

# VU Research Portal

## Cognition and the Middle-Aged Brain

Klaassen, E.B.

2012

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Klaassen, E. B. (2012). *Cognition and the Middle-Aged Brain: Functional MRI studies examining demand, fatigue and caffeine effects.*

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# Samenvatting

## Cognitie en het brein op de middelbare leeftijd: Functionele MRI studies naar inspannings-, vermoeidheids- en cafeïne effecten

Met behulp van functionele magnetic resonance imaging (fMRI) kan hersenactiviteit worden onderzocht tijdens taken waarvoor leer- en geheugen processen nodig zijn. In eerdere studies zijn met dergelijke taken bij ouderen (boven de 60 jaar) leeftijd gerelateerde veranderingen gevonden. Omdat de cognitieve veroudering al begint in het tweede levensdecennium, kunnen vergelijkbare leeftijd gerelateerde veranderingen in hersenactiviteit ook al worden verwacht bij volwassenen van middelbare leeftijd. Toch zijn er maar een gering aantal studies die fMRI gebruiken om hersenactiviteit te onderzoeken van het middelbare leeftijdscohort tijdens leer- en geheugentaken. Bovendien heeft maar weinig onderzoek zich gericht op het bestuderen van individuele verschillen in cognitieve achteruitgang. Daarnaast is er weinig onderzoek verricht naar de factoren die invloed kunnen hebben op leeftijd gerelateerde veranderingen, waardoor veel onbekend is over factoren die de effecten van veroudering kunnen verergeren of verbeteren. De belangrijkste doelstelling van dit proefschrift was dan ook om de effecten van inspanning, vermoeidheid en cafeïne op leer- en geheugen gerelateerde prestaties en hersenactiviteit in volwassenen op middelbare leeftijd te onderzoeken. Het vernieuwende van dit onderzoek ligt erin dat het effect van veroudering wordt bestudeerd door jong volwassen uit de arbeidsmarkt te vergelijken met volwassen van middelbare leeftijd, in plaats van de in de neuropsychologie gangbare vergelijking tussen ouderen en jonge studenten. Daarnaast is gekozen voor een groep werknemers met een cognitief zwaar beroep: namelijk school docenten. Zulke werknemers zijn altijd druk in de weer en het is een echte uitdaging om hen voor zo een onderzoek te strikken. Echter, zoals dit proefschrift aantoont, is de ouder wordende werknemer onze aandacht meer dan waard.

**Hoofdstuk 1** schetst de beweegredenen, de doelstellingen en toegepaste methodes met betrekking tot de in het kader van dit proefschrift uitgevoerde studies. De hoofdstukken van deze dissertatie zijn gebaseerd op data van twee fMRI studies. In de eerste studie werden leerkrachten van jonge en middelbare leeftijd gescand in een controle conditie en in een staat van cognitieve vermoeidheid (waarbij de taken aanhoudende cognitieve inspanning vereisten). In beide condities zijn de deelnemers onderworpen aan een werkgeheugen (WG) taak (hoofdstuk 2), een taak met betrekking tot episodisch geheugen (hoofdstuk 3) en een meting van het brein in rust (hoofdstuk 4). Hoofdstuk 5 is ook gebaseerd op de data van de eerste studie en bestudeert de individuele verschillen in de wisselwerking tussen cortisol respons en vermoeidheid. In de tweede studie werd een groep middelbare werknemers gescand na de consumptie van een kop koffie (vergeleken met een placebo groep) gedurende de WG taak (hoofdstuk 6). In hoofdstuk 7 werd de data van de twee studies gecombineerd (gebruikmakend van respectievelijk de controle en placebo groep) om zo de verschillen tussen de slecht presterende en goed presterende

volwassenen van middelbare leeftijd gedurende de encoding van het episodische geheugen te onderzoeken. Ten slotte wordt in hoofdstuk 8 gereflecteerd over de wetenschappelijke en praktische gevolgen van de bevindingen en mogelijke trajecten voor verder onderzoek; daarnaast bespreken we enkele methodologische overwegingen.

In **Hoofdstuk 2** onderzochten we effecten van veroudering (jonge leerkrachten vs leerkrachten van middelbare leeftijd) en cognitieve vermoeidheid (control vs vermoeidheidsconditie) op hersenactiviteit gedurende encoding (opslaan van informatie) en maintenance (vasthouden van informatie) fasen van het WG. De groep volwassenen van middelbare leeftijd lieten een grotere encodersactivatie zien dan jonge leerkrachten in de linker dorsolaterale prefrontale cortex (DLPFC) en superieure parietale kwab, onafhankelijk van de belasting van het WG of de vermoeidheidsconditie. Dit verschil in activatie suggereert een neurale compensatie functie die een hoger niveau van prestatie ondersteunt in volwassenen van middelbare leeftijd (de prestatie tussen de jonge en de middelbare groep was statistisch gelijk). Een interactie werd gevonden tussen leeftijdscohort en vermoeidheidsconditie effecten in de dorsomediale prefrontale cortex (DMPFC). Dit effect reflecteert een grotere belasting-afhankelijke activatie in volwassenen van middelbare leeftijd dan jong volwassenen in de controle conditie. Daarnaast was er een gebrek aan verschil tussen de leeftijdscohorten in de vermoeidheidsconditie als gevolg van verhoogde activering van de controle tot vermoeidheidsconditie in de jonge groep. Toegenomen leeftijd en vermoeidheid gerelateerde DMPFC activatie bleek in respectievelijk volwassenen van middelbare leeftijd en jong volwassenen minder inspannende neurale inefficiënte verwerking te reflecteren.

In **Hoofdstuk 3** onderzochten we de verschillen tussen jonge leerkrachten en leerkrachten van middelbare leeftijd tijdens succesvolle geheugen encoding. De bevindingen lieten een leeftijd gerelateerd verschil in hersenactiviteit zien ook al was er geen significant verschil in gedragsprestatie: 1) grotere activatie van de bilaterale prefrontale cortex in leerkrachten van middelbare leeftijd dan in jonge leerkrachten en 2) gedifferentieerde vermoeidheidseffecten in de linker cortex cingularis anterior en linker hippocampus, waarbij leerkrachten van middelbare leeftijd een vermindering in activatie lieten zien in de vermoeidheidsconditie vergeleken met de controle conditie, in tegenstelling tot jonge leerkrachten waar geen verschil waarneembaar was tussen de twee condities. Deze bevindingen laten zien dat verouderingseffecten die typisch in oudere volwassenen worden gevonden, met name in de toegenomen gebruik van neurale capaciteiten, ook in volwassenen van middelbare leeftijd plaatsvinden. Daarnaast suggereert het dat veroudering ook geassocieerd kan zijn met een grotere uitputting van cognitieve vermogens na langdurige taakuitvoering.

In **Hoofdstuk 4** bestudeerden we functionale connectiviteit tijdens rust (RS FC) in jonge volwassenen en volwassenen van de middelbare leeftijd in de controle en geïnduceerde vermoeidheidscondities. We legden de nadruk op de executieve controle (ExN), het linker en rechter fronto-parietale netwerk (FPN) en het default mode netwerk (DMN). De resultaten lieten een vermindering in RS FC zien bij volwassenen van middelbare leeftijd in vergelijking met de jong volwassenen in de linker inferior (deel van de ExN) en middle frontal gyrus (deel van de DMN). Aanhoudende cognitieve prestatie was geassocieerd met

een toename in daaropvolgende RS FC tussen de ExN en de lingual/parahippocampal cluster, en tussen de linker FPN en een rechter calcarine/precuneus cluster. Daarnaast was het effect van aanhoudende cognitieve prestatie op latere RS FC tussen de ExN en de rechter temporale superior gyrus verschillend tussen de twee leeftijdscohorten (de groep jong volwassenen en de groep middelbare volwassenen). De resultaten suggereren dat effecten van leeftijd op RS FC al aanwezig zijn op middelbare leeftijd. Aanhoudende cognitieve prestatie leidt tot een toename in RS FC tussen de taak-positieve netwerken (FPN en ExN) en andere hersengebieden, maar geen verandering in RS FC binnen de netwerken zelf.

In **Hoofdstuk 5** bestudeerden we de relatie tussen individuele verschillen in acute vermoeidheid en endogene cortisol veranderingen als gevolg van langdurige uitvoering van cognitief zware taken (vermoeidheid conditie). Leerkrachten werden gescand gedurende geheugenencodings- en herkenningstaken in de vermoeidheid en controle condities. Van de leerkrachten werd speeksel afgenomen waarop cortisol metingen werden verricht; daarnaast werd van hen een subjectieve vermoeidheidsrating gevraagd. Een groep van 15 'responders' (zij waarbij een significante cortisol response werd waargenomen) werd vergeleken met een groep van 12 'non-responders' (leeftijd werd meegenomen als covariabele). Responders lieten een hogere subjectieve vermoeidheid en verminderde encodings- en herkenningsactivatie zien dan non-responders in de vermoeidheidsconditie. Een interactie effect in de rechter hippocampus tijdens encoding weerspiegelt een verlaagde activatie in responders, maar een iets verhoogde activatie in de non-responders in de vermoeidheid conditie vergeleken met de controle conditie. Bovendien bleek de verlaagde activiteit in de hippocampus van responders geassocieerd met een verhoogde subjectieve vermoeidheid. Deze bevindingen wijzen op een centrale rol voor de hippocampus in verschillen tussen responders en non-responders en impliceert een rol van de rechter hippocampus in individuele verschillende in geïnduceerde cognitieve vermoeidheidseffecten.

**Hoofdstuk 6** had tot doel om het effect van cafeïne te bestuderen (vergeleken met de placebo groep) op activatie bij WG belasting tijdens de fase van encoderen, maintenance en retrieval. Gezonde, mannelijke volwassenen tussen de 40 en 61 die tot gewoonte hadden om cafeïne houdende producten te consumeren, werden gescand na een werkdag waarin cafeïne houdende producten genuttigd werden naar individuele gewoonte (non-withdrawn state). Acute cafeïne toediening was geassocieerd met verhoogde belasting-geïnduceerde activatie vergeleken met de placebo conditie in de linker en rechter DLPFC tijdens WG encoding, maar een verlaagde load-gerelateerde activatie in de linker thalamus tijdens WG maintenance in the cafeïne conditie vergeleken met de placebo conditie. Deze bevindingen suggereren dat cafeïne een effect heeft op het fronto-parietale netwerk dat betrokken is bij top-down cognitieve controle van WG processen tijdens encoding, alsmede dat cafeïne een effect heeft op de prefrontale-corticothalamic loop die betrokken is bij de wisselwerking tussen arousal en top-down controle van aandacht tijdens WG maintenance. Dus, de effecten van cafeïne op het WG kunnen worden toegeschreven aan zowel het directe effect van cafeïne op WG processen als aan het indirecte effect op WG via arousal modulatie. Gedragmatige en fMRI resultaten bleken eerder te wijzen op een

nadelig effect van cafeïne op het WG bij hogere niveaus van WG belasting dan op een cafeïne gerelateerde WG verbetering.

In **Hoofdstuk 7** onderzochten we leeftijd gerelateerde verschillen in hersenactiviteit en prestatie in episodische geheugen encoding tussen jonge en werknemers van middelbare leeftijd. Daarnaast onderzochten we verschillen in de groep van middelbare leeftijd tussen de slecht-presterende subgroep en de goed-presterende subgroep. De resultaten zijn in overeenstemming met eerdere bevindingen uit onderzoek waarbij jong volwassenen worden vergeleken met ouderen. Volwassenen van middelbare leeftijd lieten grotere activatie in de bilaterale DLPFC zien tijdens encoding vergeleken met jong volwassenen. Daarnaast was de leeftijd gerelateerde toename in activatie in de rechter DLPFC meer evident bij de slecht dan bij de goed presterende volwassenen van middelbare leeftijd. Deze bevindingen dragen bij tot de lopende discussie over de aard van de aan leeftijd gerelateerde prefrontale over-activatie; de resultaten bevestigen de hypothese dat over-activatie van de rechter DLPFC geen compenserende functie vervult in de ondersteuning van een hoger niveau van prestatie in ouder wordende volwassenen, maar in plaats daarvan een leeftijd gerelateerde vermindering in neurale efficiëntie weerspiegelen.

Tot slot worden in het afsluitende gedeelte (**Hoofdstuk 8**) een aantal wetenschappelijke en praktische implicaties geschetst van de bevinding dat verschillen in leeftijd gerelateerde hersenactiviteit tijdens leer- en geheugentaken tot uiting komen in mensen van middelbare leeftijd. Geconcludeerd wordt dat fMRI een waardevolle methode is om de effecten van veroudering te onderzoeken op middelbare leeftijd omdat effecten op gedragsniveau subtiel en moeilijk waarneembaar zijn. In toekomstig onderzoek gerelateerd aan veroudering zullen echter ook omgevingsfactoren en ervaringen in het dagelijks leven moeten worden onderzocht: Beter begrip van deze factoren kan helpen om de mechanismes die ten grondslag liggen aan de cognitieve achteruitgang beter te kunnen begrijpen. Dit kan mogelijk leiden tot betere interventies en procedures die het dagelijks functioneren op de arbeidsplek en de kwaliteit van leven van mensen van middelbare leeftijd kunnen optimaliseren.