



Samenvatting in het Nederlands





Cognitieve flexibiliteit in patiënten met een obsessieve-compulsieve stoornis en patiënten met een depressie

Functionele neuroimaging studies naar 'reversal learning' en 'task switching'

Dit proefschrift beschrijft de resultaten van onderzoek naar hersengebieden die betrokken zijn bij cognitieve flexibiliteit in gezonde vrijwilligers, in patiënten met een obsessieve-compulsieve stoornis (OCS) en in patiënten met een depressie. De gebruikte techniek om hersenactiviteit te meten is een vorm van beeldvormend onderzoek, genaamd 'functionele neuroimaging'. Alle proefpersonen in ons onderzoek zijn gescand in een 'magnetic resonance imaging' (MRI) scanner terwijl zij neuropsychologische taken uitvoerden; dit wordt functionele MRI (fMRI) genoemd. De toegepaste neuropsychologische taken in dit onderzoek (de 'reversal learning' taak en 'task switching' taak) waren speciaal door ons ontwikkeld om cognitieve flexibiliteit te meten. Met behulp van software en statistiek is na afloop van de fMRI experimenten bepaald en berekend welke hersengebieden actief waren bij het uitvoeren van genoemde taken. Doel van ons onderzoek was of en in welke mate de drie experimentele groepen (gezonde vrijwilligers, OCS-patiënten en depressieve patiënten) verschilden in geactiveerde hersengebieden op cognitieve flexibiliteit.

Begrippenkader

Patiënten met een **obsessieve-compulsieve stoornis** (vroeger 'dwangneurose' geheten) hebben last van dwanggedachten (obsessies) en/of dwanghandelingen (compulsies) waardoor hun dagelijkse leven aanzienlijk beïnvloed wordt. Obsessies worden gedefinieerd als hardnekkige, steeds terugkerende gedachten of beelden die iemand angstig of gespannen maken. Deze gedachten of beelden gaan vaak over besmet worden of zelf besmetten, of over twijfels ten aanzien van het eigen handelen en angst om als gevolg van nalatigheid verantwoordelijk te zijn voor een catastrofe. Ook een extreme behoefte aan symmetrie en orde komt vaak voor, net als gedachten met een agressieve inhoud. De dwanggedachten veroorzaken vaak een voortdurend gevoel 'dat er iets niet klopt'; bijvoorbeeld de deur die niet op slot is, of de handen die niet schoon zijn. Compulsies worden gedefinieerd als steeds terugkerende handelingen of rituelen die soms zichtbaar zijn voor de buitenwereld, of soms zich uitsluitend afspelen in iemands hoofd. Vaak voorkomende compulsies zijn wassen, ordenen, controleren of checken, tellen, herhalen en verzamelen. De functie van compulsies is per definitie het opheffen of verminderen van de angsten en twijfels die voortkomen uit de obsessies. Helaas duurt dit gewenste effect van compulsies maar kort, en vaak keren obsessies snel weer terug. Op basis van de inhoud van obsessies en compulsies zijn er inmiddels minstens 4 robuuste en over de tijd stabiele symptoomdimensies binnen OCS te onderscheiden, namelijk 1. symmetrie/ordenen, 2. smetvrees/wassen, 3. controleren, 4. verzamelen.

Patiënten met een **depressieve stoornis** zijn somber en kunnen nauwelijks meer genieten van



dingen die voorheen plezierig waren. Daarnaast hebben depressieve patiënten vaak last van minderwaardigheidsgevoelens, vermoeidheid, cognitieve problemen, slaap- en eetstoornissen en doodsgedachten. Zij lijden vaak onder steeds terugkerende negatieve gedachten die hun leven nadelig beïnvloeden.

Gezonde proefpersonen die aan dit onderzoek meededen, hadden geen psychiatrische of neurologische stoornis in het heden of het verleden, en zij gebruikten geen verslavende middelen.

Cognitieve flexibiliteit kan gedefinieerd worden als het vermogen om doelgericht gedrag te vertonen en bij te sturen in een continu veranderende omgeving. Een adequaat vermogen tot cognitieve flexibiliteit is essentieel voor gezond psychisch functioneren, voor een bevredigende adaptatie aan de omgeving, en - uiteindelijk - voor de overleving van ieder mens. Uitgebreid dier- en humaan experimenteel onderzoek over de afgelopen decaden heeft laten zien dat de prefrontale cortex (PFC) en de basale ganglia (ook wel genoemd het 'striatum') bij uitstek de hersengebieden zijn die cognitieve flexibiliteit mogelijk maken. Bovendien spelen deze hersengebieden een belangrijke rol bij de integratie van motivationele informatie die cognitieve flexibiliteit voor een groot deel stuurt. Met **motivationale informatie** wordt hier bedoeld alle externe en interne stimuli die een organisme ontvangt en die een positieve ('belonende') of negatieve ('bestraffende') waarde vertegenwoordigen. In het bijzonder is bij cognitieve flexibiliteit binnen een motivationele (of 'affectieve') context de 'orbitofrontale cortex' (OFC), een onderdeel van de PFC, betrokken.

Er zijn verschillende argumenten om te veronderstellen – gebaseerd op eerdere wetenschappelijke bevindingen – dat patiënten met OCS en patiënten met een depressie een gebrek aan cognitieve flexibiliteit vertonen. Ten eerste kan vanuit de aard van beide stoornissen al afgeleid worden dat dit het geval is. Immers, de rigiditeit die zowel obsessies als compulsies kenmerkt, veronderstelt dat patiënten met deze stoornis verminderd in staat zijn tot flexibiliteit in denken en gedrag. Bij depressieve patiënten wijst de geringe flexibiliteit van steeds dezelfde, terugkerende negatieve gedachten ('ruminaties') in dezelfde richting. Een tweede aanwijzing dat cognitieve inflexibiliteit een wezenlijk kenmerk is van OCS en depressie, wordt gevonden in de neuropsychologische literatuur. Hieruit is frequent gebleken dat zowel patiënten met OCS als patiënten met depressie, slechter scoren op diverse maten van cognitieve flexibiliteit dan gezonde vrijwilligers. Tot slot zijn er uitgebreide aanwijzingen in de 'neuroimaging'-literatuur dat hersengebieden die in het algemeen betrokken zijn bij cognitieve flexibiliteit (zie hierboven), disfunctioneel zijn in patiënten met OCS of depressie.

Samenhangend met genoemde aanwijzingen voor verminderde cognitieve flexibiliteit in OCS en depressie, zijn er ook redenen om aan te nemen dat de verwerking van motivationele informatie gestoord verloopt in deze psychiatrische aandoeningen. Op fenomenologische gronden lijken patiënten met OCS bijvoorbeeld een inadequate beleving van 'straf' te hebben; zij hebben immers het voortdurende gevoel 'dat er iets niet klopt' (zie boven). Daarnaast lijkt er een verstoorde beleving van 'beloning' in deze patiënten te bestaan; compulsies zijn immers bedoeld om angst en twijfel op te heffen – hebben dus eigenlijk een 'belonende' functie –



maar slagen hierin meestal maar kort of niet. Analoog aan de situatie in OCS, lijkt er ook in depressie een stoornis in de verwerking van straf en beloning te bestaan; depressie is bij uitstek de stoornis waarin het vermogen tot genieten ontbreekt en waarin 'belonende' prikkels dus blijkbaar abnormaal verwerkt worden. De terugkerende ruminaties van patiënten met deze stoornis wijzen daarnaast in de richting van een gestoorde verwerking van prikkels die een 'bestraffend' karakter hebben. Naast deze fenomenologische argumenten, zijn er opnieuw verschillende aanwijzingen vanuit de neuropsychologische en de 'neuroimaging'-literatuur, dat hersengebieden betrokken bij motivationele processen, afwijkend functioneren in patiënten met OCS en patiënten met een depressie.

Bovenstaande uiteenzetting laat dus zien dat zowel OCS als depressie gekenmerkt wordt door cognitieve rigiditeit en door inadequate verwerking van motivationele informatie. Dit roept de vraag op in hoeverre deze psychiatrische stoornissen eigenlijk van elkaar verschillen en in hoeverre zij overlappen, met name op het niveau van neurale disfuncties. Deze vraag is des te meer relevant aangezien uit epidemiologische onderzoeksgegevens blijkt dat OCS en depressie zeer frequent comorbide stoornissen zijn. Het aantal 'neuroimaging' studies dat OCS en depressie met elkaar vergelijkt, is echter minimaal tot nu toe.

Abstracte concepten als 'cognitieve flexibiliteit' en een 'motivationale context' moeten eerst geoperationaliseerd worden, dat wil zeggen omgezet worden in bruikbare neuropsychologische taken om ze vervolgens empirisch te kunnen onderzoeken. Voor dit onderzoek hebben wij twee neuropsychologische taken ontwikkeld (gebaseerd op taken die eerder in de literatuur werden beschreven) die cognitieve flexibiliteit meten, de ene binnen en de andere buiten een motivationele context. De taak die cognitieve flexibiliteit meet *binnen* een affectieve context is de 'reversal learning' taak. **Reversal learning** kan gedefinieerd worden als het vermogen om gedrag flexibel aan te passen op geleide van feedback middels 'straf' en 'beloning'. Onze 'reversal learning' taak bestond uit 2 dezelfde stimuli die in iedere experimentele trial aan de proefpersoon werden gepresenteerd. De proefpersoon moest steeds één van beide stimuli selecteren en de associatie van elk van beide stimuli met straf of beloning alterneerde per reeks trials ('reversal'), zodat de proefpersoon steeds moest switchen in de te selecteren stimulus. Wij definieerden binnen onze taak 3 'events' waarop hersenactiviteit gemeten werd, namelijk: 1. tijdens het ontvangen van beloning, 2. tijdens het ontvangen van straf en 3. tijdens het (affectief) switchen. De taak die cognitieve flexibiliteit meet *buiten* een affectieve context is de 'task switching' taak. **Task switching** kan gedefinieerd worden als het vermogen om alternerend te switchen tussen twee taken, op geleide van een externe 'cue'. Onze 'task switching' taak is een zogenaamde cijfer/letter taak, waarin een proefpersoon per trial twee stimuli kreeg aangeboden – een cijfer en een letter. De kleur waarin de trial werd aangeboden, (blauw of rood) vormde de externe 'cue' die bepaalde welke van de twee taken de proefpersoon moest uitvoeren. De lettertaak bestond uit het bepalen of de aangeboden letter een klinker of medeklinker is, de cijfer taak bestond uit het bepalen of het aangeboden cijfer even of oneven is. Wij definieerden binnen onze taak 1 'event' waarop hersenactiviteit werd gemeten, namelijk tijdens het switchen van de ene taak naar de andere.

Het onderzoek dat wordt beschreven in dit proefschrift, startte in 2002. Het was onderdeel van een bredere, door NWO-gefinancierde wetenschappelijke studie, waarin ook het Nederlands Instituut voor Neurowetenschappen (NIN) en de Universiteit van Maastricht participeerden. De belangrijkste vraagstelling van het project als geheel was: wat is de rol van de OFC in cognitieve flexibiliteit? De specifieke vraag voor ons VUmc project was: welke hersengebieden (inclusief de OFC) zijn betrokken bij cognitieve(in)flexibiliteit – zowel binnen als buiten een motivationele context - bij patiënten met OCS en patiënten met depressie, vergeleken met gezonde vrijwilligers?

Samenvatting van de hoofdstukken

Hoofdstuk 1 is de inleiding van het proefschrift waarin bovenstaande begrippen als OCS, depressie, cognitieve flexibiliteit, ‘reversal learning’ en ‘task switching’ worden uiteengezet.

Hoofdstuk 2 bevat een uitgebreid overzicht van alle gepubliceerde ‘neuroimaging’ studies in patiënten met OCS tot aan 2004. Dergelijk onderzoek werd voor het eerst eind jaren tachtig van de vorige eeuw uitgevoerd. Dit overzicht van alle gepubliceerde literatuur bestrijkt dus een periode van ruim 15 jaar. Al dit onderzoek dat beschreven wordt in de literatuur heeft ten doel (gehad) om OCS te definiëren in termen van (dis)functionele hersengebieden. Uit ons overzicht blijkt dat de besproken studies nogal verschillen in methodologie, bijvoorbeeld wat betreft onderzoeksopzet en de toegepaste analysetechniek. Dit hoofdstuk eindigt met een pleidooi om in de toekomst longitudinale studies uit te voeren met behulp van nieuwe technieken, zoals multimodale ‘neuroimaging’, in voldoende grote patiëntgroepen. Met behulp van dergelijk onderzoek kan het neurale substraat van OCS zo optimaal mogelijk in kaart worden gebracht.

Hoofdstuk 3 beschrijft de eerste van een reeks experimentele studies in onze onderzoeksgroepen. Het beschrijft de methodologische aspecten van de door ons voor fMRI geïntroduceerde ‘reversal learning’ taak, en het neurale substraat ervan in 27 gezonde proefpersonen. De resultaten tonen dat inderdaad de OFC, tezamen met andere PFC gebieden, het striatum en diverse posterieure breingebieden, het neurale substraat vormen van onze ‘reversal learning’ taak.

Nadat we het neurale correlaat van onze ‘reversal learning’ taak gedefinieerd hadden in hoofdstuk 3, pasten we deze taak vervolgens toe in een groep van 20 patiënten met OCS die we vergeleken met de controlegroep van 27 gezonde proefpersonen. Omdat het gebruik van psychoactieve medicatie hersenactiviteit beïnvloedt, selecteerden we uitsluitend medicatievrije patiënten met OCS. Dit experiment staat beschreven in **hoofdstuk 4**. We onderzochten zowel groepsverschillen in gedrag (dat wil zeggen in neuropsychologische uitkomstmaten op de ‘reversal learning’ taak) als in hersenactiviteit op beloning, straf, en (affectief) switchen. De resultaten laten zien dat patiënten met OCS slechter scoorden op gedragsmaten tijdens ‘reversal learning’, en dat zij bovendien verminderde hersenactiviteit vertoonden, met name verminderde activiteit in de OFC en in het striatum op beloning en op (affectief) switchen. Er

was geen verschil in hersenactiviteit op straf tussen de twee groepen. Het lijkt er dus op dat OCS gekarakteriseerd wordt door disfunctionele OFC-striatale activiteit tijdens het ontvangen van beloning en tijdens het uitvoeren van switchgedrag, maar niet tijdens het ontvangen van straf. Wellicht vormen deze hersendisfuncties het neurale correlaat van cognitieve inflexibiliteit en inadequate motivationele verwerking, zoals die gezien worden in het klinische beeld van OCS.

De resultaten uit hoofdstuk 4 zijn interessant, maar zeggen nog niets over de *specificiteit* van de gevonden afwijkingen in OCS. Met andere woorden, om een uitspraak te doen over in hoeverre deze afwijkingen specifiek zijn voor OCS, en niet bijvoorbeeld ook voor andere psychiatrische patiëntgroepen gelden, moet OCS vergeleken worden met een andere patiëntengroep. In **hoofdstuk 5** wordt het experiment beschreven waarin we een 3-groeps vergelijking maken; we vergeleken de uitkomsten van de 'reversal learning' taak tijdens fMRI bij 20 patiënten met OCS, 20 patiënten met depressie, en 27 gezonde vrijwilligers. Opnieuw was het gebruik van psychoactieve medicatie een exclusiecriteria voor de patiëntgroepen. De uitkomsten van deze studie waren als volgt: patiënten met OCS en patiënten met depressie lieten tragere reactietijden zien tijdens het uitvoeren van de 'reversal learning' taak dan gezonde vrijwilligers, en beide patiëntgroepen vertoonden differentiële activiteit van onder andere OFC-striatale gebieden op straf, beloning en affectief switchen, ten opzichte van gezonde vrijwilligers. De patiëntgroepen verschilden onderling eveneens in de activaties van diverse prefrontale, striatale en posterieure hersengebieden. De conclusie van dit experiment is dat OCS en depressie gekenmerkt worden door verschillende neurale disfuncties tijdens 'reversal learning', ondanks het feit dat er op fenomenologisch en neuropsychologisch niveau talrijke overeenkomsten zijn (zie boven).

De experimenten uit hoofdstuk 3, 4 en 5 werden verricht met de 'reversal learning' taak, die cognitieve flexibiliteit binnen een motivationele context meet. Om na te gaan in hoeverre de gevonden groepsverschillen eventueel verklaard konden worden door de motivationele context in plaats van door cognitieve (in)flexibiliteit op zich, verrichten wij een 3-groepsvergelijking (18 patiënten met OCS versus 19 patiënten met depressie versus 29 gezonde vrijwilligers) met de 'task switching' taak. Dit experiment is beschreven in **hoofdstuk 6**. 'Task switching' meet – zoals eerder uiteengezet – cognitieve flexibiliteit buiten een motivationele context. We onderzochten zowel groepsverschillen in gedrag (dat wil zeggen in neuropsychologische uitkomstmaten op de 'task switching' taak) als in hersenactiviteit - op switchen. De resultaten laten zien dat er subtiele gedragsverschillen werden gevonden tussen de groepen met OCS en depressie, geassocieerd met differentiële prefrontale-striatale activaties op neurale niveau. De betekenis van deze resultaten is dat cognitieve flexibiliteit dus afwijkend is in en tussen patiëntgroepen met OCS en met depressie - ook buiten een motivationele context.

De bovenbeschreven experimenten in hoofdstuk 3, 4, 5 en 6 zijn alle verricht met behulp van *functionele* MRI die hersenactiviteit in kaart brengt. Met MRI kunnen evenwel ook vergelijkingen gemaakt worden tussen hersengebieden op *structureel* niveau, dat wil zeggen verschillen in *volumina* van hersengebieden kunnen worden gemeten. **Hoofdstuk 7** beschrijft



een studie waarin een groot aantal (N=55) medicatievrije patiënten met OCS vergeleken werd met een groot aantal gezonde vrijwilligers (N=50) op verschillen in volumina van diverse hersengebieden in zowel de witte als grijze stof. De specifieke gebruikte analysetechniek hiervoor heet 'voxel-based morphometry' (VBM). Patiënten met OCS bleken verminderde volumina in diverse hersengebieden te hebben, vergeleken met de gezonde controlegroep. Bovendien werden er associaties gevonden tussen abnormale volumina in bepaalde hersengebieden en specifieke symptoomdimensies (zie eerder) binnen de OCS groep. Interessant daarbij was dat het in veel gevallen ging om OCS-gerelateerde afwijkingen in dezelfde hersengebieden, als die in de fMRI experimenten met de OCD groep waren gevonden – zoals de OFC, andere PFC gebieden, posterieure gebieden en het striatum.

Hoofdstuk 8 van dit proefschrift behelst de samenvatting en de algemene discussie, waarin de gevonden resultaten uit onze experimenten besproken en geïnterpreteerd worden. De resultaten van dit proefschrift hebben namelijk implicaties voor verdere theorievorming omtrent OCS, depressie, en omtrent de co-morbiditeit van OCS en depressie. Inmiddels zijn er in de literatuur nieuwe pathofysiologische modellen voor OCS en depressie gepresenteerd, waaraan de resultaten van onze experimenten al hebben bijgedragen. Tot slot worden in hoofdstuk 8 sterke en zwakke methodologische aspecten van onze studies besproken, en worden aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gedaan.

Conclusies

Op basis van de resultaten van de experimenten beschreven in dit proefschrift, kunnen de volgende conclusies worden getrokken: **1.** PFC-striatale hersengebieden vormen – zoals gehypothetiseerd – het neurale substraat van de door ons geïntroduceerde 'reversal learning' taak, **2.** patiënten met OCS vertonen gedragsafwijkingen evenals verminderde OFC-striatale activiteit tijdens 'reversal learning', **3.** OCS en depressie worden gekenmerkt door differentiële neurale disfuncties tijdens 'reversal learning', **4.** patiënten met OCS en depressie vertonen disfunctionele en differentiële PFC-striatale activiteit tijdens 'task switching', **5.** OCS wordt gekenmerkt door symptoomdimensies-specifieke afwijkingen in volumina van hersengebieden en **6.** de gevonden resultaten bij patiënten met OCS en depressie wat betreft gedrag en hersenactiviteit tijdens cognitieve flexibiliteit dragen bij aan nieuwe theorievorming over het neurale substraat van deze psychiatrische stoornissen.

