

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/56168>

Please be advised that this information was generated on 2019-04-21 and may be subject to change.

De effecten van psychoactieve medicatie op actiemonitoring

ELLEN DE BRUIJN

Fouten die mensen maken wanneer ze bijvoorbeeld onder tijdsdruk een verkeerde knop indrukken, worden razendsnel door onze hersenen gedetecteerd in een mediaal frontaal gebied, de zogenaamde anterieure cingulate cortex. Met behulp van een elektro-encefalogram is dit proces al binnen 100 milliseconden na de foute reactie terug te zien als een scherpe negatieve piek in de hersenactiviteit. Deze piek wordt de error-related negativity (ERN) genoemd. Een belangrijke theorie over dit foutendetectiemechanisme stelt dat de ERN wordt gegenereerd nadat een error-sigitaal, dat getransporteerd wordt via het dopaminesysteem, de anterieure cingulate cortex bereikt. Een aantal recente studies heeft deze aanname nader onderzocht met behulp van verschillende psychofarmacologische manipulaties in gezonde proefpersonen. Deze methode van onderzoek leert ons niet alleen meer over de precieze functie van de ERN maar kan ook een belangrijke bijdrage leveren aan de theorievorming rond verstoorde actiemonitoring in verschillende psychiatrische stoornissen.

Het snel detecteren van acties die fout zijn gegaan of dreigen fout te gaan is een cruciale functie die mensen in staat stelt snel en adaptief te reageren op hun omgeving. Hoe belangrijk het controleren ofwel monitoren van acties is wordt duidelijk als we naar alledaagse handelingen kijken. Zo dient een autobestuurder continu corrigerende stuurbewegingen te maken

als reactie op onregelmatigheden in de weg en het, soms onvoorspelbare, gedrag van medeweggebruikers. Maar ook wanneer een gekozen actie de foute blijkt te zijn, is het van belang de gemaakte fout zo snel mogelijk te detecteren en daarop adequaat te reageren. Een bekend voorbeeld van een veelvoorkomende fout met weinig gevolgen is het vergeten mee te sturen van een beloofde bijlage in een e-mail. Op het moment dat de verzendknop wordt ingedrukt realiseert de schrijver zich vaak meteen de zojuist gemaakte fout. Om deze reden wordt dit soort e-

mails bijna altijd snel gevolgd door een tweede corrigerende e-mail met daarin wel de bijlage. De term 'actiemonitoring' wordt in de literatuur gebruikt als overkoepelende term voor al deze processen, waaronder foutendetectie en de daarop volgende gedragsaanpassingen.

Onderzoek naar actiemonitoring binnen de cognitieve psychologie is niet nieuw. In de jaren zestig van de vorige eeuw hebben Rabbitt en collega's een serie experimenten gedaan waarin zij demonstreerden dat mensen fouten razendsnel kunnen corrigeren en vaak ook hun gedrag direct aanpassen na een gemaakte fout. Als een fout bijvoorbeeld het gevolg is van een overhaaste beslissing zal iemand de volgende keer meer tijd nemen om eenzelfde soort fout te voorkomen. Deze vorm van gedragsaanpassing werd door Rabbitt *post-error slowing* genoemd (Rabbitt, 1966).

In het begin van de jaren negentig van de vorige eeuw kreeg onderzoek naar actiemonitoring een nieuwe impuls na de ontdekking dat foute acties gepaard gaan met een specifieke hersenactiviteit. Deze component van het electro-encefalogram (EEG) is sindsdien bekend onder de naam *error-related negativity*, kortweg ERN (Falkenstein et al., 1991; voor een recent overzicht in dit tijdschrift zie Nieuwenhuis, 2005). De ERN treedt zeer snel op na een gemaakte fout en is terug te zien in het EEG als een

Mw. dr. E.R.A. de Bruijn,
cognitiewetenschapper, NICI, Radboud
Universiteit Nijmegen, Postbus 9104,
6500 HE Nijmegen. ellendb@nici.ru.nl

scherpe negatieve piek binnen 100 milliseconden na de foute respons. De piek is maximaal over fronto-centrale EEG-elektrodes en zowel lokalisatieonderzoek als fMRI-studies laten zien dat de ERN wordt gegenereerd in een specifiek gebied in de mediale frontale cortex, de zogenaamde anterieure cingulate cortex, ofwel ACC (Ridderinkhof et al., 2004).

Vóór deze ontdekking was de ACC al eerder in verband gebracht met foutenverwerking, maar dan in apen. Niki en Watanabe (1979) hadden namelijk met behulp van diepte-elektrodemetingen eind jaren zeventig van de vorige eeuw aangetoond dat neuronen in de ACC van apen specifiek reageerden op fouten. Zowel bij apen als bij mensen is de ACC een centraal gebied in de hersenen dat in verbinding staat met vele andere gebieden. Zo heeft de ACC bijvoorbeeld sterke verbindingen met de motorcortex, de prefrontale cortex en het limbische systeem. Bovendien is het gebied rijk aan receptoren van verschillende neurotransmitters, zoals dopamine. Deze combinatie van eigenschappen was voor Paus (2001) reden de ACC te omschrijven als een tussenstation voor cognitie, motorische controle en de motivatie van een organisme. Hoewel de discussie over de precieze rol van de ACC in actiemonitoring nog gaande is, lijkt men het er in het algemeen over eens te zijn dat het gebied een cruciale rol speelt in het selecteren van responsen op basis van zowel cognitieve als affectieve informatie.

Eén van de toonaangevende theorieën over actiemonitoring op dit moment is de zogenaamde *reinforcement-learning*-theorie van Holroyd en Coles (2002). Centraal hierin staan principes van de verwerking van beloning (*reward*) in de hersenen, het dopaminesysteem en foutendetectie.

Volgens de theorie wordt een *error*-signaal vanuit de basale ganglia naar verschillende gebieden in de hersenen gestuurd wanneer een gebeurtenis of actie slechter is dan verwacht. Het transport van het *error*-signaal verloopt via het dopaminesysteem. De theorie veronderstelt dat er een afname van de fasische activiteit van de afgifte van dopamine plaatsvindt op het moment dat een gebeurtenis of actie slechter is dan verwacht. Het omgekeerde, een fasische toename in activiteit, vindt plaats wanneer de gebeurtenis beter is dan verwacht. De fasische afname van dopamine leidt tot disinhibitie van de apicale dendriten van de ACC, waardoor de ERN gegenereerd wordt. Een belangrijke aanname van de theorie is dat de kernfunctie van dit monitoringsysteem leren is of, met andere woorden, dat het systeem mensen in staat stelt te leren van hun fouten. In een reeks experimenten en simulaties van het computationele model van de theorie tonen de auteurs inderdaad een duidelijke relatie aan tussen ERN-amplitudes enerzijds en het leren van bepaalde stimulusrespons koppelingen anderzijds (Holroyd & Coles, 2002).

De rol van dopamine

Om de rol van dopamine in actiemonitoring zoals verondersteld in de *reinforcement-learning*-theorie nader te onderzoeken hebben wij en andere onderzoeksgroepen verschillende experimenten uitgevoerd waarin specifieke psychofarmacologische stoffen werden toegediend aan gezonde vrijwilligers. De hersenactiviteit en het gedrag (o.a. reactietijden) van deze vrijwilligers werd gemeten in een taak waarin zij, onder invloed van tijdsdruk, relatief veel fouten maakten (voor een voorbeeld van deze zogenaamde flankertaak zie Nieuwenhuis,

2005). Met behulp van deze methode kan de invloed van verschillende psychoactieve medicatie op het actiemonitoringsysteem nauwkeurig worden onderzocht. Het voordeel van deze manipulaties is dat we niet alleen meer te weten komen over welke neurotransmittersystemen een belangrijke rol spelen in deze processen, maar dat ze ons ook informatie kunnen verschaffen voor de theorievorming van verstoorde actiemonitoring in verschillende psychiatrische stoornissen.

In een studie uitgevoerd in ons lab hebben we de effecten van stimulerende en sederende medicatie op actiemonitoring onderzocht (De Bruijn et al., 2004; De Bruijn, Sabbe, et al., 2005). De dopamine-agonist amfetamine (15 mg) was een van de drie stoffen waarin we in deze studie geïnteresseerd waren. Hoewel amfetamine op gedragsniveau geen verschillen vertoonde met de placeboconditie, resulteerde toediening van deze dopamine-agonist in een aanzienlijk grotere ERN. De belangrijkste werking van amfetamine is het afgeven van dopamine en de remming van heropname. Zodoende leverde het resultaat van een toegenomen ERN-amplitude bewijs voor de rol van dopamine in actiemonitoring zoals voorgesteld in de *reinforcement-learning*-theorie. Tot op heden zijn twee studies bekend die eveneens deze rol van dopamine bevestigden na toediening van de dopamine-antagonist haloperidol. Zirnheld et al. (2004) lieten verminderde ERN-activiteit zien en verslechterd leren na toediening van 3 mg haloperidol. In een andere studie uit ons lab demonstreerden ook wij na 2,5 mg haloperidol kleinere ERN's, maar geen effecten op het gedrag (De Bruijn et al., 2005).

Naast onderzoek naar genoemde

stoffen met een relatief direct effect op het dopaminetransport is ook een aantal studies uitgevoerd met resultaten die juist te verklaren zijn via een indirect effect op dopamine. Zo vormt de werking die cafeïne heeft op het dopaminesysteem, via blokkade van inhibitorische adenosine receptoren, een verklaring voor de grotere ERN's na toediening van cafeïne aan gezonde proefpersonen in een studie van Tiegges en collega's (2004). Ook de reductie in ERN-amplitude na het nuttigen van alcohol (Ridderinkhof et al., 2002) zou via het effect dat alcohol heeft op het dopaminetransport verklaard kunnen worden (Holroyd & Yeung, 2003).

Samengevat leveren de specifieke effecten van deze stoffen op de amplitude van de ERN bewijs voor de dopamine-aanname in het model van Holroyd en Coles (2002). Een nadeel van de theorie is echter dat het tot op heden onduidelijk is hoe bijvoorbeeld amfetamine nu precies tot een grotere ERN-amplitude kan leiden. De huidige omschrijving van het model in combinatie met onze nog relatief beperkte kennis van de precieze werking van verschillende stoffen op neurotransmittersystemen maakt het nog niet mogelijk om hierover uitsluitsel te geven.

De rol van sedatie en GABA

In een andere en deels overlappende serie van experimenten zijn de effecten van psychoactieve medicatie met een sederende (bij)werking onderzocht. Uit drie studies bleken met name benzodiazepines grote effecten te hebben op de amplitude van de ERN. Een studie uit ons lab liet bijvoorbeeld zien dat toediening van lorazepam (2,5 mg) tot tragere reactietijden en een kleinere ERN leidde (De Bruijn et al., 2004). Bovendien bleek uit de

afwezigheid van *post-error slowing* dat de proefpersonen hun gedrag niet meer aanpasten na een gemaakte fout. Tegelijkertijd had toediening van het antidepressivum mirtazapine (15 mg) in hetzelfde experiment ook tragere reactietijden tot gevolg maar was de amplitude van de ERN vergelijkbaar met die in de placeboconditie. Blijkbaar was sedatie op zich niet de doorslaggevende factor voor verschillen in activiteit van het actiemonitoringsysteem. Sedatie via facilitatie van het inhibitorische GABA-neurotransmittersysteem, zoals in het geval van de benzodiazepine lorazepam, leidde wel tot een afname in actiemonitoring, maar inhibitie van serotonine- en histaminereceptoren, zoals in het geval van mirtazapine, beïnvloedde het proces van actiemonitoring niet. Ook de benzodiazepines oxazepam (30 mg; Johannes et al., 2001) en alprazolam (1,0 mg; Riba et al., 2005) leidden tot significant kleinere ERN's in vergelijking met een placeboconditie.

Naast dopamine bezit de ACC ook een relatief hoge concentratie aan GABA-receptoren. Een mogelijke verklaring voor de effecten van benzodiazepines is dat deze leiden tot een deactivatie van de ACC en zodoende tot een afname in actiemonitoring. Gezien het feit dat benzodiazepines veelvuldig worden voorgeschreven bij met name angst- en slaapstoornissen zijn deze bevindingen ook op een praktisch niveau van belang. Proefpersonen laten namelijk niet alleen verminderde foutendetectie zien maar passen bovendien hun gedrag na een gemaakte fout niet meer aan. Het is daarom belangrijk te beseffen dat de afwezigheid van dergelijke gedragsaanpassingen in het dagelijks leven in sommige situaties of handelingen mogelijk negatieve consequenties kan hebben.

Psychiatrische stoornissen en actiemonitoring

Problemen in actiemonitoring, zoals terug te zien in afwijkende ERN-amplitudes en gedragsaanpassingen zijn ook gevonden in verschillende psychiatrische stoornissen (voor een recent overzicht zie Nieuwenhuis, 2005). Zo laten bijvoorbeeld patiënten met een obsessief-compulsiefstoornis een vergrote ERN zien (Gehring et al., 2000) en patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis kleinere ERN's (De Bruijn et al., *in press*). In overeenstemming hiermee bestaat de psychofarmacologische behandeling van deze patiënten vaak uit medicatie die ingrijpt op het dopaminesysteem. Bates en collega's (2004) demonstreerden dat de eerder gerapporteerde kleinere ERN's bij patiënten met schizofrenie weer toenamen na een behandeling met antipsychotica. Deze resultaten zijn dus een indicatie dat bij bepaalde stoornissen een duidelijke relatie kan bestaan tussen afwijkingen in actiemonitoring enerzijds en in dopaminehuishouding of in ACC-activiteit anderzijds.

Uiteraard is een dergelijke relatie niet altijd even duidelijk aan te tonen. Zo kunnen afwijkingen in actiemonitoring ook nauw gerelateerd zijn aan de kernsymptomen van een stoornis. Er bleek bijvoorbeeld een relatie te bestaan tussen de zo kenmerkende extreme impulsiviteit bij patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis en hun kleinere ERN's (De Bruijn et al.). We concludeerden dan ook dat door verminderde actiemonitoring de patiënten minder goed leerden van hun fouten. Hierdoor pasten zij hun gedrag na een gemaakte fout niet adequaat aan en bleven zodoende onverminderd impulsief reageren. Praktisch gezien zou een dergelijke relatie tussen verminderde actiemoni-

toring en impulsiviteit ook een verklaring kunnen vormen voor het feit dat patiënten met een borderline persoonlijkheidsstoornis in het dagelijks leven zo veel moeite hebben om juist minder impulsief te worden. Een conclusie die uiteraard nader onderzoek vereist maar die wellicht in de nabije toekomst een rol kan spelen in de behandeling van deze patiëntengroep.

Tot slot

‘Vergissen is menselijk’ is niet voor niets een bekend gezegde. Mensen maken nu eenmaal fouten en zullen dat altijd blijven doen. De processen in onze hersenen die ten grondslag liggen aan het detecteren van deze fouten en de daaropvolgende gedragsaanpassingen zijn echter cruciaal voor succesvolle actiemonitoring. De combinatie van onderzoek naar de effecten van psychoactieve medicatie en de afwijkingen in actiemonitoring in verschillende psychiatrische stoornissen verschaft ons kennis die van groot belang is voor de theorievorming van dit zowel fundamenteel als praktisch georiënteerd onderzoeksdomein.

Literatuur

- Bates, A.T., Liddle, P.F., Kiehl, K.A. & Ngan, E.T. (2004). State dependent changes in error monitoring in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 347-356.
- De Bruijn, E.R.A., Grootens, K.P., Verkes, R.J., Buchholz, V., Hummelen, J.W. & Hulstijn, W. (in press). Neural correlates of impulsive responding in borderline personality disorder: ERP evidence for reduced action monitoring. *Journal of Psychiatric Research*.
- De Bruijn, E.R.A., Hulstijn, W., Verkes, R.J., Ruigt, G.S.F. & Sabbe, B.G.C. (2004). Drug-induced stimulation and suppression of action monitoring in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 177, 151-160.
- De Bruijn, E.R.A., Hulstijn, W., Verkes, R.J., Ruigt, G.S.F. & Sabbe, B.G.C. (2005). Altered response evaluation: Monitoring of late responses after administration of D-amphetamine. *Journal of Psychophysiology*, 19, 311-318.
- De Bruijn, E.R.A., Sabbe, B.G.C., Hulstijn, W., Ruigt, G.S.F. & Verkes, R. J. (2005). Effects of antipsychotic and antidepressant drugs on action monitoring in healthy volunteers. Manuscript submitted for publication.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J. & Blanke, L. (1991). Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 78, 447-455.
- Gehring, W.J., Himle, J. & Nisenson, L.G. (2000). Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Science*, 11, 1-6.
- Holroyd, C.B. & Coles, M.G.H. (2002). The neural basis of human error processing: Reinforcement learning, dopamine, and the error-related negativity. *Psychological Review*, 109, 679-709.
- Holroyd, C.B. & Yeung, N. (2003). Alcohol and error processing. *Trends in Neurosciences*, 26, 402-404.
- Johannes, S., Wieringa, B.M., Nager, W., Dengler, R. & Munte, T.F. (2001). Oxazepam alters action monitoring. *Psychopharmacology*, 155, 100-106.
- Nieuwenhuis, S. (2005). Foutendetectie in de menselijke hersenen. *Neuropraxis*, 3, 59-63.
- Niki, H. & Watanabe, M. (1979). Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Research*, 171, 213-24.
- Paus, T. (2001). Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nature Review Neuroscience*, 6, 417-24.
- Rabbitt, P.M.A. (1966). Errors and error correction in choice reaction tasks. *Journal of Experimental Psychology*, 71, 264-272.
- Riba, J., Rodriguez-Fornells, A., Munte, T.F. & Barbanoj, M.J. (in press). A neurophysiological study of the detrimental effects of alprazolam on human action monitoring. *Cognitive Brain Research*.
- Ridderinkhof, K.R., De Vlugt, Y., Bramlage, A., Spaan, M., Elton, M., Snel, J. & Band, G.P. (2002). Alcohol consumption impairs detection of performance errors in mediofrontal cortex. *Science*, 298, 2209-2211.
- Ridderinkhof, K.R., Ullsperger, M., Crone, E.A. & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306, 443-447.
- Tieges, Z., Ridderinkhof, K.R., Snel, J. & Kok, A. (2004). Caffeine strengthens action monitoring: evidence from the error-related negativity. *Cognitive Brain Research*, 21, 87-93.
- Zirnheld, P.J., Carroll, C.A., Kieffaber, P.D., O'Donnell, B.F., Shekhar, A. & Hetrick, W.P. (2004). Haloperidol impairs learning and error-related negativity in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16, 1098-1112.