

Hoe acetylcholine ons helpt de wereld beter te zien.

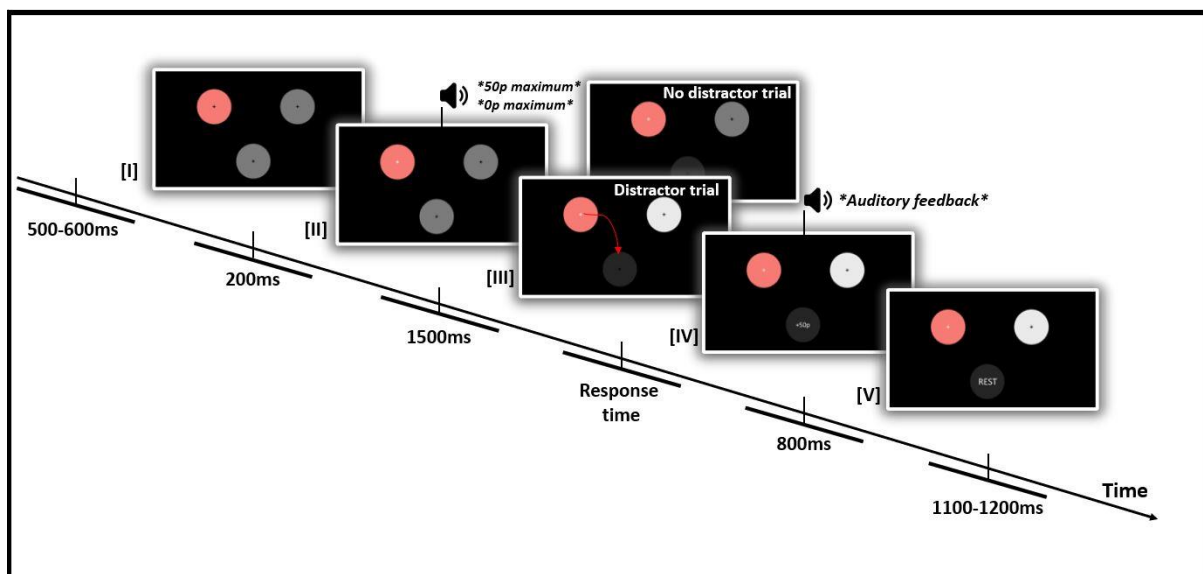
Acetylcholine (ACh) is de eerste neurotransmitter die werd ontdekt, zo'n honderd jaar geleden, en die eer wordt toegeschreven aan twee verschillende wetenschappers (Dale, 1914; Loewi & Navratil, 1926), die elks onafhankelijk hun onderzoek deden. Sindsdien is de stof altijd een erg populair studieobject geweest, zowel in de psychiatrie als in de neuropsychologie. Dat hoeft uiteraard niet te verbazen, want vandaag de dag weten we dat schade aan cholinerge netwerken in ons brein geassocieerd is met een hele lijst stoornissen, van de ziekten van Alzheimer en Parkinson, over angststoornissen tot depressie en schizofrenie, en medicatie die inwerkt op het cholinerge systeem is vaak deel van de behandeling. Desondanks al dat onderzoek zijn de precieze mechanismen via dewelke ACh onze cognitie beïnvloedt nog steeds niet volledig begrepen.

Onderzoek naar ACh heeft zich vaak toegespitst op verschillende cognitieve functies, en het lijkt duidelijk dat de stof een belangrijke rol speelt in aandachts-, sensorische en geheugenprocessen. Eén invloedrijke theorie om deze rol te verklaren, en die overigens poogde de mechanismen in deze verschillende processen samen te brengen, werd zo'n vijftien jaar geleden voorgesteld door Sarter en collega's (Sarter et al., 2006). Zij bouwden hun theorie op rond het idee dat de activatie van het cholinerge systeem (specifiek het basale voorbrein) een cruciale rol speelt in wat ze beschrijven als een toename in "*attentional effort*". Ze beschrijven dit als een soort 'cognitieve drijfveer' om beter te presteren, die geactiveerd wordt wanneer een organisme merkt dat prestaties afnemen (bv., wanneer je je concentratie verliest tijdens een belangrijke les), of wanneer het gemotiveerd wordt door de mogelijke uitkomst van een bepaald gedrag (bv. de beloning die je krijgt aan het einde van die les). Ze voorspelden specifiek dat ACh-niveaus in de cortex zouden toenemen wanneer aandachts-eisen in een taak hoger zijn, wat ondersteund werd, en een aantal studies (maar niet allemaal) toonde ook aan dat deze toename gepaard ging met betere prestaties of het langer volhouden van de taak.

Waar minder aandacht aan werd besteed is dat het idee dat een organisme moeite (i.e., "*effort*") moet doen om prestaties te verbeteren, wat impliceert dat er een bepaalde kost is die betaald moet worden (bv. de kost om neurale processen te optimaliseren). Zo'n kost zou gedeeltelijk gecompenseerd kunnen worden door motivatie, wat eerder al aangetoond werd in andere studies (zie Manohar et al., 2015), waar de auteurs aan de hand van een computationeel model beschreven hoe motivatie in staat is oogbewegingen zowel sneller als preciezer te maken. Dit leidde tot de hypothese dat acetylcholine dus mogelijks ook een rol speelt in dit soort motivationele effecten, namelijk als een eerder sensorische of aandachtscomponent (in tegenstelling tot de motore component) en wordt verder gesteund door evidentie dat cholinerge stimulatie via verschillende mechanismen in staat is bepaalde neurale processen te optimaliseren.

Om deze vraag te beantwoorden stelden we in Oxford een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie op. Twintig gezonde participanten kwamen langs op twee verschillende dagen, en kregen op die dagen (in willekeurige volgorde) ofwel een placebo, ofwel een dosis trihexyphenidyl (THP), een cholinerge antagonist. Doorheen de dag deden ze een hele resem aan taken, maar voor onze doeleinden zijn er twee van belang. De eerste was een adaptatie van de taak die eerder gebruikt werd door Manohar en collega's (zie Figuur 1): proefpersonen werden gevraagd om hun ogen eerst te fixeren op een van drie cirkels (gepresenteerd in een driehoek), om nadien zo snel mogelijk te bewegen richting één van de andere cirkels die

donker werd, terwijl ze de derde negeerden. Ze werden verteld dat hun beloning afhankelijk was van hoe snel ze bewogen, en zowel de hoeveelheid beloning die beschikbaar was, alsook de aanwezigheid van een afleidende stimulus werden gemanipuleerd.



Het gebruik van *eye-tracking* in deze taak leverde ons een hele rijke set data op, met veel verschillende maten. Bovendien konden we door het manipuleren van de afleidende stimulus ook motivationele effecten op aandacht of doelselectie (bv., de tijd tot het starten van een saccade, of de proportie saccades naar de afleidende stimulus) bekijken afzonderlijk van effecten op motore executie (zoals de snelheid of precisie van de saccades). We vonden eerst en vooral een significant effect van de drug op de proportie van foutieve saccades naar de afleidende cirkel, wat in lijn is met evidentie voor een rol van ACh in de inhibitie van afleidende stimuli. Er was echter geen significant motivatie-effect. Voor andere maten die voordien gerapporteerd werden als zijnde beïnvloedbaar door motivatie, namelijk de reactie tijd (i.e., tijd tot initiatie), de precisie (i.e., de variabiliteit in het eindpunt), de lengte en snelheid van saccades vonden we wel significante motivatie-effecten, alsook significante effecten van de drug. Bovendien was de interactie tussen motivatie en de drug ook significant voor de (initiatie-) reactietijd, hier het voornaamste effect, maar niet voor onze andere maten.

Waar in de placebo-conditie motivatie door een potentiële beloning de saccades versnelde, was dit minder het geval in de drug conditie, en dit effect was overigens ook meer uitgesproken op de proefbeurten waar participanten een afleidende stimulus moesten inhiberen (en dus meer "*attentional effort*" moesten uitvoeren). We interpreterden deze bevindingen als steun voor onze hypothese, namelijk dat de cholinerge systemen in onze hersenen een bijdrage leveren aan motivatie, en specifiek aan een soort aandachtsc component die onze hersenen helpt bepaalde conflicten (bv. het selecteren van een actie) efficiënter op te lossen. Zonder in al teveel detail te gaan zijn er hier ook interessante implicaties voor de praktijk, aangezien patiënten met verschillende aandoeningen vaak klachten hebben over aandachtsproblemen, maar deze vaak niet op elk moment aanwezig zijn, en een beter begrip van de interactie met motivatie ons begrip hiervan zeker ten goede kunnen komen. Ook interessant is dat het hier niet bij bleef:

de studie is nog aan de gang en zowel het EEG-luik als het computationele luik worden op dit moment uitgewerkt. Op deze manier hopen we nog preciezere, meer kwantitatieve predicties te kunnen doen over de rol van ACh in motivatie, en deze ook te kunnen linken aan neurale processen. Stay tuned!

Referenties:

Dale, H. H. (1914). The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 6(2), 147-190.

Loewi, O., & Navratil, E. (1926). Über humorale übertragbarkeit der herznervenwirkung. Pflügers Archiv European Journal of Physiology, 214(1), 678-688.

Manohar, S. G., Chong, T. T. J., Apps, M. A., Batla, A., Stamelou, M., Jarman, P. R., ... & Husain, M. (2015). Reward pays the cost of noise reduction in motor and cognitive control. Current Biology, 25(13), 1707-1716.

Sarter, M., Gehring, W. J., & Kozak, R. (2006). More attention must be paid: the neurobiology of attentional effort. Brain research reviews, 51(2), 145-160.