



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Catecholamine function, brain state dynamics, and human cognition

Brink, R.L. van den

Citation

Brink, R. L. van den. (2017, November 7). *Catecholamine function, brain state dynamics, and human cognition*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/54947>

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/1887/54947>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/54947> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Van den Brink R.L.

Title: Catecholamine function, brain state dynamics, and human cognition

Issue Date: 2017-11-07

7. Dutch Summary

7. Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift zijn diverse thema's aan bod gekomen, zoals 'brain state', neuromodulatie, en aandacht. Wat volgt is een beknopt overzicht van deze thema's, gevolgd door een samenvatting van dit proefschrift in de context van deze thema's.

7.1 Het locus coeruleus-noradrenerge systeem

De locus coeruleus (afgekort 'LC') is een kleine kern diep in de hersenstam, die zijn naam (letterlijk vertaald: 'blauwe kern') ontleent aan zijn kleur. In het volwassen brein bestaat de LC uit ongeveer 35.000 neuronen (hersencellen) in elke hersenhelft, en is ongeveer zo groot als een korrel rijst. Ondanks zijn grootte projecteert de LC naar vrijwel elk ander deel van het brein, waar het de stof noradrenaline (afgekort 'NE', afgeleid van het Engelse *norepinephrine*) afgeeft. Als gevolg van zijn wijdverbreide projecties is de LC de primaire bron van NE in het centrale zenuwstelsel, en speelt het LC-NE systeem een fundamentele rol bij diverse cognitieve functies.

Onderzoek met primaten heeft aangetoond dat de LC twee *modi operandi* heeft: in de 'fasische' modus vuren de neuronen van de LC gezamenlijk, kort, en op een manier die een sterke temporele correspondentie vertoont met gedragsmatige responsen. In de 'tonische' modus vuren de neuronen van de LC geleidelijk en langdurig, zonder directe temporele relatie met gedrag. Echter, over langere tijdsperiodes is er wel degelijk een relatie tussen tonische LC activiteit en gedrag: periodes van weinig tot geen tonische LC activiteit gaan samen met onoplettendheid of slaperigheid; periodes van gemiddelde tonische LC activiteit gaan samen met goede taakuitvoering; en periodes van hoge tonische LC activiteit gaan samen met afleidbaar gedrag of stress.

In tegenstelling tot andere neurotransmitters heeft NE geen eenduidig effect op de neuronen die het beïnvloedt, maar verandert NE het effect van andere neurotransmitters op deze neuronen, een proces genaamd neuromodulatie. Een eigenschap van neuromodulatie door NE is dat de vuurkarakteristieken van neuronen veranderen op een manier die er toe leidt dat dominante vuurpatronen nog dominanter worden, en minder dominante vuurpatronen zwakker. Dit proces staat bekend als *gain* modulatie, en vormt een belangrijk ingrediënt voor de *adaptive gain* theorie van LC-NE functie.

Deze theorie stelt dat het LC-NE systeem, door zijn effect op *gain*, de balans kan reguleren tussen uitbuiting van beloning van de huidige taak en exploratie van andere, mogelijk meer belonende, taken. Omdat fasische LC activiteit alleen plaatsvindt na stimuli die relevant zijn voor het uitvoeren van de huidige taak, zorgt fasische LC activiteit er voor (door middel van het effect van NE op *gain*) dat deze stimuli beter verwerkt worden, en ten koste van doel-irrelevante stimuli. Omgekeerd zorgt verhoogde tonische LC activiteit voor een onspecifieke verwerking (in de tijd) van stimuli, resulterend in een minder strenge selectie van sensorische informatie, en

daarmee mogelijke exploratie van andere taken. Dus door de balans tussen fasische en tonische LC activiteit te reguleren, kan de LC veranderingen in gedrag teweegbrengen in reactie op veranderingen in de omgeving.

Naast de modulatie van *gain* heeft onderzoek, voornamelijk in kreeftachtigen, aangetoond dat NE de totale 'activiteitsstaat' van een neurale netwerk op diverse manieren kan hervormen. Afhankelijk van de concentratie van NE, de aanwezigheid van andere neuromodulatoren, en de huidige staat van het neurale netwerk, kan NE leiden tot het stilvallen of juist verhogen van de activiteit binnen het netwerk. Deze eigenschap vormt de basis van een andere belangrijke theorie over de functie van het LC-NE systeem: *network reset*. In tegenstelling tot *adaptive gain* stelt deze theorie dat de afleidbaarheid tijdens periodes van verhoogde LC activiteit wordt veroorzaakt door herhaalde '*network resets*': abrupte veranderingen in de staat van het brein en bijkomende cognitieve *shifts*.

Breed genomen convergeren de bestaande theorieën over de functie van het LC-NE systeem (zoals *adaptive gain* en *network reset*, maar ook andere theorieën die hier niet zullen worden besproken) op de conclusie dat de LC veranderingen in gedrag reguleert, op basis van veranderingen in de omgeving. Echter, waar deze theorieën voornamelijk van elkaar verschillen, is de manier waarop het LC-NE veranderingen in gedrag implementeert op een neurale niveau. Zoals hieronder besproken: sensorische informatie die een persoon informeert over de staat van de omgeving wordt niet eenduidig verwerkt door het brein, maar wordt sterk beïnvloed door spontane, intrinsieke, hersenactiviteit. Recent onderzoek suggereert dat NE mogelijk een belangrijke rol speelt bij het vormen van deze spontane hersenactiviteit en de interactie daarvan met de verwerking van sensorische informatie. Dit biedt mogelijk nieuwe inzichten in de manier waarop het LC-NE systeem gedrag reguleert.

7.2 De samenkomst van *brain state*, neuromodulatie, en cognitie

Hersenactiviteit volgt niet simpelweg uit de verwerking van externe (sensorische) informatie, maar ontstaat door een complexe en non-lineaire interactie tussen sensorische informatie en spontane – intern gegenereerde – hersenactiviteit. De staat van deze spontane hersenactiviteit, en de interactie met sensorische informatie, is niet statisch, maar fluctueert over de tijd.

Een bekend voorbeeld van zulke fluctuaties in de staat van het brein is het circadiaan ritme. Tijdens de diepe stadia van slaap schommelt hersenactiviteit ritmisch tussen periodes waarin neuronen gezamenlijk vuren, en periodes van bijna complete afwezigheid van neuronale vuren. Deze synchrone staat gaat samen met een verminderde responsiviteit van het brein op sensorische informatie, en vormt een sterk contrast met de waaktoestand, waarin neuronen voornamelijk asynchroon vuren en waarin men sensorische informatie over het algemeen normaal verwerkt. Recentelijk is aangetoond dat binnen de waaktoestand ook afwisselingen plaatsvinden tussen de

synchrone en asynchrone staat, zij het op een minder prominente manier dan over de gehele circadiane cyclus.

Onze capaciteit om doelrelevante sensorische informatie te selecteren en irrelevante informatie te negeren, genaamd *top-down* 'aandacht', vertoont soortgelijke neurale karakteristieken als de asynchrone toestand van het brein. Schommelingen tussen synchrone en asynchrone hersenactiviteit gaan samen met schommelingen in de responsiviteit van neuronen die sensorische informatie verwerken, en met schommelingen in onder andere het reactievermogen. Dit heeft geleid tot het voorstel dat aandacht mogelijk wordt gereguleerd door dezelfde neurale mechanismes als veranderingen in de staat van het brein.

De activiteit van de LC co-fluctueert ook met de hierboven beschreven schommelingen in de staat van het brein. Tijdens de transitie van de waaktoestand naar slaap neemt de activiteit van de LC geleidelijk af, en valt deze nagenoeg stil tijdens de diepere stadia van slaap. Daarnaast gaan overgangen van de synchrone staat naar asynchrone staat van het brein tijdens de waaktoestand samen met de afgifte van NE in de hersenschors, en met een toename in de diameter van de pupil. De grootte van de pupil co-fluctueert ook met de activiteit van de LC. Daarnaast gaan al deze schommelingen in *brain state*, pupil, en LC activiteit, samen met schommelingen in eigenschappen van gedrag zoals het reactievermogen, accuratesse, en afleidbaarheid.

Het bovenstaande geeft aan dat de staat van het brein, neuromodulatie, en cognitieve capaciteiten zoals aandacht, sterk met elkaar verbonden zijn. Deze samenkomst vormt het centrale thema van dit proefschrift. Wat volgt is een korte samenvatting van de empirische hoofdstukken van dit proefschrift waarin elk hoofdstuk wordt besproken in de context van *brain state*, neuromodulatie, cognitie, of een combinatie van deze sub-thema's.

7.3 Samenvatting van dit proefschrift

7.3.1 Hoofdstuk 2: Post-Error Slowing as a Consequence of Disturbed Low-Frequency Oscillatory Phase Entrainment

Een van de meest voorkomende bevindingen in reactietijd (RT) taken is dat RTs langer worden na het maken van fouten. Dit fenomeen heet *post-error slowing*, en treedt op onder verschillende taakcondities en in diverse respons-modaliteiten. Er zijn verschillende voorstellen gedaan over de aard van *post-error slowing*, waaronder de strategische aanpassing van gedrag met als doel het voorkomen van verdere fouten, als wel interferentie in stimulusverwerking als gevolg van de fout.

Zoals besproken in de voorgaande sectie, beïnvloedt de staat van het brein ons vermogen om relevante sensorische informatie te selecteren en er op te reageren. Voorgaand onderzoek suggereert dat onder omstandigheden waarin stimuli ritmisch

worden aangeboden de staat van ons brein dynamisch wordt aangepast aan dit ritme (zogenaamde *entrainment*), zodat stimuli geanticipeerd worden en optimaal worden verwerkt. Op deze manier faciliteert entrainment snelle en accurate gedragsmatige responsen op stimuli.

In hoofdstuk 2 van dit proefschrift testen we de nieuwe hypothese dat *post-error slowing* mogelijk veroorzaakt wordt door een verstoring van *entrainment*. Deze hypothese hebben we getest door proefpersonen een moeilijke RT taak te laten uitvoeren onder tijdsdruk, terwijl we ritmische EEG activiteit maten. Onze resultaten laten zien dat de staat van het brein zich inderdaad aanpast aan het ritme van de stimuluspresentatie, en dat de fase van deze ritmische hersenactiviteit de RT voorspelt. Ook tonen onze resultaten aan dat de fase van ritmische hersenactiviteit tijdelijk verstoord is na het maken van een fout, en dat de mate van deze verstoring de mate van *post-error slowing* voorspelt.

Onze resultaten zijn consistent met de *orienting account* van *post-error slowing*, die stelt dat fouten, als gevolg van het feit dat ze verrassende gebeurtenissen zijn, resulteren in de tijdelijke heroriëntatie van aandacht weg van de taak, en als gevolg van deze heroriëntatie, langere RTs op volgende trials. Een interessante observatie is dat de LC fasisch vuurt in reactie op verrassende stimuli, en er bestaan in de literatuur theoretische voorstellen die *post-error slowing* linken aan activiteit in het LC-NE systeem. Daarnaast stelt de *network reset* theorie dat activatie van het LC-NE systeem (in de huidige context, als gevolg van fouten) leidt tot een aanpassing van gedrag. We speculeren dat het mogelijk is dat *entrainment*, en de daaruit volgende responsstaat, verstoord wordt door een *orienting* respons in het LC-NE systeem. Deze verstoring hindert de prestatie op de taak op de korte termijn, maar is mogelijk adaptief op de langere termijn.

7.3.2 Hoofdstuk 3: Catecholaminergic Neuromodulation Shapes Intrinsic MRI Functional Connectivity in the Human Brain

Spontane hersenactiviteit correleert tussen hersengebieden. De ruimtelijke structuur van deze correlaties verandert dynamisch met veranderingen in de staat van bewustzijn en taakcondities. In hoofdstuk 3 van dit proefschrift testen we de hypothese dat fluctuaties in de sterkte van deze correlaties geïnduceerd worden door het LC-NE systeem. Proefpersonen kregen in deze dubbelblind uitgevoerde studie op twee aparte sessies placebo en atomoxetine. Atomoxetine remt de NE transporter, en verhoogt daarmee de beschikbaarheid van NE in het brein. Vervolgens onderzochten we wat het effect van deze verhoogde beschikbaarheid van NE was op de sterkte van spontane correlaties in hersenactiviteit, gemeten met functionele MRI.

Zoals hierboven besproken heeft NE invloed op *gain*. Als gevolg daarvan vindt er een facilitatie plaats van het doorgeven van neurale signalen over het gehele brein. Computermodellen van neurale netwerken hebben gesuggereerd dat deze toename in het doorgeven van neurale signalen moet leiden tot een toename in de sterkte van

zowel positieve als negatieve correlaties in hersenactiviteit, alsmede de mate van clustering van deze correlaties. Op basis van deze voorspellingen, en op basis van pupil-gerelateerde bevindingen, verwachtten we dat atomoxetine de sterkte en de mate van clustering van spontane correlaties zou moeten verhogen. Daarnaast, gegeven de veronderstelde homogeniteit van de projecties van de LC over het brein heen, verwachtten we dat een atomoxetine-geïnduceerde toename in sterkte van correlaties ook homogeen zou moeten zijn over het brein.

Echter, tegen de verwachting in vonden we dat atomoxetine de sterkte van correlaties *verminderde*, en op een ruimtelijk gestructureerde manier. De afname in de sterkte van correlaties vertoonde een gradiënt over het brein heen, was afhankelijk van de *baseline* sterkte van correlaties, en was het sterkste voor connecties tussen verschillende netwerken in het brein. Onze bevindingen zijn de eersten die aantonen dat neuromodulatie de sterkte en ruimtelijke structuur van intrinsieke correlaties vormgeeft. De onverwachte afname in de sterkte van deze correlaties is een eerste indicatie dat het effect van neuromodulatie op spontane hersenactiviteit afhangt van de staat van het brein. Deze bevinding sluit goed aan bij theoretische voorstellen, maar is moeilijk te verklaren enkel door een toename in *gain*. Het ruimtelijk gestructureerde effect van atomoxetine op de sterkte van correlaties is mogelijk te verklaren door recente bevindingen die heterogeniteit in het LC-NE systeem aantonen, alsmede door heterogeniteit in de verdeling van NE receptoren over het brein heen.

7.3.3 Hoofdstuk 4: Catecholamines Modulate Intrinsic Long-range Correlations in the Human Brain

In hoofdstuk 4 testen we de voorspelling van de *network reset* theorie dat een toename in de beschikbaarheid van NE zou moeten leiden tot een reorganisatie van de functionele netwerken in het brein. Hiervoor hebben we de data gebruikt uit hoofdstuk 3, waarin proefpersonen atomoxetine toegediend kregen (waardoor de beschikbaarheid van NE verhoogd werd). We hebben twee complementaire analysemethodes toegepast om het effect van NE op de fijnmazige patronen van MRI correlaties te onderzoeken: '*dual regression*' en '*spatial mode decomposition*'. In tegenstelling tot hoofdstuk 3, onderzoeken we in hoofdstuk 4 of atomoxetine leidt tot veranderingen in de spatiële structuur (topologie) van spontane correlaties in hersenactiviteit, gemeten met fMRI, in plaats van alleen de sterkte van deze correlaties.

Beide analysemethodes leverden aansluitend bewijs voor een afname in de sterkte van correlaties tussen verschillende hersengebieden, met name tussen sensorische en motor-gerelateerde hersengebieden. Daarnaast leverde *spatial mode decomposition* bewijs voor een shift in dominantie van links- naar rechts-gelateraliseerde frontopariëtale netwerkactiviteit. Het belangrijkste effect van atomoxetine was het schalen van de sterkte van correlaties binnen bestaande

netwerken, in plaats van een globale reorganisatie van de topologie van deze netwerken.

Onze bevindingen zijn consistent met eerdere bevindingen in primaten: atomoxetine veroorzaakte verminderingen in de sterkte van correlaties binnen sensorische en motor-gerelateerde netwerken. Echter, wij tonen aan dat deze afnames in sterkte ook kwantitatief van aard kunnen zijn, in plaats van noodzakelijk het resultaat van een topologische verandering, zoals voorspeld door de *network reset* theorie. We concluderen dat NE dynamisch de sterkte van spontane correlaties aanpast, mogelijk met als doel om gedrag flexibel aan te passen aan de eisen omgeving.

7.3.4 Hoofdstuk 5: Pupil Diameter Tracks Lapses of Attention

Ons vermogen om voor langere tijd doel-relevante informatie te monitoren en er op te reageren, langdurige aandacht, is niet onbeperkt. Voorgaande studies over de relatie tussen verslappingsen van de aandacht en psychofysiologische markers van langdurige aandacht, zoals pupildiameter, hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd. De *adaptive gain* theorie voorspelt dat *baseline* pupildiameter een omgekeerde-U relatie zou moeten vertonen met prestatie op taken waarbij aandacht besteed moet worden aan doel-relevante stimuli. Met andere woorden, de meeste verslappingsen van de aandacht zouden onder *adaptive gain* moeten optreden op momenten dat de pupil zowel relatief groot is, als relatief klein. In hoofdstuk 5 testen we deze voorspelling. Daarnaast verkennen we additionele markers van de staat van aandacht, deels gebaseerd op voorgaand onderzoek dat een relatie heeft aangetoond tussen de afgeleide van pupildiameter en de staat van het brein.

We onderzoeken de relatie tussen tonische fluctuaties in de diameter van de pupil, en de prestatie op een uitdagende taak waarbij langdurige aandacht van belang is. Onze resultaten laten zien dat pupildiameter een robuuste lineaire relatie vertoont met verschillende maten van taakprestatie, waarbij de meeste verslappingsen van de aandacht optreden op momenten dat de pupil relatief klein is. Echter, deze bevindingen werden voornamelijk gedreven door een gedeeld effect van *time-on-task* op zowel pupildiameter als prestatie op de taak. De lineaire relatie tussen pupildiameter en prestatie op de taak verdween nadat we statistisch corrigeerden voor het effect van *time-on-task*. In plaats daarvan vonden we een consistente omgekeerde-U relatie tussen pupildiameter en taakprestatie.

Daarnaast vonden we een sterke lineaire relatie tussen de afgeleide van pupildiameter en prestatie op de taak, die grotendeels onafhankelijk was van het effect van *time-on-task*. Onze resultaten helpen om tegenstrijdige bevindingen in de literatuur te verklaren, en zijn consistent met de *adaptive gain* theorie van LC-NE functie. Verder suggereren onze resultaten dat de afgeleide van pupildiameter mogelijk een nuttige psychofysiologische maat is die gebruikt zou kunnen worden voor het online voorspellen en voorkomen van verslappingsen in de aandacht.

7.3.5 Hoofdstuk 6: Task-free Spectral EEG Dynamics Track and Predict Patient Recovery From Severe Acquired Brain Injury

Zoals besproken in de voorgaande sectie, hangt ons vermogen om sensorische informatie te verwerken en er op te reageren af van de staat van ons brein. Prominente voorbeelden waarbij dit vermogen niet goed functioneert, zijn de bewustzijnsstoornissen die kunnen optreden na hersenletsel. Sommige van deze patiënten ontwikkelen later weer tekenen van bewustzijn, terwijl andere patiënten non-responsief blijven. Neuraal gezien doen de pathofysiologische tekenen van bewustzijnsstoornissen denken aan de hypoactivatie van het LC-NE systeem die optreedt tijdens slaap, en de bijgaande synchronisatie van corticale activiteit. Zoals aangetoond in hoofdstuk 3 en 4 van dit proefschrift zijn fluctuaties in gesynchroniseerde herenactiviteit vatbaar voor neuromodulatie door NE. In hoofdstuk 6 van dit proefschrift verkennen we of de staat (gekwantificeerd als amplitude en connectiviteit) van zulke gesynchroniseerde herenactiviteit het niveau en het herstel van bewustzijn kan voorspellen bij patiënten met bewustzijnsstoornissen. Hievoor analyseren we een bestaande dataset van patiënten die deelnamen aan het *'Early Intensive Neurorehabilitation Programme'*.

Onze resultaten tonen aan dat, vergeleken met gezonde controle proefpersonen, de patiënten een algemene 'vertraging' laten zien van hersenritmes, waarbij laagfrequente (synchrone) schommelingen in hersenactiviteit dominant zijn. Daarnaast veranderde over de duur van het herstel van de proefpersonen de frequentieband specifieke eigenschappen van corticale ritmes op een non-lineaire manier. Deze veranderingen sloten goed aan bij de diagnostieke en prognostieke waarde van deze frequentiebanden. Opmerkelijk genoeg voorspelden correlaties in hersenactiviteit tussen hersengebieden het niveau van herstel van de patiënten ongeveer 3 maanden later 75% correct.

Onze bevindingen tonen aan dat de amplitude van, en correlaties in, de staat van spectrale hersenactiviteit het verloop en niveau van het herstel van patiënten kunnen voorspellen op een automatische manier, die los staat van de sensorische en cognitieve capaciteiten van de patiënt. Tot slot: onze bevindingen suggereren dat de mate waarin verbindingen tussen diepe hersenkernen (zoals bijvoorbeeld de LC of de thalamus) en de hersenschors gespaard zijn gebleven, de mate van het herstel van bewustzijn na hersenletsel kunnen voorspellen. Onze bevindingen geven mogelijk nieuwe inzichten in de pathofysiologische *brain state*-gerelateerde processen die ten grondslag liggen aan bewustzijnsstoornissen.