

# Functionele MRI bij schizofrenie: belang van aangepaste taak in de scanner

J. VAN HECKE, T.E. GLADWIN, J. COREMANS, W. HULSTIJN, B. SABBE

**ACHTERGROND** Functionele magnetische-resonantiebeeldvorming (fMRI) is een belangrijk onderzoeksinstrument voor het opsporen van neurale netwerkproblemen bij schizofrenie. Het belang van een aangepaste taak voor het onderzoek met fMRI bij schizofrenie blijft echter vaak onderbelicht.

**DOEL** Aantonen hoe de keuze van een taak fMRI-resultaten bij schizofrenie op hersenniveau beïnvloedt, in het bijzonder door prestatiegerelateerde problemen.

**METHODE** We schetsen een beknopte geschiedenis van de functionele neurobeeldvormingstechnieken om de plaats van fMRI voor de opsporing van disfunctionele netwerken bij schizofrenie duidelijk te maken. Ook maken we duidelijk waarom door de snelle ontwikkeling van de techniek en analysemethodes bij beeldvormingstechnieken de keuze van de taak in de scanner steeds groter belang krijgt voor het meten van specifieke verschillen bij psychiatrische stoornissen.

**RESULTATEN** Met voorbeelden uit eigen onderzoek illustreren wij het complexe verband tussen cognitieve problemen bij patiënten met schizofrenie tijdens de taakuitvoering en verschillen in hersenactiviteit gemeten met fMRI. Het belang van taakafhankelijke neurale netwerken voor de interpretatie van dit verband wordt toegelicht.

**CONCLUSIE** De ontwikkeling van taken waarbij vermeden wordt dat prestatieverschillen door specifieke factoren zoals demotivatie of opgave neurale activiteit beïnvloeden, is cruciaal voor het verder onderzoek met fMRI bij schizofrenie.

TIJDSCRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)6, 385-393

**TREFWOORDEN** fMRI, functionele magnetische-resonantiebeeldvorming, schizofrenie, translationeel onderzoek



Ingvar en Franzen (1974) waren de eersten die een gestoorde frontale functie tijdens cognitieve taken bij schizofrenie beschreven. Met een techniek die gebruikmaakt van inhalatie van radioactief xenon, konden ze de regionale cerebrale bloedstroom (rcbf) in beeld brengen door de ratio van xenonafbraak over twee minuten te meten. rCBF werd vergeleken tussen twee groepen tijdens een 'rusttoestand' en een 'cognitieve toestand', tijdens het uitvoeren van psychologische taken zoals de *Wisconsin Card Sorting Test*. Bij gezonde vrijwilligers werd tijdens de cognitieve toestand vergeleken met rust een relatief grotere bloedstroom gemeten in de frontale gebieden, terwijl bij patiënten met schizofrenie deze toename van frontale

bloedstroom kleiner was. Deze bevinding werd als 'hypofrontaliteit bij schizofrenie' beschreven.

## Geschiedenis functionele neurobeeldvorming en neurale disfuncties bij schizofrenie

Zowel door de introductie van de term 'hypofrontaliteit' als door het gebruik van taken bekend uit onderzoek naar frontale functies werd dit eerste bewijs van veranderde cerebrale functionaliteit bij schizofrenie vaak geïnterpreteerd alsof schizofrenie een speciale vorm van frontale dementie is. Misschien is dat de reden dat gedurende de daaropvolgende tien jaar – een tijdperk waarin de zoektocht naar een psychotherapeutische behandeling voor

schizofrenie overheerste – deze bevindingen, die een psychotherapeutische behandeling zouden compromitteren, zelden werden besproken in de wetenschappelijke literatuur (Berman 2002). Bovendien belemmerden het invasieve karakter en de beperkte temporele en spatiële resolutie van de xenoninhalatietechniek een wijdverspreide toepassing van deze methode bij hersenonderzoek naar psychiatrische stoornissen.

#### POSITRONEMISSIONSTOMOGRAFIE

Tijdens de jaren tachtig zorgde de komst van de positronemissionstomografie (PET) voor een accuratere meting van hersenactiviteit gedurende een taakuitvoering. De opmerkelijkste vooruitgang met de PET-techniek was de spatiële resolutie die toenam tot 3-6 mm. Zowel contraststofkinetiek als een relatief lage statistische power van de PET-onderzoeken maakte het echter nodig om experimentele metingen over een periode van ongeveer 40 seconden te middelen. Deze lage temporele resolutie beperkte de interpretatie van functionele bevindingen. Vooral de invloed van prestatieverschillen tijdens het afleggen van de cognitieve taken, waarbij reacties op subsecondeniveau worden gevraagd, die dus niet kunnen worden gekoppeld aan de veranderende hersenactiviteit gemeten over de veel langere periode van 40 s, bleef een vraagteken. De resultaten met deze techniek vertoonden bovendien meer inconsistentie. Hypo- zowel als hyperfrontaliteit werd tijdens uiteenlopende cognitieve taken bij patiënten gerapporteerd (Berman 2002). Daarom veranderde de onderzoeksvraag: van het eenvoudig vergelijken van hersenactiviteit tussen groepen begon de zoektocht naar factoren die deze, op het eerste gezicht, inconsistente bevindingen, konden verklaren.

#### MAGNETISCHE-RESONANTIEBEELDVORMING

Ogawa e.a. (1990) beschreven het eerste hersensignaal dat werd opgevangen met een MRI-apparaat, een signaal gebaseerd op de zuurstofconcentratie van lokaal bloed in de sinus cavernosus van de rat. De eerste onderzoeken bij mensen met deze zogenaamde functionele MRI-techniek werden snel hierna gepubliceerd (Belliveau 1991; Ogawa e.a. 1992). Slechts drie jaar later verschenen de eerste klinische studies met fMRI bij psychiatrische stoornissen (Renshaw e.a. 1994; Wenz e.a. 1994). De lage signaal-ruisverhouding en de latentie van het *blood oxygen level dependent* (BOLD) signaal van 5-8 s leken echter soortgelijke beperkingen van voorgaande technieken in te houden voor fMRI.

#### AUTEURS

**JAN VAN HECKE**, psychiater, dienst Psychiatrie, ziekenhuisnetwerk Antwerpen (ZNA), campus Stuivenberg, en Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Universiteit Antwerpen (UA).

**THOMAS GLADWIN**, experimenteel psycholoog, ZNA, het ADAPT Lab, Universiteit van Amsterdam, en het EPAN Lab, Radboud Universiteit, Nijmegen,

**JEAN COREMANS**, fysisch, dienst Radiologie, ZNA, campus Stuivenberg.

**WOUTER HULSTIJN**, emeritus hoogleraar Cognitieve Neuropsychologie, CAPRI, UA.

**BERNARD SABBE**, psychiater en hoogleraar Medische psychologie en psychiatrie, CAPRI, UA, en UPC St. Norbertushuis, Duffel.

#### CORRESPONDENTIEADRES

Dr. Jan Van Hecke, CAPRI, Universiteit Antwerpen (UA), Campus Drie Eiken/gebouw R, Universiteitsplein 1, B-2610 Antwerpen (Wilrijk), België.  
E-mail: jan.vanhecke@zna.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-10-2013

#### NIEUWE ANALYSEMETHODEN

Echter, een nieuwe methode, waarbij individuele gebeurtenissen net voldoende over tijd worden verspreid zodat neurale activiteit over een korte periode of *event* (tot 1 s) statistisch te ontrafelen is, maakte de link tussen neurale activiteit en elke 'trial' of korte gedragsperiode mogelijk (Buckner e.a. 1996). Zo zullen we verderop in dit artikel aantonen dat met deze analyse hersenactiviteit tijdens een reactie (druk op een toets) op een stimulus die elke twee seconden verschijnt, kan worden vergeleken tijdens de *continuous performance test* (CPT). De mogelijkheid om *events* afzonderlijk te analyseren werd aldus één van de belangrijke voordelen van (event-related) fMRI. Nadeel is dat voor het verzamelen van voldoende events de taak en dus de tijd in de scanner wordt verlengd. Dit kan voor controlepersonen, maar zeker ook voor patiënten belastend zijn. De invloed van de verschillen in taakprestatie tussen patiënten en controlegroepen op de gemeten neurale activiteitsverschillen werd door de betere spatiële en temporele resolutie van de respectievelijke beeldvormingstechnieken (xenon, PET, fMRI) en de ontwikkeling van analysemethode (event-related fMRI) steeds duidelijker. De steeds sterkere koppeling tussen taakprestatie in de scanner en de gemeten neurale activiteit maakt duidelijk dat

neurale activiteit bij psychiatrische ziektebeelden alleen zinvol kan worden vergeleken met een controlegroep als de patiënten de taak kunnen uitvoeren of als het duidelijk is welke factoren het verschil in taakprestatie tussen de groepen beïnvloeden. Anders blijft het immers onduidelijk in hoeverre verschillen in hersenactiviteit relevant zijn voor de psychiatrische ziekte dan wel een weerspiegeling zijn van een taakuitvoering die door specifieke factoren zoals vermoeidheid of demotivatie is beïnvloed.

In dit overzicht zullen we dan ook ingaan op het belang van een aangepaste onderzoeksopzet bij psychiatrische neurobeeldvorming. Ook zullen we het belang van verschillen in hersenactiviteit tijdens controletaken toelichten. Immers, recent is duidelijk geworden dat door enkel de klassieke vergelijking te maken tijdens taakcondities belangrijke informatie verloren gaat. Het fMRI-onderzoek bij schizofrenie waarbij geen taak wordt gebruikt, maar hersenactiviteit tijdens rust wordt vergeleken, valt buiten het opzet van dit artikel. Voor een recent overzicht verwijzen we naar Van den Heuvel en Hulshoff Pol (2010).

## Verschillen in hersenfunctie bij schizofrenie: oorzaak of gevolg van mindere taakprestatie?

### ACHTERGROND

Frontale disfunctie tijdens het uitvoeren van taken die beroep doen op het werkgeheugen, is de meest gerapporteerde cerebrale disfunctie bij schizofrenie. Toch werd bij patiënten in ongeveer de helft van de studies meer activiteit gevonden, waar in de andere helft, minder activiteit werd gerapporteerd. Dit kon in een meta-analyse worden gerelateerd aan prestatieverschillen tussen beide groepen tijdens de taak in de scanner (Van Snellenberg e.a. 2006). Dat prestatieverschillen tussen patiënten en controlepersonen, onafhankelijk van het type taak, groter worden naarmate de taak moeilijker wordt, was al lang bekend (Chapman & Chapman 1978). Door fMRI-onderzoek met deze taken bleek nu bovendien dat patiënten bij makkelijkere taken vaak meer frontale activiteit tonen om eenzelfde prestatie te bereiken. Zodra de taak echter echt (te) moeilijk wordt, vindt men een verminderde frontale activiteit, mogelijk door demotivatie en opgave (Callicot e.a. 2003; Jansma e.a. 2004; Van Snellenberg e.a. 2006).

Niet alleen de nauwkeurigheid van de prestatie blijkt hierbij belangrijk, maar ook de snelheid waarmee de taak wordt uitgevoerd. Dit is niet verwonderlijk aangezien er een soort omgekeerd verband bestaat tussen de snelheid en de nauwkeurigheid waarmee men een taak uitvoert. Aangezien patiënten met schizofrenie bijna elke taak gemiddeld trager uitvoeren, en er ook een grotere variabiliteit bestaat in taaksnelheid bij patiënten, lijkt dit nauwe verband tussen activiteit en prestatie bijzonder belangrijk

om verschillen in hersenactiviteit te begrijpen. Het doel van onze onderzoeksopzet was dan ook aangepaste taken te ontwikkelen die ofwel kunnen controleren voor deze prestatieverschillen ofwel deze verschillen minimaliseren (Van Hecke e.a. 2010).

### EIGEN ONDERZOEK

Om dit verband na te gaan voor een aandachtstaak die vaak gebruikt wordt bij het onderzoek naar schizofrenie ontwierpen we een fMRI-studie waarbij we de taakmoeilijkheid manipuleerden (Van Hecke 2010). De gebruikte aandachtstaak, de continuous performance task (CPT), blijkt zeer gevoelig voor aandachtsproblemen bij patiënten met schizofrenie. Deze aandachtsproblemen kunnen met deze taak al bij aanvang van het ziekteproces, voor de eerste psychotische episode, worden aangetoond (Cornblatt e.a. 1997). Verder blijken prestatieverschillen stabiel tijdens het ziektebeloop en weinig beïnvloed door het vaak uiteenlopende symptoomprofiel of verschillen in medicatie-inname bij patiënten (Liu e.a. 2006). Bovendien blijken prestaties op deze taak sterk overerfbaar binnen families en worden mindere prestaties gevonden bij ziektebeelden, genetisch verwant met schizofrenie zoals de schizotypische persoonlijkheidsstoornis (Chen & Faraone 2000).

Bij de aanpassing van deze taak, nodig voor afname tijdens fMRI-scanning, werd gebruikgemaakt van een opzet die zo dicht mogelijk aanleunt bij de karakteristieken van de taak uit het gedragsonderzoek (*event-related design*).

Verder werd rekening gehouden met de noodzaak van een eenvoudige uitvoering van de taak. Deze vergroot de mogelijkheid om een cognitief deficit dat door de taak wordt aangetoond te interpreteren en faciliteert een mogelijke translatie naar dieronderzoek (MacDonald 2008). Er werd bij onze taak dan ook enkel gevraagd elke 2 seconden op een toets te drukken terwijl een cijfer van 0-9 verscheen. Er werd gevraagd steeds dezelfde toets met de wijsvinger in te drukken, behalve wanneer de 'target', het cijfer 8, verscheen; dan werd gevraagd een andere toets met de middelvinger in te drukken (FIGUUR 1). Deze eenvoudige instructies hebben het voordeel dat patiënten met een cognitief probleem niet in de war raken tijdens de taakuitvoering of te snel opgeven.

Door de hersenactiviteit te vergelijken tijdens correcte of incorrecte detectie van de 'target' (het cijfer 8) met de activiteit tijdens de correcte detectie van de 'nontargets' (alle andere cijfers), werd voldaan aan een duidelijk contrast tussen twee gedragscondities. Dit is noodzakelijk om een cognitief proces te isoleren waarmee de hersenactiviteit kan worden gelinkt. Tijdens onze studie keken we dan ook in hoeverre het detecteren of missen van een target leidde tot activiteitverschillen tussen beide groepen.

Ten slotte werden drie varianten van de taak afgenomen

met telkens een verschillende moeilijkheidsgraad zonder dat de taakinstructie veranderde. De toenemende moeilijkheidsgraad van de taak bereikten we door het gradueel minderen van de zichtbaarheid van de cijfers. Dit door een steeds hoger percentage (0, 25 en 40%) van de pixels te verwijderen. Door de toename van perceptuele lading wanneer de cijfers moeilijker kunnen worden onderscheiden, verwachtten we een hogere cognitieve belasting tijdens aandachtstaak. Deze zou zich in het bijzonder vertalen in een sterkere activiteit tijdens de centrale monitoring van responsen op targets, in het bijzonder ter hoogte van de anterieure cingulaire cortex (ACC) (Ridderinkhof e.a. 2004). Dankzij deze manipulatie konden wij een onderscheid maken tussen een specifiek cognitief probleem bij de patiënten, onafhankelijk van de moeilijkheidsgraad, en een mogelijk algemeen cognitief deficit. Een algemeen deficit is namelijk een effect van de moeilijkheidsgraad van een taak op het groepsverschil, onafhankelijk van het cognitief proces dat de taak tracht te meten. Door algemene, 'taakonafhankelijke', factoren zoals snellere demotivatie of verschillen in taakstrategie, kunnen moeilijkere taken namelijk leiden tot aspectieve prestatieverschillen tussen een groep met bijvoorbeeld schizofrenie en een controlegroep.

De resultaten van ons onderzoek toonden dat de patiënten met schizofrenie de taak iets trager, maar niet minder accuraat uitvoerden. Verder werd bij de patiënten een ander activiteitspatroon in de ACC gevonden. Dit patroon bleek opmerkelijk genoeg sterk afhankelijk van de prestatieverschillen tussen de groepen. Bij de middelste moeilijkheidsgraad presteerden de patiënten namelijk iets secuurder dan de controlegroep en werd een hogere activatie van de ACC gevonden (FIGUUR 2). De patiënten met schizofrenie blijken bij de aandachtstaak uit ons onder-

zoek, voor eenzelfde prestatie als controlepersonen, dus een hogere neurale activiteit nodig te hebben; als de taak moeilijker wordt en patiënten opgeven of toch minder goed presteren, kan een lagere neurale activiteit worden aangetoond.

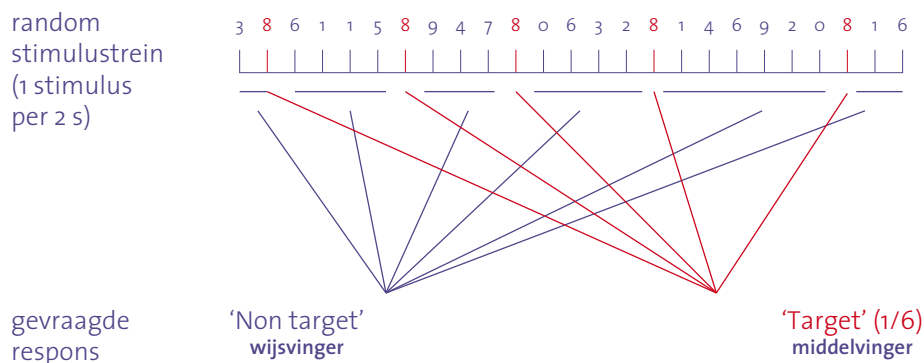
## Het belang van activiteitsverschillen in taakonafhankelijke netwerken bij patiënten met schizofrenie

### ACHTERGROND

Hersenactiviteit kan met fMRI enkel gemeten worden door het verschil in magnetisch signaal – dat samenhangt met het zuurstofgehalte in het bloed – tussen een controletaak of rust en een studietaak te vergelijken. Het belang van mogelijke hersenactiviteitsverschillen tussen patiënten en controlegroep tijdens de controletaak of rust, is echter nog maar sinds kort duidelijk geworden in het klinische beeldvormingsonderzoek. Het bleek dat naarmate taken moeilijker zijn of meer aandacht vragen voor externe perceptuele informatie, in bepaalde hersengebieden zoals de mediale prefrontale en pariëtale cortices, de inferieure pariëtale lobulus en de mediale temporale lobus een deactivatie werd gevonden (Gilbert e.a. 2012).

Deze 'taakgeïnduceerde deactivatie' (TID) in dit taakonafhankelijk netwerk, of *default mode network* (DMN), wordt toegeschreven aan de verplaatsing van cognitieve reserves, van zelfreferentiële processen naar de taakuitvoering (Gusnard e.a. 2001). Zelfreferentiële processen zou men kunnen omschrijven als interne denkprocessen zoals het ophalen van autobiografische gebeurtenissen of gedachtespinsels tijdens weinig aandacht vragende taken. Het lijkt dat de focus op de taak, hoe goed men zich concentreert op de taak, geassocieerd is met het onderdrukken van deze

**FIGUUR 1** Continuous performance task waarbij een cijfer van 0-9 elke 2 s wordt gepresenteerd op een scherm in de scanner. Er wordt gevraagd steeds met de wijsvinger op een knop te drukken, alleen bij de 8 ('target') wordt gevraagd met de middelvinger op een andere knop te drukken



voor de taak irrelevante cognitie. Deze taakirrelevante cognitie is overigens heel relevant in een bredere context, in de eerste plaats al om de beslissing te nemen om de taak uit te voeren.

Stoornissen in DMN-activiteit werden bij schizofrenie vastgesteld en kunnen wijzen op een andere motivationele toestand alsook op een verminderd vermogen om de aandacht voor de controletaak los te laten en de aandacht te richten op de cognitieve taak die wordt bestudeerd. Zo werd een duidelijk verband gevonden tussen de mate waarin patiënten het DMN konden onderdrukken (grotere TTD) en de prestatie op een aandachtstaak (Mannell e.a. 2010) of een werkgeheugentaak (Pomarol-Clotet e.a. 2008; Whitfield-Gabrieli e.a. 2009). Opnieuw kan een relatie vermoed worden tussen enerzijds de moeilijkheid van de taak en anderzijds de mate waarin patiënten hun aandacht op de taak richten dan wel gedemotiveerd raken, afhaken en zo prestatieverschillen met controlepersonen tonen (Van Hecke 2010).

#### EIGEN ONDERZOEK

In een volgend onderzoek (Van Hecke e.a. 2013) gebruikten we een spatiotemporele schattingstaak. Deze taak werd ontworpen zodat een mogelijk prestatieverschil tussen groepen een minimale invloed heeft op de uiteindelijke uitvoering van de taak. Met de spatiotemporele schattingstaak vermijden wij mogelijk 'foute' antwoorden op gedragsniveau, terwijl een activatie van het frontostriataal netwerk werd verwacht met bijzondere relevantie voor psychiatrische en neurologische stoornissen (Bradshaw & Sheppard 2000; Marsh e.a. 2009).

Deelnemers aan het onderzoek werd gevraagd naar een klok te kijken waarvan de wijzer 360° in een constante snelheid ronddraait. Nadat de wijzer van de klok van het scherm is verdwenen, werd de deelnemers gevraagd te schatten wanneer de wijzer, die de deelnemers denkbeeldig met dezelfde snelheid verder laten lopen, een blokje op de rand van de wijzerplaat bereikt (FIGUUR 3). Er werd verder geen feedback gegeven over de nauwkeurigheid van de schatting en er konden dus geen fouten worden gemaakt. Het verschil tussen de geschatte en de werkelijke tijd waarop de wijzer het blokje bereikt, kan wel worden gemeten. Zo kan de kwaliteit van de taakprestatie worden vergeleken tussen patiënten en controlegroep, maar hebben mogelijke verschillen in prestatie tussen beide groepen geen rechtstreekse invloed op de verdere uitvoering van de taak.

Ook in een toepassing van de taak bij patiënten werd een duidelijk verband aangetoond tussen de kwaliteit van tijdschattingen en de mate van deactivatie in het DMN-netwerk (FIGUUR 4). De verminderde deactivatie van patiënten ver-

geleken met controlepersonen bleek tevens samen te hangen met een minder goede schatting van de intervallen, vermoedelijk door het onvermogen om de concentratie op de taak te richten.

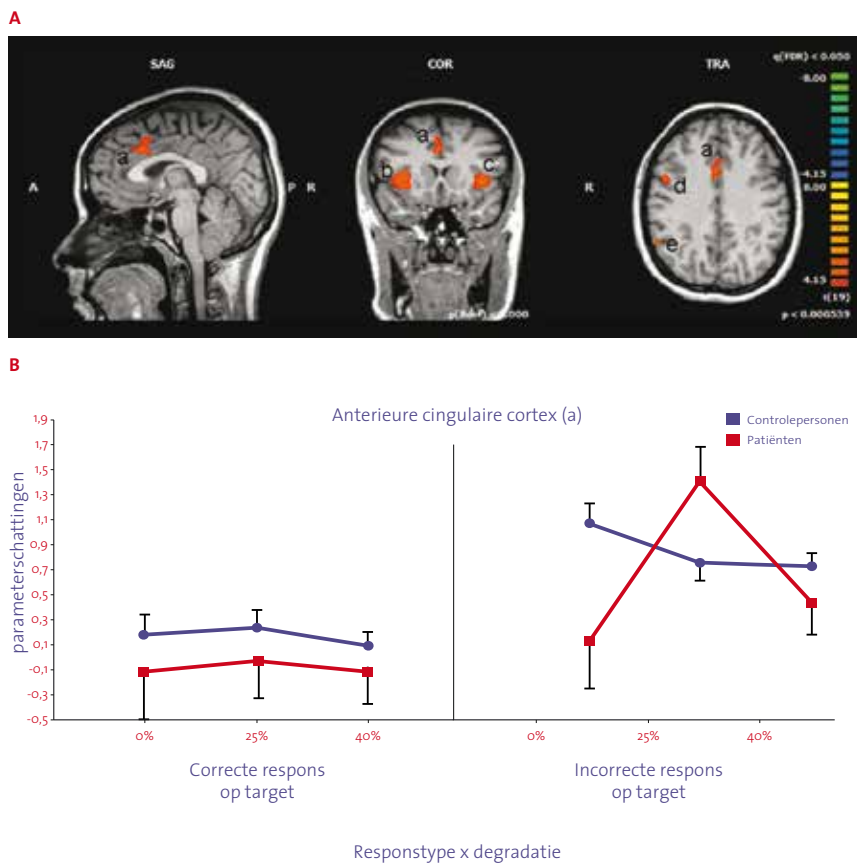
#### Toekomst van fMRI-onderzoek bij schizofrenie: een klinisch instrument in ontwikkeling?

Functionele beeldvorming met fMRI lijkt intrinsiek de mogelijkheid te hebben om tot een klinisch instrument uit te groeien. Hierbij lijkt vooral de mogelijkheid tot het linken van fMRI-resultaten met de functionele uitkomsten en dus prognose cruciaal. Zoals aangetoond, worden immers op neuraal netwerkniveau verschillen gemeten die kunnen worden gelinkt aan cognitieve disfuncties bij schizofrenie. Deze cognitieve disfuncties hangen samen met functionele beperkingen in het dagelijks leven van de patiënten die op hun beurt het best de functionele uitkomsten bij patiënten voorspellen (Cervellione e.a. 2007). Ook tonen verschillende onderzoeken de invloed van farmacologische (Lui e.a. 2010; van Veelen 2011) interventies op hersenniveau bij schizofrenie. Mogelijk kan dus via de invloed van medicatie op het neuraal netwerk gekeken worden hoe dit zich vertaalt in een verbeterde cognitie, een vermindering van de beperkingen in het dagelijks functioneren en zo een verbeterde functionele uitkomst. Toch moeten nog heel wat obstakels overwonnen worden om tot een klinische toepassing van fMRI bij schizofrenie te komen.

Hoewel in dit overzicht specifiek ingegaan wordt op het belang van de taak bij het onderzoek naar verschillen in hersenactiviteit bij schizofrenie, moeten we onderstrepen dat ook andere factoren deze resultaten kunnen vertroebelen. Zowel op het niveau van de stoornis (heterogeniteit binnen symptoomprofielen, medicatieregime, intellectueel functioneren), het protocol (opzet, power, test-hersteigenschappen) als techniek (neurovasculaire koppeling, signaal-ruisverhouding, scanneromgeving) dient zorgvuldig nagegaan welke mogelijke factoren een zuivere vergelijking tussen patiënten en controlepersonen zouden kunnen verstoren (Van Hecke 2010).

De invloed van prestatieverschillen bij patiënten tijdens de scanning blijft echter vaak onderbelicht (MacDonald 2008). Het onderzoek met de cPT toont duidelijk de invloed van de taakmoeilijkheid op verschillen in hersenactiviteit bij patiënten. Het is dan ook niet voldoende om een bepaald cognitief domein zoals werkgeheugen als voorspellend voor functionele uitkomst te onderzoeken; het is ook nodig een gestandaardiseerd en aangepast paradigma te ontwikkelen dat rekening houdt met de verminderde algemene cognitieve capaciteit van patiënten (Van Sneltenberg e.a. 2006). Er wordt aan gewerkt om tot een derge-

**FIGUUR 2** A. Hersengebieden waar grotere activiteit wordt gevonden bij incorrecte respons op een target dan bij correcte detectie: anterieure cingulaire cortex (a), inferieure frontale cortex, rechts (b) en links (c), dorsolaterale prefrontale cortex, rechts (d), inferieure pariëtale cortex, rechts (e). B. Activiteit tijdens correcte (links) en incorrecte (rechts) detectie van een target gedurende drie niveaus van stimulusdegradatie (0, 25 en 40%)



lijke gestandaardiseerde fMRI-taak voor belangrijke cognitieve domeinen bij schizofrenie te komen (Carter e.a. 2012).

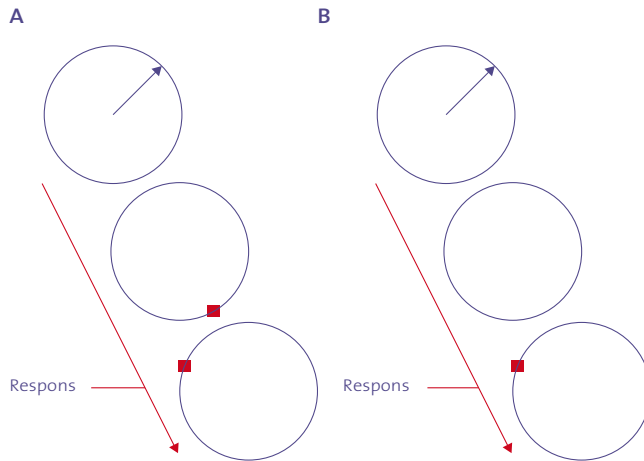
Verder blijkt uit het onderzoek met de kloktaak dat niet alleen activiteitsverschillen tijdens de onderzoekstaak, maar ook activiteit tijdens de controletaak de cognitieve prestatie determineren. Het belang van deze onderzoeksopzetten wordt nogmaals onderstreept. Immers, enkel door een goed gebruik van beeldvormende technieken kan het complex verband tussen gedrag en hersenenactiviteit bij beide groepen worden verhelderd.

Voor de klinische toepassing van fMRI als meetinstrument bij individuele patiënten wijzen sommige auteurs op de recente ontwikkelingen binnen het beeldvormend onderzoek naar verschillen in hersenactiviteit bij gezonde individuen (Yarkoni e.a. 2009). Individuele verschillen worden namelijk meer en meer gelinkt aan genetische determi-

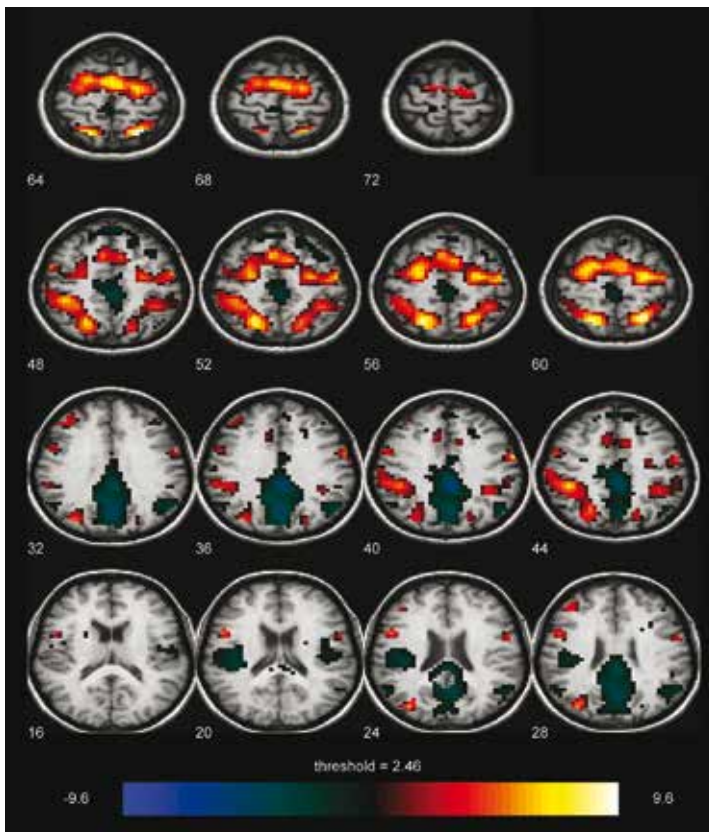
nanten en stabiele fenotypische kenmerken zoals gevoeligheid voor beloning en regulatie van emoties.

De uitbreiding naar psychiatrische stoornissen lijkt op het eerste gezicht logisch, gezien de, per definitie, stabiele fenotypische kenmerken van een ziektebeeld. fMRI-onderzoek bij individuele patiënten met een neurologische aandoening zoals het syndroom van Wernicke-Korsakov toont het potentieel van deze aanpak (Caulo e.a. 2005). De reeds vermelde symptomatologische heterogeniteit binnen eenzelfde stoornis zoals schizofrenie bemoeilijkt dit echter. Nodig is daarom onderzoek naar stabielere kenmerken die gelinkt kunnen worden aan het neurale netwerk dat een prognostische waarde heeft voor functionele uitkomsten bij (subgroepen van) patiënten. Breed opgezet longitudinaal onderzoek met goede instrumenten lijkt dan ook nodig, maar vraagt een volgehouden inzet van zowel wetenschappers als clinici.

**FIGUUR 3** Bovenaan het begin van de rotatietaak (A) en de controletaak (B). Beide taken beginnen met een 5 s referentierotatie van  $360^\circ$ . Tijdens de rotatietaak (A) wordt dan een blokje op de cirkel getoond en de proefpersoon wordt gevraagd op een knop te drukken wanneer een ingebeelde verdere rotatie van de pijl het blokje bereikt. Bij respons verspringt het blokje onmiddellijk naar een verder punt op de cirkel. Tijdens de controletaak (B) verschijnen blokjes op gerandomiseerde intervallen en de proefpersoon wordt gevraagd zo snel mogelijk op een knop te drukken, waarna het blokje verdwijnt.



**FIGUUR 4** Taakafhankelijk (rood) en taakonafhankelijk netwerk (blauw) tijdens een spatiotemporele taak bij controlepersonen en patiënten met schizofrenie



## LITERATUUR

- Belliveau JW, Kennedy DN Jr, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, e.a. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 1991; 254: 716-9.
- Berman KF. Functional neuroimaging in schizophrenia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT red. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. American College of Neuropsychopharmacology; 2002. p. 745-56.
- Bradshaw JL, Sheppard DM. The neurodevelopmental frontostriatal disorders: evolutionary adaptiveness and anomalous lateralization. *Brain and language* 2000; 73: 297-320.
- Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM, Savoy RL, Petersen SE, Raichle ME, e.a. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14878-83.
- Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marengo S, Egan MF, Weinberger DR. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 2209-15.
- Carter CS, Minzenberg M, West R, Macdonald A 3rd. CNTRICS imaging biomarker-selections: Executive control paradigms. *Schizophr Bull* 2012; 38: 34-42.
- Caulo M, Van Hecke J, Toma L, Ferretti A, Tartaro A, Colosimo C, e.a. Functional MRI study of diencephalic amnesia in Wernicke-Korsakoff syndrome. *Brain* 2005; 128: 1584-94.
- Cervellione KL, Burdick KE, Cottone JG, Rhinewine JP, Kumra S. Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 867-78.
- Chapman LJ, Chapman JP. The measurement of differential deficit. *J Psychiatr Res* 1978; 14: 303-11.
- Chen WJ, Faraone SV. Sustained attention deficits as markers of genetic susceptibility to schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000; 97: 52-7.
- Cornblatt B, Obuchowski M, Schnur DB, O'Brien JD. Attention and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatr Q* 1997; 68: 343-59.
- Gilbert SJ, Bird G, Frith CD, Burgess PW. Does 'Task Difficulty' Explain 'Task-Induced Deactivation?' *Front Psychol* 2012; 3: 125.
- Gusnard DA, Raichle ME, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat.Rev. Neurosci* 2001; 2: 685-94.
- Hecke J Van. Clinical application of fMRI in schizophrenia; beyond imagination. Doctoral thesis, University of Antwerpen; 2010.
- Hecke J Van, Gladwin TE, Coremans J, Destoop M, Hulstijn W, Sabbe B. Prefrontal, parietal and basal activation associated with the reordering of a two-element list held in working memory. *Biol Psychol* 2010; 85: 143-8.
- Hecke J Van, Gladwin TE, Coremans J, Destoop M, Hulstijn W, Sabbe B. Towards a solution for performance related confounds: frontal, striatal and parietal activation during a continuous spatiotemporal working memory manipulation task. *Brain Imaging Behav* 2013; 7: 85-90.
- Heuvel MP van den, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 519-34.
- Jansma JM, Ramsey NF, van der Wee NJ, Kahn RS. Working memory capacity in schizophrenia: a parametric fMRI study. *Schizophr Res* 2004; 68: 159-71.
- Ingvar DH, Franzen G. Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet* 1974; 2: 1484-6.
- Liu SK, Hsieh MH, Hwang TJ, Hwu HG, Liao SC, Lin SH, Chen WJ. Re-examining sustained attention deficits as vulnerability indicators for schizophrenia: stability in the long term course. *J Psychiatr Res* 2006; 40: 613-21.
- Lui S, Li T, Deng W, Jiang L, Wu Q, Tang H, e.a. Short-term effects of antipsychotic treatment on cerebral function in drug-naive first-episode schizophrenia revealed by 'resting state' functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 783-92.
- Macdonald AW III Building a clinically relevant cognitive task: case study of the AX paradigm. *Schizophr.Bull* 2008; 34, 619-28.
- Mannell MV, Franco AR, Calhoun VD, Canive JM, Thoma RJ, Mayer AR. Resting state and task-induced deactivation: A methodological comparison in patients with schizophrenia and healthy controls. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 424-37.
- Marsh R, Maia TV, Peterson BS. Functional disturbances within frontostriatal circuits across multiple childhood psychopathologies. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 664-74.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868-72.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, e.a. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5951-5.
- Pomarol-Clotet E, Salvador R, Sarro S, Gomar J, Vila F, Martinez A, e.a. Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychol Med* 2008; 38: 1185-93.
- Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA, Cohen BM. Greater hemodynamic response to photic stimulation in schizophrenic patients: an echo planar MRI study. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1493-5.
- Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The role of the medial-frontal cortex in cognitive control. *Science* 2004; 306: 443-7.
- Snellenberg JX Van, Torres IJ, Thornton AE. Functional neuroimaging of working memory in schizophrenia: task performance as a moderating variable. *Neuropsychology* 2006; 20: 497-510.
- Veelen NM van, Vink M, Ramsey NF, van Buuren M, Hoogendam JM, Kahn RS. Prefrontal lobe dysfunction predicts treatment response in medication-naive first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 2011; 129: 156-62.



- Wenz F, Schad LR, Knopp MV, Baudendistel KT, Flomer F, Schroder J, e.a. Functional magnetic resonance imaging at 1.5 T: activation pattern in schizophrenic patients receiving neuroleptic medication. *Magn Reson Imaging* 1994; 12: 975-82.
- Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, e.a. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 1279-1284.
- Yarkoni T, Barch DM, Gray JR, Conturo TE, Braver TS. BOLD correlates of trial-by-trial reaction time variability in gray and white matter: a multi-study fMRI analysis. *PLoS One* 2009; 4: e4257.

## SUMMARY

# Functional MRI for schizophrenia: importance of the type of task being scanned

J. VAN HECKE, T. GLADWIN, J. COREMANS, W. HULSTIJN, B. SABBE

**BACKGROUND** Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is an important technique for detecting neural network problems in patients with schizophrenia. Very often, however, the professionals involved are insufficiently aware of the fact that when fMRI scans are used for patients with schizophrenia, it is the type of task that patients are performing or failing to perform which is of vital importance for the correct interpretation of the results.

**AIM** To demonstrate that in scans of patients with schizophrenia the choice of task can influence neuroimaging results, particularly when the neural problems under study are performance-related.

**METHOD** We begin by presenting a brief history of functional neuroimaging techniques. This provides a context for the study of the potential role of fMRI in detecting dysfunctional brain networks in schizophrenia. In this way we demonstrate more clearly why the rapidly developing scanning techniques and analysis methods are becoming more and more important for measuring specific differences between psychiatric disorders. Then, we discuss the complex relationship between cognitive deficits in patients with schizophrenia, problems in task performance, and disease-related effects on brain activation measured by fMRI.

**RESULTS** This is illustrated by our own recent work, in which we demonstrate the complex relationship between cognitive deficits in the task performance of patients with schizophrenia and differences in brain activity measured with fMRI. We stress the importance of task-independent neural networks for the interpretation of results. These networks may play a role similar to that of the potentially confounding effects of task choice. Finally, we consider challenges for the future and comment on how fMRI needs to be developed so that it can be used successfully in clinical practice in order to assist with the diagnosis, prognosis and treatment of schizophrenia.

**CONCLUSION** It is crucial for neuroimaging research into schizophrenia, and for potential clinical applications, that new types of tasks are developed that avoid the confounding effects on neural activity which are caused by performance differences stemming from aspecific factors such as demotivation or task-disengagement.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 56(2014)6, 385-393

**KEY WORDS** functional neuroimaging, schizophrenia, translational