

De maakbare hersenen: zin en onzin

AFSCHEIDSREDE DOOR PROF. DR. A.R. COOLS

Radboud Universiteit Nijmegen



AFSCHEIDSREDE PROF. DR. A.R. COOLS



Lex Cools roept in zijn afscheidscollege als hoogleraar Neurofarmacologie de politiek en de maatschappij op om het Nederlandse hersenonderzoek te stimuleren. Een op de drie Nederlanders krijgt te maken met een hersenziekte. Jaarlijks kosten hersenziekten meer dan 18 miljard

euro. Het belang van hersenonderzoek is groot: voor gezondheidszorg, onderwijs en het begrijpen van ons gedrag. De perspectieven zijn bovendien buitengewoon veelbelovend. Cools illustreert deze perspectieven aan de hand van baanbrekende ontdekkingen, die antwoorden geven op vragen als: zijn de hersenen van psychopaten anders dan die van niet-psychopaten? Wat kunnen opgroeicondities veranderen aan een erfelijke aanleg voor depressie? Hoe komt het dat wij ons kunnen verplaatsen in andermans emotie? Kan training van de hersenen onze prestaties verbeteren?

Lex Cools (1941) neemt met dit college afscheid als hoogleraar Neurofarmacologie aan de Radboud Universiteit te Nijmegen, een functie die hij sinds 1984 bekleedt. Sinds 1989 is hij tevens hoogleraar in de Farmacologie aan de Nihon University in Tokio, Japan. Cools won onder meer de Winkler Medaille voor speciale verdiensten op het gebied van de Neurologie (1985), de medaille van de the Japanese Society of Psychopharmacology for research in the field of psychiatry (1989), en de Distinguished Life-long Achievement Award van de European Behavioural Pharmacology Society Foundation (2003). Het artikel gepubliceerd in *Psychopharmacologia* 45, 243-254, 1976 is een van de honderd 'break-through'-artikelen in alle Life Sciences volgens het Instituut voor Scientific Information (*Current Contents* 13, p. 5, 1979).

DE MAAKBARE HERSENEN: ZIN EN ONZIN

De maakbare hersenen: zin en onzin

Rede uitgesproken in verkorte vorm bij het aftreden als hoogleraar in de Farmacologie, in het bijzonder Neurofarmacologie, aan de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 1 september 2006

door prof. dr. A.R. Cools

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen
Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen

ISBN- 10: 90-9020933-6
ISBN- 13: 978-90-9020933-3

© Prof. dr. A.R. Cools, Nijmegen, 2006

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren,

INLEIDING

Voor mijn doen wordt dit een ongebruikelijk college. Gewoonlijk probeer ik mijn toehoorders mee te slepen in het enthousiasme dat mij sinds jaar en dag in de greep heeft: het enthousiasme over de hypothesen, uitkomsten en wetenschappelijke impact van het hersenen & gedrag-onderzoek van onze medewerkers, promovendi en studenten. Vandaag staat mij iets anders voor ogen. Vandaag roep ik de wetenschap, de politiek en de maatschappij op om gezamenlijk het hersenonderzoek in Nederland in een stroomversnelling te brengen. Allereerst wil ik de maatschappelijke noodzaak van hersenonderzoek onderstrepen. Daarna zal ik ingaan op enkele belangrijke uitdagingen van het hersenonderzoek in het komende decennium. Vervolgens doe ik mijn oproep. En tenslotte zal ik kort terugkijken op mijn eigen geschiedenis.

MAATSCHAPPELIJK BELANG VAN HERSENONDERZOEK

Hersenonderzoek is broodnodig. In Nederland krijgt maar liefst één op de drie mensen een hersenziekte, veel meer dan hartfalen of kanker. Kunt u zich voorstellen dat ofwel uw linkerbuurman, ofwel uw rechterbuurman, ofwel uzelf met stelligheid een hersenziekte krijgt? En dat wordt alleen nog maar erger: wij worden ouder, en wij houden mensen met een ziekte vaak langer in leven. Heeft u zich wel eens gerealiseerd hoe zwaar dat op de maatschappij drukt? Neurologische ziekten zoals de ziekte van Parkinson en psychiatrische aandoeningen zoals depressie hebben zeer grote gevolgen voor het functioneren van de mens in de maatschappij. Daarom gaat een héél groot deel van het geld dat bestemd is voor gezondheidszorg naar de behandeling van hersenziekten: zo'n 18 miljard euro per jaar. Het maatschappelijk belang van hersenonderzoek is dus heel groot. Maar dit belang beperkt zich niet tot de gezondheidszorg. Kennis van de hersenen moet óók in het onderwijsveld geïmplementeerd worden. Dat is tot nu toe niet of nauwelijks gebeurd. Ik kom daarop terug. Daarnaast is inzicht in de structuur en functie van onze hersenen nodig om ons doen en laten in de maatschappij beter te begrijpen. Het zal ons helpen grip te krijgen op processen, die ons sociaal gedrag sturen, op processen, die een rol spelen in het nemen van beslissingen en op processen, die een rol spelen bij het plegen van geweld. Buikhuizen en Piet Grijs komen daarom later nog aan bod. En tenslotte is inzicht in de structuur en functie van de hersenen nodig om technische hulpstukken zoals neuroprothesen en hersenstimulatie verder te kunnen ontwikkelen en verfijnen.

Kortom: de maatschappelijke noodzaak van hersenonderzoek is enorm. Als dat gekoppeld wordt aan de keiharde werkelijkheid dat wij nog geen enkele hersenziekte kunnen genezen, moet alles op alles gezet worden om hersenonderzoek te stimuleren. Er moet veel meer dan de huidige 5 procent van het onderzoeksbudget binnen de

levenswetenschappen aan hersenonderzoek besteed worden. Zelfs een verdubbeling van het huidige onderzoeksbudget binnen de levenswetenschappen staat nog in geen verhouding tot de ziektebelasting, die thans ruim 35 procent bedraagt. Dat is nu de reden waarom de Neurofederatie, de landelijke overkoepelende organisatie, waarin alle Nederlandse neurowetenschappelijke onderzoeksscholen en verenigingen zijn opgenomen, eind 2005 de strategienota *Hersenonderzoek 2005 - 2015* heeft uitgebracht (1). Als voormalig voorzitter van de Neurofederatie en voorzitter van de daartoe ingestelde commissie heb ik aan deze strategienota mede inhoud mogen geven. Het Nationaal Research Initiatief Hersenen & Cognitie: from Molecule to Mind (2) dat in dit voorjaar aan het bestuur van NWO is aangeboden, geeft inhoudelijk gevolg aan deze nota. Het wachten is nu op het besluit deze initiatieven ook daadwerkelijk te realiseren.

Zoals gezegd, de maatschappij schreeuwt erom dat het hersenonderzoek in een stroomversnelling komt. De perspectieven, die recente ontwikkelingen op het gebied van het hersenonderzoek kenmerken, zijn buitengewoon veelbelovend. Dat laatste wil ik graag illustreren. Ik moet keuzes maken en daarom komt helaas niet elke baanbrekende ontwikkeling aan bod.

BEELDVORMINGSTECHNIKEN

Een cruciale ontwikkeling in het afgelopen decennium is wel de doorbraak van beeldvormingstechnieken zoals fMRI: zij stellen ons in staat de levende hersenen van gezonde en zieke mensen te bestuderen. De afkorting fMRI staat voor Functional Magnetic Resonance Imaging. Dat werkt zo: magnetische signalen, die afkomstig zijn van zuurstofatomen, gekoppeld aan ijzer, worden in het bloed opgepikt. Neemt de hersenactiviteit op een bepaalde plek toe, dan neemt ook de bloedtoevoer naar dat gebied toe. Er komt dus ter plaatse meer zuurstof, waardoor het signaal sterker wordt. Deze en verwante technieken maken het mogelijk hersengebiedjes ter grootte van enkele millimeters zichtbaar te maken en na te gaan wat er verandert wanneer mensen iets speciaals doen, denken of voelen. Wij kunnen dergelijke beeldverwerkingsgegevens koppelen aan wat dierexperimenteel onderzoek ons leert. Dankzij deze ontwikkelingen is er een begin gemaakt met het ontrafelen van processen, waarmee onze hersenen ons doen en laten bepalen. Het wordt dus écht mogelijk om complexe functies zoals waarnemen, denken en handelen bij gezonde en zieke mensen van moleculair tot gedrag te doorgronden. De wetenschap, die zich daarmee bezighoudt, heet de cognitieve neurowetenschap.

De doorbraak van beeldvormingstechnieken heeft een enorme impact voor vakken zoals psychiatrie en psychologie: zij kunnen hun diagnose en therapie gaan afstemmen op wat er in de hersenen fout gaat. Zonder implementatie van kennis over de hersenen zullen deze disciplines doodbloeden. Wij kunnen nu op zoek gaan naar de oorzaken van emotionele, cognitieve en motorische stoornissen. Daarom is onderzoek naar de

samenhang tussen hersenen, gedrag en cognitie één van de grote uitdagingen in het komende decennium. Er zijn al forse aanzetten in die richting. Laat mij dit illustreren.

Neurologie

In 1984 hebben wij als eersten op de wereld kunnen aantonen dat patiënten met de ziekte van Parkinson lijden aan een stoornis, die zich niet alleen manifesteert op het niveau van de motoriek, maar ook op het niveau van de cognitie: er is sprake van een afgenomen flexibiliteit om zélf hun gedrag te sturen (3). Met andere woorden: deze patiënten lijden niet alleen aan een vorm van motorische rigiditeit, maar ook aan een vorm van cognitieve rigiditeit. Anno 2006 staat dit in elk neurologisch leerboek. De toegepaste cognitieve testen zijn door Hans Berger en Karel van Spaendonck ontwikkeld en geselecteerd op basis van kennis van stoornissen, die wij in eerste instantie bij ratten, katten en apen hebben vastgesteld. Exact tien jaar later konden Ellie Buytenhuis, Karel van Spaendonck en wij aantonen dat deze gebrekkige flexibiliteit zich ook manifesteert in het geheugen van deze patiënten: zij hebben grote moeite met herinneren, dat wil zeggen zich zélf iets te herinneren; in plaats daarvan hebben zij externe ezelsbruggetjes nodig om in hun geheugen iets op te zoeken (4,5). Dankzij de nieuwe beeldvormingstechnieken, in dit geval de СПЕКТ, de Single Photon Emission Computed Tomography, konden Hans Berger en anderen precies twintig jaar na de oorspronkelijke ontdekking van de flexibiliteitstoornis aantonen dat deze stoornis gepaard gaat met een afgenomen dopamine-activiteit in de nucleus caudatus, een hersenstructuur die vlak onder de hersenschors in de voorhersenen ligt (6).

Dierexperimentele studies hadden eerder al duidelijk gemaakt dat een tekort aan dopamine in de nucleus caudatus inderdaad de flexibiliteit doet afnemen (7). Dit voorbeeld illustreert hoe de combinatie van humaan en dierexperimenteel onderzoek de lange en moeilijke weg van cognitie via gedrag naar het moleculair inzichtelijk kan maken. Het is dit soort nieuwe kennis die de basis legt voor het verfijnen en verbeteren van de diagnose en therapie.

Psychiatrie

Inzicht in dit soort processen kan ook leiden tot fundamenteel nieuwe inzichten in de psychiatrie. Laat mij dit toelichten. Niet alle kinderen met autisme hebben profijt van de gedragstherapie, die hen geboden wordt: sommigen hebben er baat bij, anderen helemaal niet. De vraag die Jan Pieter Teunisse, Hans Berger en wij ons gesteld hebben, is of de groep van autisten wel zo homogeen is als die volgens de DSM-IV classificatie op basis van de aanwezige en afwezige symptomen aangenomen moet worden. Wederom werden cognitieve testen ontwikkeld op basis van kennis en inzicht in de (dis)functies van hersenstructuren, die mogelijk bij de pathologie van autisme betrokken

zijn; het gaat hierbij om corticale structuren, de hersenschors, en subcorticale structuren zoals de basale ganglia, die vlak onder de hersenschors liggen.

Duidelijk werd dat kinderen met corticale disfuncties gebaat zijn bij de bestaande gedragstherapie, maar dat kinderen met subcorticale, basale ganglia disfuncties helemaal geen profijt van deze therapie hebben (8). Dit bracht ons op het idee om kinderen met de subcorticale vorm van autisme te behandelen met lage hoeveelheden L-DOPA. Deze stof waaruit de chemische boodschapper dopamine gevormd wordt, zou de ontvankelijkheid voor gedragstherapie moeten vergroten. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of dit ook daadwerkelijk werkt. Mocht het inderdaad lukken, dan kunnen centraal werkende middelen zoals L-DOPA ook gebruikt worden om cognitieve en andere niet-invasieve therapieën te doen aanslaan. Dus niet 'pillen of praten' maar 'pillen en praten', moet dan het adagium worden.

De bevinding dat er tenminste twee vormen van autisme – een corticale en een subcorticale vorm – bestaan, toont aan dat de huidige diagnose aanzienlijk verbeterd kan worden: autisme is dus niet één enkel syndroom, maar veeleer een serie syndromen die gekenmerkt worden door verschillende biologische antecedenten en die stuk voor stuk een eigen therapie behoeven. Ik ben ervan overtuigd dat dit geldt voor tal van andere DSM-IV classificaties, te weten classificaties, die gebaseerd zijn op clustering van symptomen. Ik word hierbij gesteund door studies van de Blairs, die hebben laten zien dat dit ook geldt voor de DSM-IV diagnose Antisociale Persoonlijkheid Stoornis: ook hier blijkt sprake te zijn van een serie van syndromen die ieder een eigen behandeling behoeven (9): de tijd schiet tekort om dit verder uit te werken. Kortom, ik denk dat in de naaste toekomst psychiatrische ziektebeelden niet meer geclassificeerd moeten worden op basis van clustering van symptomen, maar op basis van disfuncties van hersenprocessen, en zo mogelijk op basis van oorzaken en/of erfelijke afwijkingen. Zowel de diagnose als de therapie zullen gigantisch gebaat zijn bij deze nieuwe ontwikkelingen. Dit zijn perspectieven, waarop wij tien jaar geleden niet hadden durven hopen, maar die nu reëel geworden zijn.

PSYCHOLOGISCHE TYPEN

Een geheel andere ontwikkeling op het gebied van hersenen, gedrag en cognitie betreft de intrigerende ontdekking dat de unieke persoonlijkheid, die ieder van ons kenmerkt, te herleiden is tot de individuspecifieke structuur en functie van onze hersenen. Nadat het bestaan van het Lombroso-type, die aan zijn doorlopende wenkbrauwen herkend kon worden, naar het land der fabelen was verwezen, beleefde de psychologie een tamelijk rustige tijd tot de criminoloog Buikhuizen in 1978 voorstelde het biologisch substraat van agressie bij psychopaten te onderzoeken. Hoe een criminoloog één van de meest complexe problemen binnen de biologie zou hebben kunnen oplossen, is voor mij altijd een raadsel geweest. Zelfs vooraanstaande biologen in Nederland, die ruim

zeven jaar eerder een bijzonder grote subsidie hadden ontvangen voor grootschalig onderzoek naar het neurobiologisch substraat van agressie (10), bleken destijds niet in staat dit vraagstuk op te lossen. Dat had niets te maken met een hetze van Piet Grijs, maar alles met de beperkte mogelijkheden en technieken, waarover hersenen & gedrag-onderzoekers destijds de beschikking hadden. Nu, anno 2006, zijn er echter baanbrekende nieuwe inzichten op dit gebied zoals wij verderop zullen zien.

Neuroticus, extravert en sensatiezoeker

Dankzij de nieuwe beeldvormingstechnieken is het mogelijk geworden aan te tonen dat de activiteit van de hersenen van verschillende persoonlijkheidstypen ook feitelijk verschilt (11, 12, 13, 14): dat ligt onomstotelijk vast. Zo ziet het activiteitspatroon binnen de hersenen van een neuroticus er anders uit dan dat van een extravert (11,14). Neuroticisme is geassocieerd met activiteit in de insulaire hersenschors in tegenstelling tot extravertie, dat geassocieerd is met activiteit in de orbitofrontale hersenschors.

Jarenlang hebben wij onderzoek verricht naar de dierlijke evenknie van een andere persoonlijkheidsvariant, namelijk de sensatiezoeker, die ook wel risicozoeker of novelty seeker genoemd wordt (15, 16). Dit type komt voor in het hele dierenrijk, dus ook bij de mens. De menselijke variant heeft onder bepaalde omstandigheden een uitgesproken aanleg voor schizofrenie, verslaving en antisociaal, agressief gedrag. Het spreekt voor zich dat kennis over dit type van het allergegrootste belang is. Uit onze dierexperimentele studies is gebleken dat de bouw en functie van de hele hersenen grote verschillen vertonen bij de sensatiezoeker en zijn spiegelbeeld (16): zo reageren de hypofyse-bijnier-as, die ons helpt met stress om te gaan, en het circuit dat in belangrijke mate onze emotionele, cognitieve en motorische flexibiliteit bepaalt, veel sterker bij de sensatiezoeker dan bij de niet-sensatiezoeker. Het allergegrootste verschil wordt gevonden in de dopaminehuishouding in de voorhersenen. Recent humaan onderzoek, dat is geënt is op dit en verwant dierexperimenteel onderzoek, heeft aangetoond dat het dopaminerge systeem van de menselijke sensatiezoeker inderdaad veel reactiever is dan dat van de niet-sensatiezoeker (overzichten: 17, 18). Alweer een fraaie illustratie van hoe de combinatie van dierexperimenteel en humaan onderzoek bijdraagt tot een beter begrip van de wijze, waarop onze hersenen, met name de moleculen daarin, bepalend zijn voor wie we zijn.

Persoonlijkheidsstoornissen: leugenaars en psychopaten

Onlangs is gebleken dat ook persoonlijkheidsstoornissen te herleiden zijn tot specifieke afwijkingen in de structuur en functie van de hersenen. Zo vertonen mensen met een zogenoemde borderline persoonlijkheid een disfunctionerend frontolimbisch circuit (19). De boodschap is duidelijk. Het zijn je hersenen, die maken wat je doet en nalaat: zijn ze gezond, dan geldt dat ook voor je gedrag; zitten er foutjes in, dan handel je navaant. En die foutjes zijn het gevolg van de wijze, waarop het samenspel van erfelijke

aanleg en omgeving de hersenen modelleert. Het resultaat ligt grotendeels vast: met die hersenen moet je het maar doen.

Dat heeft enorme consequenties voor het denken over ons doen en laten. Wat te denken over het fenomeen liegen? Inderdaad, ook dat ligt verankerd in de hersenen. De hersenen van pertinente, doorgewinterde leugenaars zijn fundamenteel anders dan die van gelegenheidsleugenaars: zij hebben ruim 25 procent meer witte stof, dat wil zeggen zenuwverbindingen, en zo'n 14 procent minder grijze stof ofwel zenuwcellen (20,21). Dat is blijkbaar nodig om de waarheid opzettelijk te verbergen. Geldt dat ook voor ernstiger zaken zoals het plegen van maatschappelijk onaanvaardbaar geweld? Zijn de hersenen van moordenaars anders of nog belangrijker: zijn het hun hersenen, die hen aanzetten tot het plegen van geweld? Wij weten het nog niet, maar er zijn sterke aanwijzingen dat het brein van doortrapte geweldsmoordenaars afwijkt van dat van gezonde mensen. Zo functioneren de prefrontale hersenschors en amandelkern van moordenaars, die excessief geweld hebben toegepast, anders dan die van mensen, die zulke daden niet gepleegd hebben (9). Zijn het erfelijke, omgevingsfactoren en/of andere factoren, die deze verschillen veroorzaakt hebben? Vooralsnog weten wij dat niet. Toch: er zijn sterke aanwijzingen dat genetische afwijkingen bij deze moordenaars leiden tot een afname van de responsiviteit van de amandelkern op afkeer opwekkende prikkels. En vast staat dat een zodanig afgenomen emotionele responsiviteit maakt dat de psychopaat veel makkelijker dan gezonde mensen zijn toevlucht neemt tot antisociaal gedrag om zijn doel te bereiken.

Er blijven nog tal van cruciale vragen onbeantwoord. Wij weten nog niet welke genen erbij betrokken zijn, laat staan wat die genen doen. Ook weten wij niet of de stoornissen in de hersenschors en amandelkern door hetzelfde gen veroorzaakt worden. Misschien is de hersenschorsafwijking wel het gevolg van een afwijkende levensstijl van de persoon met psychopathologie. Het zijn allemaal vragen, die in het komende decennium beantwoord moeten gaan worden. Maar de boodschap blijft hopelijk duidelijk. Het zijn je hersenen, die maken wie je bent: zijn ze gezond, dan geldt dat ook voor je gedrag; zitten er foutjes in, dan handel je navenant. Daarmee is natuurlijk niet gezegd dat abnormaal gedrag ook betekent dat er foutjes in de hersenen zitten.

Leidt dit tot hersendeterminisme of hersenreductionisme? Ofwel: ik kan er niks aan doen, want het is de schuld van mijn hersenen? Het is misschien beter om de discussie niet te polariseren door determinisme (biologisch en/of sociaal) tegen vrije wil uit te spelen als elkaar wederzijds uitsluitende verklaringen van gewenst en ongewenst gedrag. In plaats daarvan lijkt het mij zinvoller om te benadrukken dat opvoeding, cognitieve training en gedragsverandering onze biologische predisposities kunnen beïnvloeden, zoals wij verderop zullen zien.

GENOMICS, PROTEONOMICS EN PHENOMICS

Afgezien van de cognitieve neurowetenschap zijn er nog twee nieuwe onderzoeksgebieden in de afgelopen jaren ontwikkeld, die van het allergegrootste belang zijn: genomics, dat wil zeggen kennis over de genen, onze erfelijke eenheden, en proteonomics, dat wil zeggen kennis over eiwitten, de producten van onze genen. Dankzij deze kennis zal het mogelijk worden een totaalbeeld van moleculaire processen in onze hersenen te creëren en grip te krijgen op het genotype, de erfelijke make-up van het individu. Iedere bioloog weet dat die erfelijke make-up niet bepalend is voor wie wij zijn: het is het samenspel tussen de erfelijke aanleg en de opgroeicondities, die maken wie je wordt.

De allergegrootste uitdaging staat nu voor de deur: phenomics, dat wil zeggen kennis over de totstandkoming van het fenotype, zeg maar het uiteindelijke ik als resultaat van het samenspel tussen aanleg en omgeving. Ook op dat gebied zijn er spannende ontwikkelingen gaande. Zo hebben wij onlangs kunnen aantonen dat ratjes, die erfelijk gezien tot het sensatiezoekertype behoren, deze eigenschappen op volwassen leeftijd niet vertonen, wanneer ze vlak na de geboorte aan bepaalde opgroeicondities zijn blootgesteld (22). Dus: door middel van het manipuleren met opgroeicondities kan de fenotypische expressie van het genotype blijvend gewijzigd worden. Met Ridley kunnen wij dus zeggen: niet nature or nurture, maar nature via nurture (23).

Dit zal heel verstrekkende consequenties hebben. Zo weten wij nu al dat mensen met een bepaalde erfelijke variatie, die een rol speelt in de verdwijning van de neurotransmitter serotonine uit de synapsspleet, alleen dan een grote kans hebben depressie te ontwikkelen, wanneer zij als jong kind aan stress zijn blootgesteld (24). Dus alleen wanneer je als jong kind aan stress wordt blootgesteld, ontwikkel je op latere leeftijd een depressie, mocht je die erfelijke variant hebben. Ben je als kind niet aan stress blootgesteld, maar heb je wél die erfelijke variant, dan gebeurt er niks. Iets dergelijks is ook voor alcoholverslaving aangetoond, zij het dat het dan gaat om gebeurtenissen, die op latere leeftijd plaatsvinden (25). Op grond van dit soort kennis kunnen wij uitspraken gaan doen over aanleg voor hersenaandoeningen in het algemeen en neurologische en psychiatrische ziektebeelden in het bijzonder. Bovendien kunnen we dan risicofactoren voor deze ziekten daadwerkelijk in kaart brengen. Als we eenmaal de risicofactoren beter kennen, kunnen we gaan nadenken over hoe aandoeningen voorkomen kunnen worden, welke omgevingsinvloeden vermeden moeten worden en hoe deze ziekten behandeld kunnen worden.

HET ZELF EN DE ANDER: SPIEGELZENUWEN

Een weer andere, niet minder belangwekkende ontdekking in de laatste tien jaar, is de vondst dat onze hersenen beschikken over een mechanisme dat ons in staat stelt ons te verplaatsen in wat de ander ziet, voelt, ervaart en denkt. Het gaat hier om zogenoemde spiegelzenuwen. Rizzolatti en collega's zijn de ontdekkers ervan (26,27). Zij toonden

aan dat deze zogenoemde spiegelzenuwen in de frontale kwab van apen onder twee condities actief worden: ten eerste, wanneer de aap een bepaalde handeling uitvoert; ten tweede, en dáár gaat het om, wanneer die aap een andere aap dezelfde handeling ziet uitvoeren. Met andere woorden: wat de andere aap doet, wordt gespiegeld in de hersenen van de aap, die ernaar kijkt. Een buitengewoon interessant fenomeen! Ook de mens heeft zulke spiegelzenuwen. Uiterst intrigerend is nu de ontdekking dat spiegelzenuwen betrokken zijn niet alleen bij het spiegelen van handelingen, maar ook bij het spiegelen van sensorische gewaarwordingen zoals aanraken (28). Nog fascinerender is het dat dergelijke zenuwen ook een rol spelen bij het spiegelen van andermans gevoelens; tot nu is het onderzoek op het laatste gebied nog beperkt tot tamelijk primitieve vormen van gevoelens (29).

Hoe het ook zij, deze spiegelzenuwen spelen nu al een enorm belangrijke rol in recente theorieën over het begrijpen van typisch menselijke eigenschappen zoals sociale communicatie in het algemeen en empathie in het bijzonder. Ramachádrán voorspelt zelfs dat spiegelzenuwen voor de psychologie gaan betekenen wat DNA voor de biologie betekent: zij zullen een allesomvattend kader gaan vormen voor het verklaren van tal van mentale eigenschappen, die tot nu toe mysterieus en ontoegankelijk voor experimenten waren. Vormen zij inderdaad de sleutel tot het ontrafelen van de neurale mechanismen, die ons in staat stellen andermans gedachten te lezen en te ontdekken hoe ze ontstaan? Het oplossen van deze problemen vraagt om een totaal nieuwe opzet van onze experimenten. Wij hebben mensen en dieren altijd als strikt geïsoleerde individuen bestudeerd, terwijl zij bij uitstek sociale wezens zijn. Wij zullen dus in de toekomst experimenten moeten gaan opzetten, waarbij individuen onderling kunnen interacteren (30). Pas dan wordt het mogelijk te bestuderen hoe gedachten, gevoelens, intenties en overtuigingen worden overgedragen.

Nu al helpt onze kennis over spiegelzenuwen bepaalde aspecten van autisme te begrijpen. Wij weten allang dat autisten moeite hebben zich in de ander te verplaatsen. Maar nu pas is duidelijk waarom dat het geval is: het gebied, waarin de spiegelzenuwen voor het spiegelen van handelingen, gevoelens en denken liggen, namelijk de rechter pariëtaal kwab, disfunctioneert bij kinderen met autistische stoornissen (31). Daarnaast zijn wij goed in staat een onderscheid te maken tussen wat wij zelf doen en wat de ander doet. Inderdaad, de hersengebieden, die betrokken zijn bij onze eigen waarnemingen, onze eigen ervaringen, onze eigen gevoelens en intenties, zijn anders dan de hersengebieden, die actief worden, zodra wij ons verplaatsen in andermans waarnemingen, handelingen, gevoelens of intenties: zo zijn de rechter pariëtaal kwab, met name het pariëtale inferieure deel, en de frontopolaire schors betrokken bij dat wat wij zelf doen, terwijl de somatosensorische schors actief wordt, zodra wij ons in de ander verplaatsen (32). Ruby en Decety (33) spreken hierbij over het eerste-persoon perspectief

(het Zelf) versus het derde-persoon perspectief (de Ander). Het fascinerende is nu dat de activiteit in het hersengebied dat betrokken is bij het Zelf, onmiddellijk onderdrukt wordt, zodra het hersengebied dat betrokken is bij de Ander actief wordt. Volgens Ruby en Decety kan dit wel eens de basis zijn voor een vorm van cognitieve flexibiliteit, waarbij je door remming van je eigen inzichten en ideeën open staat voor de denkwereld van de ander.

De relatie tussen hersengebieden, die de neurale basis lijken te vormen voor het onderscheid tussen het Zelf en de Ander, kan ook verstoord zijn zoals dat bij patiënten met schizofrenie het geval is (34): dat zou dan ook de verwarring tussen zichzelf en de ander tijdens hun wanen en hallucinaties kunnen verklaren.

PLASTICITEIT

Zoals ik al heb gezegd, zijn het je hersenen, die maken wat je doet en laat: zijn ze gezond, dan geldt dat ook voor je gedrag; zitten er foutjes in, dan handel je navenant. Op dit moment kunnen wij daar niks aan doen: wij kunnen hersenzieken niet genezen. Het zou volksverlakkerij zijn om te suggereren dat dat binnenkort wel kan. In de context van hersenziekten is maakbaarheid van de hersenen onzin, in ieder geval op dit moment!

Toch zijn er veelbelovende ontwikkelingen: onze hersenen blijken in beginsel wél maakbaar te zijn: zenuwen en gliacellen – de bouwstenen van onze hersenen – groeien en verdwijnen in afhankelijkheid van de omstandigheden, waarin wij ons bevinden, en de trainingen, die wij ons opleggen. Wij noemen dit plasticiteit. Dit verschijnsel treedt gedurende het hele leven op, maar is vooral tijdens de vroege levensfase en de puberteit prominent aanwezig, en vermindert tijdens het ouder worden. Waarom het bij sommige mensen zelfs verdwijnt en bij anderen niet zijn de grote vragen van de naaste toekomst. Interessant in dit kader is dat er bij het ouder worden een verschuiving lijkt op te treden van een dominantie van de linkerhersen helft naar een dominantie van de rechter helft (35). Dit gaat gepaard met een verschuiving van een dominerend probleemoplossend vermogen naar een dominerend patroonherkendend vermogen, waardoor de aard van de problemen veel sneller en veel beter onderkend wordt: wij, emeriti, gaan dus minder analytisch te werk, maar gebruiken veeleer ons patroonherkendend vermogen, dat wil zeggen onze ervaring en expertise, om problemen op te lossen. Kortom: wijsheid komt met de jaren, althans als wij geluk hebben.

Plasticiteit en zelforganisatie van de hersenen

Er zijn vele vormen van plasticiteit. Op de eerste plaats blijken de hersenen over een enorm zelforganiserend vermogen te beschikken. Zo zien wij bij schade als gevolg van een herseninfarct dat de hersenen zich reorganiseren: het activeert hersencircuits, die

voorheen inactief waren, met als resultaat dat andere strategieën benut kunnen gaan worden (36,37). In hoeverre specifieke training de ontwikkeling van een dergelijke herbedrading kan bespoedigen, wordt thans onderzocht.

Plasticiteit en neurale stamcellen

Een andere, spectaculaire vorm van plasticiteit is die van neurale stamcellen. Neurale stamcellen zijn hersencellen, die het vermogen hebben zich tot echte zenuwen te ontwikkelen. Heel lang dacht men dat dit in volwassen hersenen absoluut niet kon optreden. In de jaren zestig kwamen er echter aanwijzingen dat dit onjuist was. Maar wij moesten wachten tot 2002 om te ontdekken dat het écht in volwassen hersenen optreedt: neurale stamcellen kunnen zich – geloof het of niet – ontwikkelen tot zenuwen, die alle noodzakelijke eigenschappen van volwassen zenuwen vertonen: ze vuren, geven chemische boodschappers af, gaan deel uitmaken van hersencircuits, en, cruciaal, zij worden functioneel en gedragsmatig actief (38). Met andere woorden: de structuur en functie van onze hersenen zijn veranderlijk, ja zelfs maakbaar. Deze ontwikkeling geeft ons vertrouwen dat dergelijke cellen ooit gebruikt kunnen gaan worden om hersenschade te repareren. Het is deze ontwikkeling, die op termijn de vertaling mogelijk maakt naar effectieve therapieën zoals regeneratie bij neurotrauma, bij neurodegeneratieve ziekten, en bij de mentale achteruitgang bij veroudering.

Plasticiteit en neurodegeneratie

Een derde aspect van plasticiteit is de verdwijning ervan tijdens neurodegeneratieve ziekten: zo sterven zenuwcellen, die dopamine aanmaken, langzaam maar zeker af bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Eigen studies hebben laten zien dat dit proces in ratten en apen farmacologisch door de stof TCH 346 tot stilstand gebracht kan worden (39, 40). Klinische trials, die hierop volgden, bleven beperkt tot een kleinschalige en kortdurende studie naar de effecten van een enkele dosis. Definitieve uitspraken over de mogelijkheid dit progressief verdwijnen van de plasticiteit stop te zetten, vereisen echter langdurige studies naar de effecten van meerdere, chronisch gegeven doses. Hoe het ook zij: onze en verwante dierexperimentele en klinische studies met vergelijkbare stoffen (41) openen daadwerkelijk het perspectief dat remmen van het afstervingsproces van zenuwen tot de mogelijkheden gaat behoren.

Plasticiteit, stress en stemmingsstoornissen

Een vierde vorm van plasticiteit treedt op als gevolg van gebeurtenissen, die op ons afkomen. Zo laten dierproeven zien dat langdurige blootstelling aan stress talloze vertakkingen van de zenuwen in bepaalde hersenstructuren doen verdwijnen (42): dat zien we met name in de hippocampus gebeuren. In andere hersenstructuren veroorzaakt het nu juist een toename van de vertakkingen van zenuwuitlopertjes: dat geldt

met name voor de amandelkern (42). Tal van studies naar hersenveranderingen in stemmingsstoornissen zoals depressie en posttraumatische stressstoornis laten zien dat zulke veranderingen onderdeel zijn van de neurobiologische gevolgen van deze ziekten. Dierexperimenteel onderzoek heeft laten zien dat de door stress veroorzaakte verstoring van het delicate evenwicht tussen groei en afbraak van de zenuwen in deze hersenstructuren een belangrijke rol speelt in psychosociale stress bij boomspitsmuizen, een diermodel voor depressie bij de mens (43). Kortom, dergelijke diermodellen verschaffen inzicht in hersenmechanismen, die deze psychiatrische ziekten veroorzaken, en bieden nieuwe perspectieven voor het ontwikkelen van middelen of therapieën om tijdig te kunnen ingrijpen.

Uiterst interessant in dit kader is de recente vondst dat een bepaalde vorm van cognitieve gedragstherapie, die depressies effectief blijkt te kunnen bestrijden, precies aangrijpt in dié hersenstructuren, waarin dit delicate evenwicht tussen groei en afbraak van zenuwen is verstoord (44). In dit opzicht verschilt het effect van deze gedragstherapie niet van het effect van het antidepressivum paroxetine: beide behandelingen zijn effectief en beide veroorzaken op die plaatsen dezelfde veranderingen in de hersenen. Gelet op de vele ongewenste bijeffecten van antidepressiva, lijkt dus cognitieve gedragstherapie een goed alternatief, ook al zal dit beslist niet voor iedere patiënt gelden.

Plasticiteit in het dagelijks leven: doe er wat mee!

De meest indrukwekkende vorm van plasticiteit is de plasticiteit, die wij zelf onder controle kunnen hebben. Uit tal van studies is gebleken dat training – zeg maar oefenen en/of leren – de hersenen doet veranderen. En – wat hoogst intrigerend is – het maakt niet uit om welke vaardigheid het gaat: jongleren (45) of een andere motorische vaardigheid (46), navigeren in de ruimte zoals taxichauffeurs dat doen (47), muziek maken zoals drummen of piano spelen (48), ja zelfs geheugentraining of andere mentale activiteiten (49, 50, 51). Zonder uitzondering leiden deze trainingen tot veranderingen in de structuur en, dus, functie van de hersenen. Wat een mogelijkheden biedt deze kennis! Legt dit de basis voor therapieën voor mensen met hersenschade? Kunnen wij specifieke oefenprogramma's voor mensen met motorische handicaps ontwikkelen om een bepaald hersengebied te stimuleren teneinde de schade te repareren en de functie te herstellen? Kunnen fysiotherapeuten deze kennis implementeren om patiënten met neurologische uitvalverschijnselen te helpen revalideren? Toekomstig onderzoek zal dat moeten uitwijzen. Kunnen wij ouderen met geheugenverlies helpen door hun hersenen aan te zetten tot groei van zenuwen door geheugentrainingen? Het antwoord is: ja, dat gebeurt al (49)! Is het wellicht ook al mogelijk om leesprogramma's aan slecht lezenden aan te bieden, waardoor gebieden in de hersenen aangezet worden tot het leveren van betere leesprestaties? Ja, zelfs dat is al mogelijk gebleken (50).

Is het gek dat wij hersendeskundigen vinden dat er fantastische perspectieven zijn voor de toepassing van onze kennis van deze plasticiteit? En: als nu al onomstotelijk vaststaat dat het trainen van vaardigheden leidt tot hersenveranderingen, die de prestaties ten goede komen, kunnen wij dan niet op veel meer terreinen profijt van deze kennis trekken? Het antwoord is heel kort: natuurlijk! Lousewies van der Laan voedt niet voor niks haar kind tweetalig op: een dergelijke opvoeding leidt aantoonbaar tot spectaculaire veranderingen in de hersenen (51).

Kortom: onze kennis aangaande plasticiteit moet per omgaande in ons onderwijs geïmplementeerd worden. Weg met het studiehuis, waarin léren is afgeschaft, en terug naar het traditionele onderwijs: keihard van buiten leren en eindeloos stampen. Langdurige oefeningen zijn noodzakelijk om onze hersenen te stimuleren tot groei van nieuwe zenuwen, gliacellen en synapsen om nieuwe informatie beter te laten bekliven. Onderwijzen is dus de kunst om de hersenen van de leerling te verbeteren. Dit is maar een enkel voorbeeld, waaruit blijkt hoe kennis aangaande hersenen in het onderwijs geïmplementeerd kan en moet worden. Willen wij daadwerkelijk bouwen aan een kennismaatschappij, dan zullen onze onderwijsgoeroes hersendeskundigen moeten raadplegen om het onderwijs in de naaste toekomst op een wetenschappelijk verantwoorde wijze te schoeien. Anderzijds moeten wij ons ook afvragen of de excessieve tijdsdruk, de voortdurende noodzaak om zoveel mogelijk dingen tegelijk te doen, en het overdonderende informatiebombardement dat zo kenmerkend is voor onze huidige leefwereld, geen diepgaande veranderingen in onze hersenen veroorzaken. Kunnen die veranderingen ons vermogen aantasten om bij de les te blijven? Kunnen zij leiden tot een cultuurgeïnduceerde vorm van ADHD? Wij weten dat niet. Is het mogelijk dat de huidige, maatschappelijke voorkeur voor hazen boven schildpadden – zoals Richard Restak (52) dat zo mooi zegt – onze hersenen negatief beïnvloedt? Of leidt het enorme informatieaanbod nu juist tot een beter ontwikkeld brein? Het zijn allemaal vragen, die broodnodig beantwoord moeten worden. Het daartoe benodigde hersenonderzoek kan in de startblokken gezet worden. Wij zijn er klaar voor.

EPILOOG: OPROEP

In dit college heb ik hopelijk duidelijk kunnen maken dat er fantastische mogelijkheden en uitdagingen voor hersenonderzoek zijn. Fundamenteel hersenonderzoek is een wezenlijke voorwaarde om tot doorbraken te komen op het gebied van de psychologie, psychiatrie, neurologie en de behandeling van hersenziekten door middel van medicijnen, niet-invasieve methoden, neuroprothesen of andere technische hulpmiddelen. Wij mogen zéker nog geen complete genezing van deze ziekten in de naaste toekomst verwachten. Toch zal onderzoek ertoe kunnen leiden dat er betere vormen van behandeling en revalidatie ontwikkeld worden. Fundamenteel onderzoek blijft noodzakelijk. Zolang wij bijvoorbeeld niet in staat zijn celgroei te stoppen, zullen tumoren blijven

ontstaan. Zolang wij niet in staat zijn uitgroeiende zenuwen verbindingen te laten maken met andere zenuwen, kunnen wij nooit de verbroken communicatie in de hersenen herstellen. Het is noodzakelijk de verschillende disciplines variërend van genetica, moleculaire neurobiologie en gedragsbiologie tot en met neuropsychologie, neurologie en psychiatrie te integreren. Wij moeten ons niet – zoals velen van ons in de afgelopen jaren gedaan hebben – beperken tot moleculair onderzoek dat niet verder wordt geïntegreerd. Wij moeten beginnen bij het molecuul en pas stoppen bij het grotere geheel van de hersenen, of andersom: vanuit het gedrag naar het molecuul. De disciplines moeten elkaar omarmen: zo ontstaat de nieuwe discipline Integratieve Neurowetenschappen. Ik hoop dat het broodnodige hersenonderzoek in de komende tien jaar ook daadwerkelijk in Nederland gerealiseerd gaat worden en dat nwo de huidige strategieën van de Neurofederatie in haar eigen Strategieplan 2007 zal incorporeren.

Ik roep daarom de wetenschap, de politiek en de maatschappij op maximaal te investeren in hersenonderzoek. Als Nederland niet genoeg investeert in het hersenonderzoek, kan de maatschappij over tien jaar aan de politiek en de wetenschap grote verwijten maken. Let wel: één op de drie Nederlanders krijgt een hersenziekte en dat wordt alléén nog maar erger. Kortom: er moet alles op alles gezet worden om hersenonderzoek in de naaste toekomst te stimuleren.

TERUGBLIK

In 1977 heeft mijn leermeester Jacques van Rossum mij voorgedragen als persoonlijk hoogleraar om hersenen & gedrag-onderzoek te verrichten: het was een kroon op mijn pas begonnen werk. Na zeven magere jaren heeft het de Faculteit behaagd deze voordracht door te geleiden. In 1985 was mijn benoeming een feit. Ik dank het College van Bestuur van de Radboud Universiteit voor het in mij gestelde vertrouwen. In mijn rede anno 1985 heb ik gepleit voor een centrum voor hersenen & gedrag dat belast zou moeten worden met het uitvoeren van hersenen & gedrag-onderzoek op kwalitatief hoog niveau en het geven van hersenen & gedrag-onderwijs op het niveau van graduate schools zoals in de Angelsaksische landen (53). Dat is uiteindelijk gelukt, weliswaar met de traagheid van één van mijn eerste proefdieren, de slak: 22 jaar na mijn voorstel zal in 2007 het Instituut voor Neuroscience opgericht worden. Ik wens het veel succes.

Ook heb ik destijds gepleit voor het handhaven van de universitaire gedachte die door de eeuwen heen werd bewaard: het onderzoeken van relaties tussen dingen onder de hoede van de universele harmonie. Het is die gedachte, die de mens in staat heeft gesteld kwaliteit te scheppen in de wereld, waarin wij leven. Zonder die creativiteit had de homo sapiens zich niet kunnen ontwikkelen. Helaas moet ik tot mijn spijt vaststellen dat er thans voor die vorm van creativiteit geen plaats meer is: het onderwijsbeleid van de laatste decennia heeft ons systeem grondig verpest. Mijn wens is dat kwaliteit het wint van kwantiteit: scheidt het kaf van het koren, zaait en gij zult oogsten, dunkt mij.

Destijds ben ik vol enthousiasme, gemotiveerd en geboeid door de spanning tussen theorie en praktijk aan de slag gegaan. In het jaar 2002 bereikten wij onze hoogste productie zoals dat tegenwoordig heet: twintig publicaties in internationaal hoogstaande tijdschriften. In diezelfde periode hebben wij ruim 2,5 miljoen gulden aan subsidies verworven. Aan het eind van dat uiterst productieve jaar stelde het cluster waartoe onze vakgroep behoort echter vast dat de vakgroep niet voldeed aan de criteria van een rekenmodel, waarin output onafhankelijk van de input werd gecalculeerd en waarin subsidies die niet aan mensen waren besteed als niet verworven werden beschouwd. De toepassing van dit model op onze vakgroep was volgens de Raad van Bestuur onjuist, onterecht en onrechtvaardig, maar werd desondanks door het cluster gerealiseerd. Terwijl men overal elders in de wereld stond en staat te trappelen om hersenen & gedrag-groepen uit te grond te stampen, heeft het cluster desondanks gekozen voor een sterfhuisconstructie. Dat heeft mij ontzettend pijn gedaan. Deze organisatie heeft geen respect kunnen opbrengen voor de mensen, die zich jarenlang voor de goede zaak hebben ingespannen. Vergeten zijn de publicaties en proefschriften, vergeten zijn de prijzen, die aan het wetenschappelijk werk zijn toegekend, vergeten zijn de oprichting van het Nijmeegs Colloquium hersenen & gedrag, het landelijke Netwerk Pathofysiologie van het Zenuwstelsel en het Nijmeegs Instituut voor Neuroscience. Ook zijn vergeten de vele onderwijsuren, die vol overgave verzorgd werden, evenals de universitaire, nationale en internationale functies, die ter meerdere eer en glorie van de faculteit bekleed werden: rekensommetjes, rekensommetjes en niets anders bleken en blijken nog steeds doorslaggevend te zijn, een universiteit onwaardig.

Wetenschappers zijn echte novelty seekers, aparte snuiters, die – bezeten van hun vak, kritisch tot op het bot, en onbarmhartig voor hun omgeving en zichzelf – niet uit zijn op een aai over de bol: zij krijgen een kick, zodra de oplossing van een wetenschappelijk probleem in zicht komt. Ik ben een echte wetenschapper en heb altijd intens genoten van mijn werk, van mijn medewerkers en studenten en van hun inspanningen om – ieder op hun eigen manier – bij te dragen aan de wetenschap. Onze jarenlange inzet heeft zijn weerslag gekregen in ruim dertig proefschriften en in meer dan 320 artikelen in internationaal hoogstaande tijdschriften zoals *Nature*, *Neuron* en *Neuroscience*. Wij zijn erin geslaagd een toonaangevende plaats in de internationale, wetenschappelijke wereld te veroveren.

Ook heb ik met intens veel plezier geparticipeerd in menselijke organisaties, alwaar de hoogste prioriteit lag en ligt bij kwaliteit, integriteit en rechtvaardigheid. Ik kijk daarom vol enthousiasme terug op mijn participatie in internationale en nationale organisaties zoals de European Behavioural Pharmacological Society, de Basal Ganglia Society, de Gezondheidsraad, de verschillende werkgroepen van NWO, het Interdisciplinair Genootschap voor Biologische Psychiatrie – het ‘brainchild’ van Herman Van Praag –, en de Neurofederatie – het troetelkind van Gerard Boer. Dat maakt waarom

ik mij nog immer vol enthousiasme en overgave kan en wil wijden aan het verrichten, verspreiden en stimuleren van wetenschappelijk hersenen & gedrag-onderzoek. Ik dank iedereen, die mij daartoe in staat heeft gesteld en zal stellen.

DANKWOORD

Aan het slot van mijn afscheidscollege wil ik graag memoreren wie mij gemodelleerd hebben en wie mij gemotiveerd en gesteund hebben, mensen zonder wie ik niet zou zijn geworden wie ik ben.

Ik sta hier niet voor niets in de toga van mijn vader, die samen met mijn moeder hun genen in mij tot expressie hebben gebracht: ik ben hen beiden daarvoor heel dankbaar. Ik zei al: het is niet nature or nurture, maar nature via nurture. Mijn opgroeicondities bestonden uit vijf zussen en drie broers: wie wát heeft bijgedragen, laat zich moeilijk omschrijven, maar het is in ieder geval méér dan ze zelf denken.

Wetenschappelijk gezien heb ik twee onvergetelijke leermeesters, beiden uitzonderlijke doorzetters en noeste werkers. Adriaan Kortlandt: als grondlegger van tal van ethologische concepten en theorieën en als meester in het genereren van ideeën en hypothesen is hij een blijvend voorbeeld voor mij gebleven en Jacques van Rossum: als holistisch en rapsodisch denker is hij een kundig, stimulerend en vooral enthousiast leermeester geweest, die voortdurend en onzelfzuchtig mijn academische carrière vorm heeft gegeven: ik ben apetrots me hun leerling te kunnen noemen.

Tijdens mijn zoektocht naar integratie en uitwisseling binnen het Nijmeegse hersenen & gedrag-onderzoek heb ik veel vrienden en kameraden gekregen: Ton Lohman, Peter Johannesma – helaas veel te vroeg overleden –, Jan Veening en Jan van Gisbergen om enkelen van het eerste uur te noemen. Dat geldt ook voor onze Parkinsonclub, die in de jaren zeventig begon met een glaasje wijn in de late avonduren en eindigde in de jaren negentig met meerdere publicaties en een echte promotie: Martin Horstink, Hans Berger en Karel van Spaendonck, bedankt voor de uiterst plezierige en stimulerende samenwerking.

Niet te vergeten zijn de Nederlandse onderzoekers op het gebied van hersenen & gedrag, die binnen en buiten Nederland de basis gelegd hebben voor wat nu heet Integratieve Neurowetenschappen: Henk Groenewegen, Ron de Kloet, Fernando Lopes da Silva, Willem-Hendrik Gispen, Jaap Korf, Hans Stoof en Peter Hagoort om er enkele te noemen.

Apart from this, I like to thank all scientists from abroad for participating in our joint research programmes: they have greatly broadened my views and thinking. Among

them are Noriaka Koshikawa from Tokyo, Karl-Heinz Sontag from Göttingen, Ilan Golani from Tel-Aviv and Jørgen Scheel-Krüger from Roskilde: thank you very much for your friendship and your collaboration. Moreover, I like to thank the organizer Bart Ellenbroek and the speakers of my farewell symposium of today for their outstanding contributions: it is a very special gift.

Dan komen wij dichterbij huis. Mijn absolute prioriteit heeft altijd gelegen bij het begeleiden van promovendi: dat heeft mij enorm veel voldoening gegeven. Ik was veel-eisend, maar ik heb het altijd met veel plezier en vol overgave gedaan. Ik wil jullie allen bedanken voor jullie toewijding en inspanning, die telkens weer opnieuw geresulteerd hebben in een pracht van een bekroning op jullie werk: een proefschrift met daaraan verbonden de doctorstitel. Gelukkig resten er mij nog een aantal promoties om mij scherp te houden.

Ook heb ik met veel plezier studenten van allerlei pluimage begeleid: dank voor jullie onmisbare bijdragen.

Niet vergeten wil ik de medewerkers van het Centraal Dieren Laboratorium. Zij hebben ervoor gezorgd dat wij altijd weer over gezonde dieren konden beschikken: dank daarvoor!

Dan kom ik bij the heart of the matter: de afdeling, die de laatste twee jaar door Bart Ellenbroek is geleid. Bart, jij hebt je voortdurend en onverdroten ingezet: wetenschappelijk ben je zeer productief en je beschikt over uitzonderlijk goede onderwijs capaciteiten. Helaas heeft de faculteit zich te laat gerealiseerd dat ze jou een benoeming tot hoogleraar niet hadden mogen onthouden.

Zonder loyaliteit, hulpvaardigheid, vriendelijkheid en toewijding van vele analisten, technici en secretaressen hadden wij nooit ons wetenschappelijk avontuur zo voorspoedig kunnen afsluiten. Tijd schiet te kort om jullie allen te noemen. Ik wil enkelen noemen, in wie ik allen bedank: Coby Hurkmans, Wiel Honig, Walter Hoeboer, Dick Heeren, Luuk Lubbers, Carly Teunissen en Michel Verheij. Zonder jullie en jullie collega's was het allemaal niks geworden.

Tot slot: ik draag uit het diepste van mijn hart mijn afscheidscollage op aan Marijke, Roshan, Jaro en Iris, die de vaak uit mijn hersenen opborrelende humeurigheid op de koop toe hebben moeten nemen, maar zonder wie ik nu niet had kunnen zeggen: ik ben en blijf een gelukkig mens.

Ik heb gezegd.

LITERATUUR

1. *Hersenonderzoek Nederland: strategienota 2005-2015*, Neurofederatie, 2005. Febodruk BV. Enschede, Nederland.
2. *Nationaal Research Initiatief Hersenen & Cognitie: from Molecule to Mind*, 2006. NWO, Den Haag, Nederland.
3. Cools, AR et al., 1984. Cognitive and motor shifting aptitude disorder in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 47, 443-453.
4. Buytenhuijs, EL et al., 1994. Memory and learning strategies in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 32, 335-342.
5. Spaendonck van, KPM et al., 1996. Memory performance under varying cueing conditions in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 34, 1159-1164.
6. Berger, HJC et al., 2004. Striatal dopamine and learning strategy - an ¹²³I-FP-CIT SPECT study. *Neuropsychologia* 42, 1071-1078.
7. Cools, AR et al., 1993. Manifestations of switching disorders in animals and man with dopamine deficits in A₁₀ and/or A₉ circuitries. In: *Mental dysfunction in Parkinson's disease*. Wolters, EC et al. (Eds). Vrije Universiteit. Amsterdam, Nederland, pp 49-67.
8. Berger, HJC et al., 1993. Cognitive shifting as a predictor of progress in social understanding in high-functioning adolescents with autism: a prospective study. *J. Autism Develop. Disorders* 23 (2) 341-359.
9. Blair, J et al., 2005. *The psychopath: emotion and the brain*. Blackwell Publishing. Oxford, UK.
10. Wiepkema, PR et al., 1977. *Agressief gedrag*. Bohn, Scheltema & Holkema. Utrecht, Nederland.
11. Canli, T et al., 2001. An fMRI study of personality influences on brain reactivity to emotional stimuli. *Behav. Neurosci.*, 115 (1) 33-42.
12. Canli, T et al., 2002. Amygdala response to happy faces as a function of extraversion. *Science* 296, 5576, 2191.
13. Gusnard, DA et al., 2003. Persistence and brain circuitry. *PNAS* 100, 6, 3479-3484.
14. Deckersbach, T et al., 2006. Regional cerebral brain metabolism correlates of neuroticism and extraversion. *Depress Anxiety* 23 (3) 133-138.
15. Cools, AR et al., 1990. Search after neurobiological profile of individual-specific features of Wistar rats. *Behav. Brain Res.*, 25, 49-61.
16. Cools, AR et al., 2002. Animal models of personality. In: *Biological Psychiatry* vol. II. D'Haenen, HAH et al. (Eds.). John Wiley & Sons, LTD. Chichester, UK, pp 1333 - 1344
17. Netter, P, 2006. Dopamine challenge tests as an indicator of psychological traits. *Human PsychoPharmacol. Clin. Exp.*, 21, 91-99.
18. Ebstein, RP, 2006. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires. *Mol. Psychiat.*, 11, 427-445.
19. Berlin, HA et al., 2005. Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am. J. Psychiat.*, 162 (12) 2360-2373.
20. Langleben, DD et al., 2002. Brain activity during simulated deception: an event-related functional magnetic resonance study. *Neuroimage* 15, 727-732.
21. Yang, Y et al., 2005. Prefrontal white matter in pathological liars. *Brit. J. Psychiat.*, 187, 320-325.

22. Degen, SB et al., 2004. Genetic background, nature of event, and time of exposure to event direct the phenotypic expression of a particular genotype. *Behav. Brain Res.*, 154, 107- 112.
23. Ridley, M., 2003. *Nature via Nurture: genes, experience and what makes us human*. HarperCollins Publishers. London, UK.
24. Caspi, A et al., 2003. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5HTT gene. *Science* 301, 5631, 386-389.
25. Madrid, GA et al., 2001. Stress as a mediating factor in the association between the DRD2 TaqI polymorphism and alcoholism. *Alcohol* 23, 117-122.
26. Di Pellegrino, G et al., 1992. Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp. Brain Res.*, 91, 176-180.
27. Rizzolatti, G et al., 1996. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res. Cogn. Brain Res.*, 3, 131-141.
28. Keysers, C et al., 2004. A touching sight: SII/PV activation during the observation and experience of touch. *Neuron* 42 (2) 335-346.
29. Gallese, V et al., 2004. A unifying view of the basis of social cognition. *Trends Cogn. Sci.*, 8 (9) 396-403.
30. Frith, C et al., 2004. *The Neuroscience of social interaction: decoding, imitating, and influencing the actions of others*. Oxford University Press. Oxford, UK.
31. Williams, JHG et al., 2006. Neural mechanisms of imitation and mirror neuron functioning in autistic spectrum disorder. *Neuropsychologia* 44, 4, 610-621.
32. Decety, J et al., 2002. A PET exploration of the neural mechanisms involved in reciprocal imitation. *NeuroImage* 15, 265-272.
33. Ruby, P et al., 2003. What you believe versus what you think they believe: a neuroimaging study of conceptual perspective-taking. *Eur. J. Neurosci.*, 17, 2475-2480.
34. Selemon, LD et al., 1999. The reduced neuropile hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol. Psychiat.*, 45, 17-25.
35. Goldberg, E., 2005. *The wisdom paradox. How your mind can grow stronger as your brain grows older*. Gotham Books, Penguin Group. New York, USA.
36. Hanlon, CA et al., 2005. New brain networks are active after right MCA stroke when moving the ipsilateral arm. *Neurology* 11(1) 114-120.
37. Dancause, N et al., 2005. Extensive cortical rewiring after brain injury. *J. Neurosci.*, 25 (44) 10167-10179.
38. Song, HJ et al., 2002. Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. *Nature Neurosci.*, 5 (5) 438-445.
39. Andringa, G et al., 2001. Systemic administration of the propargylamine CGP 3466B prevents behavioural and morphological deficits in rats with 6-hydroxydopamine-induced lesions in the substantia nigra. *Eur. J. Neurosci.*, 12, 3033-3043.
40. Andringa, G et al., 2003. TCH346 prevents motor symptoms and loss of striatal FDOPA uptake in bilaterally MPTP-treated primates. *Neurobiol. Disease* 14, 205-217.
41. Chen, JJ et al., 2005. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel, second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson's disease. *J. Clin. Pharmacol.*, 45 (8) 878-894.

42. Vyas, A et al., 2002. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodelling in hippocampal and amygdaloid neurons. *J. Neurosci.*, 22 (15) 6810-6818.
43. Gould, E et al., 1997. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *J. Neurosci.*, 17, 2492-2498.
44. Goldapple, K et al., 2004. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression. Treatment-specific effects of cognitive behaviour therapy. *Arch. Gen. Psychiat.*, 61, 34-41.
45. Draganski, B et al., 2004. Changes in grey matter induced by training. *Nature* 427, 311-312.
46. Doyon, J et al., 2005. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current Opinion in Neurobiol.*, 15, 2, 16 1-167.
47. Maguire, EA et al., 2000. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *PNAS* 97, 8, 4398-4403.
48. Schlaug, G et al., 1995. Increased corpus callosum size in musicians. *Neuropsychologia* 33, 1047-1055.
49. Valenzuela, MJ et al., 2003. Memory training alters hippocampal neurochemistry in healthy elderly. *Neuroreport* 14, 1333-1337.
50. Shaywitz, BA et al., 2004. Development of left occipitotemporal systems for skilled reading in children after a phonologically-based intervention. *Biol. Psychiat.*, 55 (9) 926-933.
51. Chee, MWL et al., 2004. Left insula activation: a marker for language attainment in bilinguals. *PNAS* 101, 42, 15265-15270.
52. Restak, R, 2003. *The new brain: how the modern age is rewiring your brain*. Rodale Ltd. London, UK.
53. Cools, AR, 1985. *Hersenen & gedrag: een unieke uitdaging*. Katholieke Universiteit, Nijmegen, Nederland.