**Actievere caudate nucleus resulteert in beter non-spatiële navigatie en actievere hippocampus resulteert in betere spatiële navigatie**

**Inleiding**

De westerse samenleving wordt gemiddeld steeds ouder en hierdoor komen vele ouderdomsziektes op. Zo komt ook de ziekte van Alzheimer steeds meer voor en verouderen bepaalde hersenstructuren. Bij de ziekte van Alzheimer is de hippocampus een van de eerste hersenstructuren die wordt aangetast. Door meer inzicht te krijgen in de rol van bijvoorbeeld de hippocampus bij bepaalde vormen van navigatie, kan verslechtering mogelijk tegengegaan worden. Hierdoor kunnen er programma’s opgezet worden om patiënten te begeleiden, zoals mensen met de ziekte van Alzheimer of met schade aan de hippocampus. Ook kan met deze kennis het verslechteren van de hippocampus door ouderdom tegen worden gegaan.

Om dit soort programma’s op te zetten, is het belangrijk onderscheid te maken tussen twee vormen van navigatie. Deze vormen zijn spatiële en non-spatiële navigatie. Bij de non-spatiële strategie navigeert men aan de hand van een enkel herkenningspunt in de omgeving. Door middel van dit herkenningspunt kan de weg gevonden door bijvoorbeeld het aantal afslagen of de afstand van waar iemand staat tot dat punt. Bij spatieel navigeren wordt er gebruikt gemaakt van meerdere herkenningspunten in de omgeving, bijvoorbeeld de plaats van de bergen en de bomen. Activiteit van de hersenen bij deze verschillende navigatietechnieken wordt gemeten door met fMRI de BOLD-response te bekijken. Hoe groter de BOLD-response is, hoe meer zuurstofrijkbloed er naar dat gebied gaat en hoe actiever de hersenen daar zijn. Ook wordt de dichtheid van hersenstructuren gemeten met voxel-based morphometry, waarvoor verder de afkorting VBM zal worden gebruikt. Hiermee kunnen verschillen in lokale dichtheid van weefsel in de hersenen bekeken worden.

Er zijn verscheidene eerdere onderzoeken gedaan naar navigatie en hersenstructuren bij dieren. Zo werden er bij knaagdierenen vogels bij blootstelling aan een rijkere omgeving onder andere een grotere dichtheid van neuronen, meer dendrieten en grotere cellichamen in de hippocampus gevonden (Greenough WT, Volkmar FR, Juraska JM (1973); Pham TM, Soderstrom S, Winblad B, Mohammed AH (1999); Pinaud R, Tremere LA, Penner MR, Hess FF, Robertson HA, Currie RW (2002); Kolb B, Gorny G, Soderpalm AH, Robinson TE (2003))

 Ook bleek er een positieve correlatie te bestaan tussen non-spatiële navigatie en activatie van de caudate nucleus in knaagdieren (Packard MG, Hirsh R, White NM (1989)). Dit onderzoek, en vele anderen, is echter alleen in dieren gedaan. Het adapteren van de navigatietechniek en het verband met hersenstructuren is daarentegen nog niet bestudeerd.

Daarom zal er hier verder worden gekeken naar wat het verband is tussen de caudate nucleus en hippocampus en vormen van navigatie.

**Er is een positieve correlatie tussen het gebruik van spatiële navigatie en dichtheid van grijze stof en activiteit van de hippocampus**

In de komende paragraaf worden er onderzoeken beschreven die het verband tussen de hippocampus en spatiële navigatie bekeken.

In het onderzoek van Iaria, Petrides, Dagher, Pike en Bohbot (2003) werd gekeken naar de verandering van spatiële naar non-spatiële navigatie en de invloed hierop van oefening. Hieruit blijkt dat de hippocampus is betrokken bij spatieel navigeren en het snel leren van een nieuwe route. Dit werd onderzocht in een virtuele wereld met een achtarmig doolhof. Deelnemers moesten hierbij onthouden welke armen ze al gekozen hadden en welke niet. Ze konden hierbij gebruikmaken van een spatiële of non-spatiële navigatietechniek, maar de non-spatiële techniek was efficiënter. Deelnemers die begonnen met de spatiële techniek maakten dan ook meer fouten. De BOLD-response in de rechter hippocampus was groter bij spatiële navigators dan bij de controlegroep. Ook was er een positieve correlatie tussen het aantal fouten dat een deelnemer maakte en de activiteit van de hippocampus.

Hierop verdergaand deden Bohbot, Lerch, Thorndycraft, Iaria en Zijdenbos (2007) een onderzoek naar de morfologische verschillen in grijze stof dichtheid in de hippocampus en caudate nucleus bij spontane verandering van navigatiestrategie. Hieruit volgt dat het waarschijnlijk is dat mensen met grote grijze stof dichtheid in de hippocampus spatieel zullen navigeren. Tijdens het onderzoek moesten deelnemers in een soortgelijk doolhof als bij Iaria et al. (2003) lopen. Weer was de non-spatiële navigatie het efficiëntst. Spatiële navigators maakten daarom meer fouten en hadden relatief gezien een grotere dichtheid grijze stof in de hippocampus en een kleinere in de caudate nucleus. Er was dan ook een positieve correlatie tussen het aantal fouten en de grijze stof dichtheid in de hippocampus en een negatieve correlatie tussen het aantal fouten en de grijze stof dichtheid in de caudate nucleus.

Bij het onderzoek van Hartley, Maguire, Spiers en Burgess (2003) werden de effecten van navigatie op de hersenen niet alleen tussen de proefpersonen, maar ook binnen de proefpersonen zelf bepaald. Ook werd gekeken naar welke hersenstructuren bijdragen aan de efficiëntie van het navigeren. Hieruit bleek dat de efficiëntie van spatieel navigeren afhangt van de activiteit in de hippocampus. De deelnemers werden in drie verschillende virtuele werelden geplaatst. In één was de spatiële navigatietechniek het efficiëntst, in een ander de non-spatiële en in de derde werd een zichtbare route gevolgd door de deelnemers. Tijdens het navigeren in deze werelden werd een fMRI scan uitgevoerd Hieruit bleek dat goede spatiële navigators hogere activiteit in de hippocampus vertoonden dan mensen die slecht navigeerden in de spatiële wereld. Er is echter geen significante correlatie gevonden in mensen zelf tussen het efficiënt navigeren en activatie van de hippocampus in een spatiële omgeving ten opzichte van een non-spatiële omgeving. Ook was er een positieve correlatie tussen activatie van de rechter caudate nucleus en het aantal fouten in de spatiële omgeving.

Er is dus een positieve correlatie tussen het spatieel navigeren en grijze stof dichtheid en activatie van de hippocampus. In een landschap waar non-spatieel navigeren het efficiëntst is, is er ook een positieve correlatie tussen het aantal gemaakte fouten en activiteit van de hippocampus.

**Er is een positieve correlatie tussen het gebruik van non-spatiële navigatie en grijze stof dichtheid en activiteit van de caudate nucleus**

In de komende paragraaf worden er onderzoeken beschreven die het verband tussen de caudate nucleus en non-spatiële navigatie bekeken.

Bij het eerder vermelde onderzoek van Iaria et al. (2003) werd gekeken naar de verandering van spatiële naar non-spatiële navigatie en de invloed hierop van oefening. Hieruit blijkt dat de caudate nucleus betrokken is bij non-spatiële navigatie en het langer leren van nieuwe routes. De proefopzet en meetmethodes waren hetzelfde als in de vorige deelvraag. Dit leidde tot de uitkomst dat deelnemers die non-spatieel navigeerden een grotere BOLD-response hadden in de caudate nucleus. Dit nam steeds meer toe naarmate ze de taak verder uitvoerden. De route en de manier van navigeren wordt namelijk meer een gewoonte en de caudate nucleus is betrokken bij die processen. De BOLD-response in de hippocampus was bij de non-spatiële navigators kleiner dan bij spatiële navigators.

Bij het onderzoek van Bohbot et al. (2007) werd daarentegen niet alleen gekeken naar de activatie van de hersendelen bij navigatie, maar ook naar de grijze stof dichtheid in hersengebieden bij spontane verandering van navigatietactiek. Hieruit volgt dat het waarschijnlijk is dat mensen met grote grijze stof dichtheid in de caudate nucleus non-spatieel zullen navigeren. Ook bij dit onderzoek werd dezelfde omgeving gebruikt als in de vorige deelvraag omschreven is, waarbij ook met VBM de verschillen in grijze stof dichtheid werden gemeten. Hieruit bleek dat non-spatiële navigators minder fouten maakten en relatief gezien een grotere dichtheid grijze stof en activiteit in de caudate nucleus hadden en een kleinere in de hippocampus.

Bij het onderzoek van Hartley et al. (2003) werd daarentegen niet alleen gekeken naar de verschillen tussen de verschillende proefpersonen, maar ook in de proefpersonen zelf. Ook werd gekeken naar welke hersenstructuren bijdragen aan de efficiëntie van het navigeren. Hieruit bleek dat de efficiëntie van non-spatieel navigeren afhangt van de activiteit in de caudate nucleus in mensen. Het onderzoek werd uitgevoerd in dezelfde virtuele wereld als omschreven in de vorige deelvraag. Hier kwam uit dat de caudate nucleus actiever is als een mens non-spatieel navigeert, dan als iemand spatieel navigeert. Vooral tussen het hoofd van de rechter caudate nucleus en het aantal fouten was een negatieve correlatie te vinden. Slechte navigators activeerden de caudate nucleus nauwelijks bij het non-spatieel navigeren.

Er is dus een positieve correlatie tussen het non-spatieel navigeren en grijze stof dichtheid en activatie van de caudate nucleus. Er is echter een negatieve correlatie tussen het non-spatieel navigeren en de BOLD-response en dichtheid van grijze stof in de hippocampus.

**Discussie**

Bij mensen die de keuze krijgen in de gebruikte vorm van navigatie, is bij spatiële navigators een grotere grijze stof dichtheid en activatie van de hippocampus te zien, ten opzichte van non-spatiele navigators. Ook is er een positieve correlatie tussen activiteit van de hippocampus en het aantal fouten in een non-spatiële omgeving. Bij deelnemers die daarentegen, gegeven de keuze, non-spatieel navigeren is er een grotere grijze stof dichtheid en activatie van de hippocampus te zien ten opzichte van spatiële navigators. Ook is er een negatieve correlatie tussen activiteit van de caudate nucleus en het aantal gemaakte fouten in de spatiële omgeving. Op basis hiervan kan er geconcludeerd worden dat een grotere grijze stof dichtheid en activatie van de caudate nucleus gevonden wordt bij non-spatiële navigators en grotere stof dichtheid en activatie van de hippocampus wordt gevonden in spatiële navigators.

Deze kennis kan gebruikt worden om verder onderzoek te doen naar de invloed van regelmatige stimulatie van de hippocampus, bijvoorbeeld door mensen spatieel te laten navigeren, op de staat van de hippocampus na een paar jaar. Zo kan gekeken worden naar het effect van spatieel navigeren op de veroudering van de hippocampus.

Ook kan er gekeken worden naar mogelijkheden voor Alzheimerpatiënten. De hippocampus is een van de eerste hersenstructuren die worden aangetast bij Alzheimer en dit kan onder andere leiden tot disoriëntatie. Nu de rol van de hippocampus en de caudate nucleus bij spatiële en non-spatiële navigatie bekend is, kan er verder onderzoek gedaan worden naar of het mogelijk is Alzheimerpatiënten over te laten stappen op een meer non-spatiële navigatietechniek om zo de disoriëntatie te beperken. Ook kan het verband bekeken worden tussen welke vorm van navigatie vooral is gebruikt (en hoe efficiënt) en de mate van aftakeling van de hippocampus bij Alzheimer.

Er is, kortom, met deze onderzoeken een goede basis gelegd voor onderzoek naar de caudate nucleus en de hippocampus en hun rol bij navigatie. Er is echter ook nog veel ruimte voor verder onderzoek, zodat deze kennis misschien zelfs praktisch bij kan dragen aan het iets makkelijker maken van het leven van Alzheimerpatiënten.

**Literatuurlijst**

Bohbot, V., Lerch, J., Thorndycraft, B., Iaria, G. et al. (September 19, 2007). Gray matter differences correlate with spontaneous strategies in a human virtual navigation task. *The Journal of Neuroscience,* 27(38): 10078-10083

Hartley, T., Maguire, E., Spiers, H., Burgess, N et al. (March 6, 2003). The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*, vol. 37, 877-888

Iaria, G., Petrides, M., Dagher, A., Pike, B. et al. (July 2 2003). Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variabilty and change with practice. *The Journal of Neuroscience*, 23(13): 5945-5952