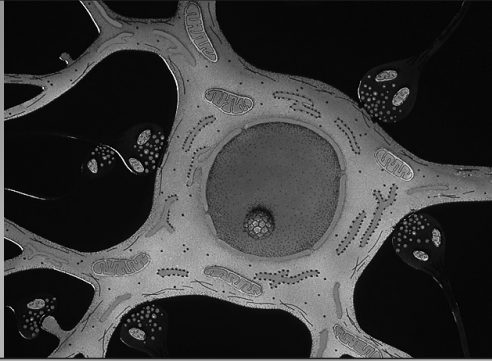


Supplement bij Neuron 2006; Vol 11 (Nr 7)



# Executieve functies

D Lecompte, E De Bleeker, F Janssen,  
F Vandendriesschie, J Hulselmans, M De Hert,  
C Mertens, J Peuskens, G D'Haenens,  
D Liessens, M Wampers

## INHOUD

1. Inleiding en definitie
2. Neuropsychologische testen voor het evalueren van executieve functies
  - 2.1. De Wisconsin Card Sorting Test
  - 2.2. Tower tasks
  - 2.3. De Stroop test
  - 2.4. De Category test
  - 2.5. Verbal Fluency/Controlled oral word association test (COWAT)
  - 2.6. Trail making test (TMT)
  - 2.7. Mazes
  - 2.8. Go/No Go taak
3. Betrokken hersengebieden
  - 3.1. Conflictoplossing
  - 3.2. Foutdetectie en action monitoring
  - 3.3. Invloed van stoffen
  - 3.4. Emotionele controle
4. Conclusie

## Inleiding en definitie

Het begrip 'executieve functie' werd eerder recent toegevoegd aan de neuropsychologische terminologie (1) om te verwijzen naar een aantal, onderling vrij onafhankelijke, hogere-orde cognitieve processen die efficiënt en doelgericht gedrag, aangepast aan de omgeving mogelijk maken. Deze processen omvatten het selecteren van een doel, het plannen van de manier waarop je dat doel gaat bereiken, het initiëren van de handeling, het aanhouden van deze handeling en opvolgen van het gedrag en het evalueren van het resultaat van de handeling. Het gaat dus om processen die ons in staat stellen een zekere controle uit te oefenen op de wereld, er greep op te krijgen. De meest eenvoudige handelingen vragen immers een zekere mate van keuze en planning. Zo verradt de manier waarop iemand een glas vastpakt wat hij ermee wil doen: men neemt een glas van boven vast om het te verplaatsen, met een onderhandse greep als men eruit wil drinken en met een gedraaide hand als je het omgekeerd in de vaatwasser wil zetten. Dagdagelijkse handelingen zoals boodschappen doen vereisen de initiatie, planning en uitvoering van een hele sequentie van handelingen gaande van het opstellen van een boodschappenlijstje, over de verplaatsing naar de winkel tot de feitelijke aankoop van de benodigde dingen. Het kan nodig zijn het oorspronkelijke plan tijdens de uitvoering ervan aan te passen bvb. omdat men door wegenwerken een wegomleiding moet volgen. Verschillende onverwachte gebeurtenissen, zoals ontmoetingen met bekenden, een telefoontje enz. kunnen de uitvoering van het plan onderbreken. Na deze onderbrekingen moet de uitvoering echter weer worden verder gezet. Schizofrene patiënten slagen er vaak niet in zulke dagdagelijkse taken tot een goed einde te brengen. Ze lijken het doel niet goed voor ogen te kunnen houden, hebben problemen met het initiëren van handelingen, kunnen niet of moeilijk subdoelen of -taken identificeren en worden gemakkelijk van hun plan afgeleid door externe factoren. Alledaagse activiteiten zoals boodschappen doen zijn daarom moeilijk voor schizofrene patiënten.

Hoewel de term executieve functie vaak gebruikt wordt, is het niet eenvoudig dit concept te definiëren. In de literatuur zijn dan ook heel wat definities van het concept te vinden (2-7). De definities

verschillen op bepaalde punten maar hebben een gemeenschappelijke noemer: ze verwijzen steeds naar een vorm van cognitieve en gedragsmatige controle. Deze moet toelaten tot een evenwicht te komen tussen het aanhouden en het veranderen van cognitieve en gedragsmatige responsen en dit in functie van de omgevingsvereisten. Hierdoor worden naast automatische handelingen ook doelgerichte gedragingen mogelijk. Hoewel er geen consensus bestaat over een taxonomie van executieve processen, wordt algemeen erkend dat selectief aandacht besteden aan één bron van informatie, ten koste van andere informatiebronnen, ofwel zelf een executief proces is dan wel een essentieel onderdeel vormt van vele executieve processen (8).

**Executieve functies zijn hogere-orde cognitieve processen die efficiënt en doelgericht gedrag, aangepast aan de omgeving, mogelijk maken.**

Dit impliceert dat het concept werkgeheugen sterk gerelateerd is aan het begrip executieve functies. Het toewijzen van aandachtsresources sluit immers nauw aan bij de functie van de *central executive* in het model van het werkgeheugen van Baddeley (9) en het *supervisory attentional system* (SAS) uit het model van Norman en Shallice (10). In het model van Norman en Shallice gaat men ervan uit dat handelingen gecontroleerd kunnen worden op twee niveaus. Ofwel gebeuren handelingen volgens geautomatiseerde actieschemata, ofwel wordt de controle overgenomen door het SAS. Dit gebeurt in nieuwe situaties waarvoor geen schemata bestaan of wanneer gewoonten moeten worden doorbroken (9, 11).

Het uitvoeren van een plan vereist bovendien dat de verschillende stappen die tot het gewenste doel moeten leiden, worden bijgehouden. Beperkingen

in het werkgeheugen kunnen dan ook leiden tot problemen met executief functioneren (12).

## Neuropsychologische testen voor het evalueren van executieve functies

### De Wisconsin Card Sorting Test

De *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) (13) is vermoedelijk de test die het meest gebruikt wordt voor de evaluatie van executieve functies. De patiënt moet een reeks antwoordkaarten categoriseren onder 1 van 4 stimuluskaarten volgens 1 van drie dimensies namelijk vorm, aantal of kleur. De patiënt weet niet welk het juiste sorteerprincipe is maar krijgt na elk antwoord feedback over de juistheid van zijn antwoord. Door hypothesen te genereren over het juiste sorteerprincipe en deze te testen moet de patiënt proberen het juiste sorteerprincipe te achterhalen. Nadat de patiënt 10 opeenvolgende correcte antwoorden heeft gegeven verandert buiten zijn medeweten het tot dan toe gehanteerde sorteerprincipe zodat het proces van hypotheseformulering en testen opnieuw moet worden doorlopen. Deze procedure wordt meermaals herhaald. Uit de WCST kunnen verschillende scores worden afgeleid zoals het aantal perseveratieve fouten (aanhoudend zijn antwoord baseren op een aspect van de stimulus dat incorrect is) en het aantal voltooide categorieën.

Men stelt dat de WCST een indicatie geeft van het probleemoplossend vermogen en van het vermogen om van strategie te veranderen in functie van omgevingsfeedback (5).

### Tower tasks

- a) toren van Londen
- b) toren van Hanoi
- c) toren van Toronto

Een aspect van executieve functies waarvoor groeiende belangstelling bestaat is planning. Om planning te evalueren wordt vaak gebruik gemaakt van *tower tasks*. Hiervan bestaan verschillende varianten maar het onderliggende principe is steeds hetzelfde: een aantal voorwerpen moeten één voor één van een startpositie verplaatst worden naar een

doelpositie waarbij bepaalde beperkingen worden opgelegd aan de toegelaten bewegingen zodat het doel niet rechtstreeks bereikt kan worden. Het doel moet bereikt worden met een minimum aan bewegingen. Deze taak vereist dat personen die de taak uitvoeren zich verschillende wegen die tot een oplossing kunnen leiden voorstellen, het aantal stappen dat in de verschillende oplossingen vereist is bepalen en de verschillende oplossingen op dat punt vergelijken.

## De Stroop test

Men biedt proefpersonen een reeks woorden aan die bestaan uit kleurwoorden. Die woorden worden weergegeven in een kleur die al (consistente beurten) dan niet (inconsistente beurten) overeenkomt met het kleurwoord. De proefpersonen moeten de kleur waarin het woord wordt afgedrukt benoemen. In de inconsistente beurten is er dus een conflict tussen de kleur van het woord en het kleurwoord. De proefpersonen moeten dus de betekenis van het kleurwoord negeren en de kleur waarin het woord wordt weergegeven als antwoord geven.

Meestal stelt men dat de Strooptaak vereist dat proefpersonen een meer automatisch tendens om een woord te lezen moeten onderdrukken ten gunste van een minder automatisch, trager proces namelijk het benoemen van een kleur. Er is dus sprake van actieve inhibitie van een respons en daarom beschouwt men de Strooptest als een test voor executief functioneren. Van deze taak bestaan verschillende versies. In de 'kaartversie' (14) worden aan proefpersonen kaarten met 6 rijen van 4 incongruente woordstimuli gepresenteerd. De proefpersonen moeten de kleuren van de woorden zo snel mogelijk benoemen. De tijd die ze nodig hebben om de volledige kaart af te werken en het aantal fouten wordt geregistreerd. In de *single-trial* versie worden Stroopstimuli aangeboden op een computerscherm. De proefpersoon dient dan de inktkleur te benoemen in een microfoon. Daardoor kan het antwoord tot op de milliseconde worden getimed.

## De Category test

De *Category test* lijkt beroep te doen op dezelfde executieve vaardigheden als de WCST. De originele versie bestaat uit 208 items die gegroepeerd worden in 7 secties. In elke sectie is er een

onderliggende regel die de proefpersoon moet zien te achterhalen om correct te antwoorden met 1 van vier mogelijke antwoordalternatieven. Men zegt aan de proefpersonen dat er een onderliggende regel is en dat deze van sectie tot sectie kan verschillen. De regel zelf wordt niet geëxpliciteerd maar na elk antwoord wordt er wel feedback gegeven.

## Verbal Fluency/Controlled oral word association test (COWAT)

In deze taak moeten proefpersonen zoveel mogelijk woorden opnoemen die beginnen met elk van drie letters. Voor elke letter krijgen ze 1 min de tijd. Het aantal gegenereerde woorden vormt de score.

Men gaat ervan uit dat deze taak een indicatie geeft van de bekwaamheid van het individu om een efficiënte zoekstrategie in hun lexicon te ontwikkelen en uit te voeren.

De voornaamste neuropsychologische testen voor het evalueren van executieve functies zijn de Wisconsin Card Sorting Test, Tower tasks, Stroop Test, Verbal Fluency Test en Trail making test.

## Trail making test (TMT)

Ook de *Trail making test* (TMT), vooral deel B, wordt door sommige auteurs gezien als een executieve taak. In deel A moet een serie cirkels met getallen in stijgende volgorde zo snel mogelijk met elkaar verbonden worden. De prestatie in dit deel van de TMT zou vooral bepaald worden door de efficiëntie van het visuele scannen en de motorische snelheid. In deel B moeten subjecten opnieuw zo snel mogelijk cirkels verbinden. Deze cirkels bevatten hetzij letters hetzij getallen. De getallen moeten in numerieke en de letters in alfabetische volgorde verbonden worden. Bovendien moet er gealterneerd worden tussen beide sequenties. Deze alternatie zou beroep doen op executieve controle en zou ook het werkgeheugen meer belasten.

## Mazes

Actueel wordt er in de VS gewerkt aan een omvattende testbatterij die moet toelaten de verschillende

aspecten van het cognitief functioneren van schizofrene patiënten op uniforme wijze te evalueren. Om het executief functioneren van patiënten in kaart te brengen werden de *mazes* (doolhoven) uit de *Neuropsychological Assessment Battery* geselecteerd. Deze taak bestaat uit 7 pen en papier doolhoven met toenemende moeilijkheidsgraad. De tijd die de proefpersonen nodig hebben om de doolhoven te doorlopen wordt geregistreerd. De resultaten op deze taak zouden een indicatie zijn van planning, impulscontrole en psychomotorische snelheid.

## Go/No Go taak

Het betreft een taak waarin er conflict bestaat tussen het genereren en het weerhouden van een respons. Deze taak impliceert dat subjecten zo snel mogelijk reageren op een doelstimulus (*go*-stimulus) en afzien van een respons bij een stimulus die fungeert als afleider (*no-go* stimulus). Een voorbeeld: proefpersonen moeten zo snel mogelijk een knop indrukken wanneer de letter M op een computerscherm wordt gepresenteerd en moeten niet reageren wanneer de letter W wordt aangeboden.

## Betrokken hersengebieden

De prefrontale cortex is de hersenregio die het meest frequent geassocieerd wordt met executieve functies. Klinische studies suggereren effectief dat de frontale kwabben betrokken zijn bij executief functioneren. Beperkingen van het executieve systeem werden immers gerapporteerd bij meerdere normale en pathologische toestanden waarbij de frontale kwab betrokken is:

- ouder worden
- traumatisch hersenletsel
- frontale CVA's
- frontale dementie

## Conflictoplossing

Vermits het selectief richten van de aandacht op één bron van informatie, ten koste van andere informatiebronnen, gezien wordt als een essentieel onderdeel van executief functioneren, werd heel wat onderzoek gedaan naar de hersengebieden die geactiveerd worden in conflictsituaties dat wil zeggen in situaties waarin aandachtscontrole vereist is.

Algemeen wordt aangenomen dat de *anterior cingulate cortex* en de *dorsolaterale prefrontale cortex* hierbij een cruciale rol spelen (8,15).

Er bestaat echter geen consensus over de precieze rol die beide systemen hierbij spelen en over hun interactie.

Een klassieke conflictsituatie waarin verschillende informatiebronnen om aandacht vragen is de Strooptest. Heel wat onderzoek naar de rol van de *anterior cingulate* en *dorsolaterale prefrontale cortex* maakt dan ook gebruik van deze taak.

Een fmri-onderzoek van MacDonald et al (16) had tot doel inzicht te krijgen in de functie van deze twee hersenregio's. In dit experiment voerden proefpersonen de Strooptaak uit. Tijdens sommige beurten moesten ze het kleurwoord benoemen, tijdens andere beurten de kleur waarin het woord was afgedrukt. Voorafgaand aan de presentatie van de Stroopstimulus kregen de proefpersonen de instructie het kleurwoord dan wel de printkleur te benoemen. De hersenactiviteit tijdens de uitvoering van deze taak werd op twee momenten geregistreerd: eerst na het geven van de instructie, maar voor de presentatie van de Stroopstimulus, vervolgens na presentatie van de stimulus. Werd de hersenactiviteit gemeten na de presentatie van de stimulus, dan bleek de activiteit in de *anterior cingulate cortex* groter tijdens incongruente dan tijdens congruente beurten. Op dat moment was er geen verschil in de activiteit van de *dorsolaterale prefrontale cortex* tijdens beide typen beurten. Werd de activiteit gemeten onmiddellijk na het geven van de instructies, dan was de activiteit in de *anterior cingulate cortex* vergelijkbaar ongeacht of proefpersonen de opdracht kregen het kleurwoord dan wel de printkleur te benoemen. De activiteit in de *dorsolaterale prefrontale cortex* bleek in deze fase groter wanneer proefpersonen de opdracht kregen de printkleur te benoemen dan wanneer zij het kleurwoord moesten lezen.

Op grond van deze en andere resultaten (17-20) concludeerde men dat er twee fundamenteel verschillende mechanismen betrokken zijn bij het toekennen van aandacht in situaties die vereisen dat er een conflictsituatie wordt opgelost. Enerzijds

is er de *anterior cingulate cortex* die verantwoordelijk is voor het detecteren en controleren van conflict situaties. Deze wordt dan ook actief bij presentatie van de stimulus. Deze voortdurende evaluatie van de prestatie is noodzakelijk voor de flexibele aanpassing van *top-down*-controle zodat er probleemloos kan worden ingespeeld op de eisen van de steeds veranderende omgeving.

Anderzijds is er de *dorsolaterale prefrontale cortex* die verantwoordelijk is voor het representeren en bijhouden van de aandachtsvereisten van de taak. Daarom wordt de *dorsolaterale prefrontale cortex* in de Strooptaak geactiveerd wanneer de printkleur benoemd moet worden omdat deze taak meer aandachtsresources vraagt. Strategische processen dat wil zeggen processen betrokken bij de

### De anterior cingulate cortex beheert conflict monitoring via het detecteren van respons competitie.

*top-down*-controle van cognitie zoals het representeren en bijhouden van doelstellingen en het toewijzen van beperkte aandachtsresources zouden dus beroep doen op de *dorsolaterale prefrontale cortex* (15, 21, 22).

Carter et al (23) toonden eveneens aan dat de voornaamste rol van de *anterior cingulate* niet conflictoplossing is maar wel *conflict monitoring*, dat wil zeggen dat de *anterior cingulate* situaties zou evalueren waarin conflict/fouten met grote waarschijnlijkheid optreden. Die informatie zou dan doorgespeeld worden aan laterale prefrontale gebieden voor conflictoplossing. Carter et al (23) manipuleerde in een Strooptaak de verwachting van niet-zieke proefpersonen omtrent het optreden van congruente en niet-congruente Stroopstimuli. Wanneer proefpersonen incongruente stimuli verwachten kunnen ze *top-down*-processen inschakelen waardoor de dominante antwoordtendens,

het lezen van het woord, strategisch onderdrukt kan worden zodat ze minder conflict ervaren bij het reageren op incongruente stimuli. Dit geeft aanleiding tot een vermindering van het Stroopeffect. Verwachten proefpersonen congruente Stroopstimuli, dan wordt er minder beroep gedaan op *top-down*-processen om de dominante antwoordstrategie te onderdrukken wat resulteert in een sterk Stroopeffect wanneer een incongruente Stroopstimulus wordt aangeboden. De activiteit van de *anterior cingulate* werd onder deze condities geëvalueerd in een fmri-studie. Wanneer proefpersonen voornamelijk incongruente stimuli verwachtten en er strategische processen ingeschakeld zijn om conflict te beperken, zoals blijkt uit het beperkte Stroopeffect, bleek de activiteit van de *anterior cingulate* vergelijkbaar in congruente en incongruente beurten. Wanneer echter minder beroep werd gedaan op strategische processen omdat proefpersonen congruente stimuli verwachtten, dan bleek er een sterke activiteit van de *anterior cingulate* op te treden tijdens incongruente beurten. De *anterior cingulate* lijkt dus de mate van conflict die geassocieerd is met het reageren op een Stroopstimulus te bepalen en niet de mate waarin strategische processen ingeschakeld zijn.

*Neuro imaging* studies toonden aan dat de *cingulate cortex* ook tijdens dubbele taak paradigma's een rol speelt. Voeren proefpersonen twee taken tegelijkertijd uit dan treedt er sterke activiteit op in de *cingulate cortex* en in de dorsolaterale gebieden. Wordt de prestatie geautomatiseerd waardoor er niet langer aandacht nodig is, dan verdwijnt de activiteit in deze gebieden (24, 25).

Volgens deze benadering is de *anterior cingulate cortex* dus niet verantwoordelijk voor het implementeren van *top-down*-processen maar wel voor het detecteren van conflicterende processen tijdens de uitvoering van een taak om op die manier aan te geven in welke mate aandachtscontrole vereist is.

### Foutendetectie en action monitoring

De *anterior cingulate cortex* zou niet enkel een rol spelen bij het detecteren van conflict maar ook bij het controleren van onze handelingen (*action*

monitoring) en meer in het bijzonder bij het detecteren en corrigeren van fouten. Recent vond men in *imaging* studies evidentie voor een *error monitoring*-systeem gelegen in de mediale gebieden van de frontale kwab. Zo stelden Carter et al (19) aan de hand van de *evoked fMRI*-techniek vast dat er een toegenomen activiteit optreedt in de anterior cingulate tijdens taken waarin de kans op fouten hoog is. Onderzoek toonde eveneens aan dat er in ERP-studies een *error-related negativity* (ERN) optreedt in verschillende experimentele paradigma's. Deze ERN reflecteert de activiteit van een fouten- en gedragsevaluerend systeem (26). Meerdere onderzoekslijnen suggereren dat de primaire bron van ERN de *anterior cingulate cortex* is (27-30).

Men suggereerde dat de activiteit van de *anterior cingulate cortex* het resultaat is van de implementatie van een vergelijkingsproces waarbij de representatie van de bedoelde correcte respons vergeleken wordt met de werkelijke respons (31-34). Carter et al (19) daarentegen stellen dat de *anterior cingulate cortex* tijdens de uitvoering van een taak de competitie tussen conflicterende processen controleert. Zo treedt responscompetitie bijvoorbeeld op wanneer een taak een dominante maar ongeschikte respons activeert die onderdrukt moet worden om een correcte respons te stellen. In dergelijke omstandigheden is de kans om fouten te maken ook groter, wat mogelijk een verklaring is voor de associatie van de *anterior cingulate cortex* met fouten. Indien deze theorie opgaat dan moet er evenwel ook activiteit optreden in de *anterior cingulate* wanneer een correct antwoord gegeven wordt. Dit wordt bevestigd in het experiment van Carter et al (19): in omstandigheden waarin er sprake was van meer responscompetitie observeerde men zowel bij correcte als bij incorrecte antwoorden activiteit in de *anterior cingulate cortex*. Dit suggereert dat de bijdrage van de *anterior cingulate* aan het controleren van de prestatie bestaat uit het detecteren van responscompetitie eerder dan het detecteren van fouten op zich. Volgens deze benadering zou de *anterior cingulate* ook in het kader van *action monitoring* verantwoordelijk zijn voor het detecteren van conflicterende processen.

## Invloed van stoffen

Holroyd en Coles (35) hebben recent een theorie geformuleerd die het dopaminesysteem in verband brengt met ERN. Het uitgangspunt is dat het mesencephalische dopamine-systeem een *predictief error* signaal doorgeeft aan verschillende hersengebieden. Dit signaal geeft aan of actuele gebeurtenissen beter of slechter zijn dan verwacht. Volgens dit model wordt de ERN gegenereerd na een tijdelijke afname in dopaminerge activiteit die leidt tot disinhibitie van de *anterior cingulate cortex*. Op grond van dit model verwacht men dat drugs die de dopamine-activiteit beïnvloeden het amplitude van de ERN gaan beïnvloeden. Dit werd onderzocht door De Bruijn et al (34). Zij gingen de invloed na van D-amfetamine op de amplitude van de ERN en observeerden een sterke toename van de

**De dorsolaterale prefrontale cortex is verantwoordelijk voor het representeren en bijhouden van de aandachtsvereisten van een taak.**

ERN-amplitude. Dit bevestigt dat dopamine een rol speelt bij het controleren van handelingen.

Men weet niet hoe en waar de beïnvloeding exact gebeurt, maar wel dat bepaalde stoffen de amplitude van de ERN beïnvloeden en dat de ERN verschilt bij verschillende neuropsychiatrische aandoeningen.

Zo blijkt de ERN af te nemen onder invloed van alcohol (37) en de benzodiazepine oxazepam (38). Patiënten die lijden aan een obsessief-compulsieve stoornis vertonen een toegenomen ERN (34, 40) net zoals studenten met een neiging om minder impulsief te reageren (41). De amplitude van de ERN is dan weer verminderd bij patiënten met schizofrene psychose (42-44, 45) of de ziekte van Parkinson (46, 47).

## Emotionele controle

De *anterior cingulate cortex* zou eveneens een rol spelen bij emotionele controle. De moeilijkheidsgraad van een taak is een sterke bepalende factor

voor het al dan niet activeren van de *anterior cingulate*. Men kan stellen dat de kans dat een taak de neurale mechanismen die betrokken zijn bij de regulatie van *arousal*- en stress-responsen, activeert groter is naarmate de taak moeilijker is. Bovendien maakt de *anterior cingulate* deel uit van het limbisch systeem en neemt dus deel aan emotionele processen en controle. Er is duidelijk evidentie dat de activiteit van de *anterior cingulate* correleert met de subjectieve pijnervaring (48, 49). De *anterior cingulate* wordt eveneens geactiveerd door negatieve emoties (50).

Er is heel wat evidentie voor de interactie tussen emotie en cognitie. Zo blijkt de valentie van feedback te leiden tot een automatische shift in responscriteria, zelfs wanneer deze feedback geen cognitieve informatie geeft (51, 52). Ook persoonlijkheidstrekken blijken responscriteria te beïnvloeden. Zo blijken subjecten die hoog scoren op *emotional negativity* meer te vertragen na een fout en een sterkere ERN in de anterior cingulate te vertonen dan subjecten met een lage score op *emotional negativity* (29). Dit resultaat is consistent met de stelling dat emoties en cognitieve processen interageren ter hoogte van de *anterior cingulate*. Vermits emotionele en cognitieve taken enigszins verschillende delen van de *anterior cingulate* activeren is er waarschijnlijk sprake van een zekere structurele differentiatie. Anderzijds is de mogelijkheid van een geïntegreerde set subsystemen conform de idee dat emotie een essentieel onderdeel is van cognitie. Het uitvoeren van executieve/meta-cognitieve taken kan immers vereisen dat vooral negatieve emoties geïnhibeerd worden. Planning en het bijhouden van doelstellingen worden waarschijnlijk gefaciliteerd door het vermogen om negatieve gevoelens en emoties te negeren.

Onderzoek naar de rol van de *prefrontale dorsolaterale cortex* en het limbische systeem bij executief functioneren is momenteel nog erg beperkt.

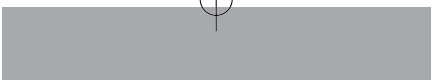
## Conclusie

Stoornissen in executief functioneren zijn een gekend klinisch fenomeen bij verschillende psychiatrische aandoeningen waaronder schizofrene psychose. Omwille van de verregaande gevolgen die stoornissen in executief functioneren hebben

voor het dagelijks functioneren, heeft men de mogelijkheid tot executief functioneren steeds als een belangrijke cognitieve functie gezien. Hoewel het concept vaak gebruikt wordt, is het niet eenvoudig het te definiëren omdat het verwijst naar verschillende onderling vrij onafhankelijke hogere-orde-processen. Recent is men steeds meer onderzoek beginnen doen naar zulke deelprocessen en de hersengebieden die erbij betrokken zijn. In de prefrontale cortex blijkt vooral de *anterior cingulate cortex* belangrijk in het kader van executieve functies.

#### Referenties

- Lezak, M.D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*;17,281-97.
- Logan, G.D. (1985). Executive control of thought and action. *Acta Psychologica*;60,193-210.
- Stuss, D.T., Benson, D.F. (1986). *The frontal lobes*. Raven Press, New York.
- Welsh, M.C., Pennington, B.F., Ozonoff, S., Rouse, B., McCabe, E.R.B. (1990). Neuropsychology of early-treated phenylketonuria: specific executive function deficits. *Child Development*;61,1697-713.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. 3rd edn. Oxford University Press, New York.
- Green, M.F. (1998). *Schizophrenia from a neurocognitive perspective: Probing the impenetrable darkness*. Allyn and Bacon, Boston.
- Loring, D.W. (Ed.) (1999). *INS Dictionary of neuropsychology*. Oxford University Press, New York.
- Smith, E.E., Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobe. *Science*;283,1657-61.
- Baddeley, A. (1992). *Working memory*. *Science*, 255, 556-559.
- Norman, D.A., Shallice, T. (1980). Attention to action. Willed and automatic control of behaviour. University of California San Diego CHIP Report 99.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the royal Society of London*;298,199-209.
- Janssen F., Peuskens J., D'haenens M., De Hert M., Hulselmans J., Meire I. (2001). Geheugenstoornissen bij schizofrene patiënten. *Neuron*; Suppl., 6-8.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., Curtis, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test (WCST) Manual Revised and expanded*. Odessa, F.: Psychological Assessment Resources.
- Stroop, J.R. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*;18,643-62.
- Van Veen, V., Cohen, J.D., Botvinick, M.M., Stenger, V.A., Carter, C.S. (2001). Anterior cingulate cortex, conflict monitoring and levels of processing. *NeuroImage*;14,1302-308.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Christ, S., Hohnsbein, J. (2000). ERP components on reaction errors and their functional significance: a tutorial. *Biological Psychology*;51,87-107.
- MacDonald, A.W., Cohen, J.D., Stenger, V.A., Carter, C.S. (2000). Dissociating the role of dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science*;288,1835-8.
- Botvinick M., Nystrom, L.E., Fissell, K., Carter, C.S., Cohen, J.D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*, 402, 179-181.
- Carter, C.S., Mintun, M., Cohen, J.D. (1995). Interference and facilitation effects during selective attention : An H<sub>2</sub> <sup>15</sup>O PET study of Stroop task performance. *NeuroImage*, 2, 264-272.
- Carter, C.S., Braver, T.S., Barch, D.M., Botvinick, M.M., Noll, D., Cohen, J.D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 747-749.
- Cohen, J.D., Botvinick, M.M., Carter, C.S. (2000). Anterior cingulate and prefrontal cortex: who's in control?. *Neuroscience*, 3, 421-423.
- Carter, C.S., MacDonald, A.W., Ross, L.L., Stenger, V.A. (2001). Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1423-1428.
- Jonides, J., Badre, D., Curtis, C., Thompson-Schill, S.L., Smith, E.E. (2002). Mechanisms of conflict resolution in prefrontal cortex. In: D.T. Stuss and R.T. Knight (Eds.). *The frontal lobes*. Oxford: Oxford University Press. 233-45.
- Carter, C.S., MacDonald, A.M., Botvinick, M., Ross, L.L., Stenger, V.A., Noll, D., Cohen, J.D. (2000). Parsing executive processes: Strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Science*, 97, 1944-1948.
- Frith, C.S., Friston, K., Liddle, P.F., Frackowiak, R.S. (1991). Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proc Biol Sci*, 244, 241-246.
- Raichle, M.E., Fiez, J.A., Videen, T.O., MacLeod, A.-M.K., Pardo, J.V., Fox, P.T., Petersen, S.E. (1994). Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cerebral Cortex*;4,8-26.
- Kiehl, K.A., Liddle, P.F., Hopfinger, J.B. (2000). Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fmri study. *Psychophysiology*,37,216-33.
- Menon, V., Adelman, N.E., White, C.D., Glover, G.H., Reiss, A.L. (2001). Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Human Brain Mapping*;12,131-43.
- Luu, P., Flaisch, T., Tucker, D.M. (2000). Medial frontal cortex in action monitoring. *Journal of neuroscience*;20,464-9.
- Laurens, K.R., Ngan, E.T., Bates, A.T., Kiehl, K.A., Liddle, P.F. (2003). Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia. *Brain*;126,610-22.
- Gehring, W.J., Coles, M.G.H., Meyer, D.E. and Donchin, E.. The error-related negativity: An event-related potential accompanying errors, *Psychophysiology*;27(1990),S34.
- Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., (1995). Even relates potential correlates of errors in reaction tasks. In: *Perspectives of Event relates Potentials Research*. Karmos, G., Molnar, M., Csepe, V., Czizler, I., Desmedt, J.E., (Eds.). Elsevier Science BV, Amsterdam, pp. 287-296.
- Bernstein, P.S., Scheffers, M.K., Coles, M.G.H. (1995). Where did I go wrong? A psychophysiological analysis of error-detection. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*,21, 1312-1322.
- Coles, M.G.H., Scheffers, M.K., Holroyd, C.B. (2001). Why is there an ERN/Ne on correct trials? Response representation, stimulus-relates components and the theory of error-processing. *Biological Psychology*, 56, 173-189.
- Holroyd, C.B., Coles, M.G.H. (2002). The neural basis of human error processing related negativity. *Psychological Review*;109,679-709.
- 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.
- Ridderinkhof, K.R., de Vlugt, Y., Bramlage, A., Spaan, M., Elton, M., Snel, J., Band, G.P. (2002). Alcohol consumption impairs the detection of performance errors by mediofrontal cortex. *Science*;298,2209-11.
- Johannes, S., Wieringa, B.M., Nager, W., Dengler, R., Münte, T.F., (2001). Oxazepam alters action monitoring. *Psychopharmacology*;155,100-106.
- Gehring, W.J., Himle, J., Nisenson, L.G. (2000). Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychological Science*,11,1-6.
- Hajcak, G., Simons, R.F. (2002). Error-related brain activity in obsessive-compulsive undergraduates. *Psychiatry Research*,110,63-72.
- Pailing, P.E., Segalowitz, S.J., Dywan, J., Davies, P.L. (2002). Error negativity and response control. *Psychophysiology*;39,198-206.
- Kopp, B., Rist, F. (1999). An event-related brain potential substrate of disturbed response monitoring in paranoid schizophrenic patients. *Journal of Abnormal Psychology*,108,337-46.
- Alain, C., McNealey, H.E., He, Y., Christensen, B.K., West, R. (2002). Neurophysiological evidence of error-monitoring deficits in patients with schizophrenia. *Cereb Cortex*, 12, 840-846.
- Bates, A.T., Kiehl, K.A., Laurens, K.R., Liddle, P.F. (2002). Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 113, 1454-1463.
- Mathalon, D.H., Fedor, M., Faustman, W.O., Gray, M., Askari, N., Ford, J.M. (2002). Response monitoring dysfunction in schizophrenia: an event-related brain potential study. *Journal of Abnormal Psychology*;111,22-41.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Hohnsbein, J. (2001a). Action monitoring, error detection and the basal ganglia: an ERP study. *Neuroreport*, 12, 157-161.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., Hohnsbein, J. (2001b). Changes of error-related ERPs with age. *Experimental Brain Research*, 138, 259-262.
- Craig, A.D., Reiman, E.M., Evans, A., Bushnell, M.C. (1996). Functional imaging of an illusion of pain. *Nature*, 384, 258-260.
- Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., Carrier, B., Bushness, M.C. (1997). Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*;277,968-70.
- Lane, R.D., Fink, G.R., Chau, P.M.L., Dolan, R.J. (1997). Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. *Neuroreport*,8,3969-72.
- Derryberry, D. (1991). The immediate effects of positive and negative feedback signals. *Journal of Personality and social psychology*, 61, 267-278.
- Fernandez-Duque, D., Johnson, M.L. (1999). Attention metaphors : How metaphors guide the cognitive psychology of attention. *Cognitive science*, 23, 83-116.



The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is supported by an unrestricted educational grant from Janssen-Cilag.

