



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Memory function after stress : the effects of acute stress and cortisol on memory and the inhibition of emotional distraction**

Oei, N.Y.L.

### **Citation**

Oei, N. Y. L. (2010, November 18). *Memory function after stress : the effects of acute stress and cortisol on memory and the inhibition of emotional distraction*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/16156>

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/1887/16156>

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

## Nederlandse samenvatting

Bij acute stress maakt ons lichaam stresshormonen aan. Van het stress hormoon cortisol is inmiddels bekend dat het invloed heeft op het functioneren van ons geheugen. Wanneer je bijvoorbeeld cortisol toedient aan gezonde mensen, kunnen ze minder goed herinneringen ophalen (ook wel de “retrieval”-fase van het geheugen genoemd) (de Quervain et al., 2000). Ook het werkgeheugen, het kort kunnen onthouden en manipuleren van informatie (bijvoorbeeld een reeks cijfers kort onthouden en in omgekeerde volgorde moeten reproduceren), wordt slechter na toediening van cortisol (Lupien et al., 1999). Deze twee publicaties gaven de eerste aanzet tot het onderzoek beschreven in dit proefschrift. De Quervain en collega's (2000) namen aan dat het effect van cortisol toediening op retrieval plaatsvond doordat cortisol op de hippocampus inwerkt, een hersenstructuur die verantwoordelijk gehouden wordt voor het lange termijn geheugen. Lupien en collega's (1999) echter, beweerden dat de prefrontale cortex (PFC) veel gevoeliger is voor cortisol dan de hippocampus. Uit ander onderzoek bleek dat de PFC ook betrokken is bij geheugen retrieval. De hypothese in het eerste onderzoek (Hoofdstuk 2), was dan ook dat de effecten van cortisol op retrieval mogelijk ook gemedieerd worden door PFC, en niet alleen door de hippocampus.

Om dit te onderzoeken leerden 21 jonge gezonde mannen eerst neutrale en negatief emotionerende woorden. Een uur later kregen ze 20 mg hydrocortison (cortisol) of een placebo toegediend in een placebogecontroleerd gerandomiseerd cross-over design. Weer een uur later, toen de cortisolniveaus flink gestegen waren, werd de retrieval van de woorden getest in een MRI-scanner. Met functionele MRI kan de signaalintensiteit in hersengebieden vergeleken worden tussen verschillende condities, bijvoorbeeld tussen het herinneren van woorden, en het zien van nieuwe woorden. Uit de resultaten bleek dat door toediening van hydrocortison de hersenactiviteit verminderd was in zowel de hippocampus als de PFC tijdens de retrieval van neutrale woorden. Ook in andere gebieden in het brein, die doorgaans actief zijn bij retrieval, was er minder activiteit waar te nemen. Hydrocortison toediening verminderde het aantal herinnerde woorden echter niet. Dit had waarschijnlijk te maken met het specifieke paradigma –een herkenningstaak– wat doorgaans niet door hydrocortison beïnvloed lijkt te worden, in tegenstelling tot het relatief moeilijke

“free recall” zoals de Quervain en collega’s gebruikten, waarbij proefpersonen zelf de woorden hadden moeten herinneren. Ook waren meerdere gebieden van het “retrieval netwerk” minder actief na hydrocortison toediening. Dit zou in toekomstig onderzoek nader onderzocht moeten worden.

Volgens andere onderzoekers, zoals Lupien (1999), zou de PFC gevoeliger zijn voor cortisol dan de hippocampus, en zouden daarom geheugenfuncties die afhankelijk zijn van de PFC (bijvoorbeeld werkgeheugen) eerder te lijden hebben onder hoge cortisolwaarden dan het -“hippocampus-afhankelijk”-geheugen, zoals retrieval (Lupien & Lepage, 2001; Lupien et al., 1999). De effecten van hoge cortisol waarden op zowel werkgeheugen als retrieval waren nog niet samen onderzocht. Dit was het doel van het onderzoek beschreven in hoofdstuk 3. Hierin kregen 20 jonge gezonde mannen eerst (matig en hoog) emotionerende verhaaltjes te leren. Een dag later werden ze blootgesteld aan psychosociale stress, of aan een stressvrije controle conditie in een gerandomiseerd gecontroleerd crossover design. Nadat door stress de cortisolwaarden omhoog gegaan waren, werd zowel het werkgeheugen met de Sternberg taak (zie figuur 1, Hoofdstuk 1), als de retrieval van de verhaaltjes gemeten. Uit de resultaten bleek dat het werkgeheugen inderdaad slechter werd na stress. Vooral wanneer de taak moeilijk was (hoge load) werden er meer fouten gemaakt en was men trager. Deze verslechtering op werkgeheugen hing samen met de hoogte van de cortisolwaarden. Na stress werd men niet significant slechter in het ophalen van eerder geleerde informatie, al hingen hoge cortisolwaarden wel samen met het minder goed herinneren van de (matig emotionerende) verhaaltjes. Tenslotte vonden we ook dat hoe slechter men presteerde op de werkgeheugen taak, des te slechter de retrieval was na stress.

Deze bevindingen lijken te bevestigen dat het prefrontaal-afhankelijk werkgeheugen inderdaad gevoeliger is voor cortisol dan de hippocampus-afhankelijke retrieval. Het blijkt echter uit zeer recent onderzoek (Axmacher, et al. 2009), dat werkgeheugen niet alleen van de PFC afhankelijk is, maar ook van de hippocampus, vooral als er meer complexe informatie onthouden moet worden. Het idee dat werkgeheugen niet afhankelijk van de hippocampus zou zijn, berust dan ook vooral op onderzoeken waarin relatief makkelijke taakjes gebruikt werden. De bevindingen in Hoofdstuk 3, dat stress (en cortisol) werkgeheugen verslechteren op hoge load, zou ook geïnterpreteerd kunnen worden vanuit het idee dat cortisol een effect heeft op hippocampus-afhankelijk werkgeheugen, maar niet op hippocampus-onafhankelijk werkgeheugen (d.w.z. op de simpele lage load). Het is echter goed mogelijk dat de negatieve effecten van stress op de PFC vooral voorkomen bij werkgeheugentaken die veel meer

vragen van executieve functies, zoals manipulaties uitvoeren (bijvoorbeeld cijferreeksen omgedraaid reproduceren) en monitoren. Onderzoek naar de verschillende effecten van stress op werkgeheugen “maintenance” (waarvan het Sternberg paradigma dat in dit proefschrift gebruikt werd, een voorbeeld is) en manipulatie zou een antwoord op deze vraag kunnen geven.

Omdat acute stress voornamelijk het werkgeheugen verslechterde op hoge load, en niet op lage load, vroegen we ons af of stress wellicht ook zou leiden tot hogere afleidbaarheid. Werkgeheugen kan gedefinieerd worden als het vermogen om relevante informatie in gedachten te houden, en irrelevante informatie buiten de deur te houden. De Hoofdstukken 4,5 en 6 zijn vooral aan deze laatste vraagstelling gewijd. Volgens een theorie van Lavie en collega's (Lavie et al., 2004), is het moeilijker om irrelevante zaken te negeren, wanneer je (cognitieve) vermogens al volledig geabsorbeerd worden (bijvoorbeeld doordat je allerlei informatie in je werkgeheugen moet vasthouden). De hypothese voor Hoofdstuk 4 was daarom dat cortisol het werkgeheugen onder hoge load verslechtert, omdat dan te weinig cognitieve capaciteit over is om afleiding te kunnen weerstaan. Deze hypothese toetsten we door 35 mg hydrocortison te geven aan 44 jonge gezonde mannen in een gerandomiseerd placebo-gecontroleerde between-subjects design (Hoofdstuk 4). Na toediening van hydrocortison werd het werkgeheugen getest met de Sternberg taak, waarbij deze keer neutrale of negatief emotionerende plaatjes werden vertoond als afleidende informatie tijdens de delay-fase van elke trial, in plaats van alleen het fixatiekruis, zoals gebruikt in Hoofdstuk 2 (zie figuur 1 en 3, Hoofdstuk 1). We verwachtten dat proefpersonen na hydrocortison toediening langzamer zouden zijn op de werkgeheugentaak wanneer tussendoor afleidende plaatjes werden vertoond, speciaal bij hoge load, maar dat vonden we niet. Hydrocortison bleek de prestatie zelfs te verbeteren, speciaal tijdens emotionele distractie, en ongeacht load.

Eén mogelijke verklaring voor deze onverwachte bevinding is dat de hydrocortison heeft geholpen om de emotionele plaatjes die tussendoor werden vertoond te negeren, waardoor het werkgeheugen relatief verbeterde. Dit is een aannemelijke optie, en het biedt een mogelijke verklaring voor de positieve effecten van hydrocortison toediening bij patiënten met posttraumatische stressstoornis (e.g., Schelling et al., 2006). Werkgeheugenproblemen, intrusies (het hebben van ongewenste gedachten en herinneringen), en een dysfunctionele stress-respons, zijn typerend voor deze patiënten. Een andere verklaring is de grootte van de dosis hydrocortison. Omdat het verband tussen cortisol en cognitie een omgekeerde u-curve zou zijn, is het mogelijk dat een lagere of

hogere dosis wel tot een verslechterde prestatie op de werkgeheugentaak zou hebben geleid. Het blijft echter nog wachten op onderzoek met verschillende doses om vast te stellen of deze de prestatie verbeteren dan wel verslechteren, en daarbij zou het werkgeheugen gemeten moeten worden zonder en mét distracters.

In Hoofdstuk 5 is een onderzoek beschreven waarin we effecten van stress hormonen op een andere manier moduleerden, namelijk door toediening van de bètablokker propranolol. Propranolol blokkeert namelijk de acties van (nor)adrenaline, de stresshormonen die vooral bekend zijn als aanstichters van de “fight-flight” respons. Propranolol vermindert autonome responsen zoals hartslag en bloeddruk, die typisch stijgen wanneer men stress ervaart. Propranolol heeft echter ook effecten op geheugen. Doorgaans verslechtert propranolol het werkgeheugen (Muller et al., 2005), maar het vermindert ook sterk de impact van emotionele stimuli, zoals blijkt uit het feit dat na propranolol inname de herinnering aan emotionele plaatjes of verhalen afneemt (Strange & Dolan, 2004; van Stegeren et al., 2005). Van het toedienen van de bètablokker propranolol, verwachtten wij daarom (in tegenstelling tot onze verwachting van de effecten van cortisol toediening) wél dat het de afleiding door emotionele stimuli zou verminderen. Wij gaven 80 mg propranolol aan 48 jonge gezonde mannen voor ze de emotionele Sternberg taak uitvoerden, in een gerandomiseerd placebogecontroleerd between-subjects design (zie Hoofdstuk 5). Zoals verwacht verminderde propranolol de emotionele distractie, maar alleen op hoge load. Op lage load presteerde men na propranolol slechter, ongeacht of de distracters neutraal of emotioneel waren. Dit zou erop kunnen wijzen dat propranolol pas “winst” oplevert als men cognitief zwaarder belast wordt. Gezien de relatief hoge dosis geldt ook hier dat eerst nog onderzocht zou moeten worden wat de effecten zijn van lagere doses propranolol op deze taak.

Dit onderzoek leverde overigens nog wel een onverwachte bevinding op. Het viel namelijk op dat de cortisolwaarden in de groep die propranolol kreeg, hoger waren dan in de placebo groep. Deze observatie vroeg om een extra (exploratieve) analyse, om te onderzoeken of de verbeteringen na propranolol misschien te maken hadden met de hogere cortisolwaarden. Immers, uit het vorige onderzoek (Hoofdstuk 4) was gebleken dat cortisol het werkgeheugen verbeterde juist wanneer emotionele, afleidende plaatjes werden vertoond. Uit deze extra analyse bleek dat hoe hoger de cortisolwaarden na propranolol inname, des te minder men werd afgeleid door de emotionele distracters in de taak. Dit is opvallend, omdat de effecten van de propranolol tot nog toe werden toegeschreven aan het verlagen van de adrenaline spiegels. Onze bevindingen

suggereren dat de effecten van propranolol ook indirect zouden kunnen zijn, namelijk via het verhogen van de cortisol niveaus. In ieder geval blijkt uit deze bevinding dat het nuttig zou kunnen zijn dat in geheugenonderzoek met propranolol toediening ook gekeken wordt of de cortisol waarden zijn veranderd, en wat de invloed hiervan is op de geheugenfunctie.

Het laatste onderzoek van dit proefschrift (Hoofdstuk 6) was gericht op het onderzoeken van de effecten van acute sociale stress (en cortisol) op de Sternbergtask met distracters, in de MRI scanner. In een aantal fMRI onderzoeken die vergelijkbare taken gebruikten, werd namelijk een typisch patroon van hersenactiviteit gevonden tijdens emotionele distractie, met meer activiteit in ventrale “affectieve” gebieden, zoals de amygdala, terwijl dorsale “executieve” gebieden, zoals de dorsolaterale PFC, relatieve deactivaties liet zien. Bovendien werd in recent onderzoek ook gevonden dat acute stress leidde tot verhoogde amygdala reacties op emotionele stimuli, terwijl stress de PFC-activatie tijdens werkgeheugen verminderde. Het voordeel van de Sternbergtask met neutrale en emotionele distracters is dat deze patronen in één paradigma onderzocht kunnen worden.

Onze hypothese was dat acute sociale stress het fronto-limbische activatiepatroon zou moduleren, en dat na stress meer ventrale activatie en minder dorsale deactivatie optreedt tijdens emotionele distractie (zie Hoofdstuk 6). Om dit te onderzoeken werden 38 gezonde mannen geïncludeerd in een gerandomiseerd gecontroleerd between-subjects design, waarin de deelnemers ofwel werden blootgesteld aan sociale stress of een (controle) conditie ondergingen zonder stress. Daarna voerden ze de Sternbergtask met distracters uit in de MRI scanner. Uit de resultaten bleek dat de stress groep meer afgeleid was door emotionele distracters in de taak dan de controle groep. In de stress groep wekten de emotionele distracters bovendien meer hersenactiviteit op in ventrale “affectieve” hersengebieden, vooral in de rechter amygdala, terwijl de deactivatie in dorsale “executieve” gebieden verminderd was, maar dit laatste was een trend. Tenslotte vonden we dat een hogere cortisol respons op stress samenhangt met minder afleidbaarheid door emotionele distracters, en ook met minder amygdala activiteit tijdens emotionele distractie.

## Algemene discussie

In het algemeen gezien, is er in dit proefschrift qua bevindingen, één opvallende lijn te bespeuren, en dat is dat cortisol verhoging zowel na hydrocortison toediening (Hoofdstuk 4), als na sociale stress (Hoofdstuk 6), als na propranolol toediening, consistent samenhangt met een betere prestatie op de Sternberg taak tijdens emotionele distractie. Alhoewel deze bevindingen zeker tot vervolgonderzoek uitnodigen, is voorzichtigheid in interpretatie en conclusie geboden als het gaat om de effecten van cortisol, want de onderzoeken in dit proefschrift laten zich niet echt makkelijk met elkaar vergelijken. Ten eerste is cortisol niet synoniem aan stress. Het valt te betwisten of je cortisolwaarden na sociale stress kan vergelijken met de waarden die je krijgt door de inname van een pil. Alleen al de cortisolwaarden zelf verschillen enorm in hoogte, afhankelijk van hoe ze geïnduceerd zijn. In tegenstelling tot het slikken van een hydrocortison-pil, worden er tijdens acute stress bovendien ook diverse andere hormonen en neuromodulators geactiveerd, die ook van invloed kunnen zijn op geheugen. Ten tweede wordt onderlinge vergelijking als het gaat om cortisol effecten op werkgeheugen, of op 'emotionele distractie in werkgeheugen', moeilijk doordat de Sternbergtaak zonder vertoning van distracters heel anders is dan mét distracters. De resultaten uit Hoofdstuk 3, waarin stress het werkgeheugen juist verslechterde, en hoge cortisol niveaus samenhangen met slechtere prestatie, kunnen daarom slecht vergeleken worden met de bevindingen uit de onderzoeken waarin de Sternbergtaak wél distracters bevatte (bijv Hoofdstuk 6), en waar cortisol samenhang met verbeterde prestatie tijdens emotionele distractie. Wat dus nog nader onderzocht zou moeten worden is hoe men presteert op beide varianten van deze taak, namelijk met en zonder distracters.

Een algemeen punt met betrekking tot de generaliseerbaarheid van deze onderzoeken, is dat deze zonder uitzondering uitgevoerd zijn bij gezonde jonge mannen. Het is echter de vrouwelijke populatie, die een groter risico loopt op het ontwikkelen van psychiatrische stoornissen, zoals PTSS. En verder is het natuurlijk zo dat de eenmalige stress-inductie of toegediende cortisol dosis, niet model kan staan voor chronische veranderingen in de stress-respons, zoals bij patiënten met een stress-gerelateerde stoornis.

Desalniettemin kunnen de bevindingen uit dit proefschrift relevant zijn voor (onderzoek bij) patiënten die snel afgeleid zijn, en last hebben van trauma-gerelateerde intrusies. Er is al eerder gepleit voor het gebruik van hydrocortison

bij de behandeling van stress-gerelateerde stoornissen, zoals PTSS. Het therapeutisch effect hiervan zou toe te schrijven zijn aan de vermindering van de retrieval van traumatische herinneringen (de Quervain & Margraf, 2008). De bevindingen uit dit proefschrift suggereren dat verminderde afleiding door emotionele distractie na hydrocortison ook een werkingsmechanisme zou kunnen zijn, omdat dit de instandhouding of verergering van de PTSS door deze intrusies zou kunnen tegengaan. Verder onderzoek met hydrocortison bij patiënten zou hier meer inzicht in kunnen geven, bijvoorbeeld door een combinatie van experimentele taken, een retrieval taak zowel als de emotionele Sternberg taak, en de samenhang met de incidentie van intrusies in de periode daaropvolgend. Interessant zou ook zijn om te kijken wat de effecten van cortisol toediening op emotionele inhibitie op neuraal niveau zijn. Behalve onderzoek naar het verminderen van (de impact van) emotionele distractie, is het versterken van dorsaal prefrontale functies misschien ook een manier om de negatieve effecten van stress (op werkgeheugen en inhibitie) te kunnen tegengaan. Uit onderzoek blijkt dat cognitieve training niet alleen het werkgeheugen kan verbeteren, maar ook leidt tot verbeterde (neutrale) inhibitie (Jaeggi et al., 2008). In toekomstig onderzoek zou bijvoorbeeld gekeken kunnen worden of “brain training” van invloed is op stress, en of ook de afleiding door irrelevante emotionele informatie kan verminderen door (cognitieve) training.