
Samenvatting

De ultieme uitdaging in het veld van neurowetenschappelijk onderzoek is om te begrijpen wat de biologische basis is van emoties, cognitie en, uiteindelijk, van bewustzijn. Het verkennen van de menselijke geest vereist het bestuderen van het menselijk brein. De menselijke hersenen bestaan uit miljoenen zenuwcellen, die ook wel neuronen genoemd worden. Deze neuronen kunnen onderling communiceren door middel van elektrische en chemische signalen. Neuronen die betrokken zijn bij de uitvoering van een bepaald (deel-)proces zijn vaak gegroepeerd in een bepaald hersengebied. Hogere, vaak complexere, hersenfuncties vereisen de samenwerking van meerdere hersengebieden. Het vaststellen van de hersengebieden die betrokken zijn bij een bepaald proces, zoals bijvoorbeeld het verrichten van een bepaalde taak, is de basis van functionele neurale beeldvorming, ook wel 'functionele neuroimaging' genoemd.

Het menselijk brein kan bestudeerd worden met verschillende neuroimaging technieken, deze worden besproken in hoofdstuk 1. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift is verricht met behulp van de functionele beeldvormende technieken positron emissie tomografie (PET) en functionele magnetische resonantie imaging (fMRI). PET en fMRI zijn functionele neuroimaging technieken die gebruikt kunnen worden om vast te stellen welke hersengebieden actief zijn gedurende het verrichten van een bepaalde taak. Zowel PET als fMRI meten veranderingen in de doorbloeding van en stofwisseling in de hersenen. Deze veranderingen zijn het gevolg van neurale activiteit in het brein. Een toename van neurale activiteit in een hersengebied heeft een toename van glucoseverbruik tot gevolg. Door de aanvoer van meer glucose en zuurstof is er een toename van de doorbloeding (in de vorm van perfusie) in dat actieve hersengebied. Deze hogere perfusie kan worden gemeten met PET. Met fMRI wordt het verschil gemeten tussen zuurstofrijk en zuurstofarm bloed.

De standaardbenadering voor een hersenactivatiestudie is om een proefpersoon een bepaalde taak aan te bieden. Tijdens het uitvoeren van de taak worden er opnamen (d.w.z. beelden) gemaakt van de activiteit van de hersenen. Op deze manier kan de interactie van het brein met de omgeving bestudeerd worden. Deze beelden worden onderworpen aan verschillende stappen van data-analyse, o.a.

voorbewerkingsstappen, statistische analyse en vervolganalyses. Deze stappen reflecteren het multidisciplinaire aspect van functioneel beeldvormend onderzoek en zijn een leidraad voor de opbouw van het proefschrift. Deze opbouw van het proefschrift wordt kort uiteengezet in hoofdstuk 2.

Voor een PET meting wordt een geringe hoeveelheid radioactiviteit toegediend aan de persoon die onderzocht wordt. De radioactiviteit verspreidt zich via de bloedbaan door het lichaam. PET systemen meten niet direct de radioactiviteitsverdeling in het lichaam, maar meten de projecties ervan. Er zijn twee standaardmanieren om deze projecties terug te vertalen naar de radioactiviteitsverdeling in het lichaam. De eerste methode maakt gebruik van de zogeheten gefilterde terugprojectie datareconstructie (in het Engels wordt deze methode 'Filtered backprojection' (FBP) genoemd). Hierbij wordt de gemeten data via een wiskundige transformatie direct omgezet. Dit betekent dat ook fouten, waaronder ruis, in de gemeten data terugvertaald worden. De tweede methode is iteratieve reconstructie, waarbij de radioactiviteitsverdeling langzaam tot stand komt vanaf een homogene verdeling. Door iteratief te berekenen wat de projecties zouden zijn en deze te vergelijken met de gemeten projecties, wordt steeds meer structuur opgebouwd. Door dit proces te stoppen op het moment dat de structuur goed zichtbaar, maar de ruis nog niet aanwezig is, kan een veel betere signaal-ruis verhouding verkregen worden. In hoofdstuk 3 wordt een vergelijking gemaakt tussen beide manieren van PET datareconstructie en het effect op de statistische significantie van de resultaten. Deze vergelijking laat zien dat de iteratieve reconstructie methode de potentie heeft om de statistische analyse te verbeteren.

Met PET wordt de radioactiviteit in het brein gemeten en daarmee ook de hoeveelheid perfusie in het brein. Een deel van de radioactiviteit wordt door het hersenweefsel geabsorbeerd. Hierdoor is het signaal in het midden van het brein zwakker dan aan de rand van het brein. De standaardmethode om deze verzwakking te corrigeren is op basis van een aparte meting van de verzwakking, de zogeheten gemeten verzwakkingscorrectie. Met deze gemeten verzwakkingscorrectie worden de doorbloedingsbeelden gecorrigeerd. Een proefpersoon kan echter verschuiven tussen de verzwakkingscorrectieopname en de daaropvolgende doorbloedingsopnamen, er ontstaat dus een zogeheten 'mismatch' tussen de beide opnamen. In hoofdstuk 4 wordt het effect van een verkeerde verzwakkingscorrectie op de uiteindelijke doorbloedingsbeelden onderzocht. De data van proefpersonen die weinig bewegen (normale proefpersonen) worden vergeleken met de data van proefpersonen die veel bewegen (in dit geval psychiatrische patiënten). Dit hoofdstuk beschrijft het onderzoek naar de mogelijkheid om de mismatch-artefacten te verwijderen door het toepassen van een andere verzwakkingscorrectie in de voorbewerking van de data. Het in hoofdstuk 4 onderzochte alternatief is een berekende verzwakkingscorrectie. Het resultaat van dit onderzoek laat zien dat bewegingsartefacten in PET data (grotendeels) voorkomen kunnen worden door

de verzwakkingscorrectie uit te voeren op basis van de berekende verzwakkingscorrectie.

Hoofdstukken 5 en 6 presenteren een symptoomprovocatie-studie bij patiënten met een dissociatieve identiteitsstoornis (DIS). Deze stoornis werd vroeger meervoudige persoonlijkheidsstoornis genoemd. Gedurende dit onderzoek, dat het eerste is bij deze patiëntenpopulatie, werden er acht hersenactivatie-opnamen gemaakt, waarin vier condities twee maal werden gemeten. Tijdens vier van deze opnamen verkeerden de patiënten in de 'neutrale persoonlijkheid' (ook wel 'ogenschijnlijk normale persoonlijkheid' genoemd). Deze persoonlijkheid identificeert zich niet met en reageert neutraal op beschrijvingen van het traumatische verleden. Gedurende de andere vier opnamen verkeerden de patiënten in de 'traumatische persoonlijkheid' (ook wel 'emotionele persoonlijkheid' genoemd). Deze persoonlijkheid identificeert zich met en reageert emotioneel op beschrijvingen van het traumatische verleden. De patiënten krijgen per opname een tekst aangeboden. Er zijn twee teksten die afwisselend worden aangeboden. Een tekst beschrijft een neutrale autobiografische gebeurtenis, de andere tekst beschrijft een gebeurtenis uit het traumatische verleden van de patiënt.

In hoofdstuk 5 wordt een filosofische benadering van deze psychiatrische stoornis gepresenteerd. Deze filosofische benadering onthult dat de menselijke hersenen in verschillende toestanden van zelfbewustzijn kunnen verkeren. Bij de patiënten representeert elke zelfbewustzijnstoestand een aparte persoonlijkheid, elk met hun eigen toegang tot het autobiografische geheugen en de daarbij behorende verschillende patronen van doorbloeding van de hersenen.

Gedurende deze studie zijn ook fysiologische maten opgenomen (o.a. hartslag en bloeddruk) en zijn er vragenlijsten afgenomen die de fysieke en psychische toestand van de patiënt weergeven. In hoofdstuk 6 wordt een uitgebreide data-analyse gepresenteerd, waarmee verschillende aspecten van deze psychiatrische stoornis worden benaderd. De resultaten zoals beschreven in dit hoofdstuk zijn van specifiek belang voor klinisch psychiaters, wetenschappelijk onderzoekers in het veld van de psychiatrie, maar vooral voor de geestelijke gezondheidszorg. De stoornis DIS is nog steeds een controversiële diagnose in de psychologie en psychiatrie. Echter, de data zoals in dit hoofdstuk gerepresenteerd lenen zich voor een objectieve validatie van deze stoornis. De data laten namelijk zien dat twee verschillende persoonlijkheden verschillend reageren tijdens het luisteren naar een trauma-gerelateerde tekst. Dit verschil in reactie is gevonden in de hersenactivatiedata, hartslag, bloeddruk, antwoorden op de vragenlijsten en hartslagvariabiliteit. Deze data zijn nuttig voor het verkrijgen van een beter inzicht in en begrip van deze specifieke trauma-gerelateerde psychiatrische stoornis, wat uiteindelijk in het voordeel is van de te behandelen DIS patiënt.

De bovengenoemde doorbloedingspatronen laten ook betrokkenheid zien van de linker en rechter amygdala wanneer de traumatische persoonlijkheid naar de traumatische tekst luistert. De amygdala is een gebied in de hersenen dat be-

dreigende en beangstigende informatie verwerkt. Eerdere neuroimaging studies hebben de betrokkenheid van de amygdala aangetoond bij andere psychiatrische stoornissen. Vanuit dit oogpunt wordt in hoofdstuk 7 de robuustheid van de waarneming en de herkenning van angst en de betrokkenheid van de amygdala hierbij onderzocht. De precieze timing van de herkenning van angst binnen deze studie wordt onderzocht in hoofdstuk 8. Deze beide hoofdstukken beschrijven een fMRI studie met gezonde proefpersonen. Hier is gebruik gemaakt van drie soorten stimuli: neutrale gezichten, angstige gezichten en huizen. De experimentele stimulus verscheen geleidelijk uit afnemende visuele ruis. Op een bepaald moment herkent de proefpersoon een van de stimuli (d.w.z. een neutraal gezicht, een angstig gezicht of een huis) die uit de ruis verschijnen, dit is de zogenoemde 'pop-out'. De resultaten van deze studie laten zien dat de amygdala betrokken is bij emotionele informatieverwerking. Dat wil zeggen, de amygdala is wel actief wanneer de proefpersoon gezichten waarneemt maar niet bij het waarnemen van huizen.

Bovendien worden in hoofdstuk 8 de data nader onderzocht om de vraag te beantwoorden of de amygdala al actief is voor de bewuste herkenning van gezichten. Dit blijkt voor zowel angstige als neutrale gezichten het geval te zijn. Vervolgens wordt er onderzocht of, en hoeveel, de amygdala eerder actief is bij angstige gezichten dan bij neutrale gezichten. De resultaten van deze benadering laten zien dat er een snelle korte informatieverwerkingsroute, met een centrale rol voor de amygdala, afgelegd kan worden bij de onbewuste waarneming van angst. De stimuluspresentatiemethode zoals in deze studie gebruikt, is zeer interessant om toe te passen bij verschillende psychiatrische patiëntgroepen om ook hier de al dan niet verstoorde angstwaarneming te onderzoeken.

In dit proefschrift zijn de hersenactivatiedata geanalyseerd binnen het concept 'functionele lokalisatie'. Functionele lokalisatie geeft aan dat een hersenfunctie specifiek gelocaliseerd is in een apart afgescheiden hersengebied. Dit is het geval voor functies als ademhaling en bloeddrukregulatie. Wanneer het ingewikkelde processen betreft, zoals cognitie of bewustzijn, zijn er echter meerdere hersengebieden betrokken bij het reguleren en het tot stand komen van deze functionele processen. Dit impliceert een brede integratie van informatie door een netwerk van verbonden hersengebieden. Dit concept wordt ook wel 'functionele integratie' genoemd. Hoofdstuk 9 bevat een kort overzicht van de literatuur met betrekking tot 'functionele integratie' en biedt perspectieven, vanuit een theoretische benadering, voor deze zogeheten connectiviteitsanalyses. Hierin wordt afgestapt van de standaard zogenoemde 'hot spot' benadering. Het geboden perspectief op functionele data-analyse ligt binnen deze methodologische functionele netwerkbenadering. Met behulp van het verfijnen van de functionele beeldvormingsmethodologie kan het functioneren van de menselijke hersenen nauwkeuriger bestudeerd en begrepen worden. Op deze manier kan methodologische verfijning omgezet worden naar een betekenisvolle interpretatie van menselijk gedrag.

