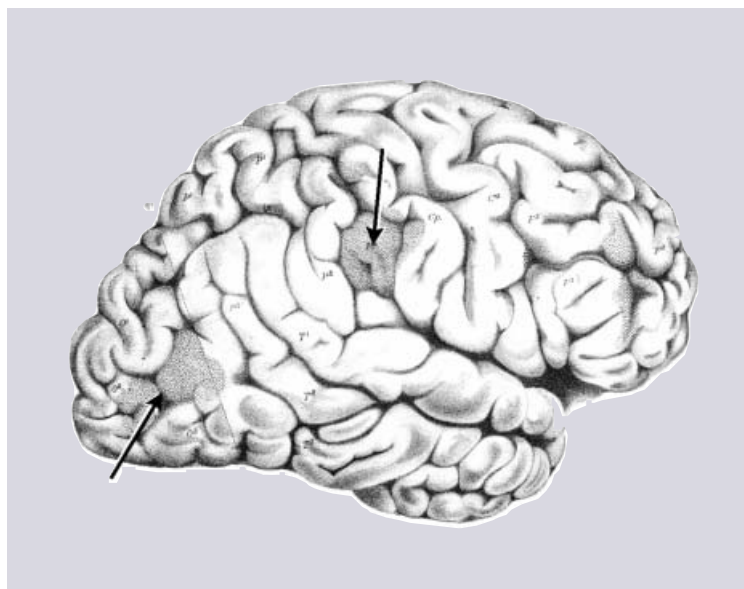


Nu kan vi se hur hjärnan arbetar

Genombrott i informationsteoretisk forskning gav en omvärdering av vår syn på hjärnan. Att se hjärnan som en självprogrammerande räknemaskin blev starten på den moderna, funktionellt inriktade hjärnforskningen. Vägen dit tog 100 år. Från empiriska observationer på djur, via metoder för att mäta hjärnans blodflöde och slutligen DT, PET och MR kan vi nu se tredimensionella bilder av hjärnan i arbete.



Figur 1. En bild ur Henschens verk över hjärnans patologi där systematiska patientbeskrivningar visade sambanden mellan postmortal struktur och premortala beskrivningar av funktionsbortfall i hjärnan. Fall 28 (»fru Andersson«) beskrevs ha agrafi och ordblindhet [1].

Läkartidningen

100 ÅR

II Varannan populärmedicinsk artikel om hjärnan börjar med att den är grå, geléartad, väger ett och ett halvt kilo och är mystisk på ett eller annat sätt.

Ibland kan man undra om vetenskapen kommit någon vart på 100 år. Det har den. Salomon Henschen (1847–1930) gav ut mastodontverket om hjärnans patologi vid förra sekelskiftet [1] över en period om 30 år. Med en systematik som framkallar ödmjukhet hos den som förstår vidden av insatsen kartlade han sambandet mellan postmortala fynd och olika neurologiska symtom (Figur 1). Medan sambandet mellan struktur och funktion blivit alltmer klarlagt för neurologins sjukdomar är de allra flesta sjukdomar inom psykiatrin fortfarande beskrivna som kriteriediagnoser utan att det finns en otvetydig kunskap om etiologi eller patofysiologi.

Den moderna, funktionellt inriktade

hjärnforskningen startade med några mindre ärofulla snedsteg som frenologi, genetisk determinism och behaviorism.

Omvärdering av synen på hjärnan

Genombrott i informationsteoretisk forskning tvingade fram en omvärdering av vår syn på hjärnan. Att se hjärnan som en självprogrammerande räknemaskin blev naturligt när man började betrakta hjärnan som ett system för representation av omvärlden – liksom den egna kroppens olika tillstånd och förändringar mellan tillstånden sker som ett resultat av beräkningsbara operationer enligt matematisk teori [2].

Sammansmältningen av olika vetenskaper till kognitiv neurovetenskap har gjort att vi idag bygger en gemensam bild av hjärnan mellan neurobiologi, psykologi, beteendevetenskap, filosofi, matematik, fysik och kemi. Genom denna sammansmältning har en nyttig dialog kommit till stånd där olika vetenskapstraditioner varit tvungna att generalisera sin begreppsbildning så att den blir giltig också utanför den egna vetenskapstraditionen. Pedagogiken är på väg in i fällan – med en ordentlig eftersläpning sedan den skildes från psykologisk vetenskap.

Hjärnan kan som varje komplext fenomen studeras på olika nivåer. Man kan beskriva hjärnan utifrån studier på respektive nivåer i termer av molekyler, synapser, neuron, nätverk, system och till och med grupper av system. Alla beskrivningar är korrekta, men ingen är komplett i den meningen att man helt kan beskriva hjärnans funktion från de-

taljstudier av bara en nivå. Förutsägelsen om ett fenomenets kvalitet på en annan nivå är svag. För att förbättra möjligheterna till en sådan förutsägelse studerar man hjärnan på flera olika nivåer samtidigt och gör korrelationer mellan fynden på respektive nivå.

När Godfrey Hounsfield på 1970-talet kombinerade röntgenstrålning med algoritmer för att göra bilder i tre dimensioner var detta ett stort genombrott. Metoden innebär att man bestrålar runt hela föremålet och sedan rekonstruerar med principen filtrerad återprojektion till en konstgjord bild. Man kan alltså se skillnaden i attenuering av röntgenstrålarna beroende på vad vävnaden består av.

Redan den första undersökningen blev en succé. Man kunde påvisa en cysta i hjärnan hos en patient som inte hade kunnat diagnostiseras med någon annan metod. Metoden spreds mycket snabbt, och bara åtta år senare fick Hounsfield Nobelpriset. Datortomografiska bilder är ganska känsliga vad gäller att påvisa hjärnans form i förhållande till omgivande vävnad – även intraparenkymatösa förändringar kan ses. Man kunde fortsätta med lesionsstudier men nu med data från levande. För att komma vidare behövdes metoder som tillät upprepade funktionella undersökningar på friska frivilliga försökspersoner.

Enkel hypotes gav radikalt resultat

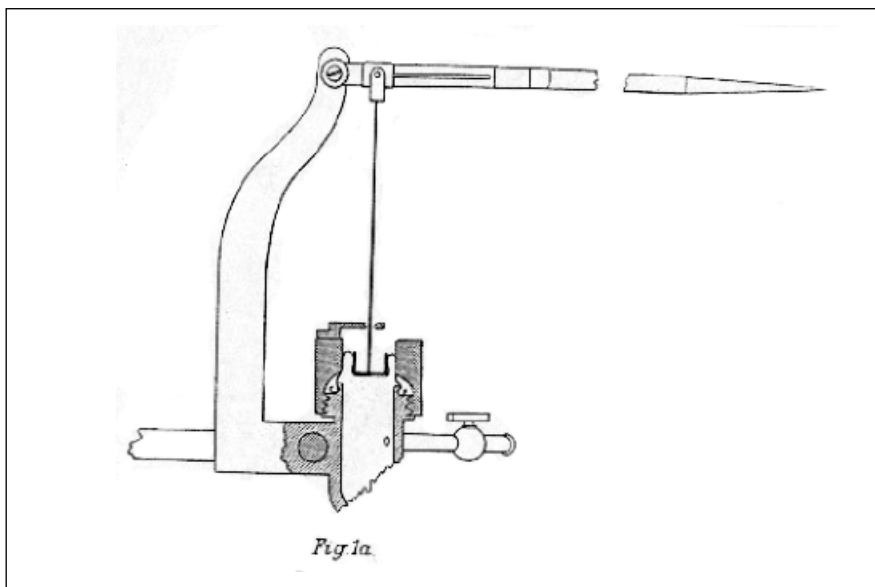
En viktig funktionell empirisk observation var den som Roy och Sherrington gjorde omkring förra sekelskiftet [3]. De använde en hundmodell, där de exponerat hjärnbarken och satte in en cylinder

Författare



Martin Ingvar

Martin Ingvar, professor i kognitiv neurovetenskap och överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna.



Figur 2. Roy och Sherringtons apparat för att registrera hjärnans volymförändringar [3].

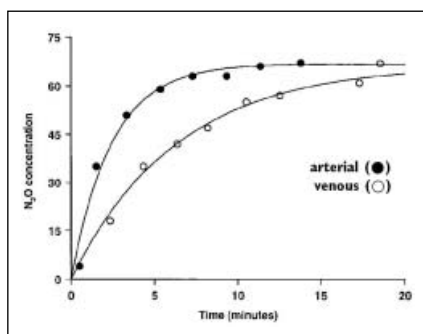
med en balanserad visare som ändrade läge när hjärnan rörde sig som ett resultat av volymförändringar (Figur 2). Roy och Sherrington gjorde försök där de manipulerade blodflödet i hjärnan och kunde på så sätt visa hur koldioxid, syrebrist och epileptisk aktivitet påverkade hjärnans volym.

Deras hypotes var enkel: Hjärnan använder så mycket energi som behövs utifrån det arbete den utför. Detta visade de genom att enkelt stimulera ischiassnervens på försöksdjuret, och ett svar i form av ökat blodflöde erhöles (Figur 3). Det var en rätt radikal omsvängning från den tidigare synen, nämligen att hjärnans höga blodflöde var betingat av att kroppen behövde kylning.

Hjärnans blodflöde blir mätbart

Det dröjde nästan 50 år innan den första metoden för att kvantitativt mäta hjärnans blodflöde blev tillgänglig. Seymour Kety och Carl F Schmidt fick anslag för att studera hjärnans blodflöde i skuggan av det faktum att amerikanska flottan hade förlorat piloter utanför strid på grund av g-kraftspåverkan. Flottan gillade inte konceptet engångspilot.

Kety-Schmidtmetoden innebar att man kunde mäta helhjärnsblodflödet genom att mäta dynamiska skillnader i lustgaskoncentration i artärblod och venblod extraherat från sinus transversus när man tillsatte en fraktion lustgas i inandningsluften (Figur 4) [4]. Till deras besvikelse var det bara vid patologiska förhållanden som man såg förändringar i hjärnans blodflöde, och metoden kunde inte användas för att studera korrelationer med mental aktivitet. År 1955

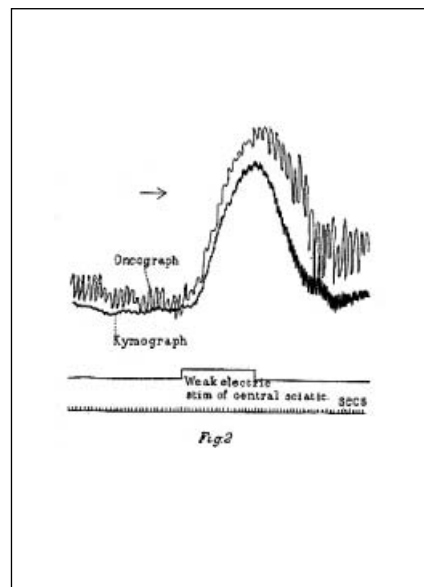


Figur 4. Med Kety-Schmidtmetoden mäter man koncentrationen av en inert gas som får ekvibrera med vävnaden. Ytan mellan artär- och venkurvan är proportionell till blodflödet.

publicerade samma grupp en applikation av autoradiografisk teknik, där man efter inandning av radioaktiv gas kunde mäta regionalt blodflöde på katt [5]. Matematiken för bestämningen av blodflöde var ganska lik den som användes för Kety-Schmidtmetoden.

År 1961 publicerade Niels Lassen och David Ingvar metoden där man med externa detektorer kunde följa den exponentiella utsköljningen av en radioaktiv gas (krypton 85) från katthjärnans bark [6]. Det var möjligt att räkna om resultatet till blodflöde, uttryckt som ml per 100 g vävnad. Genom att dela upp signalen i snabba och långsamma komponenter kunde man få approximativa mått på flödet i vit och grå substans.

Metoden överfördes till människa. Man bytte gas till xenon-133 och därmed till gammastrålning för att få en metod som reducerade exponeringen för radioaktivitet. I början använde man hero-



Figur 3. Roy och Sherrington visade hur nervstimulering kunde öka blodflödet i kontralaterala hemisfären [3].

iska brandmän som via karotispunktion fick ¹³³Xe injicerat, varefter man med multidetektorinstrument kunde skapa regionala tvådimensionella kartor av blodflödet i hjärnans bark. Det var också vanligt att patienter som utreddes med angiografi deltog i försöken. När utredningen sedan visade att ingen större patologi förelåg inkluderades patienten i resultaten. Senare kunde man gå över till inhalation för att undvika karotispunktion. Stora framgångar skördades, där insikter om hjärnans normala och patologiska funktion kunde erhållas. Demensutveckling, koma, sömnens stadier liksom olika former av regional patologi kunde påvisas.

Man påbörjade sk aktiveringsstudier, där man kunde se hur aktiviteten regionalt förändrades vid tänkande, språkfunktion etc [7]. Många insikter kunde göras, men metodens tillkortakommanden blev alltmer tydliga. Försökspersonerna erhöles goda doser med radioaktivitet. Bara ett fåtal datapunkter kunde samlas per försöksperson. Den spatiala upplösningen och precisionen var begränsande. Man fick kontamination av signalen från restradioaktivitet i luftvägarna.

PET-metoden utvecklas

Under 1970-talet hade utvecklingen av positronemissionstomografi (PET) påbörjats i spåren av datortomografiutvecklingen och löftet om tredimensionella bilder av hjärnans funktion såg ut att bli verklighet [8]. Mycket snabbt etablerades metoderna att med syre 15-vatten och konstant inandning av syre 15-gas kunna mäta blodflöde och ämnes-

omsättning för syrgas och socker regionalt i hjärnan [9, 10]. I början krävdes rätt stor välvilja för att kunna avgöra det anatomiska ursprunget för signalen. Grunden var Louis Sokoloffs arbeten, som etablerade möjligheten att med kol 11-deoxyglukos och kol 11-antipyryn som icke-avdunstande isotoper autoradiografiskt mäta regional ämnesomsättning och blodflöde hos små försöksdjur. De första bilderna visade hur man med funktionell avbildning kunde påvisa avvikelser, trots att normala morfologiska förhållanden förelåg. PET-metoden har ju den fördelen att eftersom man kan isotopmärka praktiskt taget vilken organisk substans som helst kan man framställa spårämnen för många olika intressanta processer i kroppen.

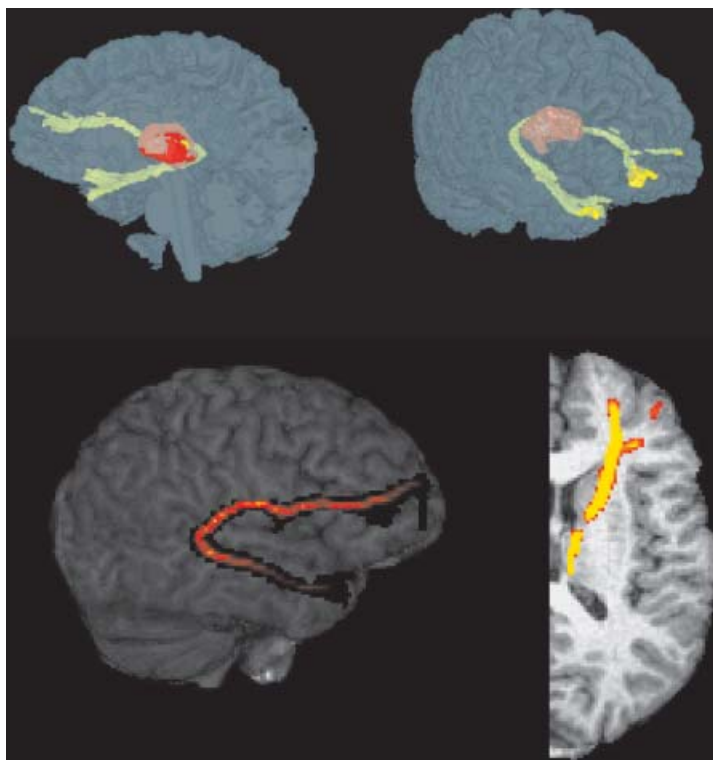
Jakt på transmitterspecifika substanser

Tidigt började man jaga möjligheten att märka substanser som skulle kunna avspeglare funktionen i transmitterspecifika system. Bensodiazepinreceptorerna och dopaminsystemet blev de tidigaste lyckade försöken med ^{11}C flumazenil, ^{11}C metylspiperon och ^{11}C racloprid. Sedan dess har många olika system kunnat karakteriseras vad avser antal receptorer och deras bindningskaraktistika in vivo. Bara enstaka observationer finns dock där man funnit god korrelation mellan beteendenivå och farmakologisk observation. Det finns flera orsaker till detta. En av de tydligaste är att man tillämpat modeller som utvecklats för laboratorieanvändning på frysta snitt. Begrepp som K_d och B_{max} har helt enkelt begränsad bäring på transmittersystemens normala funktion. Därför har vi inte sett otvetydiga data som binder dysfunction i specifika transmittersystem som man mäter i PET, utan kunskapen kommer huvudsakligen från djurförsök och via slutsatser från medicinering.

Transmitterspecifika bilder har haft stor betydelse som utvärderingsinstrument av de transplantationsförsök som genomförts vid Parkinsons sjukdom [11]. Likaså har effekter av olika manipulationer av t ex dopaminsystemet visat regionala principer för neuromodulation [12].

Begränsningar och fördelar

På senare tid har man påvisat hur bind-



Figur 5. Med diffusionsbaserade metoder kan man göra statistiska kartor av bansträckningar och innervation in vivo. Bilden visar konnektivitet från mediodorsala kärnan i talamus (från T Behrens, Oxford).

ningen av spårsubstans påverkas av aktiviteten i vissa system, som t ex aktiveringen av belöningssystemen i hjärnan vid dataspelning [13] eller aktiveringen vid smärta och den därpå följande aktiveringen av hjärnans analgetiska opiat-system [14]. Det är att märka att det krävs i tiden utdragna aktiveringar för att vi skall kunna erhålla mätvärden, vilket avsevärt begränsar tillämpningen av dessa metoder.

Metoderna för att med PET studera blodflöde, framför allt med syre 15-vatnen eller butanol, fick ett stort genomslag. Från början hade man idén att dessa metoder skulle få stor betydelse för ischemidiagnostik. Så blev det inte. Sådan diagnostik sköts bäst via kombinationen av kliniskt öga och datortomografi/magnetresonanstomografi. I stället användes metodiken för att studera samma försöksperson flera gånger och kontrastera olika tillstånd, t ex vila och mental aktivitet, mot varandra. På så sätt kunde man detaljerat studera hjärnans regionala funktionella anatomi. En fritt diffusibel inert substans injiceras intravenöst och dess regionala upptag registreras i kameran. Metoden har en tidsbas på omkring 10–20 sekunder, vilket innebär att den passar utmärkt för att karakterisera olika kognitionsbegrepp på fysiologisk nivå, t ex arbetsminnets

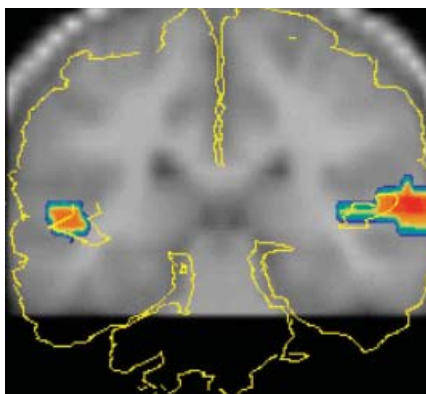
funktion, språkfunktion och uppmärksamhet. Litteraturen inom området har exploderat. I början av PET-historien var viljan att utveckla nya diagnostiska metoder för hjärnan en stor drivkraft. Den kliniska användningen har varit relativt begränsad för centrala frågeställningar, men det finns två områden där PET dagligen ger bidrag som ingen annan metod kan. PET har unika fördelar i den preoperativa fasen i epilepsikirurgi [15] men har också funnit en nisch i behandlingsuppföljning efter hjärntumör [16].

MR – stark prisbelönad konkurrent

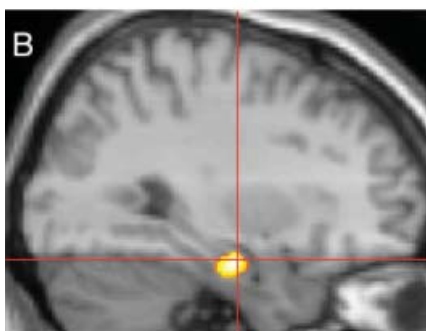
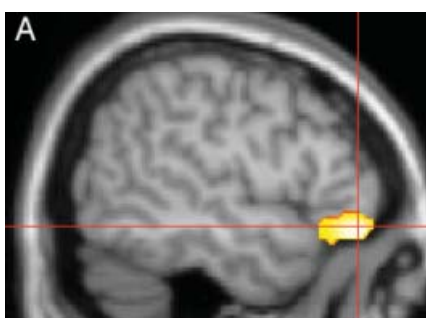
På senare år har PET fått stark konkurrens inom

funktionell avbildning av hjärnan, eftersom magnetresonanstomografi (MR) gjort så stora framsteg. Kärnmagnetisk resonans har belönats med Nobelpris tre gånger. Det senaste, år 2003, gick till Paul Lauterbur och sir Peter Mansfield för deras utveckling av MR som bildgivande metod. MR-signalen är radiofrekvent, och signalen som kommer tillbaka från vävnaden efter stimulation har en frekvens som beror på vilken kärna som sänder ut signalen och vilken styrka det stabila magnetfältet har. Lauterbur föreslog att man skulle införa en lutning i fältet och kunde därmed göra signalen läggesspecifik [17]. Det öppnade vägen till att göra bilder av hjärnans struktur. Den andre Nobelpristagaren, sir Peter Mansfield, fick pris för sina principer som gjorde snabb bildtagning möjlig. MR används idag för noggranna morfologiska mätningar, där segmentering av vit och grå vävnad numera är standard. Vattnets diffusionsegenskaper i vävnaden, dvs vattnets molekylära rörelser, kan ge mycket funktionell information (Figur 5) [18].

Den delmetod som vunnit mest under senare år är funktionell avbildning av hjärnan baserat på BOLD-signalen [19]. BOLD står för blood oxygen level dependence och vilar på det faktum att blodflödet i vaket tillstånd ökar proportionellt mer än den lokala ämnesomsättningen vid ökad neuronal aktivitet [20]. Det leder till ökad syresättning av det kapillära och postkapillära blodet. Hemoglobin, som är syresatt, har andra paramagnetiska egenskaper än icke-syre-



Figur 6. Relativ nedreglering av aktiviteten i primära hörselbarken när personen utsätts för störande ljud samtidigt som en inre tankeprocess prioriteras [23].



Figur 7. Mediala tinningloben aktiveras vid minnesetablering. Bilden visar kontrasten mellan lyckad inkodning och inkodning som inte resulterade i minnen [24].

satt blod, och därför ändras vävnadssignalen som ett svar på ökat neuronalt arbete. BOLD-baserade metoder ger möjlighet att kontinuerligt följa förändringar i hjärnans funktion, och framgångar inom teknologin har gjort det möjligt att få fram metoder för att hantera medelvärdesbildning för upprepade, mycket korta händelser analogt med metoder inom elektrofysiologin för t ex sensory evoked potentials.

Funktionell magnetresonanstomografi (fMRI) har utvecklats till ett enastående verktyg och är redan idag ett av psykologins och kognitionsvetenskapens mest betydelsefulla instrument för att gå från beteendeobservation och simuleringar till fysiologisk observa-

tionsnivå. Den parallella utvecklingen av statistiska metoder har varit mycket betydelsefull, eftersom datamängderna är så omfattande. Numera finns ganska många metoder som är allmänt tillgängliga, och de mest framgångsrika är de metoder som har sin bas i den generella linjära modellen [21, 22].

Framsteg inom minnesforskning

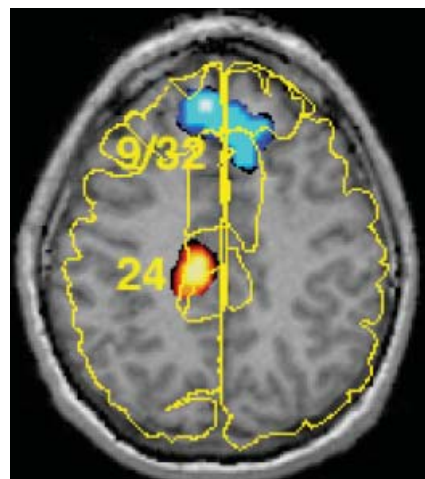
William James talade från sin rationalistiska utgångspunkt om att vi har ett behov av att filtrera utifrån kommande information. Inom empirisk psykologi talar man om »top-down«-reglering av uppmärksamheten.

Flera avbildande studier har visat att man genom att påverka det experimentella sammanhanget kan få ett annorlunda neuronalt svar på standardstimuleringar, även i primära hjärnbarken, som en motsvarighet till »top down«-kontroll (Figur 6) [23].

Minnesforskningen har gjort stora framsteg under senare år, och man har kunnat etablera det systemfysiologiska underlaget till olika komponenter i minnessystemen. Deklarativa minnen, dvs minne för fakta och händelser, har postulerats vara beroende av ett distribuerat system där pannloben och mediala tinningloben samspelar. Inre tinningloben verkar vara den struktur som upprätthåller och stöder minnesetableringen under konsolideringsfasen efter inläring (Figur 7) [24]. Förändringar i denna funktion och kopplingen till underliggande strukturell påverkan är ett av de viktiga samband som kommer att användas framöver för att utvärdera effekterna av den uppsjö av nya bromsmediciner som kommer att lanseras mot minnespåverkan vid demens av alzheimer-typ.

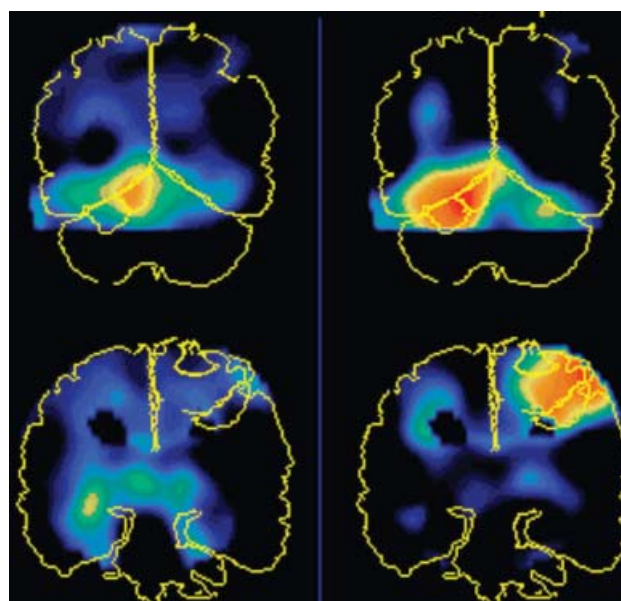
Forskning integrerad i klinisk vardag

Hjärnans funktion kan karakteriseras med elektrofysiologiska metoder som elektroencefalografi (EEG) och magnetencefalografi (MEG), och dessa metoder har i hög grad bidragit till den kunskap som finns idag. Det finns en avgö-



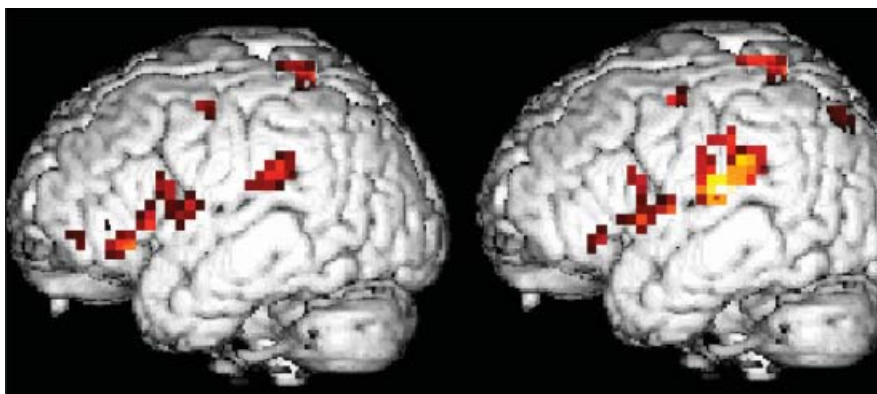
Figur 8. Det mediala smärtsystemet representerat i främre cingulum kodar för den affektiva-evaluerande komponenten i smärtupplevelsen [25].

rande skillnad mellan elektrofysiologiska metoder och metoder som vilar på direkta eller indirekta mätningar av hjärnans blodflöde. Känsligheten för metoden varierar med läget i rummet, vilket gör att den spatiala precisionen blir begränsad när man inte registrerar från



Figur 9. Automaticitet innebär att väl intränade beteenden kan utföras utan större aktivering av hjärnbarken. Vid störningar i systemet rekortikaliseras beteendet för att kompensera [26]. Kontroller till vänster, personer med skrivkramp till höger.

hjärnbarken. Trots denna begränsning har de elektrofysiologiska metoderna en viktig roll framöver, speciellt när de appliceras tillsammans med andra bildgivande modaliteter. Det är inte förvånande att de stora laboratorerna världen över som regel har alla de olika metoderna igång och att man ofta undersöker samma fenomen med flera olika meto-



Figur 10. I den högra bilden ses effekterna när man visar en visuell signal tillsammans med en sensorisk stimulering av fotsulan. Efter att ha tränat upprepade gånger leder visning av samma signal utan sensorisk stimulering till samma aktiveringsmönster i sensoriska hjärnbarken [27].

der. Klinisk smärtforskning är ett typexempel, där man måste arbeta med många olika metoder för komma vidare i förståelsen av hjärnans arbete. Medan snabba förlopp i det nociceptivt lokalisering laterala smärtsystemet lämpar sig väl för medelvärdesbildning efter korta stimuli finns det andra komponenter i smärta vilka kodar för affektiva komponenter i smärtupplevelsen som lättare detekteras och modelleras i metoder som har längre tidsbas, t ex PET eller fMRI (Figur 8).

Metoderna har nu nått en sådan mognad att centrala begrepp inom kognition och beteende kan belysas som emotionell reglering, inlärning till automaticitet (Figur 9) och anticipation av sensoriska händelser (Figur 10). Integrationen av grundforskningens resultat i klinisk vardag inom beteendeorikta neurologi och psykiatri/psykologi är på god väg.

Referenser

1. Henschen S. Klinische und anatomische Beiträge zur Pathologie des Gehirns. Vol 1. Upsala: Almqvist och Wiksell; 1890. p. 1-215.
2. Churchland P, Sejnowski T. The computational brain. Cambridge, MA: MIT Press; 1992.
3. Roy C, Sherrington C. On the regulation of the blood supply of the brain. J Physiol Lond 1890;11:85-108.
4. Kety S, Schmidt C. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. Am J Physiol 1945;143:53-66.
5. Landau W, Freygang WH Jr, Roland LP, Sokoloff L, Kety S. The local circulation of the living brain; values in the unanesthetized and anesthetized cat. Trans Am Neurol Assoc 1955-1956(80th meeting):125-9.
6. Lassen NA, Ingvar DH. The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive krypton. Experientia 1961;17:42-3.
7. Lassen NA, Ingvar DH, Skinhoj E. Brain function and blood flow. Sci Am 1978;239(4):62-71.
8. Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter-

9. Reivich M, Kuhl D, Wolf A, Greenberg J, Phelps M, Ido T, et al. Measurement of local cerebral glucose metabolism in man with 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose. Acta Neurol Scand Suppl 1977;64:190-1.
10. Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using 15O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. J Comput Assist Tomogr 1980;4(6):727-36.
11. Lindvall O, Brundin P, Widner H, Rehnöna S, Gustavii B, Frackowiak R, et al. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. Science 1990;247:574-7.
12. Grasby PM, Friston KJ, Bench CJ, Frith CD, Paulesu E, Cowen PJ, et al. The effect of apomorphine and buspirone on regional cerebral blood flow during the performance of a cognitive task – measuring neuromodulatory effects of psychotropic drugs in man. Eur J Neurosci 1992;4(12):1203-12.
13. Koepp MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Daghera A, Jones T, et al. Evidence for striatal dopamine release during a video game. Nature 1998;393:266-8.
14. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain. Science 2001;293:311-5.
15. Casse R, Rowe CC, Newton M, Berlangieri SU, Scott AM. Positron emission tomography and epilepsy. Mol Imaging Biol 2002;4(5):338-51.
16. Bergstrom M, Collins VP, Ehrin E, Ericson K, Eriksson L, Greitz T, et al. Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [68Ga]EDTA, [11C]glucose, and [11C]methionine. J Comput Assist Tomogr 1983;7(6):1062-6.
17. Lauterbur P. Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. Nature 1973;242:190-1.
18. Le Bihan D. Looking at the functional architecture of the brain with diffusion MRI. Nat Rev Neurosci 2003;4:460-80.

19. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A 1990;87:9868-72.
20. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc Natl Acad Sci U S A 1986; 83(4):1140-4.
21. Petersson KM, Nichols TE, Poline JB, Holms AP. Statistical limitations in functional neuroimaging. II. Signal detection and statistical inference. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1999;354(1387):1261-81.
22. Petersson KM, Nichols TE, Poline JB, Holms AP. Statistical limitations in functional neuroimaging. I. Non-inferential methods and statistical models. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1999;354(1387):1239-60.
23. Ghatan PH, Hsieh JC, Petersson KM, Stone-Elander S, Ingvar M. Coexistence of attention-based facilitation and inhibition in the human cortex. Neuroimage 1998;7(1):23-9.
24. Petersson KM, Elfgrén C, Ingvar M. A dynamic role of the medial temporal lobe during retrieval of declarative memory in man. Neuroimage 1997;6(1):1-11.
25. Ingvar M. Pain and functional imaging. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1999;354(1387):1347-58.
26. Obergren T, Stone-Elander S, Ingvar M. Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in writer's cramp. Mov Disord 1998;13(3):497-508.
27. Carlsson K, Petrovic P, Skare S, Petersson KM, Ingvar M. Tickling expectations: neural processing in anticipation of a sensory stimulus. J Cogn Neurosci 2000;12(4):691-703.