

## University of Groningen

### Mirror images

Bastiaansen, Jojanneke Adriana Clasina Johanna

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2011

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Bastiaansen, J. A. C. J. (2011). *Mirror images: neural correlates of emotion processing in autism, schizophrenia, and mental health*. s.n.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**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.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Mini samenvatting

Stel je voor: je ziet dat een vrouw na een hap van haar broodje een afgrijselijke grimas trekt en een hand voor haar mond slaat om het kokhalzen te onderdrukken. Grote kans dat jij in reactie daarop ook je gezicht vertrekt en je wat misselijk gaat voelen. In dit proefschrift laten we zien dat deze verstrengeling van emotie waarneming en emotie ervaring ook zichtbaar is op breinniveau. Het zien van andermans emotionele gezichtsuitdrukkingen betreft namelijk deels dezelfde gebieden als het zelf ervaren van die emoties. Het spiegelen van motorische aspecten in het zogeheten spiegelsysteem speelt daarbij een belangrijke rol. In tegenstelling tot wat eerder werd gedacht, laten we zien dat afwijkingen in het spiegelsysteem niet de hele verscheidenheid aan autistische symptomen kunnen verklaren. Wel zien we dat volwassenen met autisme mogelijk met de jaren beter worden in het spiegelen en dat dit samenhangt met een lichte verbetering in sociaal functioneren. Naast autisme wordt ook schizofrenie vaak gekenmerkt door sociale tekorten. We laten zien dat terwijl het sociale profiel van schizofrenie kan lijken op dat van autisme wanneer negatieve symptomen (zoals affectvervlakking) op de voorgrond staan, er voornamelijk verschillen zijn in de onderliggende neurale profielen. De unieke combinatie van autisme en schizofrenie in de beschreven studies zorgt voor meer kennis over deze stoornissen en over neurobiologische mechanismen die mogelijk ten grondslag liggen aan sociaal disfunctioneren. Deze inzichten kunnen de eerste belangrijke aanwijzingen geven voor de ontwikkeling van meer effectieve therapieën.

Nieuwsgierig geworden?

Lees dan de uitgebreide Nederlandse samenvatting.



# Nederlandse samenvatting

Stel je voor: je zit in een lunchroom en er zit een vrouw tegenover je aan tafel. Wanneer ze in haar broodje bijt, trekt ze de meest afgrijselijke grimas en slaat een hand voor haar mond om het kokhalzen te onderdrukken. Grote kans dat jij in reactie daarop ook je gezicht vertrekt en je misschien zelf ook wat misselijk gaat voelen. In dit proefschrift onderzochten we of deze verstrengeling van emotie perceptie en emotie ervaring ook zichtbaar is op het niveau van het brein. Spiegelt ons brein de emotionele signalen van andere mensen? En wat gebeurt er bij mensen met autisme en schizofrenie, die vaak moeite hebben met het begrijpen van andermans emoties? In welk opzicht spiegelen deze stoornissen elkaar en in welk opzicht verschillen ze? Om dit te kunnen onderzoeken hebben we gebruik gemaakt van gedragsobservatie, instrumenten die sociale cognitie en sociaal functioneren meten, en van beeldvormend onderzoek. De unieke combinatie van autisme en schizofrenie in de beschreven studies zorgt voor meer kennis over deze stoornissen en over neurobiologische mechanismen die mogelijk ten grondslag liggen aan sociaal disfunctioneren. Deze inzichten kunnen belangrijke aanwijzingen geven voor de ontwikkeling van meer effectieve therapieën. Voordat we je onder zullen dompelen in onze bevindingen, zullen we je eerst kort kennis laten maken met de belangrijkste theorie en wetenschappelijke bevindingen waarop ons onderzoek is gebaseerd.

## Simulatie theorie

Dit proefschrift neemt je mee naar het onderzoeksgebied van de **sociaal cognitieve neurowetenschap**. Dit betekent dat we normaal en afwijkend sociaal gedrag proberen te begrijpen vanuit een breinperspectief. Onze speciale aandacht gaat daarbij uit naar hoe we emoties van andere mensen begrijpen. Dit is een belangrijke sociaal cognitieve vaardigheid, dat wil zeggen een vaardigheid die ons in staat stelt ons te handhaven in sociale relaties (Burns, 2006). Een simpel voorbeeld: er komt iemand op je af rennen, maar je weet niet of diegene boos of blij is. Hoe weet je dan of je je armen moet openen om diegene te omarmen of dat je je armen beter kan gebruiken om je gezicht te beschermen? Het begrijpen van de emoties van andere mensen is nodig om op een sociaal gepaste manier te kunnen reageren in de vele sociale rollen die we in het dagelijks leven innemen (bijv. ouder, collega, partner, vriend). Moeilijkheden in het oppikken van emotionele signalen kunnen leiden tot grote problemen in het deelnemen aan het dagelijkse sociale leven (Feldman, Philippot, & Custrini, 1991). Dit zien we bijvoorbeeld bij de stoornissen die in dit proefschrift centraal staan: autisme en schizofrenie (zie kader, Chan, Li, Cheung, & Gong, 2010; Harms, Martin, & Wallace, 2010; Kee, Green, Mintz, & Brekke, 2003; Law Smith, Montagne, Perrett, Gill, & Gallagher, 2010).

**Autisme Spectrum Stoornissen (hier afgekort tot autisme)**

- Paraplu term voor een groep neuro-ontwikkelingsstoornissen, die zich kenmerkt door stoornissen in sociaal contact en communicatie, en door stereotype gedragingen en interesses.
- Autistische symptomen manifesteren zich gewoonlijk al voor het derde levensjaar.

**Schizofrenie**

- Een neuro-ontwikkelingsstoornis met een grote verscheidenheid in ernst en symptomen, waaronder “positieve” symptomen zoals onlogische gedachtepatronen, wanen en hallucinaties, en “negatieve” symptomen zoals apathie en sociale terugtrekking.
- Schizofrenie openbaart zich meestal in de adolescentie of vroege volwassenheid.

Psychologische theorieën over hoe we anderen begrijpen hebben van oudsher de nadruk gelegd op theoretische processen. Deze “Theorie” theorieën zeggen dat we bepalen hoe iemand anders zich voelt op basis van weloverwogen, logisch redeneren (Gallese & Goldman, 1998; Goldman & Sripada, 2005). In het geval van de vrouw met het broodje zou je bijvoorbeeld op basis van verschillende waarnemingen (een vieze geur, het vertrokken gezicht van de vrouw, het geluid van haar kokhalzen) en de kennis die je hebt over ondermeer de betekenis van gezichtsuitdrukkingen en de hygiëne in het restaurant, kunnen beredeneren dat deze dame waarschijnlijk walging ervaart. Hoewel redeneren zonder meer belangrijk is voor emotie begrip, bieden dit soort theorieën geen verklaring voor het feit dat mensen vaak intuïtief aanvoelen wat de ander doormaakt of het soms zelfs zelf mee lijken te ervaren. Deze processen worden beter verklaard door “**Simulatie**” theorieën. Deze theorieën gaan er vanuit dat mensen hun eigen mentale systeem gebruiken om het mentale leven van de ander te doorgronden (Goldman & Sripada, 2005; Keysers & Gazzola, 2006). Mensen spiegelen als het ware de ervaringen van een andere persoon (hij/zij doet) in hun eigen eerste persoonsbeleving (ik doe) (Gallese, 2003). De verstrengeling van actie en perceptie is soms duidelijk te zien op gedragsniveau. Het uitvoeren van een bepaalde handeling wordt bijvoorbeeld gemakkelijker wanneer we tegelijkertijd naar een zelfde actie kijken, en wordt juist moeilijker wanneer we tegelijkertijd een tegengestelde actie zien (Brass, Bekkering, Wohlschlager, & Prinz, 2000; Craighero, Bello, Fadiga, & Rizzolatti, 2002; Kilner, Paulignan, & Blakemore, 2003). Probeer maar eens met je wijsvinger op tafel te tikken wanneer degene die tegenover je zit hetzelfde doet en probeer eveneens op tafel te tikken wanneer die ander juist zijn vinger optilt. Je zult zien dat het in het laatste geval lijkt alsof de uitvoering van je eigen beweging stroever gaat. Ook bij emoties zien we die verstrengeling van actie en perceptie terug: als we een lachend gezicht zien, verhogen de spieren die onze eigen mondhoeken doen opkrullen hun activiteit (Dimberg, Thunberg, & Elmehed, 2000). We bootsen dus als het ware de motoriek van het gezicht dat we zien na (in het Engels: **facial mimicry**). De directe link tussen jezelf en de ander zou volgens simulatie theorieën als basis kunnen dienen om de ander te begrijpen. De populariteit van simulatie theorieën nam een vlucht door de ontdekking van hersencellen met een hele bijzondere eigenschap: de spiegelneuronen.

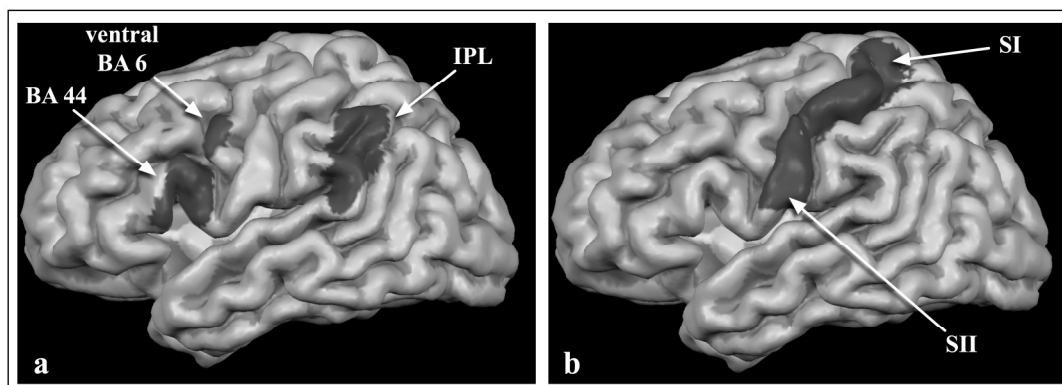
## Spiegelsysteem

**Spiegelneuronen** werden in de jaren negentig van de vorige eeuw ontdekt bij makaak apen in een gebied in de ventrale premotorische cortex en gebied in de meer naar achteren gelegen parietale kwab (in figuur 1a zie je de overeenkomstige gebieden bij de mens). Opvallend aan deze hersencellen was dat ze niet alleen vuurden wanneer de aap zelf een object manipuleerde, maar ook wanneer de aap een andere aap of onderzoeker een soortgelijke actie uit zag voeren (voor overzichtsartikelen zie Keysers & Perrett, 2004; Rizzolatti & Craighero, 2004). Spiegelneuronen leggen dus een directe link tussen de handelingen die de aap uitvoert, en de handelingen die de aap anderen ziet doen. Sommige spiegelneuronen, de **strikt congruente** (ofwel overeenstemmende), zijn daarin heel kieskeurig: ze vuren alleen wanneer de waargenomen actie op dezelfde wijze wordt uitgevoerd. De meerderheid van de spiegelneuronen, de **breed congruente**, nemen het iets minder nauw en vuren zolang het doel van de actie maar in overeenstemming is. Voor deze neuronen zou het bijvoorbeeld niet uitmaken of de ander een kopje naar de mond brengt met de vingers aan het oortje en de pink in de lucht of dat de ander dit doet met de hand om de kop geklemd, zolang de kop maar naar de mond gaat om uit gedronken te worden. Met name deze laatste groep spiegelneuronen zou de aap in staat kunnen stellen inzicht te krijgen in de acties van zijn soortgenoten (Gallese, Fadiga, Fogassi, & Rizzolatti, 1996; Kohler et al., 2002; Rizzolatti, Fadiga, Gallese, & Fogassi, 1996; Rizzolatti et al., 2001; Umiltà et al., 2001). Direct na de ontdekking van spiegelneuronen in de makaak aap zijn wetenschappers zich gaan buigen over de vraag of spiegelneuronen ook voorkomen in het menselijk brein. Door middel van beeldvormende technieken is inmiddels aangetoond dat er inderdaad een overlap is in de hersengebieden die actief zijn wanneer wij handelingen uitvoeren en wanneer we soortgelijke handelingen zien of horen bij andere mensen (Buccino et al., 2001; Filimon, Nelson, Hagler, & Sereno, 2007; Gazzola, Rizzolatti, Wicker, & Keysers, 2007; Grèzes, Armony, Rowe, & Passingham, 2003). Recente onderzoeken geven aan dat dit zeer waarschijnlijk ook op celniveau het geval is (Avenanti, Bolognini, Maravita, & Aglioti, 2007; Dinstein, Hasson, Rubin, & Heeger, 2007; Mukamel, Ekstrom, Kaplan, Iacoboni, & Fried, 2010). Actie en perceptie lijken dus daadwerkelijk gekoppeld in het brein. In figuur 1a vind je belangrijke delen van het spiegelsysteem (in het Engels: **Mirror Neuron System**, afgekort **MNS**) terug zoals de ventrale premotorische cortex (vPMC: BA6/44) en de inferieure parietale lobule (IPL).

Menselijke emoties worden ook vaak zichtbaar door motorische acties. Denk maar aan onze gezichtsuitdrukkingen. Door voorbijgaande veranderingen in de samentrekkingen van onze gezichtsspieren, zenden we zowel bewust als onbewust allerlei boodschappen uit, die anderen kunnen helpen te begrijpen wat er met ons en onze omgeving aan de hand is. Zoals eerder besproken hebben mensen de neiging de gezichtsuitdrukkingen van de ander na te bootsen; dit nabootsen kan de herkenning van de emotie vergemakkelijken, terwijl het blokkeren van je eigen gezichtsbevingen de herkenning moeilijker kan maken (Niedenthal, 2007; Niedenthal, Brauer, Halberstadt, & Innes-Ker, 2001; Oberman, Winkielman, & Ramachandran, 2007). Belangrijk voor ons onderzoek is dat er niet alleen bij apen spiegelneuronen zijn gevonden die reageren op gezichtsacties (Ferrari, Gallese, Rizzolatti, & Fogassi, 2003), maar dat bij de mens ook bij het zien van andermans emotionele gezichtsuitdrukkingen dat deel van de vPMC actief wordt dat betrokken is bij het bewegen van ons eigen gezicht (Carr, Iacoboni, Dubeau, Mazziotta, & Lenzi, 2003; Hennenlotter et al., 2005; Leslie, Johnson-Frey, & Grafton, 2004; van der Gaag, Minderaa, &

Keysers, 2007; Wicker et al., 2003; Wild, Erb, Eyb, Bartels, & Grodd, 2003). Opvallend is dat activiteit in dit frontale (“vooraangelegen”) deel van het spiegelsysteem samenhangt met hoe sterk een persoon geneigd is mee te leven met een ander (Gazzola, Aziz-Zadeh, & Keysers, 2006; Jabbi, Swart, & Keysers, 2007; Pfeifer, Iacoboni, Mazziotta, & Dapretto, 2008; Saarela et al., 2007; Schulte-Rüther, Markowitsch, Fink, & Piefke, 2007). Sterker nog, beschadigingen aan dit gebied kunnen leiden tot beperkingen in empathie en emotie herkenning (Shamay-Tsoory, Aharon-Peretz, & Perry, 2009). Deze studies suggereren dat het simuleren van de motoriek van gezichtsuitdrukkingen in het spiegelsysteem kan helpen om de ander te begrijpen en met hem of haar mee te leven.

**Figuur 1** Anatomische locaties van gebieden die motorische en somatische informatie verwerken



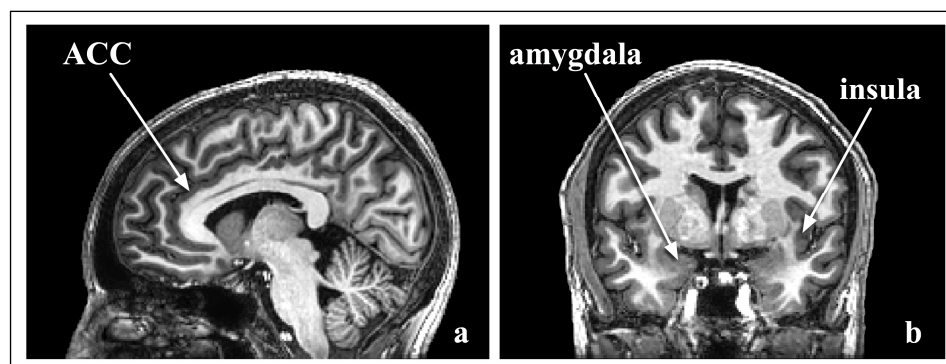
- a) Zijaanzicht van een modelvorm van het menselijk brein met de locatie van belangrijke motorische spiegelgebieden: de ventrale premotorische cortex (BA6/BA44) en de inferieure parietale lobule (IPL)
- b) Zijaanzicht van een modelvorm van het menselijk brein met de locatie van de primaire (SI) en secundaire (SII) somatosensorische cortex, waar somatische ofwel lichaamsinformatie wordt verwerkt zoals pijnprikkels, informatie vanuit de tastzin, en informatie over de positie en houding van de verschillende lichaamsdelen.

## Shared circuits

Als mensen emotionele gezichtsuitdrukkingen van anderen zien, hebben ze niet alleen de neiging die na te bootsen. Zoals we al zagen bij de vrouw met het broodje kan ook de gemoedstoestand van de ander zich naar ons verspreiden (Wild, Erb, & Bartels, 2001). Dit proces wordt emotionele besmetting genoemd (in het Engels: **emotional contagion**). Op gedragsniveau zien we dat motor simulatie van andermans gezichtsuitdrukkingen en affectieve processen elkaar beïnvloeden. Het aannemen van emotiespecifieke houdingen kan bijvoorbeeld de overeenkomstige emotie opwekken (probeer maar eens de hele maandagochtend te blijven glimlachen en kijk wat dat doet voor je humeur, Ekman, 1992; Strack, Martin, & Stepper, 1988). In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift lieten we zien dat emotionele signalen van een ander ook in ons brein veel meer oproepen dan een puur theoretische, abstracte interpretatie van zijn of haar geestestoestand. Naast motorische gebieden stelt het zien van andermans emotionele expressies ook affectieve en somatosensorische gebieden (waar o.a. lichaamsinformatie wordt verwerkt) in werking in ons eigen brein. Deze gebieden, die geregeld actief zijn bij zowel emotie perceptie als emotie ervaring, vallen strikt genomen niet onder het (motorische) spiegelsysteem, maar worden “**shared circuits**” genoemd (Gallese, Keysers,

& Rizzolatti, 2004; Keysers & Gazzola, 2006). Emotie simulatie spreidt zich uit van de vPMC naar somatosensorische en affectieve gebieden zoals de anterieure insula, anterieure cingulate cortex, en amygdala, die allen cruciaal zijn voor emotie herkenning (Adolphs, Damasio, Tranel, Cooper, & Damasio, 2000; Adolphs, Tranel, & Damasio, 2003; Broks et al., 1998; Calder, Keane, Manes, Antoun, & Young, 2000; Sprengelmeyer et al., 1999; Tranel, Gullickson, Koch, & Adolphs, 2006). In figuren 1b en 2 vind je de anatomische locatie van deze gebieden terug. Het is niet zo dat één bepaalde emotie gelinkt is aan één bepaald hersengebied. In plaats daarvan is bij zowel het ervaren als het zien van emoties een heel netwerk van gebieden betrokken. De sterkte van de activatie van die gebieden lijkt daarbij wel samen te hangen met het type emotie en de daarmee geassocieerde output. Signalen van angst verhogen bijvoorbeeld mogelijk activiteit in de amygdala (met name in stressvolle situaties), omdat ze een mogelijke dreiging aangeven en daarom visuele aandacht naar de buitenwereld doen toenemen. Lichaamsresponses gemedieerd door de anterieure insula zijn waarschijnlijk belangrijker bij walging, terwijl de anterieure middel cingulate cortex (aMCC) vanwege zijn sterke motorische verbindingen mogelijk bijzonder relevant is voor pijn. De precieze interactie tussen de verschillende simulatie componenten (motorisch, somatosensorisch, affectief) en hoe ze samenhangen met beredeneergebieden is nog onduidelijk. Er zijn waarschijnlijk vele routes naar evenzoveel type emoties, die worden verwerkt in verschillende hersenregio's. We veronderstellen dat één mogelijke route van motorische simulatie in het frontale deel van het spiegelsysteem naar emotie simulatie in affectieve gebieden van het brein loopt (Carr, Iacoboni, Dubeau, Mazziotta, & Lenzi, 2003; Jabbi & Keysers, 2008; Keysers & Gazzola, 2006; Niedenthal, 2007). Deze motorische route vindt steun in hoofdstuk 3 van dit proefschrift.

**Figuur 2** Anatomische locaties van hersengebieden met belangrijke affectieve functies



- a) Sagitale doorsnede (langs de middenas) van het brein van een onderzoeker met de locatie van de anterieure cingulate cortex (ACC)  
 b) Coronale doorsnede (van boven naar beneden) van een menselijk brein met de locaties van de insula en amygdala

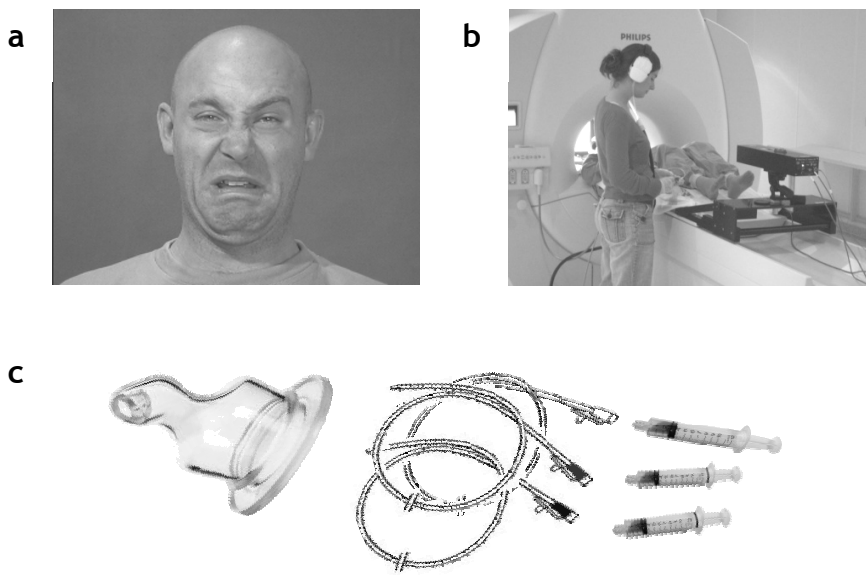


## Het paradigma

Inmiddels heb je vanaf de kant de nodige achtergrondinformatie gekregen: tijd om in het verdere onderzoek te duiken. Want hoe meet je nu eigenlijk “spiegelactiviteit”? Voor de in dit proefschrift beschreven studies hebben we gebruik gemaakt van **MRI, Magnetische Resonantie Imaging** (d.w.z. beeldvorming). Een MRI scanner vind je in elk modern ziekenhuis waar het gebruikt wordt om op hoge resolutie foto’s te maken van structuren in het menselijk lichaam zoals het kniegewricht of de hersenen. Met radiogolven kan het krachtige magneetveld van de scanner gemanipuleerd worden om verschillende soorten informatie te verkrijgen. Belangrijk voor de neurowetenschap is dat een MRI scanner niet alleen gebruikt kan worden voor het visualiseren van hersenstructuren (zie figuur 2), maar ook om hersenprocessen in kaart te brengen (zie pagina’s 65, 74, 122, 124, en 146). Met functionele MRI (**fMRI**) kun je afleiden hoe actief een bepaald gebied is door te kijken naar fluctuaties in het MRI signaal: naarmate een regio actiever is, verandert de verhouding tussen zuurstofrijk en zuurstofarm bloed, wat zorgt voor wijzigingen in het opgepikte signaal. MRI is een goede techniek voor de studie van het menselijk brein, omdat het onschadelijk is voor de deelnemers, een goede spatiële resolutie heeft, en elke 1-3 seconden een beeld kan maken van activiteit in het hele brein. Het is dan nog wel zaak om de juiste taken te kiezen; deze moeten niet alleen de juiste processen meten, maar ook veelvuldig herhaald kunnen worden (vanwege de matige signaal-ruis verhouding), en fysiek haalbaar zijn in de krappe omgeving van de scanner (zie figuur 3b).

Voor de experimentele studie van motorische spiegelmechanismen heb je een conditie nodig waarin proefpersonen gezichtsuitdrukkingen van andere mensen zien én een conditie waarin de proefpersonen zelf gezichtsuitdrukkingen maken. Voor de studie van affectieve spiegelmechanismen of shared circuits heb je naast een conditie waarin proefpersonen de emoties van anderen waarnemen ook een conditie nodig waarin de proefpersonen zelf emoties ervaren. Emotie waarneming kan relatief gemakkelijk worden bestudeerd in de MRI omgeving. Wij hebben ervoor gekozen om daarvoor gebruik te maken van dynamische gezichtsuitdrukkingen (figuur 3a, **hoofdstukken 3,4,7**), terwijl we de oogbewegingen van de proefpersonen volgden met een oogcamera (figuur 3b). Het opwekken van emoties is een meer uitdagende taak vanwege ethische overwegingen (stel je voor hoe je angst op zou wekken) en de beperkingen die de scanneromgeving oplegt (o.a. beperkte ruimte, bewegingsrestricties). Je zult merken dat wij nogal dol zijn op walging. Dat komt doordat deze emotie relatief eenvoudig en herhaaldelijk op te roepen is tijdens een experiment zoals in ons geval door het toedienen van onaangename smaken (**hoofdstukken 3,4**) en door gebruik te maken van korte scripts (**hoofdstuk 3**). Figuur 3 geeft je een beeld van de taken die we hebben gebruikt.

Figuur 3 De experimentele set-up



- d** Het is hartje zomer wanneer je voor één nacht een kamer boekt in een vervallen pension in een afgelegen gebied. Wanneer je op het bed neerploft, zie je een afgetakelde rattenkop meedeinen met de beweging van de matras. In een reflex sla je met blote hand het kadaver van de lakens. Je hand schiet naar je mond om het kokhalzen tegen te gaan. Maar wanneer je hand contact maakt met je gezicht, word je nóg misselijker. Je vingers blijken onder een rode smurrie te zitten, bedekt met krioelende maden! Je voelt de plakkerige substantie aan je wangen en lippen kleven. Dan voel je hoe de afgrijselijke smaak van bedorven bloed zich in je mond verspreidt....

a) Stilstaand beeld van een filmpje met een walgend gezicht

b) MRI scanner met aan het voeteneinde de oogcamera. Tijdens de smaaktaak staat de proefleider naast het bed van de scanner om de smaken toe te dienen.

c) De smaakconstructie: de smaakjes worden door middel van spuitjes aan het eind van het scannerbed in twee meterlange buisjes gespoten, die via een speentje in de mond van de proefpersoon uitkomen.

d) Ingekort voorbeeld van een script dat we gebruikt hebben om walging op te roepen

## Vieze verhaaltjes

Voor de studie in **hoofdstuk 3** hebben we een groep studenten gescand, terwijl zij emoties ervaren, iemand anders emoties zien ervaren, en zich inbeelden smaakgerelateerde emoties te ervaren die werden “getriggered” (d.w.z. opgewekt) door scripts (zie figuur 3). In dit hoofdstuk hebben we laten zien dat sociale perceptie, mentale inbeelding én persoonlijke ervaringen van walging vaak de anterieure insula en het frontale operculum (afgekort: IFO) activeren, wat de vermeende rol van deze structuur in de belichaming van gemoedstoestanden bevestigt. De betrokkenheid van de IFO in de inbeeldingsconditie kan helpen verklaren waarom het lezen van boeken en het inbeelden van ervaringen ervoor kunnen zorgen dat je levendige emoties ervaart (misschien wekte het lezen van de zinnen in figuur 3d ook wel wat weerzin bij jou op). Deze bevinding is veelbelovend voor het gebruik van script-gestuurde inbeelding als een makkelijke en comfortabele manier voor het opwekken van emoties in experimentele settings. Meest belangrijk: de effectieve connectiviteitsanalyse toonde aan dat, hoewel de IFO gemeenschappelijk wordt betrokken bij het waarnemen, voelen en zelfs inbeelden van walging, de betrokken netwerken heel verschillend zijn. Tijdens het *ervaren* van walging, is de IFO ingebed in een netwerk bestaande uit gebieden die betrokken zijn bij lichaamssensaties, smaakbeleving, motivatie en het uitvoeren van bewegingen. Tijdens het *zien* van walging, ontvangt de IFO haar sterkste input van de rechter inferieure frontale gyrus (BA45). Deze bevinding ondersteunt het in **hoofdstuk 2** gepresenteerde idee dat motor simulatie van gelaatsuitdrukkingen in het frontale deel van het spiegelsysteem emotie simulatie in de anterieure insula kan “triggeren”. Tijdens script-gestuurde mentale *inbeelding*, is de IFO ingebed in een netwerk van taalgebieden en gebieden die betrokken zijn bij het geheugen van betekenissen, wat wijst op een meer cognitieve route naar emotie simulatie. De verschillen in de netwerken waarin shared circuits zijn betrokken kan een belangrijke rol spelen bij het onderscheid tussen jezelf en de ander tijdens sociale interacties en in de verschillende fenomenologie (d.w.z. ervaring) van het zien, voelen, en inbeelden van een emotionele gebeurtenis.

## Spiegeltje, spiegeltje aan de wand

Vanwege de vermeende rol van het spiegelsysteem in emotie herkenning, empathie en andere sociale vaardigheden zoals het imiteren van anderen (Iacoboni et al., 1999) en het uitvoeren van gezamenlijke acties (Kokal, Gazzola, & Keysers, 2009), hebben verschillende onderzoekers geopperd dat een disfunctioneel spiegelsysteem de kern vormt van autisme (Iacoboni & Dapretto, 2006; Oberman & Ramachandran, 2007; Rizzolatti & Fabbri-Destro, 2008; Rizzolatti, Fabbri-Destro, & Cattaneo, Williams, Witter, Suddendorf & Perrett, 2001). Eerder onderzoek uit de Verenigde Staten (Dapretto et al., 2006) heeft aangetoond dat kinderen met autisme die keken naar andermans emotionele gezichtsuitdrukkingen de inferieure frontale gyrus (BA44) van het spiegelsysteem - in tegenstelling tot hun niet autistische leeftijdsgenoten - niet activeerden. In **hoofdstuk 4** zoomden we in op deze structuur en lieten we zien dat bij jongvolwassenen met autisme dit gebied inderdaad nog altijd verminderd actief is wanneer ze naar videoclipen van gezichtsuitdrukkingen kijken. De activiteit neemt in onze groep echter toe met leeftijd en lijkt rond de 30 jaar op een normaal niveau te zitten. Opvallend is dat deze toename samenhangt met een verbetering in het sociaal functioneren en veranderingen in kijkgedrag. Deze bevindingen komen overeen met de

indruk van klinici dat er in de adolescentie en volwassenheid verbeteringen in sociaal functioneren en een toename in responsiviteit op andermans leed plaats kunnen vinden bij mensen met autisme. Mogelijk vinden mensen met autisme op latere leeftijd -ondanks blijvende autistische symptomen- manieren die hen helpen meer deel te nemen aan het sociale leven. (Farley et al., 2009; McGovern & Sigman, 2005; Piven, Harper, Palmer, & Arndt, 1996; Seltzer et al., 2003; Shattuck et al., 2007). We hopen dat deze resultaten de eerste aanzet zullen vormen voor onderzoek naar deze mogelijkheid, waarbij het van belang zal zijn dezelfde mensen met autisme in verschillende levensfasen te meten. Onze hoop is dat kennisvermeerdering over de plasticiteit (“kneedbaarheid”) van het spiegelsysteem en leeftijdseffecten in autisme zal leiden tot de ontwikkeling van therapieën die in zouden kunnen grijpen op het spiegelsysteem. Hierbij kan gedacht worden aan de ontwikkeling van nieuwe interventies gericht op emotie simulatie. Gezien de plasticiteit van het spiegelsysteem en zijn verbindingen met visuele gebieden, zouden vroege imitatie training van gezichtsuitdrukkingen en expliciete training om kijkgedrag te veranderen kunnen baten (Calvo-Merino, Glaser, Grezes, Passingham, & Haggard, 2005; Catmur, Walsh, & Heyes, 2007; Cross, Hamilton, & Grafton, 2006; Haslinger et al., 2005; Lahav, Saltzman, & Schlaug, 2007; Wright et al., 2008). Deze trainingseffecten zouden mogelijk versterkt kunnen worden door de inferieure frontale gyrus van kinderen die afwijkende activiteit laten zien te stimuleren met technieken als Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) en transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). Hoewel deze technieken veelbelovend zijn (Fregni & Pascual-Leone, 2007), zal er eerst nog veel onderzoek gedaan moeten worden naar de precieze positieve en negatieve effecten voordat ze in de klinische praktijk kunnen worden ingezet.

## Kapotte spiegels?

De spiegelneuronen hypothese van autisme is gebaseerd op de idee dat een diep doordringende storing in het spiegelsysteem bij mensen met autisme kan leiden tot een cascade aan beperkingen, van meer basale processen als imitatie tot meer complexe sociale vaardigheden als het begrijpen van andermans gemoedstoestand (Iacoboni & Dapretto, 2006; Oberman & Ramachandran, 2007; Rizzolatti & Fabbri-Destro, 2008; Rizzolatti, Fabbri-Destro, & Cattaneo, 2009; Williams, Witter, Suddendorf & Perrett, 2001). Hoewel activiteit in het spiegelsysteem samen lijkt te hangen met sociaal functioneren in autisme, laten we in **hoofdstuk 5** zien dat de rol van het spiegelsysteem in autisme niet zo helder noch eenvoudig is. Hoewel er in de afgelopen vijf jaar veel studies zijn uitgevoerd in dit domein, zijn ze over het algemeen namelijk met zeer inconsistente resultaten gekomen. Eén belangrijke verklaring voor deze tegenstrijdigheden is dat de betrokkenheid van het spiegelsysteem afhangt van verschillende factoren die we nu pas beginnen te ontdekken (bijv. de aard van de gebruikte stimuli, de mate van identificatie met de acteur, heterogeniteit in de autisme groepen binnen en tussen de studies, en zoals we zagen in het vorige hoofdstuk: de leeftijd van de deelnemers). Problematisch voor de spiegeltheorie van autisme is daarnaast dat mensen met autisme geen grote moeilijkheden laten zien in één van de vermeende basale functies van het spiegelsysteem: het imiteren van het doel van andermans acties. De huidige literatuur over de aard van de imitatie problemen zou er wel op kunnen wijzen dat in autisme de breed congruente spiegelneuronen voldoende functioneren om het doel van een actie te spiegelen, maar dat de strikt congruente spiegelneuronen (vroeg in de ontwikkeling) niet goed genoeg werken om de meer

kwetsbare reproductie van de exacte stijl tot stand te brengen. Deze mogelijkheid is echter nog niet specifiek onderzocht. Het feit dat in autisme de meer basale mechanismen die zouden leunen op het spiegelsysteem relatief intact lijken te zijn, maakt het onwaarschijnlijk dat verstoringen in meer complexe sociale processen kunnen worden teruggevoerd op elementaire afwijkingen in de werking van het spiegelsysteem. Bij complexere processen zoals het begrijpen van emoties en andere mentale toestanden van anderen (“mentalizing”) zijn ook andere structuren buiten het spiegelsysteem betrokken. Deze gebieden, die soms aangeduid worden als het “redeneersysteem”, lijken (ook) te worden aangetast in autisme (Amodio & Frith, 2006; Gallagher & Frith, 2003; Saxe, 2006; Castelli, Frith, Happe & Frith, 2002; Happe et al., 1996). De oorzaak van autisme is dus niet simpelweg terug te brengen tot het hebben van kapotte “spiegels”.

### **Autisme en schizofrenie: spiegelbeelden?**

Autisme en schizofrenie hebben allebei unieke kenmerken en hun eigen ontwikkeling, maar ernstige moeilijkheden in het sociaal functioneren bestaan in beide (DSM-IV-TR, 2000; Frith, 2003; Goldstein, Minshew, Allen & Seaton, 2002; Kanner, 1943). In hoofdstuk 6 lieten we zien dat wanneer positieve symptomen in remissie zijn en negatieve symptomen meer op de voorgrond treden, het sociale gedrag van individuen met schizofrenie kan lijken op autistische symptomen (zie kader voor meer details over het gebruikte instrument, de ADOS). In dit proefschrift lieten we zien dat niet alleen het sociale gedrag, maar ook de mate van sociale disfunctie, sociale teruggetrokkenheid, en sociale cognitieve problematiek van individuen met autisme en schizofrenie op elkaar kunnen lijken (hoofdstuk 4 & 7). Directe vergelijkingen van deze groepen met overeenkomsten in hun sociale profielen, wijzen op meer verschillen dan overeenkomsten in de onderliggende neurale profielen. De eerder vermelde leeftijdsgebonden neurocognitieve verbetering in de groep met autisme werd, bijvoorbeeld, niet gevonden in de groep met schizofrenie (hoofdstuk 4). Daarnaast lieten we in hoofdstuk 7 zien dat het algemene niveau van hersenactiviteit tijdens emotie waarneming zeer verschillend is in de patiëntgroepen met bovenmatige of hyperactiviteit in de autisme groep en een tendens naar hypoactiviteit in de schizofrenie groep. Daarnaast leken alleen de mensen met schizofrenie relatief ongevoelig te zijn voor positieve sociale stimuli. Beide groepen beoordeelden de gezichten echter meer negatief en toonden relatief meer activiteit bij het zien van negatieve sociale stimuli in visuele en somatosensorische gebieden (hoofdstuk 7). Deze verhoogde gevoeligheid voor negatieve emoties van andere mensen hangt mogelijk samen met de verhoogde niveaus van persoonlijk ongemak (“distress”) die beide groepen rapporteren wanneer ze geconfronteerd worden met andermans ellende. Dit zou één van de gemeenschappelijke factoren kunnen zijn die leidt tot sociale terugtrekking. Deze interessante hypothese behoeft verder onderzoek.

### **Laatste bespiegelingen...**

Het is belangrijk om op te merken dat we in dit proefschrift gekeken hebben naar subgroepen van autisme en schizofrenie die gemeenschappelijke gedragskenmerken hebben. Dit hebben we opzettelijk gedaan om zo neurobiologische verschillen en overeenkomstigheden te kunnen duiden. Tegelijkertijd maakt deze selectie het lastig om de resultaten te generaliseren naar bijvoorbeeld

De **Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS, Lord et al., 2000)** is een gestandaardiseerd gedragsobservatie instrument, dat veel wordt gebruikt in zowel klinische als onderzoeksinstellingen om de aanwezigheid van autisme te beoordelen. De ADOS is uitgebreid gevalideerd bij kinderen, maar nog niet bij adolescenten en volwassenen (module 4). In hoofdstuk 6 onderzochten we de psychometrische eigenschappen van module 4 in vier (relatief kleine) groepen volwassenen: autisme en schizofrenie, maar ook psychopathie en een controlegroep.

De belangrijkste resultaten:

- betrouwbaar instrument met een goede voorspellende waarde voor autisme
- autisme wordt goed onderscheiden van de controle en de psychopathie groep
- autisme en schizofrenie (gekenmerkt door negatieve symptomen) zijn lastiger te onderscheiden door overlappende gedragskenmerken
- het herziene algoritme (Gotham et al., 2007) kan dit onderscheid mogelijk beter maken
- hoge specificiteit: een groot deel van de niet-autistische personen werd correct als “non-spectrum” geclassificeerd
- matige sensitiviteit: een aanzienlijk deel van onze hoog-functionerende autisme groep werd niet als autistisch geclassificeerd (hierbij spelen compensatie strategieën mogelijk een rol)

Sensitiviteit en specificiteit hangen sterk (negatief) samen, waarbij het doel van de afname bepaalt wat het meest belangrijk is. Hoge specificiteit van module 4 is met name belangrijk voor onderzoeksdoeleinden, omdat onderzoekers er zeker van willen zijn dat hun autisme groep uitsluitend personen met autisme omvat. Wanneer het doel van de afname is om te screenen op autisme, is hoge sensitiviteit van cruciaal belang om te voorkomen dat eventuele gevallen worden gemist. In dit geval, zouden lagere drempelwaarden overwogen kunnen worden.

zwakbegaafde mensen met autisme, mensen met schizofrenie met psychotische kenmerken, en de vrouwelijke populatie. Deze groepen verdienen daarom bijzondere aandacht in vervolgonderzoek.

Zoals een vrachtwagenchauffeur altijd goed om zich heen moet blijven kijken, geldt dat ook voor wetenschappers. Als we bijvoorbeeld alleen maar zouden blijven kijken naar het spiegelsysteem zou dat gevaarlijke situaties op kunnen leveren. Andere belangrijke processen zouden dan namelijk in de dode hoek verdwijnen. Toekomstige studies kunnen bijvoorbeeld niet voorbijgaan aan de meer theoretische processen die gelinkt zijn aan het “redeneersysteem”. Recent onderzoek toont aan dat het redeneersysteem en het spiegelsysteem elkaar beïnvloeden en even belangrijk zijn om tot een compleet begrip te komen van de gemoedstoestand van een andere persoon (Cheng et al., 2007; Schippers et al., 2010; Simon et al., 2006; Singer et al., 2006; Zaki et al., 2007). Daarbij ervaren zowel mensen met autisme en schizofrenie vaak problemen op taken die het nadenken over de gemoedstoestand van anderen vergen. Het is dus tijd om in het onderzoek een koppeling te gaan maken tussen deze systemen. In de komende jaren zal de autisme lijn van het Social Brain Lab waar de hier beschreven studies zijn uitgevoerd verder voortgezet worden door mijn collega’s Marc Thioux en Leonardo Cerliani. Zij zullen zich voornamelijk gaan richten op die mogelijk verstoorde interactie tussen het “redeneersysteem” en het “spiegelsysteem” en op de structuren die hersengebieden met elkaar verbinden.

Wat ook niet uit het oog verloren mag worden is de rol van kijkgedrag op de rijping én het functioneren van verschillende hersengebieden. Bij autisme zijn bijvoorbeeld al op jonge leeftijd

afwijkingen gevonden in de manier van oriënteren op sociale informatie. Dit zal waarschijnlijk niet alleen gevolgen hebben voor de rijping van visuele gebieden, maar ook zijn impact hebben op gebieden die hiermee in verbinding staan, zoals de hersengebieden die onder het spiegelsysteem worden geschaard. Het in kaart brengen van de vroege ontwikkeling van sociale vaardigheden is ook van belang bij schizofrenie. Ook al manifesteert de stoornis zich gewoonlijk pas in de vroege volwassenheid, zijn er namelijk voor die tijd ook al sociale en neurobiologische afwijkingen te vinden. Een vergelijkende aanpak van autisme en schizofrenie met een ontwikkelingsperspectief zou heel vruchtbaar kunnen zijn om meer gedetailleerde kennis te vergaren, die bij zou kunnen dragen aan het ontwikkelen van meer op maat gesneden therapieën. Hierbij zal het niet alleen van belang zijn gelijktijdig de vroege sociale cognitieve ontwikkeling van autisme en schizofrenie in kaart te brengen, maar ook latere levensfasen, omdat effectieve interventies juist missen voor volwassenen met autisme en mensen met schizofrenie en negatieve symptomen. We hopen dat dit proefschrift naast een bescheiden bijdrage aan de ideevorming rond nieuwe therapieën een bijdrage levert aan de wetenschap door het oproepen van nieuwe vragen.