



Universiteit
Leiden
The Netherlands

The role of the locus coeruleus-noradrenaline system in temporal attention and uncertainty processing

Brown, S.B.R.E.

Citation

Brown, S. B. R. E. (2015, June 16). *The role of the locus coeruleus-noradrenaline system in temporal attention and uncertainty processing*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/33220>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/33220>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/33220> holds various files of this Leiden University dissertation

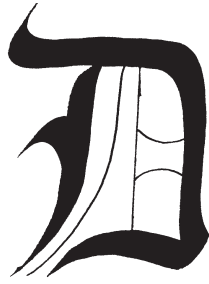
Author: Brown, Stephen B.R.E.

Title: The role of the locus coeruleus-noradrenaline system in temporal attention and uncertainty processing

Issue Date: 2015-06-16

8. Nederlandse samenvatting

8.1 De locus coeruleus en noradrenaline



it proefschrift beschrijft een aantal uiteenlopende studies. Al deze studies worden echter met elkaar verbonden door een klein hersengebied in de hersenstam: de locus coeruleus (letterlijk: donkerblauwe plek, afgekort tot LC). Deze kleine kernen (één aan elke zijde van het vierde ventrikel, een met vloeistof gevulde holte in het brein) bevatten zenuwcellen (neuronen) die de signaalstof noradrenaline afscheiden en verbonden zijn met een groot aantal hersengebieden. Aangezien de loci coerulei verbonden zijn met zoveel andere hersengebieden en noradrenaline (NE) een signaalstof is die effect kan hebben op veel verschillende groepen neuronen (een zogenaamde neuromodulator), wordt het locus-coeruleus-noradrenerge (LC-NE) systeem beschouwd als een cruciale neurologische factor in een groot aantal cognitieve processen.

Dieronderzoek suggereert dat de LC-neuronen op twee manieren actief kunnen zijn: tonisch en fasisch. Tonische activiteit houdt in dat LC-cellen vuren (dus signalen geleiden) met een verhoogde intensiteit ten opzichte van hun normale vuurpatroon. Deze staat van vuren wordt geassocieerd met een verhoogde mate van afleidbaarheid en het maken van meer fouten op cognitieve taken. Fasische activiteit betekent dat de LC-neuronen kortdurend vuren met een zeer hoge intensiteit. Fasisch vuren wordt geassocieerd met een hoge mate van concentratie en accurate prestaties op cognitieve taken. De wijze waarop de LC vuurt, beïnvloedt onze cognitie. In het kader van deze dissertatie zijn twee theorieën over het functioneren van de LC bijzonder relevant.

8.2 De invloed van NE op cognitie

Verskillende theorieën zijn geponeerd om de rol die de LC en NE in cognitie spelen te beschrijven. Voorheen werd de LC vooral geassocieerd met

slaapritmiek en waakzaamheid, maar tegenwoordig wordt een aanzienlijk grotere cognitieve rol toegedicht aan dit hersengebied. In dit samenvattende hoofdstuk zullen twee theorieën worden besproken die de rol van de LC in cognitie in kaart proberen te brengen.

De zogenaamde *adaptive-gain*-theorie is gebaseerd op het eerder besproken onderscheid tussen tonische en fasische activiteit van de LC. Het is relevant om op te merken dat wanneer de LC tonisch vuurt, fasische uitbarstingen sterk zijn gereduceerd, maar het omgekeerde is ook waar: tijdens fasisch vuren treedt juist minder tonisch vuren op. Tijdens optimale cognitieve prestaties vuurt de LC fasisch, terwijl tonisch vuren juist wordt gekenmerkt door cognitieve afleidbaarheid en suboptimale prestaties. Aston-Jones en Cohen (2005) formuleerden op basis van deze observaties de *adaptive-gain*-theorie, die suggereert dat tonisch vuren van de LC is geassocieerd met een staat van exploratie (het actief verkennen van de omgeving op zoek naar beloning), terwijl fasisch vuren is geassocieerd met exploitatie (hoge concentratie en daardoor goede taakprestaties om zo beloningen binnen te halen).

Maar hoe beïnvloeden deze twee manieren van neuronaal vuren onze cognitie nou precies? De *adaptive-gain*-theorie stelt dat noradrenaline de activatiefunctie van neuronen kan moduleren. Dit houdt in dat wanneer noradrenaline fasisch wordt afgescheiden, een neuron gevoeliger wordt en minder input nodig heeft om geactiveerd te worden (dit wordt een toename in *gain* genoemd). Hoewel dit weinig gevolgen heeft op het niveau van individuele neuronen, wordt het voor de netwerken waar die neuronen zich in bevinden eenvoudiger om signalen in de omgeving te detecteren. Dit effect is het grootst wanneer de tonische vuurniveaus laag zijn en de LC stelselmatig vuurt in reactie op belangrijke stimuli: de activatiefunctie van neuronen wordt dan op een gunstig moment aangepast, zodat we cognitieve taken efficiënt en relatief foutloos kunnen uitvoeren. Wanneer echter sprake is van verhoogd tonisch vuren, worden de

activatiefuncties van neuronen in het gehele brein aangepast, maar de timing daarvan loopt niet synchroon aan de presentatie van relevante taakstimuli.

Een andere theorie over de rol van noradrenaline in cognitie werd geponeerd door Yu en Dayan (2005), die suggereren dat personen continu proberen om causale verbanden te ontdekken, om zo te leren wat zinvolle, belonende handelingen zijn. Het is echter niet altijd makkelijk om die verbanden te leren, omdat onze omgeving wordt gekenmerkt door veel onzekerheden; bij het voorspellen van het weer, kan het bijvoorbeeld 's ochtends zonnig ogen, maar 's middags toch ineens gaan regenen. Dat soort onzekerheden zorgt voor ruis op de lijn tijdens het leren. We proberen bronnen van onzekerheid—dus ruis—daarom zoveel mogelijk te vermijden. Yu en Dayan onderscheiden daarbij twee verwachte en onverwachte onzekerheid. Ze geven daarvan een goed voorbeeld: stel dat iemand dagelijks naar het weerbericht op de radio luistert. Deze persoon kan ervan uitgaan dat er altijd kleine afwijkingen zullen zijn tussen de weersvoorspelling en het daadwerkelijke weer: verwachte onzekerheid. Soms kunnen er echter grote verschillen ontstaan tussen de weersvoorspelling en het daadwerkelijke weer, bijvoorbeeld door een fenomeen als *el niño*: onverwachte onzekerheid. De beide vormen van onzekerheid kunnen ertoe leiden dat iemand op zoek gaat naar een betere, meer betrouwbare informatiebron. Wanneer de bron van fouten is veroorzaakt door verwachte onzekerheid, kan het verstandig zijn om bij de huidige bron van informatie te blijven; worden de fouten echter veroorzaakt door onverwachte onzekerheid, dan zou het beter kunnen zijn om op zoek te gaan naar een andere informatiebron. Yu en Dayan bespreken verschillende onderzoeken, die suggereren dat noradrenaline een belangrijke rol speelt bij het verwerken van onverwachte onzekerheid, terwijl acetylcholine (een andere neuromodulator) een vergelijkbare rol speelt bij de verwerking van verwachte onzekerheid.

De *adaptive-gain*-theorie en de veronderstelde rol van noradrenaline in leren vormen de basis van deze dissertatie. Het proefschrift kan daartoe in twee

delen worden opgesplitst: in het eerste deel worden drie experimenten gepresenteerd waarin de rol van de LC en noradrenaline in temporele aandacht werd bestudeerd; in het tweede deel worden twee studies beschreven die de rol van de LC en noradrenaline in leren bestudeerden.

8.3 De rol van noradrenaline in temporele aandacht

De term ‘temporele aandacht’ verwijst naar snelle veranderingen in aandacht. Zoals hierboven besproken, leiden fasische LC-responsen tot aanpassingen in de activatiefunctie van netwerken van neuronen. Deze veranderingen in activatiefuncties zorgen ervoor dat de aandacht wordt gericht op taakrelevante stimuli, maar juist niet op irrelevante stimuli. Er is dan ook gesuggereerd dat de fasische LC-respons zorgt voor betere verwerking van taakrelevante stimuli, maar tonische LC-responsen doen dat juist niet. Er zal nu een samenvatting worden gegeven van de dissertatiehoofdstukken die zijn gewijd aan de rol van het LC-NE-systeem in temporele aandacht.

8.3.1. Hoofdstuk 2: *Functionele significantie van de late positive potential (LPP)*

De late positive potential (LPP) is een onderdeel van het EEG-signaal dat sterk wordt gemoduleerd door de emotionele intensiteit van een stimulus: emotionele stimuli wekken een meer positieve LPP op dan neutrale stimuli. De LPP wordt op allerlei manieren gebruikt, bijvoorbeeld om te kijken hoe effectief therapie was, of zelfs als leugendeteciemaat. In dit hoofdstuk hebben wij geprobeerd een theorie te vormen over de functionele significantie van de LPP; in andere woorden: welke cognitieve processen liggen ten grondslag aan de LPP?

We relateren de LPP in dit hoofdstuk niet expliciet aan het LC-NE-systeem, maar ander onderzoek uit ons lab suggereert wel een relatie tussen de LPP en het LC-NE-systeem: propranolol (een β -blokker die de activiteit van het noradrenerge systeem vermindert) maakt de LPP kleiner. In dit hoofdstuk

presenteren wij data uit twee experimenten die suggereren dat de LPP gerelateerd kan worden aan temporele aandacht. Onze resultaten leveren voorlopig bewijs dat suggereert dat de LPP wellicht een globale inhibitie reflecteert van representaties die mogelijk interfereren met de verwerking van de emotionele stimulus die de LPP opwekte—een soort beschermende functie dus.

8.3.2. Hoofdstuk 3: De effecten van clonidine en scopolamine op temporele aandacht zoals gemeten met de attentional blink-taak

Temporele aandacht wordt vaak gemeten met de zogeheten attentional blink-taak, waarin proefpersonen worden geconfronteerd met een snelle stroom van afleidende stimuli (bijvoorbeeld letters), waarin twee targetstimuli (bijvoorbeeld cijfers) zijn ingebed. De proefpersoon wordt gevraagd deze twee targets (respectievelijk T1 en T2 genoemd) te rapporteren. Wat deze taak zo interessant maakt, is dat wanneer T2 binnen ongeveer 200-400 milliseconden volgt op T1, proefpersonen vaak niet in staat zijn T2 accuraat te rapporteren. Dit fenomeen wordt de attentional blink genoemd.

Er zijn verschillende theorieën geformuleerd om het attentional blink-fenomeen te verklaren. In het kader van deze dissertatie, is de theorie van Nieuwenhuis, Gilzenrat, Holmes, en Cohen (2005b) bijzonder relevant. Deze theorie suggereert dat de LC fasisch vuurt wanneer T1 wordt gezien, wat ervoor zorgt dat T1 makkelijker verwerkt wordt. Na het fasisch vuren, komt de LC echter in een periode waarin hij verminderd vuurt. Als T2 precies in dit interval wordt gepresenteerd, dan vindt voor deze target niet de verwerkingsverbetering plaats die plaatsvond voor T1, met als gevolg dat de proefpersoon T2 “mist” en er een attentional blink optreedt.

In dit hoofdstuk presenteren we data van een psychofarmacologische studie, waarin we gezonde proefpersonen de middelen clonidine en scopolamine

toedienden en ze vervolgens een attentional blink-taak lieten doen. Clonidine is een bloeddrukverlager die de activiteit van het noradrenerge systeem vermindert; scopolamine is een middel tegen misselijkheid dat de activiteit van het cholinerge systeem vermindert. Onze resultaten suggereren dat clonidine geen effect heeft op de attentional blink, maar dat dit middel wel een effect heeft op de het gemak waarmee een proefpersoon T1 identificeert. Tevens vonden we veranderingen in het EEG-signaal. Enigszins onverwacht bleek scopolamine zeer vergelijkbare effecten op zowel gedrag als EEG te hebben. Hoewel deze studie geen onomstotelijk bewijs heeft geleverd voor een rol van noradrenaline of acetylcholine in de attentional blink, suggereren onze resultaten wel een duidelijke rol voor deze twee neuromodulatoren in temporele aandacht.

8.3.3. Hoofdstuk 4: De effecten van clonidine en scopolamine op het accessory stimulus-effect

Een grote hoeveelheid literatuur suggereert dat temporele aandacht ook van buitenaf kan worden beïnvloed. Verschillende experimenten hebben aangetoond dat het presenteren van een geluid dat vrijwel tegelijkertijd wordt aangeboden met een visuele targetstimulus, leidt tot kortere reactietijden op die visuele target. Het accessory stimulus-effect wordt toegeschreven aan het LC-NE-systeem. Niet alleen is gerapporteerd dat toediening van clonidine (zie vorige paragraaf) leidde tot verminderd effect van een waarschuwingcue in zowel rhesusapen als mensen, maar Jepma, Wagenmakers, Band, en Nieuwenhuis (2009) suggereerden dat een accessory stimulus fasisch vuren in de LC opwekt, wat vervolgens leidt tot de afgifte van noradrenaline in de motorcortex, met verhoogde prikkelbaarheid van dat hersengebied tot gevolg.

Wij hebben in dit hoofdstuk getracht om de hypothese van Jepma et al. (2009), dat de accessory stimulus waarneming versnelt, te toetsen. In het experiment dat in dit hoofdstuk wordt beschreven, werd clonidine en scopolamine

(zie vorige paragraaf) toegediend aan gezonde proefpersonen, waarna zij een accessory stimulus-taak uitvoerden. Het experiment noopt tot twee interessante conclusies: het presenteren van een accessory stimulus leidde niet alleen tot kortere reactietijden, maar verhoogde ook het gemak waarmee proefpersonen de targetstimuli konden beoordelen. Daarnaast *vergrootte* clonidine het accessory stimulus-effect; wederom gaf scopolamine zeer vergelijkbare resultaten als clonidine. Het is mogelijk dat zowel clonidine als scopolamine algemene alertheid verlagen en dat schenkt een accessory stimulus de ruimte om te compenseren voor cognitieve beperkingen die worden veroorzaakt door die middelen.

8.4 De rol van noradrenaline in leren

De rol van noradrenaline in leren werd al gesuggereerd door Kety (1980), die aangaf dat nieuwe of saillante stimuli een *arousal*-respons kunnen opwekken die de connecties tussen neuronen die worden geactiveerd door die stimuli kan moduleren, waardoor het leren beïnvloed wordt. Meer recente theorieën impliceren ook een rol voor het LC-NE-systeem in leren. Zo werd aangetoond dat stimulatie van het noradrenerge systeem leidt tot het verschuiven van aandacht in ratten (Devauges & Sara, 1990). Nieuwenhuis (2011) gaf een overzicht van dierliteratuur die suggereert dat fasisch vuren van de LC als reactie op nieuwe of onverwachte stimuli leidt tot het updaten van het mentale schema dat we maken van onze omgeving. Al deze evidentie suggereert dat het LC-NE-systeem een rol speelt in leren, maar verklaart niet *hoe* precies.

Er zal nu een samenvatting worden gegeven van de dissertatiehoofdstukken die zijn gewijd aan de rol van het LC-NE-systeem in leren.

8.4.1. Hoofdstuk 5: Het effect van clonidine en scopolamine op leren, zoals gereflecteerd door de P3-ERP

De P3 is een van de meest bestudeerde onderdelen van het EEG: aangezien hij een grote amplitude heeft, valt hij eenvoudig te bestuderen. De theorie van Nieuwenhuis, Aston-Jones, en Cohen (2005a) relateert de P3 overtuigend aan het noradrenerge systeem. De toediening van clonidine (zie paragraaf 8.3.2.) verkleint de grootte van de P3 en het elimineren van noradrenaline leidde zelfs tot een totale verdwijning van de P3.

Een groot aantal geheugenonderzoeken heeft laten zien dat proefpersonen een grotere P3 laten zien als reactie op stimuli die ze later onthouden, in vergelijking met stimuli die ze later vergeten. Een belangrijke theorie op dit gebied suggereert dat we een intern model van onze omgeving hebben, en dat de P3 wordt gemanifesteerd wanneer we dat model bijstellen op basis van nieuwe informatie. De LC-NE-theorie veronderstelt dat die P3 een fasische LC-respons reflecteert.

Hoewel een grote hoeveelheid bewijs dus een relatie suggereert tussen de P3 en het noradrenerge systeem, is er ook bewijs voor een rol van het cholinerge systeem in de totstandkoming van de P3. Het doel van dit proefschrift hoofdstuk was dan ook de relatieve bijdrages van de beide neuromodulatorsystemen in kaart te brengen, op basis van een recente theorie van Ranganath en Rainer (2003). Deze theorie suggereert dat de twee neuromodulatorsystemen bijdragen aan verschillende subcomponenten van de P3: de P3a en de P3b. De P3a wordt voor op het hoofd gemeten en wordt vooral opgewekt door nieuwe, sterk afwijkende, taak-irrelevante stimuli, terwijl de P3b een meer achter op het hoofd wordt gemeten en juist wordt opgewekt door weinig-voorkomende maar taakrelevante stimuli. Doorgaans bestaat de P3-component uit een mengeling van P3a- en P3b-subcomponenten. Ranganath en Rainer opperden op basis van eerdere farmacologisch onderzoeken dat het noradrenerge systeem ten grondslag ligt aan

de P3b, terwijl de P3a juist tot stand komt door toedoen van het cholinerge systeem.

In dit dissertatiehoofdstuk werden clonidine en scopolamine (zie paragraaf 8.3.2.) toegediend aan gezonde proefpersonen, die vervolgens een auditieve oddball-taak uitvoerden. Tijdens deze oddball-taak werden de proefpersonen geconfronteerd met geluiden die op elkaar leken: sommige kwamen vaak voor, andere weinig. Proefpersonen moesten op een knop drukken wanneer ze een geluid hoorden dat niet vaak voorkwam; daarnaast werden soms ook vreemde, onverwachte geluiden aangeboden. Niet-veelvoorkomende geluiden wekken doorgaans duidelijke P3b's op, terwijl vreemde geluiden juist een duidelijke P3a opwekken. Onze resultaten suggereerden dat clonidine en scopolamine vergelijkbare effecten op de P3 hadden: beide middelen verkleinden de grootte van de P3a, maar deden de grootte van de P3b juist iets toenemen. Op grond van deze resultaten kunnen wij de hypothese van Ranganath en Rainer over de rol van noradrenaline en acetylcholine in de opwekking van de P3 dus niet bevestigen.

8.4.2. Hoofdstuk 6: De relatie tussen noradrenaline, arousal, pupildiameter, en Hebbiaans leren

De rol van het LC-NE-systeem in leren kan ook op een andere manier worden bekeken dan Yu en Dayan deden: Verguts en Notebaert (2008/2009) bestudeerden de rol van noradrenaline in leren. Hiertoe gebruikten deze auteurs de Stroop-taak, waarin proefpersonen de inktkleur moeten benoemen waarin kleurnamen zijn gedrukt. Doorgaans kost het proefpersonen meer moeite om de inktkleur te benoemen wanneer deze niet correspondeert met de kleurnaam: het is dus moeilijker om bij de incongruent stimulus *blauw* het correcte antwoord ('zwart') te geven dan bij de congruente stimulus *zwart* ('zwart').

Verguts en Notebaert suggereerden dat een bepaald hersengebied, de *anterior cingulate cortex*, conflict monitort; wanneer conflict wordt gedetecteerd, wordt de LC gerekruteerd. De LC vuurt vervolgens fasisch in reactie op het cognitieve conflict dat incongruente stimuli opwekken. Deze fasische respons versterkt de connecties tussen neuronen die bij de taak betrokken zijn. Deze versterkte connecties vergemakkelijken de verwerking van die specifieke incongruente stimulus wanneer hij weer wordt gepresenteerd.

In dit proefschrift hoofdstuk presenteren wij de eerste empirische test van de hypothese van het model van Verguts en Notebaert. Hierbij maken wij gebruik van de veronderstelde relatie tussen fasische *arousal* en pupildilatie. In twee experimenten vonden wij slechts voorlopig bewijs voor deze hypothese: de gedragsresultaten die voortkwamen uit een Stroop-taak ondersteunden de voorspellingen van het model van Verguts en Notebaert, maar de bijbehorende pupildilaties ondersteunen deze voorspellingen slechts ten dele. In een tweede experiment, waarin proefpersonen een ander type taak uitvoerden, gebruikten we een accessory stimulus-manipulatie (zie paragraaf 8.3.3.) om de mate van *arousal* die ze ervoeren direct te manipuleren. In dit experiment vonden we geen betrouwbare relatie tussen *arousal* en leersnelheid: ook dit biedt geen ondersteuning voor de hypothese van Verguts en Notebaert.

