuijer, A. de Jongh en C.J. Stam

### Samenvatting

Door recente ontwikkelingen op het gebied van EEG-instrumentatie en -software kunnen betrouwbare EEG-signalen geregistreerd worden met een MR-scanner. Hierdoor is het mogelijk de superieure temporele resolutie van EEG en de hoge spatiële resolutie van functionele MRI te combineren.

Deze nieuwe techniek, aangeduid met EEG/fMRI, wordt al gebruikt om de bronnen van epileptische activiteit in de hersenen te lokaliseren. Bovendien komt met deze methode de lokalisatie van andere EEG-fenomenen in zicht.

Dit artikel geeft een overzicht van de belangrijkste principes en toepassingen van deze nieuwe techniek.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2005;106(2):48-53)

### Inleiding

De oudste techniek om op een niet-invasieve wijze de werkende menselijke hersenen in vivo te bestuderen is het EEG. Hierbij worden elektrodes op de hoofdhuid geplakt die de potentiaalverschillen meten ten gevolge van elektrische ionenstromen in postsynaptische celmembranen. Het fysische opwekkingsmechanisme van het EEG is schematisch weergegeven in *Figuur 1*, op pagina 49.

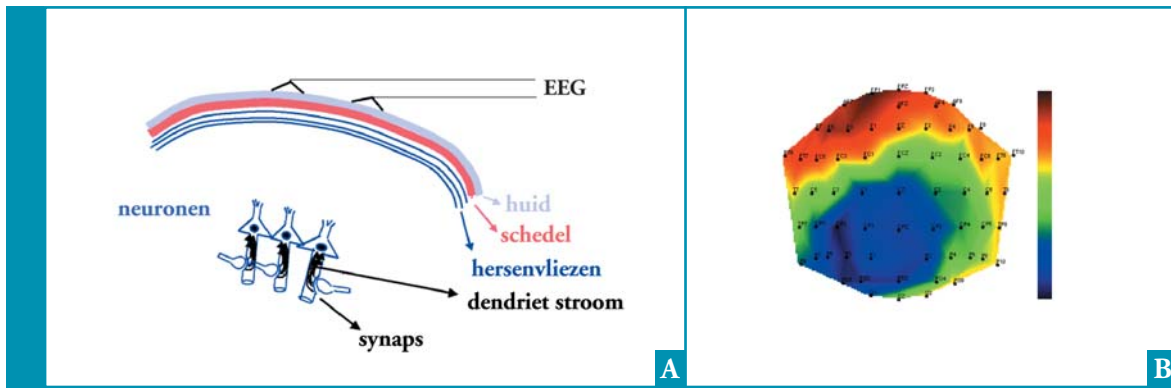
Wanneer een voldoende aantal naburige synapsen synchroon actief is, ontstaat een dipolair potentiaalpatroon op de meetelektroden. Hierbij speelt een rol dat de dendrieten parallel gericht zijn, loodrecht op het cortexoppervlak, zodat de effecten van naburige neuronen elkaar versterken. Zelfs als de actieve synapsen beperkt zijn tot een heel klein gebied is hun effect merkbaar op het EEG bij een groot aantal elektroden. Een gevolg hiervan is dat

alleen onder tamelijk strikte aannames de positie van het geactiveerde gebied vanuit EEG-metingen geschat kan worden.<sup>1</sup> Ook is het hierdoor nauwelijks mogelijk te bepalen hoe groot het gebied van de hersenen is dat bijdraagt aan het gemeten signaal.<sup>2</sup> De EEG-tijdsresolutie is daarentegen onbeperkt in die zin dat de kleinste tijdschalen waarop de elektrische hersenactiviteit zich afspeelt (1 msec.) zonder problemen gemeten kunnen worden.

Een moderne techniek ter bestudering van hersenactiviteit is functionele MRI (fMRI). Hierbij wordt iedere 2 à 3 sec. een opname (scan) van het gehele brein gemaakt. Tijdens het scannen wordt de proefpersoon afwisselend geactiveerd (bijvoorbeeld door een externe stimulus) en in rust gebracht. Hersengebieden die geactiveerd worden, worden voorzien van meer zuurstof dan gebieden die in rust blijven en geven daardoor een toename van het fMRI-sigitaal (typisch 1 tot 5 %).

Het scanprotocol wordt zo gekozen dat er een zo groot mogelijk contrast ('blood oxygenation level-dependent': BOLD-contrast) ontstaat tussen geactiveerde en niet-geactiveerde hersengebieden. Door 'rust' scans af te trekken van 'geactiveerde' scans wordt zichtbaar welke hersengebieden betrokken zijn bij het verwerken van de aangeboden stimulus. De spatiële resolutie van een fMRI en dus van een activatiemap is in de orde van 3 mm. De temporele resolutie is echter beperkt. Dit komt enerzijds door de benodigde tijdsduur voor het maken van een scan van het hele brein (circa 3 s). Anderzijds wordt dit veroorzaakt doordat het fMRI-sigitaal bepaald wordt door de hemodynamische repons van het vaatbed op de benodigde zuurstof. In *Figuur 2*, op pagina 50 wordt het mechanisme van fMRI in meer detail uitgelegd. Voor meer informatie zie *referentie 3*.

EEG en fMRI zijn complementair wat betreft hun spatiële en temporele resolutie maar ook wat betreft de gebruikte paradigma's. fMRI wordt doorgaans gebruikt in studies waarbij een geactiveerde toestand wordt vergeleken met rust of met een andere geactiveerde toestand. Voor het toepassen van fMRI is dus altijd een referentiesigitaal nodig. Met EEG daarentegen kan ook spontane hersenactiviteit gemeten worden: interictale pieken, delta, theta, alfa, beta en gamma ritmes, slaap 'spindles', et cetera.<sup>4</sup> Dit zijn ver-



**Figuur 1.** A. Schematische weergave van de samenhang tussen potentiaalverschillen op de hoofdhuid en elektrische stromen bij geactiveerde synapsen. Wanneer een voldoende groot aantal naburige synapsen simultaan actief is, ontstaan op de hoofdhuid potentiaalverschillen die met EEG-apparatuur gemeten kunnen worden. B. Een voorbeeld van een potentiaalverdeling. Om vanuit een meting de positie van de actieve synapsen te schatten (het dipool-fitten), moet worden aangenomen dat de synapsstromen in één punt geconcentreerd zijn

schijnselen die met fMRI niet direct meetbaar zijn. Sinds enige tijd heerst er grote opwinding in de 'brain-imaging' gemeenschap die veroorzaakt wordt door de mogelijkheid om EEG- en fMRI-signalen simultaan te meten. Hierbij wordt het EEG-signaal als referentiesignaal gebruikt. Om bij een epilepsiepatiënt het irritatieve gebied te bepalen, kan het fMRI-contrast bepaald worden.<sup>5</sup> Dit gebeurt door een vergelijking te maken tussen scans die direct volgen op een interictale piek in het EEG en scans die niet gerelateerd zijn aan interictale pieken. Wanneer aangenomen wordt dat het genereren van een interictale piek een proces is dat lokaal extra energie vergt dan geeft de verschillscan het irritatieve gebied weer. Dit is in simpele bewoordingen één van de nieuwe mogelijkheden die de simultane registratie van EEG/fMRI biedt. De mogelijkheden zijn echter veel groter doordat ook vele andere klassieke EEG-verschijnselen als contrast gebruikt kunnen worden zoals bijvoorbeeld het spontane alfaritme dat autonoom in sterkte toe- en afneemt.

Het simultaan meten van EEG- en fMRI-signalen is technisch gezien niet zonder problemen. Enerzijds kan de EEG-apparatuur, bijvoorbeeld wanneer deze niet goed is afgeschermd, sterke artefacten op de fMRI-scans veroorzaken. Anderzijds veroorzaakt de MR-scanner artefacten op de gemeten EEG-signalen die tijdens het scannen vele malen groter zijn dan het EEG-signaal waarin men geïnteresseerd is. Verder zijn er veiligheidsaspecten aan de orde. In dit artikel wordt toegelicht hoe deze problemen opgelost kunnen worden. Vervolgens wordt besproken welke toepassingen er tot nu toe gerealiseerd zijn en waar de mogelijkheden voor de toekomst liggen. Een overzichtsartikel over met name de kli-

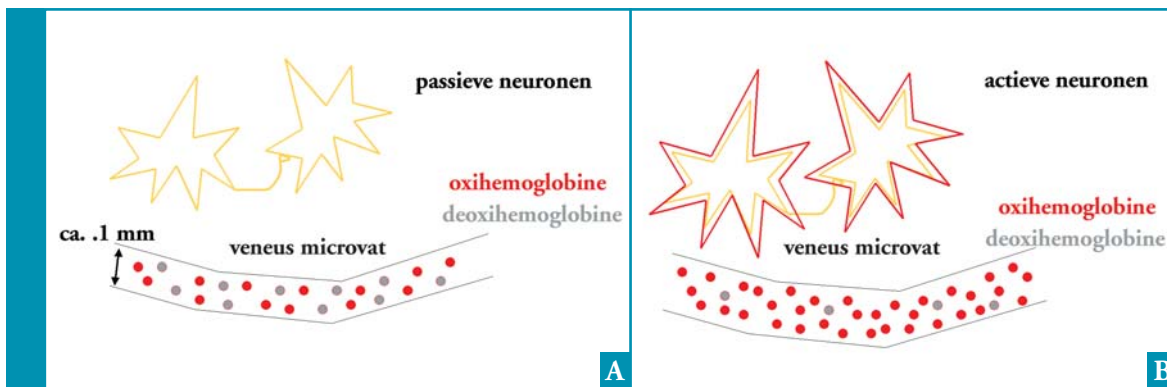
nische toepassingen van EEG/fMRI is recentelijk gepubliceerd door Salek-Haddadi et al.<sup>6</sup>

### Methoden

In 1993 waren Ives et al. de eersten die er in slaagden simultaan EEG- en fMRI-signalen te meten.<sup>7</sup> De aanleiding om deze techniek verder te ontwikkelen waren echter casestudy's van Jackson et al. en Detre et al.<sup>8,9</sup> In de studie van Detre et al. werd fMRI toegepast bij een patiënt met subklinische motorische aanvallen en het contrast werd hier bepaald door alleen naar de fMRI-scans te kijken. Omdat de activiteit die gevonden werd in de verschillscan overeenkwam met de ictale SPECT en het intracranieële EEG is hiermee aangetoond dat fMRI in principe gevoelig was voor activiteit van de epileptogene zone. Om de toepasbaarheid van fMRI voor epilepsieonderzoek te vergroten, was het noodzakelijk om ook de gevoeligheid voor activiteit vanuit de irritatieve zone aan te tonen via simultaan gemeten interictale EEG-pieken. Warach et al. slaagden hier het eerst in en werden later gevolgd door anderen.<sup>10-14</sup> De eerste studies waren gebaseerd op de zogenaamde 'spike-triggered' EEG/fMRI-methode.

#### 'Spike-triggered' EEG/fMRI-methode

De eenvoudigste methode om interictale pieken te correleren met simultaan gemeten fMRI-scans is om het EEG on line te bekijken en zodra er een piek op het beeldscherm verschijnt een scan te maken. Gezien het tijdsverschil tussen elektrische activiteit en de maximale hemodynamische respons, dient er tussen de piek en de scan een wachttijd van 5 sec. te worden genomen. Rustscans worden gemaakt in perioden waar geen piek optreedt. Het principe



**Figuur 2.** Het BOLD-principe. A. De niet-geactiveerde toestand van de veneuze kant van het vaatbed is gevuld met een mengsel van oxihemoglobine en deoxihemoglobine. B. Indien neuronen geactiveerd worden, gebruiken ze extra zuurstof. De arteriële toevoer van zuurstofrijk bloed wordt verhoogd en per saldo wordt meer zuurstof toegevoerd dan wordt verbruikt door de neuronen. De hoeveelheid oxihemoglobine is het grootst circa 5 sec. na het begin van de stimulus. Magnetisch gezien wordt het weefsel daardoor meer homogeen zodat het fMRI-sigitaal daar toeneemt (tot circa 5%). Bij een 3 T-scanner is de signaaltoename groter dan bij een 1,5 T-scanner waardoor geactiveerde gebieden duidelijker zichtbaar worden. BOLD= 'blood oxygenation level-dependent'

van de 'spike-triggered' EEG/fMRI-methode wordt schematisch weergegeven in *Figuur 3*, op pagina 51. Nadelen van 'spike-triggered' EEG/fMRI zijn dat achteraf niet meer voor vals negatieve pieken gecorrigeerd kan worden en dat tussen twee scans minstens een periode van 15 sec. moet zitten. Dit laatste om de ongewenste gevoeligheid voor saturatie-effecten te voorkomen. Dit heeft te maken met het feit dat de eerste scan van een serie fMR-scans een andere grijswaarde heeft dan de daarop volgende fMR-scans. Ten slotte is gedurende het scannen geen EEG-sigitaal zichtbaar zodat men op die momenten dan ook geen informatie heeft over wat er met het EEG gebeurt.

#### *'Interleaved' EEG/fMRI-methode*

Bij de 'interleaved' EEG/fMRI-methode wordt een beperkt aantal coupes van de hersenen gescand en is er een constante wachttijd tussen de opeenvolgende scans. Tijdens deze wachttijd kan het EEG-sigitaal betrouwbaar gemeten worden omdat het dan niet verstoord wordt door de MR-scanner.<sup>15</sup>

Het voordeel van de 'interleaved' ten opzichte van de 'spike-triggered' EEG/fMRI-methode is dat saturatie-effecten vermeden worden en dat de gehele analyse achteraf kan plaatsvinden. Het nadeel is echter nog steeds dat het EEG niet beschikbaar is tijdens de fMR-scan. Hierdoor kunnen pieken gemist worden.

#### *'Continuous' EEG/fMRI-methode*

Bij de 'continuous' EEG/fMRI-methode worden continu fMR-scans van het brein gemaakt terwijl het EEG simultaan wordt gemeten. De artefacten

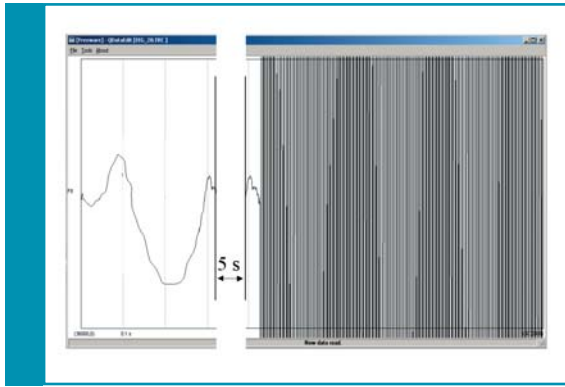
in het EEG die door de gradiëntschakelingen en radiofrequentie (RF)-pulsen van de MR-scanner veroorzaakt worden, worden achteraf met software-algoritmes verwijderd.<sup>16,17</sup>

Deze meetmethode heeft de grootste voordelen maar stelt ook de hoogste eisen aan de gebruikte EEG-hardware. De artefacten zijn veel groter in amplitude (2 mV) dan de fysiologische EEG-signalen (50 µV). De EEG-versterker moet daarom zowel een groot dynamisch bereik hebben (minstens 4 mV) als een grote amplituderesolutie (minstens 16 bits) en tevens een voldoende hoge samplefrequentie (1.000 Hz of meer). *Figuur 4*, op pagina 51 laat een voorbeeld zien van de resultaten die met onze software bereikt zijn.

#### *EEG-hardware*

Het simultaan meten van EEG en fMRI stelt bijzondere eisen aan de gebruikte EEG-hardware. EEG-draden werken als een antenne die RF-signalen oppakken. Dit heeft als gevolg dat tussen deze draden en de elektroden weerstanden geplaatst moeten worden om de maximale stroom te beperken omwille van de patiëntveiligheid.<sup>18</sup> Zelfs als er koolstofdraden gebruikt worden, zijn deze weerstanden noodzakelijk. Het is van belang het juiste materiaal voor deze weerstanden te kiezen omdat anders de fMR-beelden verstoord kunnen worden.

De meeste systemen werken met een voorversterker op batterijen en een optische koppeling naar de meetcomputer die buiten de scannerruimte staat. De voorversterker moet voldoende afgeschermd zijn om artefacten op de fMR-scans te voorkomen (zie *Figuur 5*, op pagina 52).

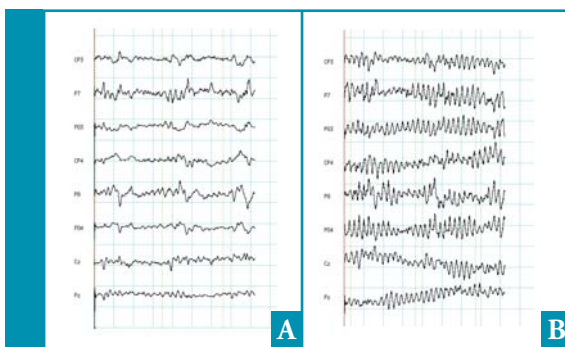


**Figuur 3.** De 'spike-triggered' EEG/fMRI-methode. Wanneer op het EEG een interictale piek zichtbaar is, drukt de onderzoeker op een knopje waarna er met circa 5 sec. vertraging een fMR-scan gemaakt wordt. Ter vergelijking worden als baseline ook scans gemaakt die niet gepaard gaan met een interictale piek. Het EEG gaat tijdens het scannen verloren.

Wanneer het EEG in de fMR-scanner gemeten wordt, kan er in het EEG een artefact optreden dat gekoppeld is aan de hartslag. Dit artefact, puls artefact of cardioballistisch artefact, wordt grotendeels veroorzaakt doordat EEG-draden met de hartslag een kleine beweging uitvoeren in een heel sterk magnetisch veld. Deze artefacten kunnen beperkt worden door de EEG-draden zoveel mogelijk stil te leggen en/of door simultaan het ECG te meten en achteraf het artefact softwarematig te verwijderen (zie *Figuur 6*).<sup>19,20</sup>

### Toepassingen

De eerste toepassingen van simultane EEG/fMRI-metingen waren gericht op het lokaliseren van de bronnen van interictale epileptiforme activiteit, het



**Figuur 4.** Voorbeeld van een artefactverwijdering. Het oorspronkelijke EEG zag er net zo uit als de rechterhelft van *Figuur 3* met gradiëntartefacten die 50 keer zo groot zijn als het EEG. Na artefactverwijdering is goed het verschil te zien tussen de condities A. open en B. ogen dicht.

irritatieve gebied. De meeste studies die tot nu toe in de literatuur beschreven zijn, zijn gebaseerd op de 'spike-triggered' EEG/fMRI-methode. Om de kwaliteit van de gevonden geactiveerde gebieden vast te stellen, worden deze vergeleken met de positie van de EEG-elektrode waarop de piek maximaal zichtbaar was<sup>12,13</sup>, met electrocorticografie<sup>11</sup> of met dipoolanalyse op een van te voren gemeten meerkanaals EEG.<sup>11,14</sup> In een studie van Krakow et al. bleek dat circa 60% van de EEG/fMRI-opnamen succesvol was in het lokaliseren van een focaal geactiveerd gebied dat correspondeerde met interictale pieken.<sup>12</sup> In de metingen die niet succesvol waren, hadden de interictale pieken een systematisch lagere amplitude. In een studie van Al-Asmi et al. werd zowel de 'spike-triggered' als de 'continuous' EEG/fMRI-methode gebruikt bij een groep van in totaal 38 patiënten.<sup>21</sup> Voor de 'spike-triggered' methode was het succespercentage 22% en voor de 'continuous' methode 45,5%. Hierbij moet opgemerkt worden dat de auteurs uitgingen van ruime inclusiecriteria. Bovendien was een deel van de meetgegevens onbruikbaar omdat een aantal patiënten teveel bewoog tijdens het scannen. Dit probleem werd gedurende de studie opgelost door het patiëntcomfort te verbeteren. Een belangrijke vondst van deze studie is dat eenvoudige pieken een veel grotere kans (76%) op fMRI-activering geven dan enkelvoudige pieken. Het klinische belang van simultane EEG/fMRI-meting is niet alleen gelegen in het lokaliseren van (interictale) epileptische activiteit. De hemodynamische responsfunctie zelf, kan bovendien ook in potentie diagnostische waarde bevatten. Deze functie beschrijft het verband tussen de elektrische activiteit die gepaard gaat met de interictale ontladingen en de daarop volgende reactie van het vaatbed. In een aantal recente studies is gevonden dat de hemodynamische respons van piek tot piek en van patiënt tot patiënt verschillend kan zijn.<sup>22-24</sup> Het simultaan meten van EEG/fMRI is ontwikkeld vanuit de toepassing om interictale pieken te lokaliseren. De continue registratiemethode geeft echter geheel nieuwe toepassingsmogelijkheden. Door het, voor artefacten gecorrigeerde, EEG-sigitaal te verdelen in tijdsvensters waarin een bepaald EEG-verschijnsel zich veel of juist weinig voordoet, verkrijgt men een referentie die met de fMRI gecorreleerd kan worden. Punten van de fMR-scan die sterk met de referentie correleren, zijn vermoedelijk betrokken bij het EEG-verschijnsel dat als referentie gebruikt wordt. Op deze manier biedt EEG/fMRI een geheel nieuwe kijk op de bronnen van reeds lang bekende EEG-fenomenen.

Op dit moment zijn twee studies gepubliceerd waarin op deze wijze met behulp van EEG/fMRI naar de bronnen van het alfaritme is gekeken.<sup>25,26</sup> In beide gevallen werd een negatieve correlatie gevonden tussen het BOLD-sigitaal en de amplitude van het alfaritme, afgeleid van occipitale elektroden. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met het algemeen aanvaarde idee dat het alfaritme verschijnt wanneer het visuele deel van de cortex geen input krijgt, 'ontspant' en daardoor minder zuurstof gebruikt. Goldman et al. vonden met een 3 T-scanner bovendien een positieve correlatie tussen alfa amplitude en gebieden nabij de thalamus.<sup>25</sup> Laufs et al. die een 1,5 T-scanner gebruikten, vonden dat niet.<sup>26,27</sup>

### Toekomstperspectieven

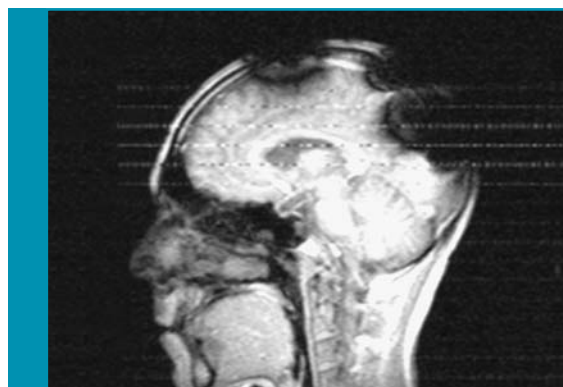
De toekomst voor EEG/fMRI lijkt veelbelovend en op veel plaatsen in de wereld wordt hard aan de ontwikkeling van deze techniek gewerkt. Toepassingen liggen in spontane hersenactiviteit zoals slaap, spontane ritmes en pieken maar zijn daartoe niet beperkt. Wanneer EEG en fMRI gebruikt worden voor onderzoek naar cognitieve processen dan kunnen, afhankelijk van de taak, leereffecten optreden. In dit soort gevallen is het niet wenselijk om EEG en fMRI na elkaar te meten omdat de taak dan niet meer vergelijkbaar is. Een andere reden om EEG en fMRI simultaan te meten, kan gelegen zijn in de wens om de conditie (mate van alertheid) van de proefpersoon continu te monitoren. Eventueel kan de gemeten conditie gecorreleerd worden aan de fMRI-repons en de kwaliteit waarmee de taak uitgevoerd is.

Technisch gezien zijn er veel verbeteringen te verwachten. Gebrek aan gebruikersgemak en het experimentele karakter staan routinematig gebruik voorsnog in de weg. Voor sommige toepassingen is het ook wenselijk om met veel meer dan de huidige 5-10 elektroden het EEG te meten. Wanneer 64-128 elektroden gebruikt worden, kunnen veel meer verschijnselen in de tijd gevolgd worden (bijvoorbeeld allerlei maten voor koppeling van activiteit tussen verschillende hersengebieden). Deze verschijnselen kunnen vervolgens weer met het BOLD-sigitaal gecorreleerd worden.

Voor de toepassing van EEG/fMRI voor epilepsie is meerkanaals EEG van belang omdat dan de dipoolfitmethode direct vergeleken kan worden met de activering van fMRI zonder dat men hoeft aan te nemen dat een eerder opgenomen EEG buiten de scanner door dezelfde bronnen wordt gegenereerd.

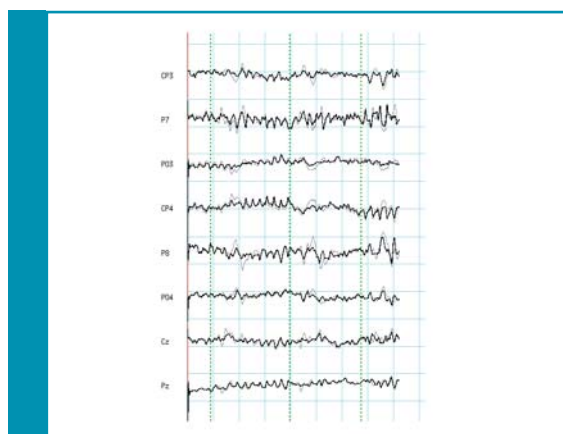
### Referenties

1. Baillet S, Mosher JC, Leahy LM. *Electromagnetic brain*



**Figuur 5.** Voorbeelden van artefacten op de fMR-scans als gevolg van verkeerd materiaal. De grote artefacten bij de hersenen worden veroorzaakt door het gebruik van stroombegegrenzende weerstanden die magnetiseerbaar zijn. De horizontale strepen door het fMR-beeld worden veroorzaakt door de onvoldoende afscherming van de analoog/digitaal converter van het EEG-systeem.

- mapping. *IEEE Signal processing magazine* 2001;18:14-30.
- De Munck JC, Van Dijk BW, Spekreijse H. *Mathematical dipoles are adequate to describe realistic generators of human brain activity.* *IEEE Trans Biomed Eng* 1988;35:960-6.
- Jezzard P, Matthews PM, Smith SM, editors. *Functional MRI, an introduction to methods.* Oxford: Oxford University Press; 2001.
- Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, editors. *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields.* Baltimore: Urban and Schwarzenberg; 1999.
- Rosenow F, Luders H. *Presurgical evaluation of epilepsy.* *Brain* 2001;124:1683-1700.
- Salek-Haddadi A, Friston KJ, Lemieux L, Fish DR. *Studying spontaneous EEG activity with fMRI.* *Brain Research Reviews* 2003;43:110-33.



**Figuur 6.** Het verwijderen van hartslagartefacten. De grijze lijn laat een stuk EEG zien van circa 3 sec. dat in de fMR-scanner is opgenomen. De verticale groene lijnen zijn markeringen die synchroon lopen met het ECG. De zwarte lijn geeft het gecorrigeerde EEG weer.

- 1 Het simultaan meten van EEG en fMRI is een nieuwe experimentele techniek om spontane hersenactiviteit te registreren. De belangrijkste klinische toepassing is het lokaliseren van een epileptische focus.
- 2 Het gecombineerd meten van EEG en fMRI is een techniek die nog volop in ontwikkeling is. In de toekomst kan EEG/fMRI mogelijk een klinische rol spelen bij slaaponderzoek en bij de diagnostiek van bijvoorbeeld ziekte van Alzheimer en multiple sclerose.

7. Ives JR, Warach S, Schmitt F, Edelman RR, Schomer DL. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroenc Clin Neurophysiol* 1993;87:417-20.

8. Jackson GD, Connely A, Cross JH, Gordon I, Gadian DG. Functional magnetic resonance imaging of focal seizures. *Neurology* 1994;44:850-6.

9. Detre JA, Alsop DC, Aguirre GK, Sperling MR. Coupling of cortical and thalamic ictal activity in human partial epilepsy: demonstration by functional magnetic resonance imaging. *Epilepsia* 1996;37:657-61.

10. Warach S, Ives JR, Schlaug G, Patel MR, Darby DG, Thanggaraj V, et al. EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* 1996;47:89-93.

11. Seeck M, Lazeyras F, Michel CM, Blanke O, Gericke CA, Ives J, et al. Non-invasive epileptic focus localisation using EEG-triggered functional MRI and electromagnetics tomography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;106:508-12.

12. Krakow K, Woermann FG, Symms MR, Allen PJ, Lemieux L, Barker GJ, et al. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* 1999;122:1679-88.

13. Jäger L, Werhahn KJ, Hoffmann A, Berthold S, Scholz V, Weber J, et al. Focal epileptiform activity in the brain: Detection with spike-related functional MR Imaging-Preliminary results. *Radiology* 2002;223:860-9.

14. Lemieux L, Krakow K, Fish DR. Comparison of spike-triggered functional MRI BOLD activation and EEG dipole model localization. *NeuroImage* 2001;14:1097-1104.

15. Baudewig J, Bittermann HJ, Paulus W, Frahm J. Simultaneous EEG and functional MRI of epileptic activity: a case report. *Clin Neurophysiol* 2002;112:1196-1200.

16. Hoffman A, Jäger L, Werhahn KJ, Jaschke M, Noachtar S, Reiser M. Electroencephalography during functional echo-planar imaging: detection of epileptic spikes using post-processing methods. *Magn Reson Med* 2000;44:791-8.

17. Allen PJ, Josephs O, Turner R. A method for removing imaging artefact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage* 2000;12:230-9.

18. Lemieux L, Allen PJ, Franconi F, Symms MR, Fish DR. Recording of EEG during fMRI experiments: patient safety. *Magn Reson Med* 1997;38:943-52.

19. Bénar CG, Aghakhani Y, Wang Y, Izenberg A, Al-Asmi A, Dubeau F, et al. Quality of EEG in simultaneous EEG-fMRI for epilepsy. *Clinical Neurophysiol* 2003;114:569-80.

20. Allen PJ, Polizzi G, Krakow K, Fish DR, Lemieux L. Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage* 1998;8:229-39.

21. Al-Asmi A, Bénar CB, Gross DW, Khani YA, Andermann F, Pike B, et al. fMRI activation in continuous and spike triggered EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *Epilepsia* 2003;44:1328-39.

22. Krakow K, Messina D, Lemieux L, Duncan JS, Fish DR.

*Functional MRI activation of individual interictal epileptiform spikes. Neuroimage* 2001;13:502-5.

23. Bénar CG, Gross DW, Wang Y, Petre V, Pice B, Dubeau F, et al. The BOLD response to interictal epileptiform discharges. *Neuroimage* 2002;17:1182-92.

24. Kang JK, Bénar CG, Al-Asmi A, Khani YA, Pike GB, Dubeau F, et al. Using patient-specific hemodynamic response functions in combined EEG-fMRI studies in epilepsy. *Neuroimage* 2003;20:1162-70.

25. Goldman RI, Stern JM, Engel Jr J, Cohen MS. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport* 2002;13:2487-92.

26. Laufs H, Beyerle A, Eger E, Salek-Haddadi A, Preibisch C, Kleinschmidt A, et al. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *Neuroimage* 2003;19:1463-76.

27. Laufs H, Krakow K, Sterzer P, Eger E, Beyerle A, Salek-Haddadi A, et al. Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:11053-8.

Ontvangen 26 april 2004, geaccepteerd 18 oktober 2004.

#### Correspondentieadres auteurs:

**Dr. J.C. de Munck, fysicus**  
**Dr. S.I. Gonçalves, fysicus**  
**Dr. P.J.W. Pouwels, fysicus**  
**Dr. J.P.A. Kuijjer, fysicus**  
**Dr. A. de Jongh, fysicus**

VU medisch centrum  
 Afdeling Fysica en Medische Technologie  
 Postbus 7057  
 1007 MB Amsterdam  
 Tel: 020 444 01 69  
 E-mail: jc.munck@vumc.nl

**Prof. dr. C.J. Stam, klinisch neurofysioloog**  
 Afdeling Klinische Neurofysiologie

**Dr. P. Ossenblok, fysicus**  
 Epilepsie Centrum Kempenhaeghe

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
 Financiële vergoeding: geen gemeld.