



Universiteit
Leiden

The Netherlands

The changing brain : neurocognitive development and training of working memory

Jolles, D.D.

Citation

Jolles, D. D. (2011, September 27). *The changing brain : neurocognitive development and training of working memory*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17874>

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/1887/17874>

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

nederlandse Samenvatting

Inleiding

Het is bekend dat complexe mentale vaardigheden zich ontwikkelen tot laat in de adolescentie (Bunge en Crone, 2009; Diamond, 2002). Toch zijn er ook vaardigheden die kinderen perfect beheersen, soms zelfs beter dan volwassenen. Hoe komt dat? Kunnen prestatieverschillen tussen kinderen en volwassenen worden toegeschreven aan de hoeveelheid oefening die iemand heeft gehad? En in hoeverre speelt de mate van rijping van de betrokken hersenstructuren een rol? Het doel van dit promotie onderzoek was meer te leren over de *potentie* van het ontwikkelende brein: wat zijn de vaardigheden die kinderen en jong volwassenen beheersen en wat is er (nog) niet mogelijk? Daarnaast wilden we inzicht krijgen in de samenhang tussen cognitieve prestaties en de ontwikkeling van de onderliggende hersenmechanismen.

Bij het bestuderen van neurocognitieve ontwikkeling is het belangrijk om te kijken naar de interactie tussen biologische rijping en de (specifieke) ervaringen die kinderen opdoen. Die rijping is in bepaalde mate “voorgeprogrammeerd” en vindt plaats ongeacht de context waarin een kind opgroeit. Hoewel het lijkt dat de ontwikkeling van sommige functies met name wordt bepaald door voorgeprogrammeerde biologische processen en dat andere functies meer worden gestuurd door de ervaringen die kinderen opdoen, is het onmogelijk om biologische rijping en legerelateerde processen los van elkaar te zien (Stiles, 2008). Ontwikkeling is altijd een combinatie van beide. Dat wil zeggen: veranderingen in bijvoorbeeld de fysiologie, morfologie en connectiviteit van de hersenen kunnen zorgen voor een efficiëntere manier van informatie verwerking. Echter, ervaring is nodig om specifieke invulling te geven aan deze veranderingen. Andersom geldt dat de invloed van ervaring weer afhankelijk is van de mate van rijping van de hersenstructuren waar de veranderingen plaatsvinden (Galvan, 2010; Kolb et al., 2010; Munakata et al., 2004).

De studies beschreven in dit proefschrift hadden tot doel een beter begrip te krijgen van de mogelijkheden en beperkingen van de ontwikkelende hersenen. Het onderzoek was met name gericht op de ontwikkeling van het werkgeheugen, het voor korte tijd onthouden en bewerken van informatie (Baddeley, 1992; Baddeley, 2003). Deze vaardigheid wordt gezien als een van de belangrijkste pijlers in de ontwikkeling van het cognitief functioneren (Case, 1992; Hitch, 2002; Pascual-Leone, 1995). In ons onderzoek hebben we gebruik gemaakt van een trainingsparadigma, in combinatie met innovatieve beeldvormende technieken. Daarbij ging het met name om taakgerelateerde functionele *magnetic resonance imaging* (fMRI), resting-state fMRI en structurele MRI. Het trainingsparadigma heeft ons in staat gesteld om te kijken naar leeftijdsverschillen en effecten van oefening op cognitieve prestaties en hersenfunctie. Zo hebben we hebben onderzocht of er verschillen waren tussen 12-jarige kinderen en jong volwassenen (19-25 jaar) tijdens het vasthouden en bewerken van informatie in het werkgeheugen. Dit bestudeerden we zowel voor als na een 6 weken durende werkgeheugentraining. Om meer te leren over de

interactie tussen verschillende hersengebieden, hebben we daarnaast ook gekeken naar leeftijdsverschillen en effecten van training op functionele connectiviteit tijdens een rust (*resting-state*) scan.

Ontwikkeling en training van het werkgeheugen

Cognitieve functies volgen niet altijd hetzelfde ontwikkelingstraject. Het manipuleren van informatie in het werkgeheugen ontwikkelt zich bijvoorbeeld later dan het vasthouden van informatie in het kortetermijngeheugen (Conklin et al., 2007; Crone et al., 2006; Diamond, 2002). Het is mogelijk dat de late ontwikkeling van werkgeheugenfuncties te maken heeft met de langdurige structurele ontwikkeling van de hersengebieden die daarbij betrokken zijn. Vooral de dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC), een gebied dat een belangrijke rol speelt bij het bewerken van informatie in het werkgeheugen, ontwikkelt nog door tot ver in de adolescentie (Giedd et al., 2009). Dit zou bijvoorbeeld kunnen verklaren waarom 8 tot 12-jarige kinderen – die vergeleken bij volwassenen met name moeite hebben met het bewerken van informatie in het werkgeheugen – een afwijkend patroon van DLPFC activiteit vertonen (Crone et al., 2006). Aan de andere kant is het belangrijk om op te merken dat werkgeheugen manipulatie taken over het algemeen vaak moeilijker zijn dan kortetermijngeheugentaken. Het zou dus kunnen zijn dat “onvolwassen” prestatie en hersenactiviteit niet specifiek te maken hebben met werkgeheugen manipulatie, uitgeoefend door de DLPFC, maar dat ze zijn toe te schrijven aan minder efficiënte informatieverwerking in het algemeen en/of minder oefening met werkgeheugen taken.

Werkgeheugen ontwikkeling: een test voor specificiteit

In **Hoofdstuk 2** wordt een cross-sectionele studie beschreven waarin we hebben onderzocht of het onvolwassen patroon van hersenactiviteit in de DLPFC specifiek kan worden toegeschreven aan het manipuleren van informatie in het werkgeheugen of dat het te maken heeft met de moeilijkheidsgraad van de taak. In deze studie hebben we gekeken naar DLPFC activiteit in kinderen en volwassenen tijdens het vasthouden (*maintenance conditie*) en bewerken (*manipulatie conditie*) van verschillende hoeveelheden (*loads*) informatie in het werkgeheugen.

De resultaten lieten zien dat zowel kinderen als volwassenen slechter presteerden op de manipulatie conditie dan op de maintenance conditie. Daarnaast nam prestatie af bij toenemende werkgeheugen belasting. In overeenstemming met een eerdere studie (Crone et al., 2006) vonden we in de rechter DLPFC (op de lagere loads) een leeftijd \times conditie interactie. Deze interactie hield in dat volwassenen, in vergelijking met kinderen, meer DLPFC activiteit vertoonden tijdens de manipulatie conditie dan tijdens de maintenance conditie. Er was geen interactie tussen leeftijd en werkgeheugen load. Bovendien bleef de leeftijd \times conditie interactie overeind wanneer prestatie gematcht werd tussen kinderen en volwassenen.

Samengenomen indiceren deze bevindingen dat leeftijdsverschillen in de rechter DLPFC specifiek zijn toe te schrijven aan de manipulatie conditie en dat ze niet verklaard kunnen worden door de moeilijkheidsgraad van de taak of verschillen in prestatie tussen kinderen en volwassenen.

Bij de hoogste werkgeheugen load was er ook bij de volwassenen geen verschil tussen de manipulatie conditie en de maintenance conditie. Dit kwam door hogere DLPFC activiteit tijdens de maintenance conditie, en zou verklaard kunnen worden door het gebruik van strategieën om de grotere hoeveelheid van informatie in het kortetermijngeheugen op te slaan. Dit kan gezien ook worden als een vorm van manipulatie (Bor en Owen, 2007a; Bunge et al., 2001; Rypma et al., 2002; Rypma et al., 1999; Wendelken et al., 2008). Tenslotte hebben we gekeken naar hersenactiviteit in andere gebieden die betrokken zijn bij het werkgeheugen: de linker DLPFC, de linker ventrolaterale prefrontale cortex (VLPFC) en de linker superior parietale cortex. In tegenstelling tot onze verwachtingen lieten alle gebieden op ten minste een van de loads een leeftijd \times conditie interactie zien. Bovendien lieten statistische tests geen gebied \times leeftijd interacties zien wanneer linker VLPFC en rechter DLPFC direct werden vergeleken, wat erop wijst dat de gebieden waarschijnlijk sterk met elkaar verbonden zijn.

Nadat we hadden vastgesteld dat de leeftijdsverschillen in DLPFC activiteit konden worden toegeschreven aan de manipulatie conditie, en niet slechts te maken hadden met de moeilijkheidsgraad van de taak, wilden we onderzoeken of de leeftijdsverschillen zouden afnemen na oefening met de taak. Echter, voordat we trainingseffecten in kinderen konden onderzoeken (Hoofdstuk 5), hebben we gekeken naar de invloed van werkgeheugentraining op hersenactiviteit in volwassenen (Hoofdstuk 4).

Werkgeheugen training in volwassenen

De bevindingen van eerdere trainingsstudies lijken inconsistent: waar sommige studies een toename lieten zien van hersenactiviteit na training (Kirschen et al., 2005; Olesen et al., 2004), vonden andere studies een afname (Beauchamp et al., 2003; Landau et al., 2004; Qin et al., 2003; Sayala et al., 2006) of een reorganisatie van hersenactiviteit (Petersen et al., 1998; Poldrack en Gabrieli, 2001). De verschillen tussen studies hebben waarschijnlijk voor een groot deel te maken met de specifieke eisen van de taak die werd gebruikt, de moeilijkheidsgraad van de taak en de duur van de training (Poldrack, 2000). De invloed van deze factoren werd onderzocht in de studie die wordt beschreven in **Hoofdstuk 4**. De deelnemers van deze studie oefenden 6 weken met een werkgeheugentaak met verschillende condities (maintenance en manipulatie van informatie in het werkgeheugen) en moeilijkheidsgraden (verschillende werkgeheugen loads). Voor en na de training werden ze gescand tijdens het uitvoeren van de taak. Daarnaast werd een controlegroep geïnccludeerd, die niet deelnam aan de training maar wel twee keer werd gescand. Door de resul-

taten van de controlegroep en de trainingsgroep met elkaar te vergelijken kon een onderscheid worden gemaakt tussen effecten die te maken hadden met herkenning/gewenning en effecten die konden worden toegeschreven aan langdurige training.

Deze studie liet zien dat oefening een positief effect had op de accuratesse en snelheid van de antwoorden in de werkgeheugentaak. Trainingseffecten waren sterker in de trainingsgroep dan in de controlegroep, wat aangeeft dat verbetering niet alleen te maken had met gewenning. Prestatieverbeteringen waren nog steeds zichtbaar 6 maanden na de training. Er was geen bewijs voor generalisatie van trainingseffecten naar taken die niet getraind werden. Dit suggereert dat de trainingseffecten specifiek waren voor de taak die getraind was en dat de training niet een algehele verbetering van het werkgeheugen of cognitief functioneren heeft bewerkstelligd.

FMRI resultaten gaven aan dat trainingseffecten op de maintenance en manipulatie condities verband hielden met verschillende onderliggende mechanismen. Terwijl maintenance trials een toename van activatie (minder deactivatie) lieten zien in gebieden van het zogeheten *default mode network* (Buckner et al., 2008; Raichle et al., 2001), was er voor manipulatie trials een toename van activatie te zien in het striatum. Bovendien waren trainingseffecten afhankelijk van de moeilijkheidsgraad van de taak. In de linker VLPFC, de bilaterale DLPFC en de linker superior parietale cortex was er na de training een toename te zien van hersenactiviteit voor manipulatie trials ten opzichte van maintenance trials, maar alleen voor de hoogste werkgeheugen load. Voor de lagere loads was er in deze gebieden geen verandering van hersenactiviteit te zien.

De meeste activatieveranderingen waren specifiek voor de proefpersonen die deel hadden genomen aan de training. Toch waren er ook activatieveranderingen te zien in de controlegroep, specifiek in de bilaterale DLPFC en linker superior parietale cortex. Deze bevindingen illustreren het belang van het includeren een controlegroep om te controleren voor test-hertest effecten.

Werkgeheugen training in kinderen

De studie in Hoofdstuk 2 heeft laten zien dat 12-jarige kinderen minder hersenactiviteit vertonen in frontoparietale gebieden (rechter DLPFC in het bijzonder) voor manipulatie vergeleken met maintenance van informatie in het werkgeheugen. Echter, Hoofdstuk 4 liet zien dat activatie in deze gebieden kan veranderen als gevolg van training, tenminste voor jong volwassenen. De studie die wordt beschreven in **Hoofdstuk 5** onderzocht of frontoparietale hersenactiviteit in kinderen ook verandert na training.

Net als de volwassenen verbeterden kinderen die deelnamen aan de 6-weekse werkgeheugentraining hun prestaties op de taak, en die verbetering was nog steeds zichtbaar 6 maanden later. De studie liet bovendien zien dat prestatie- en activatieverschillen tussen kinderen en volwassenen aanzienlijk waren verminderd na de training. Zo lieten kinderen na de training net als de volwassenen meer her-

senactiviteit zien in frontoparietale gebieden (waaronder DLPFC, anterieure insula en superior parietale cortex) voor manipulatie trials ten opzichte van maintenance trials. Ze vertoonden geen (compensatoire) activiteit in additionele hersengebieden. De trainingseffecten in de DLPFC waren grotendeels afwezig in een groep controle proefpersonen, wat aangeeft dat de trainingseffecten niet puur verklaard konden worden door test-hertest effecten.

De trainingsgerelateerde activiteitsveranderingen kunnen op verschillende wijzen worden uitgelegd. Aan de ene kant zou het kunnen dat de kinderen een andere strategie gebruikten, zonder dat er blijvende veranderingen in hun hersenen werden veroorzaakt (Lövdén et al., 2010a; Posner en Rothbart, 2005). Aan de andere kant is het mogelijk dat er plastische veranderingen zijn opgetreden in het structurele systeem dat ten grondslag ligt aan de getrainde werkgeheugenfuncties (Lövdén et al., 2010a; Posner en Rothbart, 2005). Het is echter niet waarschijnlijk dat de gemeten activiteitsverschillen tussen kinderen en volwassenen direct te maken hadden met een verschil van grijze stof volume op structurele MRI scans (of met mogelijke misregistraties). De resultaten bleven namelijk vrijwel geheel hetzelfde toen grijze stof volume als een voxelspecifieke covariaat werd meegenomen in de analyse. Samenvattend, deze studie heeft laten zien dat leeftijdsverschillen in werkgeheugengerelateerde frontoparietale hersenactiviteit kunnen afnemen als gevolg van training. Dit gaat in tegen de hypothese dat de frontoparietale gebieden nog niet gebruikt kunnen worden omdat ze niet “rijp” genoeg zijn.

Functionele connectiviteit: leeftijdsverschillen en trainingseffecten

De werkgeheugenstudies beschreven in Hoofdstuk 2, 4 en 5 lieten effecten zien van leeftijd en oefening op hersenactiviteit tijdens het uitvoeren van een taak. De studies in Hoofdstuk 3 en 6 onderzochten of er ook leeftijdsverschillen en trainingseffecten te zien waren in de afwezigheid van een taak. Deze studies richtten zich specifiek op de overeenkomsten in het tijdsverloop van het fMRI signaal uit verschillende hersengebieden (Fox en Raichle, 2007). De studies keken dus niet naar de mate van hersenactiviteit *in* bepaalde hersengebieden, maar naar de samenhang, of *functionele connectiviteit*, tussen hersengebieden.

Verschillen tussen kinderen en volwassenen in functionele connectiviteit

In **Hoofdstuk 3** wordt een studie beschreven naar functionele connectiviteit in 12-jarige kinderen en jong volwassenen. De studie heeft gebruik gemaakt van een *onafhankelijke componenten analyse* om het fMRI signaal uit alle hersengebieden samen te vatten in een aantal functionele netwerken (d.w.z. clusters van gebieden die onderling een hoge functionele connectiviteit vertonen). In tegenstelling tot eerdere studies op dit gebied, die zich specifiek hebben toegelegd op een beperkt aantal functionele netwerken, heeft deze studie gekeken naar een uiteenlopende reeks van functionele netwerken, waaronder visuele, auditieve en sensomotorische netwerken,

het default mode netwerk en netwerken die betrokken zijn bij hogere cognitieve vaardigheden. Daarnaast heeft de studie onderzocht in hoeverre groepsverschillen in functionele connectiviteit verklaard zouden kunnen worden door lokale grijze stof verschillen (of mogelijke misregistraties).

De studie heeft laten zien dat voor alle functionele netwerken dezelfde kerngebieden aanwezig waren in 12-jarige kinderen en jong volwassenen. Er waren wel verschillen tussen de kinderen en de volwassenen in de grootte van de functionele netwerken en in de sterkte van bepaalde functionele connecties. In de meerderheid van de functionele netwerken waren er in kinderen gebieden met een hogere functionele connectiviteit dan in volwassenen. De meeste van deze netwerken hadden bovendien een grotere omvang in kinderen vergeleken met volwassenen (d.w.z. een groter aantal voxels dat boven een statistische drempelwaarde uitkwam). Samengenomen geven deze resultaten aan dat de basisconfiguratie van functionele netwerken redelijk vergelijkbaar is tussen 12-jarige kinderen en volwassenen, maar dat functionele netwerken nog doorontwikkelen tijdens de adolescentie. Tenslotte hebben we grijze stof volume toegevoegd in de analyse. Daarmee hebben we kunnen laten zien dat de meeste leeftijdsverschillen niet konden worden verklaard op basis van het grijze stof volume.

Werkgeheugen training en functionele connectiviteit

Het hoofddoel van de studie die werd beschreven in **Hoofdstuk 6** was te onderzoeken of functionele connectiviteit tijdens een resting-state scan zou veranderen door werkgeheugen training. Een tweede doel was te onderzoeken of verschillen in functionele connectiviteit na training anders waren in kinderen dan in volwassenen. We hebben specifiek gekeken naar twee functionele netwerken die betrokken waren tijdens de werkgeheugentaak: het frontoparietale netwerk en het default mode netwerk. Daartoe hebben we gebruik gemaakt van een *seed region analyse*, waarbij we hebben gekeken naar de functionele connectiviteit van respectievelijk de rechter DLPFC en de mediale prefrontale cortex, met alle andere voxels van het brein.

In overeenstemming met onze verwachtingen, lieten volwassenen na de werkgeheugen training een toename zien van functionele connectiviteit tussen de DLPFC seed en gebieden van het frontoparietale netwerk, zoals de bilaterale superior frontale gyrus, de paracingulate gyrus en de anterior cingulate gyrus. Bovendien was er een positieve correlatie tussen prestatieveranderingen (d.w.z. een toename van accuratesse) en connectiviteitsveranderingen in het frontoparietale netwerk. Daarentegen liet de mediale prefrontale cortex seed alleen een afname zien van functionele connectiviteit (in het bijzonder met het posterieure gedeelte van de middelste temporale gyrus). Daarnaast was er een negatieve correlatie tussen prestatieveranderingen (d.w.z. een toename van snelheid) en connectiviteitsveranderingen in het default mode netwerk. We vonden geen veranderingen van connectiviteit in kinderen, wat suggereert dat trainingseffecten leeftijdsafhankelijk zijn. Het is echter belangrijk om op te merken dat de groep kinderen aanzienlijk kleiner

was dan de groep volwassenen. Toekomstige studies met grotere groepen moeten aantonen of het uitblijven van trainingseffecten in de groep kinderen mogelijk veroorzaakt werd door een lage power.

Training van de ontwikkelende hersenen: een kritische evaluatie

De laatste twee hoofdstukken kijken met een kritische blik naar de (trainings)studies die zijn uitgevoerd voor dit proefschrift en naar trainingsstudies in het algemeen. Zoals beschreven staat in **Hoofdstuk 8** hebben de studies in dit proefschrift een *proof of principle* geleverd dat het mogelijk is om hersenfuncties te trainen in kinderen en jong volwassenen. Dit wil echter niet zeggen dat *alle functies* getraind kunnen worden op *elke leeftijd*. Bovendien benadrukt dit hoofdstuk dat we geen bewijs hebben gevonden voor generalisatie van trainingseffecten en dat we met de *no-contact* controlegroep niet hebben kunnen controleren voor effecten van verwachting of motivatie. In het hoofdstuk wordt ook beklemtoond dat het onderzoek werd uitgevoerd met vrij kleine groepen. Toekomstige studies met grotere groepen zijn nodig om de resultaten te valideren en verder uit te bouwen. Zo is het bijvoorbeeld belangrijk om de effecten van leeftijd en training te bekijken over een bredere leeftijdsrange en daarbij ook aandacht te besteden aan individuele verschillen. Daarnaast zouden toekomstige studies uitvoeriger moeten kijken naar de samenhang tussen functionele connectiviteit, hersenactiviteit, hersenstructuur en cognitieve prestaties.

Hoofdstuk 7 behandelt een aantal algemene kwesties die betrekking hebben op de interpretatie van trainingseffecten in het ontwikkelende brein. Zo beschrijft dit hoofdstuk dat het belangrijk is na te denken over: a) hoe de training het ontwikkelingstraject van een bepaalde functie beïnvloedt (bv. wordt de ontwikkeling versneld? en zorgt de training langdurig voor betere prestatie?), b) of de training plastische veranderingen veroorzaakt in de structuur van het brein of dat trainingseffecten te maken hebben met een verandering van strategie (zonder dat er blijvende structurele veranderingen teweeg worden gebracht), en c) hoe het huidige stadium van cognitieve/neuronale ontwikkeling van invloed is op het effect van training.

Daarnaast wordt in het hoofdstuk beschreven dat beeldvormende technieken zoals fMRI kunnen bijdragen aan het begrip van de mechanismen die ten grondslag liggen aan trainingseffecten. Deze methoden zijn bovendien soms gevoeliger dan gedragsmaten en ze kunnen gebruikt worden om voorspellingen te doen over de generalisatie van trainingseffecten (cf. Lövdén et al., 2010a). Tegelijkertijd wordt echter benadrukt dat neuroimaging resultaten vaak zeer complex zijn doordat er meerdere cognitieve en neuronale processen door elkaar heen spelen. Het hoofdstuk concludeert daarom dat het belangrijk is om theoriegedreven onderzoek te doen met duidelijk omschreven taken en daarnaast te controleren voor versturende variabelen (Crone en Ridderinkhof, 2011; Luna et al., 2010; Poldrack, 2000).

Samenvatting & Conclusie

Samenvattend, de studies in dit proefschrift hebben laten zien dat de late ontwikkeling van het werkgeheugen (werkgeheugen manipulatie in het bijzonder) niet puur te maken heeft met de moeilijkheidsgraad van de taak. Tegelijkertijd lieten de trainingsstudies zien dat het mogelijk was om prestatie op werkgeheugentaken te verbeteren, zowel in kinderen als in volwassenen. Daarnaast waren er veranderingen te zien van hersenactiviteit, waarbij de verschillen tussen kinderen en volwassenen afnamen na de training. De volwassenen lieten zelfs een verandering zien van functionele connectiviteit tijdens resting-state.

Deze resultaten geven aan dat het gebruik van trainingsinterventies een grote toegevoegde waarde heeft ten opzichte van studies die personen slechts eenmalig testen omdat ze inzicht geven in de potentie van het ontwikkelende brein. Dit soort studies kunnen uiteindelijk wellicht bijdragen aan de kwaliteit van onderwijsprogramma's en aan interventies voor kinderen met en zonder ontwikkelingsachterstand. Wanneer we beter begrijpen wat er mogelijk is in het ontwikkelende brein, kunnen we beter inschatten wat er in een schoolsituatie wel of niet verwacht kan worden van kinderen.

