



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Arousal, exploration and the locus coeruleus-norepinephrine system
Jepma, M.

Citation

Jepma, M. (2011, May 12). *Arousal, exploration and the locus coeruleus-norepinephrine system*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17635>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17635>

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

Nederlandse samenvatting

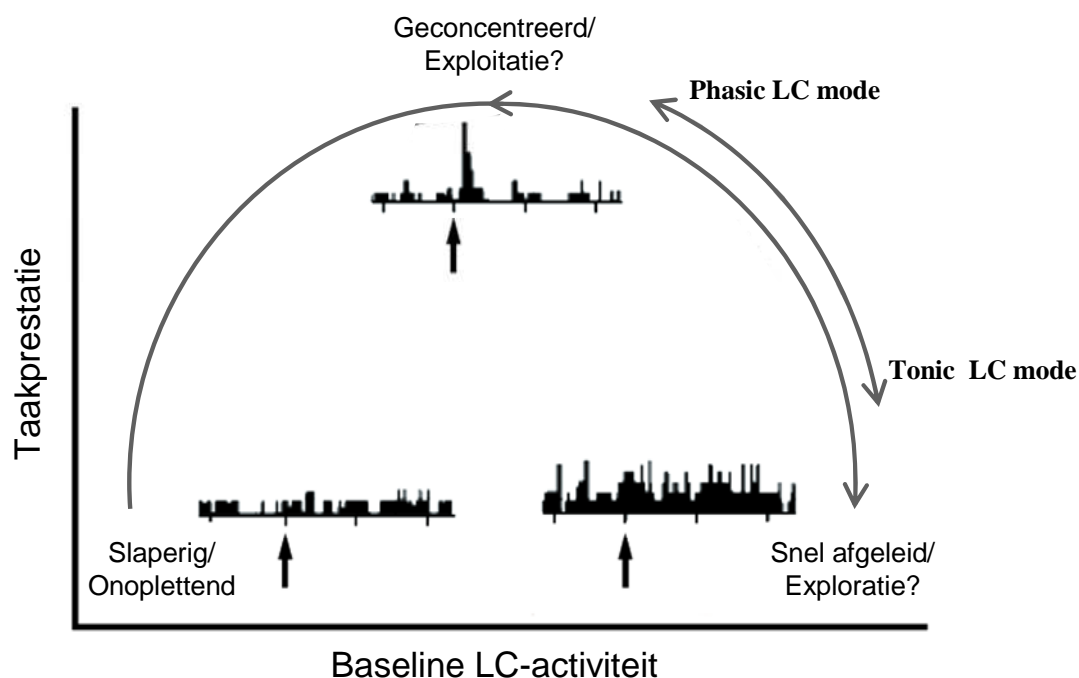
Het onderzoek dat is beschreven in dit proefschrift bestrijkt een breed scala aan onderwerpen, variërend van exploratiegedrag en nieuwsgierigheid tot de effecten van temporele zekerheid op informatieverwerking. Toch is er één begrip dat als een rode lijn door het proefschrift loopt, en dat is *arousal*. Arousal kan worden gedefinieerd als de activatietoestand van het centrale en autonome zenuwstelsel, en is gerelateerd aan de mate van alertheid van een persoon of dier. Er wordt vaak een globaal onderscheid gemaakt tussen lage, gemiddelde en hoge arousalniveaus: een laag arousalniveau is geassocieerd met slaperigheid en onoplettendheid, een gemiddeld arousalniveau met een ontspannen waaktoestand, en een hoog arousalniveau met toestanden zoals stress, angst en opwinding. Bepaalde veranderingen in arousalniveau, zoals de veranderingen in arousal die optreden tijdens de slaap-waak cyclus, ontwikkelen zich langzaam en gaan gepaard met geleidelijke veranderingen in hersenactiviteit. Daarnaast zijn er ook veranderingen in arousal die heel snel optreden, bijvoorbeeld als je schrikt van een onverwacht hard geluid; deze gaan gepaard met acute en vaak kortdurende veranderingen in hersenactiviteit.

Arousal en het noradrenalinesysteem

Er zijn meerdere lichamelijke en hersensystemen betrokken bij de regulatie van arousal. Eén systeem, dat vaak voorkomt in dit proefschrift, is het centrale noradrenalinesysteem. De belangrijkste component van dit hersensysteem is de *locus coeruleus (LC)*, een cluster van neuronen (hersencellen) in de hersenstam dat verbindingen maakt met bijna alle hersengebieden. Wanneer LC-neuronen actief zijn komt de chemische stof *noradrenaline* vrij in al deze hersengebieden, waardoor de neuronen in deze gebieden sterker gaan reageren op hun input. Het noradrenalinesysteem wordt al sinds lange tijd geassocieerd met basale processen zoals de regulatie van de slaap-waak cyclus, maar in de afgelopen twintig jaar zijn wetenschappers zich gaan realiseren dat dit systeem ook een meer specifieke rol speelt in cognitieve processen zoals aandacht en geheugen, en in de regulatie van gedrag.

Bijna alles wat we weten over de LC komt voort uit onderzoek met proefdieren, waarin de dieren simpele cognitieve taken uitvoerden terwijl de activiteit van hun LC werd gemeten via ingebrachte elektroden. Zulke onderzoeken in apen hebben laten zien dat er langzame fluctuaties in het activiteitsniveau van de LC optreden gedurende het verloop van een experiment (veranderingen die optreden over tientallen seconden of minuten) en dat het niveau van LC-activiteit gerelateerd is aan het gedrag van de aap. Tijdens periodes met een laag niveau van LC-activiteit is de aap slaperig en onoplettend en presteert hij slecht op de cognitieve taak. Periodes met een gemiddeld niveau van LC-activiteit zijn geassocieerd met een alerte toestand waarin de aap gefocust is op de cognitieve taak en goed presteert op deze taak. Periodes met hoog niveau van LC-activiteit zijn geassocieerd met afgeleid en onrustig gedrag en slechte taakprestatie. Er is dus sprake van een niet-lineaire

relatie tussen het activiteitsniveau van de LC en taakprestatie: taakprestatie is optimaal bij een gemiddelde activiteit en neemt af bij zowel verlaagde als verhoogde niveaus van activiteit (Figuur 1). Zoals je misschien is opgevallen lijkt deze relatie tussen LC-activiteit en gedrag/taakprestatie veel op de eerder beschreven relatie tussen arousalniveau en gedrag.



Figuur 1. Relatie tussen LC-activiteit en taakprestatie. Een gemiddeld niveau van LC-activiteit is geassocieerd met optimale taakprestatie en een grote phasic LC response na taakrelevante stimuli (phasic LC mode). Een hoog niveau van LC-activiteit is geassocieerd met slechte taakprestatie en de afwezigheid van de phasic LC response (tonic LC mode). De pijltjes geven het moment aan waarop een taakrelevante stimulus wordt aangeboden. Volgens Aston-Jones en Cohen (2005) leiden de phasic en de tonic LC mode tot, respectievelijk, exploitatie en exploratie. Figuur is gebaseerd op Aston-Jones en Cohen (2005).

Naast deze langzaam optredende veranderingen in het niveau van LC-activiteit, hebben de bovengenoemde apenstudies aangetoond dat er ook hele snelle en kortdurende toenames in LC-activiteit optreden (in de orde van een paar honderd milliseconden) zodra de aap een taakrelevante stimulus waarneemt waarop gereageerd moet worden. Zo'n snelle toename in LC-activiteit wordt de *phasic LC response* genoemd. De phasic LC response resulteert in een tijdelijke toename van noradrenaline in de hersenen, wat zorgt voor een snellere en efficiëntere verwerking van de stimulus. Omdat de phasic LC response alleen optreedt op momenten dat een taakrelevante stimulus wordt waargenomen werkt deze als een temporeel filter dat selectief de verwerking van taakrelevante stimuli faciliteert. Een interessante bevinding van de apenstudies was dat er een relatie bleek te zijn tussen het niveau van LC-activiteit wanneer er geen stimulus werd waargenomen (de basisactiviteit) en de phasic LC response na een taakrelevante stimulus (Figuur 1). In periodes met een gemiddelde LC-basisactiviteit (waarin de aap goed presteert op de cognitieve taak) treedt er een grote phasic LC response op na taakrelevante stimuli, maar niet op

andere momenten. In periodes met een verhoogde LC-basisactiviteit daarentegen (waarin de aap snel afgeleid is en slecht presteert op de cognitieve taak) is de stimulusgerelateerde phasic LC response veel kleiner of afwezig. Deze twee toestanden van LC-activiteit worden aangeduid als de *phasic LC mode* (gemiddelde basisactiviteit/grote phasic LC response) en de *tonic LC mode* (verhoogde basisactiviteit/ kleine phasic LC response).

Het noradrenalesysteem en de balans tussen exploitatie en exploratie

Volgens een recente theorie die gebaseerd is op de hierboven beschreven bevindingen hebben de phasic en de tonic LC mode tegengestelde maar aanvullende functies in de regulatie van gedrag (Aston-Jones & Cohen, 2005; beschreven in Hoofdstuk 1 van dit proefschrift). Deze theorie stelt dat de verschillende patronen van LC-activiteit (en hiermee geassocieerde noradrenalineniveaus in de hersenen) gerelateerd zijn aan de balans tussen twee gedragsstrategieën: exploitatie en exploratie. Exploitatie is het uitbaten van bekende situaties/stimuli/acties waarvan je op basis van eerdere ervaringen weet dat dit gunstig zal uitpakken, en exploratie is het uitproberen van nieuwe of minder bekende situaties/stimuli/acties. Een goede balans tussen exploitatie (of stabiliteit) en exploratie (of flexibiliteit) is erg belangrijk om je goed aan te kunnen passen in een complexe en veranderende omgeving. Het dilemma tussen het exploiteren van bekende opties en het exploreren van nieuwe mogelijkheden speelt ook een rol in veel alledaagse beslissingen. Een voorbeeld hiervan is het beslissen van wat je vanavond gaat eten. Je kunt hierbij kiezen voor een bekend gerecht waarvan je zeker weet dat het lekker is (exploitatie). Je kunt echter ook beslissen om een nieuw gerecht uit te proberen (exploratie). In dit laatste geval loop je het risico dat de maaltijd tegenvalt, maar het is ook mogelijk dat het nieuwe gerecht je zo goed bevalt dat het je nieuwe favoriete gerecht wordt—iets dat je niet ontdekt zou hebben als je voor het bekende gerecht had gekozen.

Volgens de theorie van Aston-Jones en Cohen (2005) verbetert de phasic LC mode de exploitatie van de taak die op dat moment wordt uitgevoerd (door de selectieve verhoging van LC/noradrenaline-activiteit na taakrelevante stimuli) en het uitfilteren van irrelevante informatie (door de lage LC-basisactiviteit). Dit leidt tot een sterke aandachtsfocus op de huidige taak en optimale prestatie op deze taak. De verhoogde LC-basisactiviteit in de tonic LC mode, daarentegen, verhoogd de kans op willekeurige reacties op alle stimuli, ongeacht hun relevantie voor de huidige taak. Dit vergroot de afleidbaarheid van het cognitieve systeem, waardoor de prestatie op de huidige taak verslechtert maar de exploratie van nieuwe stimuli en acties toeneemt. De theorie stelt verder dat de LC informatie over de kosten en baten van de huidige gedragsstrategie ontvangt via verbindingen met frontale hersengebieden (waar informatie over beloningen en kosten verwerkt wordt) en dat deze informatie wordt gebruikt om veranderingen in LC-activiteit aan te sturen. Wanneer het huidige gedrag gepaard gaat met hoge baten en lage kosten zal dit leiden tot een sterke phasic LC mode en exploitatie van de huidige taak. Maar wanneer de baten van het huidige gedrag sterk afnemen en/of de kosten hiervan toenemen zal dit leiden tot een overgang naar de tonic LC

mode en toenemende exploratie. Dit laatste is erg nuttig in situaties waarin de huidige gedragsstrategie niet veel meer oplevert, want door minder te focussen op dit gedrag en meer te exploreren is de kans groot dat betere alternatieven voor het huidige gedrag worden ontdekt.

Hoewel bovengenoemde theorie veel invloed heeft gehad op wetenschappelijke ideeën over de rol van het noradrenalesysteem in de regulatie van gedrag, is deze theorie bijna volledig gebaseerd op onderzoek met proefdieren. Tests van deze theorie in mensen, die nodig zijn om de theorie te toetsen en verder te ontwikkelen, zijn tot kortgeleden uitgebleven. Om hier verandering in te brengen hebben wij de belangrijkste voorspellingen van de theorie getest bij menselijke proefpersonen (Hoofdstuk 2 en 3). Omdat het om ethische redenen niet mogelijk is om LC/noradrenaline-activiteit bij menselijke proefpersonen rechtstreeks te meten hebben we niet-invasieve methoden gebruikt om deze activiteit op een indirecte manier te onderzoeken.

Recent onderzoek heeft uitgewezen dat pupilgrootte een betrouwbare voorspeller van LC-activiteit lijkt te zijn: hoe groter de pupil, hoe hoger de LC-activiteit. Hierdoor geïnspireerd hebben we in het onderzoek dat is beschreven in Hoofdstuk 2 onderzocht of de relatie tussen pupilgrootte en exploitatie- versus exploratiegedrag consistent is met de hierboven beschreven theorie. De pupilgrootte van de proefpersonen in dit experiment werd gemeten terwijl ze een goktaak deden waarin de balans tussen exploitatie en exploratie een belangrijke rol speelt. Bij deze taak kregen de proefpersonen vier gokmachines te zien waarvan ze er steeds één moesten kiezen; de gekozen machine leverde dan een bepaalde hoeveelheid punten op. De proefpersonen maakten in totaal 150 keer een keuze, en hun doel was om zo veel mogelijk punten te verdienen. Dit was niet gemakkelijk want de opbrengsten van de gokmachines veranderden gedurende het experiment op een onvoorspelbare manier. De proefpersonen moesten daarom een goede balans zien te vinden tussen het kiezen voor de machine(s) waarvan ze wisten dat die op dat moment veel opleverden (exploitatie) en het uitproberen van de andere machines om erachter te komen of er inmiddels geen betere optie was ontstaan (exploratie). Met behulp van een computermodel konden we elke keuze classificeren als een exploitatieve of exploratieve keuze.

De resultaten van dit experiment toonden aan dat proefpersonen periodes van exploitatie afwisselden met periodes van exploratie, en dat de overgang naar een exploratieperiode meestal werd voorafgegaan door een afname in de opbrengst van de tot dan toe geëxploiteerde gokmachine en een toename in keuzemoeilijkheid. De pupildata toonden aan dat proefpersonen grotere pupillen hadden als ze exploreerden dan als ze exploiteerden. Dit resultaat ondersteunt het idee dat exploratie wordt gestimuleerd door hoge LC-basisactiviteit (de tonic LC mode; zoals gereflecteerd in een grotere pupil), terwijl exploitatie wordt gestimuleerd door lagere LC-basisactiviteit (de phasic LC mode; zoals gereflecteerd in een kleinere pupil). Een andere bevinding was dat veranderingen in de kosten/baten van de huidige keuzestrategie die optraden rondom de overgang tussen exploitatie- en exploratieperiodes gepaard gingen met geleidelijke veranderingen in pupildiameter. Dit resultaat ondersteunt het idee dat veranderingen in LC-activiteit worden veroorzaakt door veranderingen in taakgerelateerde kosten en baten. De resultaten van deze studie

ondersteunden dus de eerder beschreven theorie over de rol van het noradrenalinesysteem in de regulatie van de exploratie-exploitatie balans.

Het bewijs voor de theorie dat is geleverd door onze pupilstudie is echter heel indirect (we maten geen LC-activiteit maar pupilgrootte, een veronderstelde index hiervan). Bovendien toonde deze studie correlatieve maar geen causale verbanden aan. Om deze redenen hebben we in een volgende studie onderzocht of we de balans tussen exploratie en exploitatie konden beïnvloeden door middel van een farmacologische manipulatie van het noradrenalinesysteem (Hoofdstuk 3 van dit proefschrift). In dit onderzoek gaven we proefpersonen een drug die de hoeveelheid noradrenaline in het brein verhoogt; we creëerden dus als het ware een tonic LC mode in deze proefpersonen. Onze verwachting was dat dit tot een toenemende mate van exploratie zou leiden. Rondom het tijdstip dat de effecten van deze drug maximaal waren, voerden de proefpersonen een aantal cognitieve taken uit die ontworpen waren om exploratie/exploitatiedrag te onderzoeken, waaronder de goktaak die ook in de pupilstudie werd gebruikt. We vergeleken de resultaten van deze proefpersonen met de resultaten van andere proefpersonen waarbij het noradrenalinesysteem niet was beïnvloed (de controlegroep).

Tegen onze verwachtingen in vonden we in deze studie geen aanwijzingen dat de proefpersonen met verhoogde noradrenalineniveaus meer exploreerden dan de controlegroep. Deze bevinding kan worden gezien als problematisch voor de theorie, en suggereert dat er misschien andere mechanismen ten grondslag liggen aan de relatie tussen LC/noradrenaline-activiteit en gedrag/taakprestatie die werd gevonden in de apenstudies. Een andere mogelijkheid is dat het noradrenalinesysteem wel een rol speelt in de exploratie van stimuli/acties buiten de huidige taakcontext (wat niet werd onderzocht in onze studie), maar niet in de exploratie van verschillende opties binnen één taak. Ook is het mogelijk dat het effect van onze farmacologische manipulatie erg verschilde van persoon tot persoon, bijvoorbeeld vanwege individuele verschillen in noradrenalineniveaus voordat de drug werd ingenomen. Deze en andere mogelijkheden kunnen worden onderzocht in toekomstig onderzoek.

Nieuwsgierigheid

De hierboven beschreven theorie stelt dat veranderingen in LC/noradrenaline-activiteit worden veroorzaakt door veranderingen in de kosten en baten van de huidige gedragsstrategie. De verhoogde LC-activiteit in de tonic LC mode, en de hieruit voortkomende toename in exploratiedrag, worden volgens de theorie veroorzaakt door een afname in de opbrengsten en/of toename in de kosten van het huidige gedrag. Veranderingen in taakgerelateerde kosten en baten zijn echter niet de enige factoren die aanleiding kunnen geven tot exploratiedrag. Een andere belangrijke factor is onzekerheid over de identiteit van een stimulus of de gevolgen van een actie. Deze onzekerheid veroorzaakt vaak nieuwsgierigheid, wat kan worden gedefinieerd als de emoties en cognities die geassocieerd zijn met het verlangen om iets nieuws of onbekends te weten te

komen. Hoewel nieuwsgierigheid een belangrijke rol speelt in veel aspecten van gedrag is er nog maar weinig bekend over de onderliggende hersenmechanismen.

Volgens een klassieke psychologische theorie over nieuwsgierigheid (Berlyne, 1954) ontstaat nieuwsgierigheid naar een bepaalde stimulus/gebeurtenis wanneer men onzeker is over de identiteit of de uitkomst van deze stimulus/gebeurtenis. De nieuwsgierigheid is groter naarmate iemand meer tegenstrijdige hypothesen over de onzekere stimulus/gebeurtenis heeft, en naarmate de waarschijnlijkheden van de verschillende hypothesen dichter bij elkaar liggen. Volgens Berlyne is nieuwsgierigheid een aversieve toestand die gepaard gaat met een verhoogd arousalniveau. Een andere assumptie van Berlyne's theorie is dat de opheffing van nieuwsgierigheid, door het verkrijgen van relevante informatie, een belonend effect heeft. In het onderzoek dat is beschreven in Hoofdstuk 5 van dit proefschrift onderzochten we de hersenactivatie die optreedt tijdens nieuwsgierigheid, en de hersenactivatie die optreedt wanneer deze nieuwsgierigheid wordt opgeheven. Om perceptuele nieuwsgierigheid op te wekken lieten we proefpersonen onduidelijke plaatjes bekijken. In sommige gevallen werd de nieuwsgierigheid hierna opgeheven door het bijbehorende duidelijke plaatje te vertonen. Terwijl de proefpersonen de plaatjes bekeken maten we hun hersenactivatie met behulp van functional magnetic resonance imaging (fMRI).

De fMRI resultaten toonden aan dat nieuwsgierigheid gepaard ging met activatie van hersengebieden die gevoelig zijn voor arousal, conflict en andere negatieve ervaringen. De activatie van deze hersengebieden was het sterkst bij proefpersonen met een nieuwsgierige persoonlijkheid (gemeten met een nieuwsgierigheidsvragenlijst). De opheffing van nieuwsgierigheid leidde tot activatie in hersengebieden die betrokken zijn bij de verwerking van beloningen. Daarnaast vonden we dat de opheffing van onzekerheid de hippocampus activeerde, een hersengebied dat een belangrijke rol speelt in geheugenvorming. Ook werden de plaatjes die in eerste instantie geassocieerd waren met onzekerheid later beter onthouden. Deze resultaten leveren bewijs op een neurobiologisch niveau voor het idee dat nieuwsgierigheid een aversieve conditie is die leidt tot een verhoogd arousalniveau, en dat de opheffing van deze conditie belonend werkt. Ook hebben de resultaten een aantal praktische implicaties; de bevinding dat plaatjes die in eerste instantie met onzekerheid geassocieerd waren beter werden onthouden suggereert bijvoorbeeld dat mensen lesmateriaal beter zullen onthouden als ze van te voren nieuwsgierig zijn gemaakt over dit materiaal.

Acute arousal effecten, temporele zekerheid en informatieverwerking

De veranderingen in LC/noradrenaline-activiteit die samenhangen met veranderingen in de exploitatie-exploratie balans ontwikkelen zich over periodes van meerdere seconden of minuten; dit worden wel tonische effecten genoemd. Zoals eerder beschreven treden er naast deze relatief langzame veranderingen ook hele snelle toenames in LC-activiteit op wanneer er een taakrelevante stimulus wordt waargenomen (de phasic LC reponse). De phasic LC response treedt niet alleen op na taakrelevante stimuli, maar ook na stimuli die erg intens, onverwacht of emotioneel geladen zijn;

dus eigenlijk na alle stimuli waarop een snelle reactie van belang zou kunnen zijn voor overleving. In het onderzoek dat is beschreven in Hoofdstuk 6 van dit proefschrift onderzochten we de effecten van één categorie van deze stimuli, namelijk onverwachte harde tonen.

Experimenten waarbij proefpersonen zo snel mogelijk een beslissing moeten maken over een visuele stimulus (bijvoorbeeld de simpele beslissing of een reeks letters wel of geen bestaand woord vormt) hebben aangetoond dat deze beslissingen sneller worden gemaakt als er tegelijkertijd met de visuele stimulus een opvallende stimulus in een andere modaliteit, zoals een harde toon, wordt aangeboden. Hoewel deze extra stimulus compleet irrelevant is voor de beslissing die genomen moet worden over de visuele stimulus, versnelt deze toch de reactie op de visuele stimulus; dit wordt het *accessory stimulus effect* genoemd. Het accessory stimulus effect wordt toegeschreven aan een tijdelijke verhoging van arousal veroorzaakt door de extra stimulus, maar het is niet duidelijk welk gedeelte van het informatieverwerkingsproces hierdoor versneld wordt. In de experimenten die zijn beschreven in Hoofdstuk 6 van dit proefschrift onderzochten we deze vraag. Eerst onderzochten we met behulp van elektro-encefalografie (EEG) hoe de hersenactiviteit tijdens het maken van simpele beslissingen over visuele stimuli werd beïnvloed door irrelevante harde tonen. Met EEG is het mogelijk om het tijdsverloop van de hersenactiviteit die gepaard gaat met de verwerking van de visuele stimulus heel precies te bekijken. De resultaten lieten zien dat bepaalde componenten van hersenactiviteit die redelijk snel na de stimulus optreden, en te maken hebben met de perceptuele verwerking van de visuele stimulus, sneller plaatsvonden als er ook een toon werd aangeboden. De timing van latere componenten, die betrokken zijn bij het maken van een beslissing en het reageren op de stimulus, werd echter niet beïnvloed door de tonen. Dit duidt erop dat de irrelevante tonen vroege perceptuele processen versnelden, maar geen effect hadden op de snelheid van latere stadia van de informatieverwerking. Deze conclusie werd ook ondersteund door de resultaten van een tweede experiment, waarin we een model gebruikten om de effecten van de harde tonen op verschillende onderdelen van de informatieverwerking te onderscheiden.

Omdat de tonen in de experimenten uit Hoofdstuk 6 tegelijkertijd werden aangeboden met de visuele stimuli waarop gereageerd moest worden, konden de tonen niet gebruikt worden om het moment waarop de visuele stimulus zou verschijnen te voorspellen. De versnelde reactie op visuele stimuli die gepaard gingen met een harde toon (het accessory stimulus effect) was daarom geen gevolg van een bewuste strategie van de proefpersoon, maar trad automatisch op. In Hoofdstuk 7 van dit proefschrift onderzochten we een ander effect dat hier mogelijk aan gerelateerd is: het fenomeen dat mensen sneller op een stimulus reageren als ze het moment waarop deze stimulus verschijnt goed kunnen voorspellen. Een alledaags voorbeeld hiervan zijn wachttijdindicatoren bij stoplichten die aangeven hoe lang het nog duurt voor het stoplicht op groen springt; hierdoor kunnen mensen anticiperen op het moment dat het stoplicht groen wordt en heel snel reageren wanneer dit gebeurt. Een aantal studies heeft aangetoond dat temporele anticipatie samengaat met veranderingen in alertheid, en dat het noradrenalesysteem hier een belangrijke rol in speelt. De experimenten in Hoofdstuk 7 toonden aan dat temporele zekerheid (voorspelbaarheid van het moment waarop de stimulus verschijnt) de vroege perceptuele verwerking van een stimulus en/of de

late motorische reactie op een stimulus versnelt. Temporele zekerheid bleek echter geen invloed te hebben op tussenliggende stadia van de informatieverwerking die betrokken zijn bij het maken van een beslissing over de stimulus. De overeenkomsten tussen de effecten van temporele zekerheid (Hoofdstuk 7) en de effecten van een automatische toename in arousal veroorzaakt door accessory stimuli (Hoofdstuk 6) suggereren dat beide effecten door dezelfde hersenmechanismen worden gemoduleerd.

DβH-deficiëntie en cognitie

Alle tot nu toe beschreven studies onderzochten arousal-gerelateerde cognitieve processen en hersenfunctie in gezonde personen. Gezien de belangrijke rol van het noradrenalinesysteem in de regulatie van cognitie en gedrag is het niet verrassend dat disfuncties van dit systeem kenmerkend zijn voor verschillende psychiatrische aandoeningen, zoals depressie en ADHD. Een interessante disfunctie van het noradrenalinesysteem in dit opzicht is *dopamine-β-hydroxylase (DβH) deficiëntie*. DβH-deficiëntie is een zeldzame stoornis waarbij het enzym dat verantwoordelijk is voor de omzetting van dopamine in noradrenaline niet werkt. Patiënten met deze stoornis hebben hierdoor totaal geen noradrenaline in hun lichaam of hersenen, maar dit gebrek aan noradrenaline kan worden hersteld door middel van medicatie. Patiënten met DβH-deficiëntie hebben zonder medicatie veel last van lichamelijke klachten, maar ze hebben opmerkelijkwijs geen opvallende cognitieve afwijkingen. Het cognitief functioneren van patiënten met DβH-deficiëntie was tot kortgeleden echter nooit systematisch onderzocht, waardoor het niet duidelijk was of deze patiënten misschien toch subtiele afwijkingen op neurocognitief gebied hebben.

Het onderzoek dat is beschreven in Hoofdstuk 4 van dit proefschrift was het eerste onderzoek naar het neurocognitief functioneren van patiënten met DβH-deficiëntie. We namen een testbatterij van cognitieve taken af bij vijf patiënten met DβH-deficiëntie, één keer met en één keer zonder medicatie. Ook onderzochten we de hersenactiviteit van de patiënten met behulp van EEG, en maakten we MRI-scans van hun hersenen om eventuele afwijkingen in hersenstructuur te onderzoeken. Alle resultaten van de patiënten werden vergeleken met die van een gezonde controlegroep. De MRI-resultaten toonden aan dat de patiënten een kleiner hersenvolume hadden dan de controlegroep, wat klopt met het idee dat noradrenaline de afbraak van neuronen tegengaat. De prestatie van de patiënten op de meeste taken van de cognitieve testbatterij week echter niet af van die van de controlegroep, en werd niet beïnvloed door medicatie. De patiënten presteerden zelfs normaal op cognitieve taken waarbij noradrenaline normaalgesproken een belangrijke rol speelt. Dit suggereert dat de hersenen van patiënten met DβH-deficiëntie compensatiemechanismen hebben ontwikkeld voor de afwezigheid van noradrenaline; wat deze compensatiemechanismen precies zijn is een interessante vraag voor toekomstig onderzoek.