

Bijdrage van functionele magnetische kernspinresonantie aan inzichten in schizofrenie

N.F. RAMSEY

SAMENVATTING De ontwikkeling van beeldvorming met functionele magnetische kernspinresonantie (fMRI) heeft een nieuwe impuls gegeven aan humaan neurowetenschappelijk onderzoek. In snel tempo worden cognitieve functies aan hersenstructuren gekoppeld, en worden hypothesen over de werking van structuren getoetst. Onderzoek naar de neurobiologische basis van schizofrenie maakt gebruik van deze ontwikkelingen, en richt zich vooral op cognitieve functies. In dit artikel worden de principes van fMRI kort uiteengezet. De implicaties van functionele neuroimaging worden besproken aan de hand van recente bevindingen bij schizophrene patiënten op het gebied van informatieverwerking, cognitieve inhibitie en auditieve hallucinaties. Naar verwachting zal fMRI bij gaan dragen aan veranderingen in het denken over de organisatie van hersenfuncties, en aan het in kaart brengen van verbanden tussen genen, functies en psychiatrische ziektebeelden.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 44 (2002) 11, 727-732]

TREFWOORDEN cognitie, fMRI, neuroimaging, schizofrenie

Schizofrenie is een ziektebeeld dat al geruime tijd onderzocht wordt. Er is veel bekend geworden over de aard van symptomen, het verloop van de ziekte, de factoren die kunnen bijdragen aan het ontstaan van de ziekte en over de neurochemische veranderingen die daarop volgen. We weten echter erg weinig over hoe de symptomen totstandkomen. Welke hersenstructuren zijn verantwoordelijk voor symptomen, en waar gaat het fout in de werking van de neuronen? Wat veroorzaakt de afwijkende werking van neuronen, en hoe komt het dat deze zich soms lijkt te herstellen? Zijn de symptomen onafhankelijk van elkaar? In dit artikel wordt de rol van functionele magnetische kernspinresonantie (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI) in het schizofrenieonderzoek besproken. Met de snelle ontwikkelingen op het gebied van cognitieve neurowetenschappen neemt ook de aandacht voor de rol van cognitie in psychiatrische ziektebeelden

toe. Aan cognitieve functiestoornissen wordt een belangrijke rol toebedeeld bij de etiologie en de symptomatologie van schizofrenie (Weinberger e.a. 2001; Andreasen e.a. 1998). Methoden om cognitieve hersenfuncties in beeld te brengen, worden steeds meer toegepast om afwijkingen in denken en informatieverwerking te beschrijven in termen van neurale systemen, en daarbij komen verschillende disciplines met elkaar in aanraking, zoals psychiatrie, cognitieve psychologie en neurofysiologie.

DE OPKOMST VAN fMRI

Met name de schizofrenie heeft de ontwikkeling van neuroimaging-technieken gestimuleerd, vermoedelijk omdat de symptomen zo sterk doen denken aan afwijkingen in het functioneren van de hersenen. Enige decennia geleden kwamen er methoden beschikbaar waarmee her-

N.F. RAMSEY

senactiviteit kon worden gemeten, zoals elektroencefalografie (EEG) en positron emission tomography (PET). Pas in de negentiger jaren vond een doorbraak plaats in de wereld van functionele neuroimaging. In de Verenigde Staten werd ontdekt dat met MRI-scanners snelle beelden gemaakt konden worden van de doorbloeding van de hersenen, met een behoorlijk goed ruimtelijk oplossend vermogen (Moonen & Bandettini 1999). De ontwikkelingen van deze techniek volgden elkaar snel op, en spoedig werd er in veel academische ziekenhuizen, die immers al beschikten over MRI-scanners, intensief gebruik van gemaakt. Vooral experimenteel psychologen richtten zich op deze nieuwe methode, omdat het met deze techniek mogelijk is om hersenprocessen met een verrassende ruimtelijke nauwkeurigheid te visualiseren, zelfs als ze slechts enkele tientallen milliseconden duren.

HOE WERKT fMRI?

Meting fMRI is een methode waarmee veranderingen in de doorbloeding van de hersenen zichtbaar gemaakt kunnen worden (Moonen & Bandettini 1999). Daarbij speelt gedeoxygeneerd hemoglobine de rol van contrastvloeistof, en hoeft er geen lichaamsvreemde stof te worden toegediend. Wel moeten grote aantallen hersenscans gemaakt worden om de relatief kleine veranderingen te onderscheiden van de natuurlijke schommelingen in de hersenfysiologie. Bovendien kan fMRI geen absolute waarden geven, dus veranderingen in doorbloeding worden aangeduid als percentuele verhoging of verlaging. Omdat doorbloeding nauw gekoppeld is aan neurale activiteit, spreekt men van 'hersenactivering' wanneer de doorbloeding toeneemt. fMRI is in staat om de kortdurende hersenprocessen (met een duur van enkele tientallen milliseconden) in beeld te brengen (Raemaekers e.a. 2002).

Hersenfunctie Tijdens een fMRI-onderzoek wordt de deelnemer beziggehouden met een computertaak. Die taak wisselt regelmatig met

korte rustperioden of met andere taken, en in de beelden wordt vervolgens gezocht naar hersengebieden waar de doorbloeding met de taken mee varieert (Hagoort & Ramsey 2001). Alleen gebieden waarin de doorbloeding sterk reageert op de taak, overleven de analyse en worden ingekleurd op een beeld van de anatomie. Wanneer de locatie of betrokkenheid van hersenstructuren onderzocht wordt bij een cognitieve functie zoals bijvoorbeeld woordbegrip, wordt een taak aangeboden die de desbetreffende hersenfunctie oproept. Er worden bijvoorbeeld zelfstandige naamwoorden aangeboden waar de proefpersoon passende werkwoorden bij moet bedenken (bij 'hout' kun je denken aan 'timmeren'). Omdat fMRI een relatieve maat voor activiteit oplevert, moet tevens een controle(referentie)taak worden afgenomen. De scans die gemaakt worden tijdens het uitvoeren van beide taken, worden tegen elkaar afgezet. In de verschilbeelden lichten dan de gebieden op die in de ene taak wel, maar in de andere taak niet actief zijn. Om te voorkomen dat in deze beelden ook gebieden oplichten die niet direct betrokken zijn bij de hersenfunctie die onderzocht wordt, zoals bijvoorbeeld de visuele cortex die bij alle visueel aangeboden stimuli actief is, moet de referentietaak in vele opzichten identiek te zijn aan de functietaak. Sommige functies zijn niet op een dergelijke manier te isoleren, zoals taal niet los te koppelen is van geheugen. Voor dergelijke functies zijn andere oplossingen voorhanden, zoals samenstelling van meerdere controletaken (Price & Friston 1997), of een 'event-related' benadering waarbij de reactie van hersengebieden op een enkele stimulus gevolgd wordt in een tijdsbestek van enkele seconden (Zarahn e.a. 1997).

De processen die door een taak in de hersenen worden opgeroepen moeten goed beschreven kunnen worden. De standaard neuropsychologische tests lenen zich niet goed voor fMRI-onderzoek, omdat ze vaak een complex van hersenfuncties aanspreken. Er worden dus nieuwe taken ontwikkeld om selectief functies te kunnen bestuderen. Een voorbeeld hiervan is de 'antisaccadetaak' voor het vermogen om reflex-

matige (oog)bewegingen bewust te blokkeren (Raemaekers e.a. 2002). Met fMRI wordt in kaart gebracht welke gebieden actief zijn bij het maken van een beweging van de ogen naar een stimulus die aan de zijkant van het gezichtsveld verschijnt (saccade), en welke actief zijn bij het bewust blokkeren van deze beweging (antisaccade). fMRI is in staat om de kortdurende hersenprocessen (met een duur van enkele tientallen milliseconden) in beeld te brengen (Raemaekers e.a. 2002).

Toepassing Er zijn twee soorten toepassingen van fMRI. De eerste betreft het in kaart brengen van de functie(s) van verschillende hersengebieden, en wordt ook wel functionele topografie, of 'human brain mapping' genoemd. Op dit moment wordt een database opgebouwd voor het grote aantal gepubliceerde bevindingen (Mazziotta e.a. 2001). Zo worden gebieden voor de visuele systemen, de taal, het geheugen en de informatieverwerking (in het bijzonder het zogenoemde werkgeheugen) in kaart gebracht. Daarnaast wordt fMRI gebruikt om bij psychiatrische ziektebeelden te zoeken naar hersengebieden die niet naar behoren werken, in de hoop dat deze methode cerebrale pathologie aan het licht brengt die niet op normale scans te zien is (Raemaekers e.a. 2002; Ramsey e.a. 2002).

Bij de tweede soort toepassing wordt fMRI gebruikt om hypothesen te toetsen die betrekking hebben op de neurofysiologische basis van hersenfuncties. Zo wordt onderzocht of auditieve hallucinaties bij schizofrene patiënten gepaard gaan met hersenactiviteit in het auditieve systeem (Silbersweig & Stern 1996).

BEVINDINGEN IN SCHIZOFRENIEONDERZOEK

Werkgeheugen Schizofrenie is waarschijnlijk het meest met fMRI bestudeerde psychiatrische ziektebeeld. Sinds het toonaangevende artikel van Ingvar & Franzen (1974), waarin beschreven werd dat de frontale kwab bij schizofrene patiën-

ten hypoactief bleek, is er veel aandacht besteed aan het werkgeheugen. Dit is het hersensysteem dat verantwoordelijk is voor het manipuleren en kortstondig vasthouden van informatie en waarmee bepaald wordt of, en hoe gereageerd moet worden op situaties in de omgeving (Baddeley 1992). Inmiddels is men afgestapt van het idee dat de frontale cortex niet genoeg geactiveerd wordt (de 'hypofrontaliteitshypothese'). Het is duidelijk geworden dat de frontale cortex niet normaal reageert, dat wil zeggen dat hij onder normale omstandigheden te actief is, terwijl hij het bij sterke belasting, wanneer veel informatie tegelijk moet worden verwerkt, laat afweten (Callicott e.a. 2000). De nieuwste bevindingen indiceren dat het werkgeheugen inefficiënt met informatie omgaat (Ramsey e.a. 2002; Manoach e.a. 2000), en dat dit te maken heeft met een onvermogen om geautomatiseerde processen, die in de normale situatie het werkgeheugen nauwelijks belasten, met rust te laten (Jansma e.a. 2001). Het lijkt of schizofrene patiënten niet goed prioriteiten kunnen bepalen van zowel exogene als endogene informatiebronnen, en dus orde moeten zien te scheppen in een hoeveelheid van onbelangrijke en belangrijke informatie, zonder goed gebruik te kunnen maken van eerdere ervaringen. Eerdere ervaringen zorgen er in normale omstandigheden voor dat aan informatie automatisch een gewicht toegekend wordt.

Cognitieve inhibitie Met betrekking tot cognitief functioneren is op verschillende gebieden aangetoond dat schizofrenie gepaard gaat met gebrekkige inhibitievermogens. Deze patiënten zijn minder goed in staat om reflexieve oogbewegingen te blokkeren (antisaccadetaken) (Nieman e.a. 2000), en dit is inmiddels in verband gebracht met zowel frontale and striatale hersenstructuren (Raemaekers e.a. 2002). Daarnaast is gevonden dat bij taalverwerking, bij de meeste mensen voornamelijk door de linkerhemisfeer verzorgd, de rechterhemisfeer overmatig actief is bij schizofrene patiënten (Sommer e.a. 2001). Het is niet duidelijk wat dat betekent, maar omdat bij nor-

N.F. RAMSEY

male taalverwerking de rechterhemisfeer stil is, kan gesteld worden dat de homologe taalgebieden in de rechterhemisfeer niet adequaat onderdrukt worden bij deze patiënten.

Auditieve hallucinaties Onderzoek naar de neurobiologische basis van positieve symptomen is vooral gericht geweest op auditieve hallucinaties. fMRI-onderzoek heeft aangetoond dat deze hallucinaties gepaard gaan met hersenactiviteit van het auditieve systeem (Lennox e.a. 2000; Silbersweig & Stern 1996). Waarschijnlijk is er dus een neurale basis voor deze hallucinaties, die niet te onderscheiden is van verwerking van werkelijk stemgeluid. Deze bevinding roept de vraag op wat deze gebieden aanstuurt, en het is niet ondenkbaar dat daar met de moderne onderzoeksmiddelen een antwoord op komt.

Connectiviteit Een laatste belangrijke onderzoekslijn die sterk in ontwikkeling is, betreft de communicatie tussen hersengebieden. Verschillende onderzoekers stellen dat schizofrenie niet zozeer te maken heeft met disfunctionerende hersenstructuren, als wel met gebrekkige verbindingen binnen hersensystemen (Andreasen e.a. 1998; Friston & Frith 1995). Dit zou leiden tot verkeerde verwerking van informatie (Cohen e.a. 1992), en daardoor tot onjuiste interpretatie van de endogene en exogene prikkels. Met fMRI kunnen deze hypothesen getoetst worden, door de samenwerking tussen gebieden in kaart te brengen.

TOEKOMSTVERWACHTINGEN

Functionele neuroimaging staat eigenlijk nog in de kinderschoenen. In snel tempo worden functies van hersengebieden ontrafeld, al zal vaak blijken dat de complexiteit van het menselijk gedrag nog steeds onderschat wordt. fMRI biedt de mogelijkheid om het gat tussen gedrag en zenuwcel te overbruggen. De grote ontwikkelingen van vandaag liggen vooral op microniveau: de genen en de cellulaire chemie. De afge-

lopen decennia is gedrag meetbaar gemaakt en gecategoriseerd (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV, International classification of diseases, ICD-10*). fMRI, en de andere imaging-methoden, bieden de mogelijkheid om gedrag te koppelen aan neuronale processen. Dit is aantrekkelijk, omdat gedrag een samenspel van vele subfuncties is, waarbij disfuncties verborgen kunnen blijven als gevolg van alternatieve strategieën of compensatoire mechanismen. De talloze factoren die gedrag beïnvloeden, maken het erg moeilijk om gedrag aan genen te koppelen. De neurale organisatie van hersenfuncties biedt naar verwachting een betrouwbaarder 'uitleessysteem' van genen (zie bv. Weinberger e.a. 2001). Deze benadering eist wel een verandering in het denken over genetica en schizofrenie. Genen kunnen gekoppeld worden aan hersenfuncties, maar hersenfuncties zijn niet noodzakelijkerwijs direct gekoppeld aan het ziektebeeld. Conform de huidige opvattingen over de genetische basis van schizofrenie, namelijk dat een samenstelling van meerdere genen de kans bepaalt dat iemand schizofrenie ontwikkelt, is de algemene opvatting dat bij schizofrenie meerdere hersenfuncties verstoord zijn, en dat de verstoringen individueel niet specifiek (hoeven te) zijn voor het ziektebeeld. Een voorbeeld van deze benadering is het antisaccade-onderzoek van Raemaekers e.a. (2002), waarin disfunctie van een specifiek frontostriataal hersensysteem in verband gebracht is met een verminderd vermogen om reflexmatige oogbewegingen te blokkeren. Dat zowel schizofrene patiënten als hun eerstegraadsfamilieleden problemen hebben met het beheersen van de oogreflex, geeft aan dat genetische factoren een rol spelen. Deze afwijking is niet specifiek voor schizofrenie, maar in samenspel met andere afwijkingen kan zij wel een belangrijke genetische bijdrage leveren (Heinrichs 2001). De meerwaarde van fMRI voor het zoeken naar de genen die betrokken zijn bij antisaccades is dat een van de hersensystemen die oogbewegingen reguleren selectief kan worden bestudeerd. Deze neurofysi-

ologische selectiviteit maakt de kans dat specifieke genen geassocieerd kunnen worden met oogbewegingen groter dan wanneer metingen van de oogbewegingen zelf worden gebruikt, omdat oogbewegingen door meerdere systemen tegelijk worden gereguleerd (Raemaekers e.a. 2002).

Een directe klinische toepassing van fMRI wordt gezocht in de diagnostiek en in snelle inschatting van de meest effectieve medicatie. Of dit ook werkelijkheid wordt, zal de tijd leren. Een en ander hangt af van de vraag of de afwijkingen in hersenfunctie selectief zijn voor schizofrenie, en in hoeverre ze gerelateerd zijn aan symptomen. Duidelijk is in elk geval dat neuroimaging niet meer weg te denken is uit het onderzoek naar de neurobiologische mechanismen van schizofrenie, en dat het denken over de relatie tussen genen en psychiatrische ziektebeelden zal veranderen.

LITERATUUR

- Andreasen, N.C., Paradiso, S., & O'Leary, D.S. (1998). 'Cognitive dysmetria' as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical subcortical- cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, 24, 203-218.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255, 556-559.
- Callicott, J.H., Bertolino, A., Mattay, V.S., e.a. (2000). Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex*, 10, 1078-1092.
- Cohen, J.D., & Servan-Schreiber, D. (1992). Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological Review*, 99, 45-77.
- Friston, K.J., & Frith, C.D. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clinical Neuroscience*, 3, 89-97.
- Hagoort, P., & Ramsey, N.F. (2001). De gereedschapskist van de cognitieve neurowetenschap. In F. Wijnen & F. Verstraten (Red.), *Het brein te kijk* (pp. 39-68). Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Heinrichs, R.W. (2001). *In search of madness*. Oxford: Oxford University Press.
- Ingvar, D., & Franzen, G. (1974). Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2, 1484-1486.
- Jansma, J.M., Ramsey, N.F., & Kahn, R.S. (2001). Dynamics of working memory in schizophrenia: failure of brainsystems to adapt to practise-induced automatization (Abstract). *Schizophrenia Research*, 49(Suppl.): 178-179.
- Lennox, B.R., Park, S.B., Medley, I., e.a. (2000). The functional anatomy of auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 100, 13-20.
- Manoach, D.S., Gollub, R.L., Benson, E.S., e.a. (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biological Psychiatry*, 48, 99-109.
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., e.a. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological sciences*, 356, 1293-1322.
- Moonen, C.T., & Bandettini, P.A. (Red.). (1999). *Functional MRI*. Berlin: Springer Verlag.
- Nieman, D.H., Bour, L.J., Linszen, D.H., e.a. (2000). Neuropsychological and clinical correlates of antisaccade task performance in schizophrenia. *Neurology*, 54, 866-871.
- Price, C.J., & Friston, K.J. (1997). Cognitive conjunction: a new approach to brain activation experiments. *NeuroImage*, 5, 261-270.
- Raemaekers, M., Jansma, J.M., Cahn, W., e.a. (2002). Neuronal substrate of the saccadic inhibition deficit in schizophrenia investigated with 3-dimensional event-related functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 59, 313-320.
- Ramsey, N.F., Koning, H.A., Welles, P., e.a. (2002). Excessive recruitment of neural systems subserving logical reasoning in schizophrenia. *Brain*, 125, 1793-1807.
- Silbersweig, D., & Stern, E. (1996). Functional neuroimaging of hallucinations in schizophrenia: toward an integration of bottom-up and top-down approaches. *Molecular Psychiatry*, 1, 367-375.
- Sommer, I.E., Ramsey, N.F., & Kahn, R.S. (2001). Language lateralization in schizophrenia, an fMRI study. *Schizophrenia Research*, 52, 57-67.
- Weinberger, D.R., Egan, M.F., Bertolino, A., e.a. (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 50, 825-844.
- Zarahn, E., Aguirre, G., & D'Esposito, M. (1997). A trial-based experimental design for fMRI. *NeuroImage*, 6, 122-138.