

de spiegel



jan marius van ree

Rede uitgesproken op 1 april 2010 door
prof. dr. Jan M. van Ree bij zijn afscheid van de
Universiteit Utrecht en het Universitair Medisch Centrum
Utrecht als hoogleraar Psychofarmacologie en directeur
van het Rudolf Magnus Instituut.

© 2010
Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen
ISBN/EAN 978 90 393 5319-6
Ontwerp: Pieter Hoogeveen en Jan M. van Ree
Druk: drukkerij Teewes

de spiegel

jan marius van ree

de spiegel

over hoop op geloof in de liefde

Mijnheer de rector magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders.

Het wetenschappelijk hersenonderzoek heeft de laatste decennia grote vooruitgang geboekt mede door het toepassen van beeldvormende technieken, waardoor we kunnen kijken in de levende hersenen zonder te opereren of de schedel te lichten.¹ Eén van de fascinerende ontdekkingen die van grote betekenis is voor het begrijpen hoe onze hersenen werken, is het bestaan van spiegelcellen in de hersenen.^{2, 3} Deze ontdekking was, zoals vaak in de wetenschap, een product van goed onderzoek, een oplettende onderzoeker en het bij toeval waarnemen van een gebeurtenis, en is gedaan in de Italiaanse stad Parma.⁴ Dus naast parmaham en Parmezaanse kaas, is deze stad ook beroemd om zijn parmacellen. Spiegelcellen worden actief als we een beweging maken, maar ook worden ze actief als we een ander diezelfde beweging *zien* maken. Als we iemand een glas zien oppakken, dan worden dezelfde cellen actief, die ook actief worden als we *zelf* het glas oppakken. We

*Welzijn is evenwicht
tussen sociale resonantie en
individuele identiteit.*

spiegelen als het ware de beweging van de ander in onszelf. Spiegelcellen staan aan de basis van de imitatie van andermans gedrag. Hierdoor leren we nadoen wat onze moeders en vaders doen, maar ook aan te voelen wat ze bedoelen. Als baby leren we glimlachen als de verzorger glimlacht. Het leven is afkijken en nadoen en dat kweekt een band. Het vermogen tot imitatie is ook van betekenis



voor de ontwikkeling van de gebarentaal en spreektaal. Daarom zijn er waarschijnlijk zoveel spiegelcellen in ons spraakcentrum in de hersenen. Zoals voor alle processen geldt, zijn er ook nadelen verbonden aan imitatie: denk aan het niet onder willen doen voor anderen, al dan niet in groepsverband, de invloed van reclame en bepaalde films, en handelingen in oorlogssituaties, zoals martelen. Er is aardig wat evidentie dat mediageweld aan kan zetten tot gewelddadig imitatiegedrag.⁵

Spiegelcellen staan aan het begin van het proces in de hersenen, waardoor we in staat zijn ons een beeld te vormen van een ander individu. Daardoor kunnen we aanvoelen wat een ander bedoelt of van plan is: als iemand zijn glas oppakt, is het toch belangrijk om te weten of hij wil gaan drinken of dat hij het glas naar je hoofd wil gaan

slingeren. Maar ook kunnen we aanvoelen wat een ander voelt: zijn verdriet, zijn blijdschap, zijn lijden, zijn liefde. Dit is van groot belang voor ons sociale gedrag en voor een fundament van dit gedrag: empathie, inlevingsvermogen. Door emoties van de ander in jezelf te projecteren, kun je emoties delen. Als we niet kunnen aanvoelen en begrijpen wat een ander bedoelt of meemaakt, hoe kan er dan sociaal contact en hechting zijn? Het leven wordt een stuk armer zonder een knuffel of een arm om je heen. Door ons in de ander te verplaatsen, leren we ook onszelf beter kennen. We staan dan oog in oog met onszelf. Er is wel opgemerkt dat de spiegelcellen voor de psychologie van dezelfde betekenis kunnen zijn als het DNA voor de biologie is.⁶

Vandaag neem ik afscheid van de Universiteit Utrecht.⁷ Sinds 1962 heb ik bij deze Alma Mater gestudeerd en gewerkt. Bijna 50 jaar. Van die 5 decennia wil ik u iets vertellen, op een manier die zo gewoon voor mij is: rijdend in een auto. Ik heb ongeveer 2 miljoen kilometers woon-werkverkeer tussen Sticht en Oversticht achter de rug, van Vollenhove naar Utrecht, twee steden die in de tweede helft van de middeleeuwen bijna 500 jaar nauw verbonden waren.⁸ Een auto heeft een achteruitkijkspiegel en zijspiegels, maar je moet natuurlijk wel vooruitkijken, anders ontspoor je. Kijkend in de achteruitkijkspiegel zal ik u schetsen waarmee ik in Utrecht bezig ben geweest en dat plaatsen in het heden en de toekomst, met de kennis van vandaag: laten we zeggen voortschrijdend inzicht. Aan het einde van elk decennium zal ik

– door te kijken in de zijspiegels, waardoor we situaties in een breed panorama plaatsen – u meenemen naar enkele gebeurtenissen in de wereld en in mijn leven die mij in het bijzonder zijn bijgebleven.

Maar eerst een enkel woord over hoe het met mij begon. Op zondagmorgen, eerste paasdag in 1945 liep mijn moeder, hoogzwanger van mij, van het huis van haar

Begin, o klein kind, met een glimlach je moeder te herkennen.^a

schoonouders, waar zij verbleef omdat de bezetter haar eigen huis had gevorderd, via het land waar vaak tabaksplanten stonden, naar het ziekenhuisje in Amerongen. Om vijf uur 's middags werd ik geboren. Uit de borsten van mijn moeder kwam praktisch geen melk, hoezeer ik het ook probeerde. Dus werd ik gevoed via de borst van een andere vrouw, die ook net bevallen was. Mijn eerste ervaring met mantelzorg. Ik groeide op aan de voet van de Amerongse berg met uitzicht op de uiterwaarden, omringd door zorg en liefde van mijn vader en moeder, met weinig problemen, en zonder televisie en computerspelletjes. Pas vele jaren later heb ik begrepen hoe belangrijk geborgenheid en warmte is voor je ontwikkeling van kind tot volwassene.

Kijkend in de zijspiegels naar het panorama werd Nederland in de naoorlogse periode gekenmerkt door het niet praten over de oorlog en bezig zijn met wederopbouw; daarin spiegelden de mensen zich aan elkaar. De Watersnood veroorzaakte massale hulpbereidheid; de spiegelcellen van de bevolking maakten overuren. In de

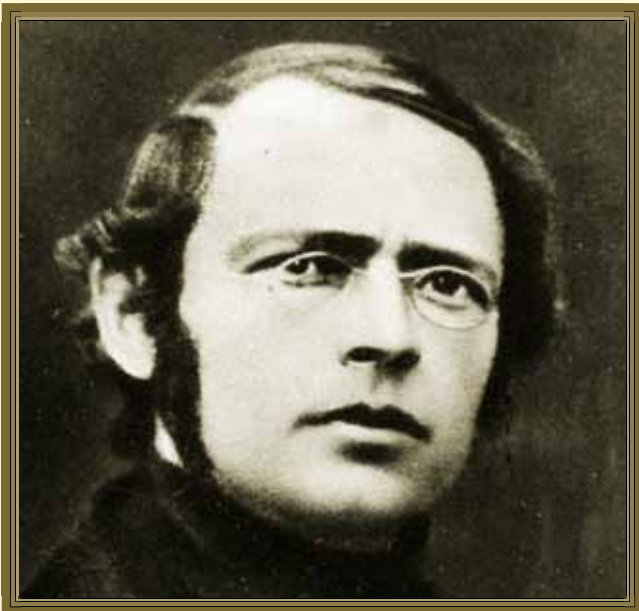
Les 1

Spiegel in jezelf het goede en niet het kwade.

wereld woedde de koude oorlog en werd de Berlijnse muur gebouwd. Maar er kwam een golf van hoop op vrede en gerechtigheid toen John F. Kennedy werd gekozen tot president van de Verenigde Staten van Amerika. In mijn middelbare schoolperiode werd een vriendin van mij geconfronteerd met mishandeling in het gezin; huiselijk geweld is kennelijk overal en van alle tijden.

... liefde voor geneesmiddelen

In 1962 ging ik farmacie studeren in Utrecht, een studie die gedomineerd werd door scheikunde en plantkunde. Ik werd en ben nog steeds gefascineerd door de werking van geneesmiddelen: dat een klein pilletje zieke mensen gezond kan maken, maar ook een immense invloed kan hebben op onze emoties en ons gedrag. In die tijd - dat is nu wel anders - kreeg je in de opleiding farmacie weinig informatie over hoe en waarom geneesmiddelen werken. Daarom ben ik ook geneeskunde gaan studeren. Maar ook daar stond het onderwijs in de farmacologie en de farmacotherapie niet op de voorgrond. Velen met mij (o.a. Rudolf Magnus al in 1927) hebben zich hierover verbaasd.⁹ Immers, als je ziek bent en met je klachten naar de dokter of het ziekenhuis gaat, krijg je in bijna 60% van de gevallen een medicijn voorgeschreven.



Zonder medicijnen zouden de geneeskunde en de maatschappij er heel anders uitzien. Echter: de voorschrijvers van geneesmiddelen moesten nogal wat kennis over geneesmiddelen verkrijgen van artsenbezoekers en nascholingscursussen, beide betaald door de farmaceutische industrie. Dat is niet primair de farmaceutische industrie te verwijten, maar wel de opleiders van artsen. Immers zij zijn verantwoordelijk voor de bagage die artsen meekrijgen als ze in de praktijk de geneeskunde gaan beoefenen. Door recente verbetering van de opleiding komt er hopelijk een generatie artsen die afstudeert met voldoende kennis in het voorschrijven van geneesmiddelen aan patiënten, die meestal al helemaal niet weten wat ze toegediend krijgen. Het probleem is nog steeds groot: het aantal ziekenhuisopnamen dat gerelateerd is aan ge-

neesmiddelen en potentieel vermijdbaar, is in Nederland per jaar ongeveer 19.000 en hierbij is sprake van 2000 doden.¹⁰ En nog veel meer mensen overlijden omdat ze de voorgeschreven geneesmiddelen niet volgens voorschrift gebruiken.¹¹ Onthutsende cijfers zeker als we die

Wees de verandering die je in de wereld wilt zien.^b

vergelijken met het aantal doden in het verkeer (ongeveer 700 per jaar). We veranderen de verkeerswet als we daardoor 10 of 20 doden per jaar minder hebben. Wordt het niet eens tijd dat we doeltreffende maatregelen gaan nemen? Een deltaplan voor goed geneesmiddelengebruik zou niet misstaan.¹²

Kijkend in de zijspiegel naar het panorama van de jaren zestig: de hoop op vrede en gerechtigheid werd de grond ingeboord door de moord op John F. Kennedy (met het beeld van zijn driejarige zoon saluerend voor

*Geluk hangt af van wat men
kan geven, niet van wat men
kan krijgen.^b*

de kist van zijn vader nog steeds op mijn netvlies) en daarna de moord op Martin Luther King. Het waren ruoerige jaren: de Vietnamoorlog, die diepe sporen naliet in de maatschappij, de Praagse lente, de bezetting van de Sorbonne in Parijs en het Maagdenhuis in Amsterdam. De anticonceptie pil en geboortebeperving werden

gemeengoed. Verhoudingen tussen mensen, ook tussen ouders en kinderen, en verhoudingen in de maatschappij werden blijvend veranderd. De spiegelcellen, die belangrijk zijn voor de overdracht van generaties op generaties, waren een beetje stil. En ik, ik werd verliefd op haar en zij, gelukkig, op mij.

Les 2

**In het belang van de
patiënt beslist een goed
opgeleide arts in
onafhankelijkheid.**

... liefde voor opium



In juli 1969 zette Neil Armstrong als eerste een menselijke voet op de maan en zette ik als stafflid mijn eerste voet in het Rudolf Magnus Instituut. Ik was gefascineerd door stoffen als heroïne en cocaïne, niet omdat ze illegaal waren, maar omdat ze euforie, extase en verslaving geven. Morfine uit opium is een uitstekende pijnstillers, zeer goed werkzaam bij diarree en je kunt erdoor wegdromen naar een wereld zonder ellende.¹³ Morfine is echter ook verslavend.¹⁴ Wat gebeurt er in de hersenen wanneer iemand verslaafd raakt? Daarvoor heb je eerst een model van verslaving nodig. Dat hebben wij en anderen ontwikkeld en gevalideerd, het zgn. zelfinjectiegedrag.¹⁵ Hierbij kunnen proefdieren een pedaal indrukken, waardoor zij daarna een injectie met bv. heroïne of cocaïne krijgen. De dieren kunnen aangeven dat ze de stof graag wil-

len hebben door vaak het pedaal in te drukken. Het genoemde model werkte: stoffen die verslavend zijn geven zelfinjectiegedrag en stoffen die niet verslavend zijn geven dat in het algemeen niet. Maar wat gebeurt er nu

*verwondering is het begin van
alle wijsheid.^c*

in de hersenen bij verslaving, daar lag mijn interesse. In 1975 werd er een belangrijke ontdekking gedaan.¹⁶ We hebben in onze hersenen allemaal stoffen die werken als morfine en heroïne. Ze worden endorfinen genoemd (endogene, in het lichaam voorkomende, morfine). De endorfinen werken pijnstillend, maar ook verslavend.¹⁷ We kunnen dus verslaafd raken aan onze eigen endorfinen

in de hersenen, hetgeen mogelijk het geval is bij gokverslaving en seksverslaving.¹⁸ In elk mens sluimert als het ware verslaving.¹⁹ Onderzoek over de jaren heeft aanemelijk gemaakt dat de endorfinen een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van verslaving (waarom de een wel en de ander niet), bij het dagelijks gebruik van de stof (de dagelijkse hunkering naar de stof) en bij de terugval in verslavingsgedrag nadat je gestopt bent.²⁰ Die terugval is zeer kenmerkend voor verslaving: stoppen is niet het probleem, maar na kortere of langere tijd weer beginnen met de verslaving. Bij die terugval in verslaving spelen spiegelcellen waarschijnlijk een belangrijke rol: als de ex-alcoholist iemand anders ziet drinken, dan roept dat bij hem een zeer sterke hunkering op naar alcohol met het mogelijke gevolg dat *zien* drinken, drinken en teveel drinken wordt.²¹ De hersenen van verslaafden zijn anders dan vóór de verslaving. Alleen al daarom zijn verslaafden patiënten.

Mij is opgevallen gedurende een periode van bijna 40 jaar verslavingsonderzoek dat het onderzoek sterk gedomineerd wordt door dogma's. Dat zal in andere wetenschapsgebieden niet anders zijn. Laat ik er op verslavingsgebied twee noemen.²² Ten eerste: het idee dat onthoudingsverschijnselen, die verslaafden ervaren als ze stoppen met het gebruik (de trillende hand van de alcoholist), de kern van verslaving zijn. Maar ons onderzoek in de 70er jaren had al aangetoond dat dat niet het geval is.¹⁵ Tot de dag van vandaag is niet iedereen daarvan overtuigd. Ten tweede, het is de stof die verslaving geeft, alles was en is gericht op de effecten van de stof, de stof is de kwade genius. Dus verbannen en verbieden en tot de verslaafde zeggen: eigen schuld, dikke bult.

Nee dus, belangrijk is het individu dat met zijn genetische achtergrond en omstandigheden in zijn jeugd, gevoelig is (gemaakt) voor verslaving. Zo zijn er genen die belangrijk zijn voor het gaan gebruiken van verslavende stoffen en weer andere die bepalend zijn of iemand daadwerkelijk verslaafd raakt.²³ Dit inzicht is van belang voor hoe de maatschappij, de politiek en de medische professie omgaan met verslaving.

De endorfinen, de morfine in onze hersenen, spelen ook een belangrijke rol in het normaal functioneren van de hersenen.²⁴ Zo zijn ze betrokken bij ons sociale gedrag, en in het bijzonder bij het dicht bij elkaar willen zijn, bij de hechting van kinderen en ouders, bij seksueel gedrag, zowel bij het verlangen naar seks als het goed presteren op dat gebied, en bij speelgedrag van jonge indi-

Les 3

Dogma's belemmeren de voortgang van de wetenschap.

viduen (rollebollen), een gedrag dat belangrijk is om je, als je volwassen bent, goed te kunnen redden in sociale situaties.²⁵ Ik denk dat de endorfinen vooral betrokken zijn bij de emotionele gevoelens tijdens sociaal gedrag. Het is aannemelijk dat bij al deze processen spiegelcellen een belangrijke rol spelen. Er was weinig aandacht voor de neurobiologie van sociaal gedrag, ook niet in het

menteel onderzoek bij dieren en patiënten deed, werd ik in het blad van de dierenbescherming en de muurkrant als een vijand van dieren en patiënten neergezet.

*Ware liefde is niet elkaars
hand vasthouden, maar elkaars
hersenen.*

kader van de ontwikkeling van geneesmiddelen.²⁶ Het is de vraag of dat terecht is, omdat veel psychiatrische ziekten gepaard gaan met stoornissen in het sociale gedrag (denk aan autisme, schizofrenie en depressie). Nu we in de hersenen kunnen kijken tijdens sociale situaties en we o.a. de spiegelcellen hebben ontdekt, is de belangstelling voor de zgn. sociale neurowetenschappen toegenomen.²⁷ Ik verwacht hier veel van, zowel voor het begrijpen en interpreteren van ons sociale gedrag, als ook in onze ontdekkingsreis met als doel wat er mis is in de hersenen van psychiatrische patiënten.

In de zijspiegel van de jaren zeventig zien we de kapingen in Wijster, de Punt en Bovensmilde, kapingen in Nederland! In Chili werd de democratisch gekozen president Salvador Allende vermoord en in Zuid Europa werden dictaturen beëindigd, nog maar dertig jaar geleden. De Club van Rome publiceerde het rapport 'De grenzen aan de groei' en de Dwaze Moeders begonnen hun wekelijkse demonstratie op het Plaza de Mayo. Omdat ik experi-

... liefde voor psyche

De in de hersenen voorkomende endorfinen zijn neuropeptiden. Dat zijn eiwitachtige stoffen, ketens van aminozuren, die invloed uitoefenen op zenuwcellen en die dus de functies van de hersenen beïnvloeden. Dit idee, het neuropeptidenconcept, was een belangrijke bijdrage van mijn leermeester David de Wied aan de wetenschap. We hebben veel samengewerkt, zoals blijkt uit de meer dan 115 artikelen die we samen in de internationale literatuur hebben gepubliceerd. Neuropeptiden waren veelbelovend voor de behandeling van patiënten. Een paar voorbeelden: ACTH neuropeptiden voor herstel na zenuw- en hersenschade en voor autisme en dementie, vasopressine-neuropeptiden voor geheugenproblemen, en gamma-type-endorfinen voor schizofrenie.²⁸ Om uiteenlopende redenen hebben deze neuropeptiden het

niet gehaald tot het therapeutisch arsenaal. Dat geldt overigens niet alleen voor neuropeptiden. We behandelen onze psychiatrische patiënten nog steeds met stoffen of varianten daarvan uit de jaren vijftig van de vorige eeuw. De toen op de markt gekomen geneesmiddelen voor psychose, depressie en angst waren een grote vooruitgang en een zegen voor psychiatrische patiënten. Al had niet iedereen er baat bij en hadden de stoffen bijwerkingen, maar toch: de psychiatrie was blijvend veranderd.²⁹ Ondanks de enorme inspanningen door mankracht en financiën, zijn we echter niet in staat geweest in de afgelopen 50 jaar een doorbraak op dit gebied te bewerkstelligen. Er is een rare paradox: relatief simpele stoffen uit de natuur of uit het laboratorium, zoals LSD, ketamine, PCP en cocaïne, kunnen hallucinaties, waandenkbeelden, angst en paniek uitlokken, maar we zijn niet in staat deze symptomen bij alle patiënten adequaat te onderdrukken met geneesmiddelen, die niet al te veel bijwerkingen geven. Naar de oorzaak daarvan kunnen we alleen maar gissen. Hebben we te weinig kennis van de processen in de hersenen die verstoord zijn bij deze ziekten? Zijn de hersenen te complex om een disbalans simpel te herstellen? Is de plasticiteit van de hersenen te groot? Is er sprake van ontregelde netwerken in plaats van ontregelde basissystemen? Moeten we meer aandacht schenken aan de neurobiologie en verstoringen daarin, van emoties en sociaal gedrag? Zijn het toch de spiegelcellen die niet goed functioneren bv. bij autisme? Na 50 jaar is het wel eens tijd nieuwe, onbegane wegen in te slaan. De neurowetenschappen hebben de laatste decennia veel nieuwe kennis opgeleverd, maar helaas nog weinig dat het dagelijks leven van onze hersen-

patiënten heeft verbeterd.

Wel is er een nieuwe golf van interesse in neuropeptiden en in het bijzonder op het terrein van emoties en sociaal gedrag. Overigens wordt er nauwelijks gerefereerd aan de oude literatuur; ook de wetenschap gaat kennelijk van hype tot hype steeds voort met weinig historisch besef. Neuropeptiden zoals endorfinen, vasopressine en oxytocine worden in verband gebracht met verliefdheid, liefde, vertrouwen, empathie, sociale hechting, geborgenheid en onbaatzuchtigheid, hetgeen van betekenis is voor het formeren van een gemeenschap. Een voorbeeld: in een experiment verhoogde oxytocine de hoeveelheid geld die je afstaat aan een vertrouwde beheerder van je kapitaal, zelfs als die beheerder je heeft misleid.³⁰ Ook na de financiële crisis gaan we gewoon door met ons

geld op de bank te zetten, nietwaar?

Niet alleen stoffen in ons lichaam, maar ook stoffen in onze omgeving zijn van betekenis voor ons sociale gedrag. Na het rookverbod op de werkplek, heb ik de Raad

Een compliment is als een kus gegeven door een sluier.^d

van Bestuur gevraagd onderzoek te doen naar de invloed van parfum en aftershave op het sociale gedrag van medewerkers. We hadden namelijk aangetoond dat een bepaald parfum het gedrag van proefdieren sterk beïnvloedt via een mechanisme in de hersenen dat van betekenis zou kunnen zijn voor ongecontroleerd gedrag en seksuele opwindings.³¹ En dat willen we toch niet op de werkvloer. De Raad van Bestuur is niet op mijn verzoek ingegaan. Hoewel de mensen die mij kwamen bezoeken niet meer mochten genieten van de geur van pijptabak op mijn kamer, werden ze wel blootgesteld aan de parfumeuren in de lift op weg naar mijn kamer. Overigens, lekkere en niet lekkere geurtjes kunnen invloed hebben op onze morele beslissingen, zoals hulpvaardigheid en liefdadigheid.

Het klinisch neurowetenschappelijk onderzoek zou de kennis, vergaard in andere wetenschapsgebieden zoals de psychologie en sociologie, meer kunnen incorporeren in hun onderzoek. Denk aan de spiegelcellen, de neurobiologie van sociaal gedrag en de biologische basis van emoties. Wellicht doen we dat nog te weinig: het toepassen van wetmatigheden en bevindingen van de ene discipline op de andere discipline. Onderliggend hieraan is het idee dat er een 'samenhang van kennis' is.



Les 4

De wetenschap is gebaat bij uitwisseling van wetmatigheden tussen disciplines.

Darwin was waarschijnlijk nooit toegekomen aan zijn theorie van natuurlijke selectie, als hij de principes van de geologie niet toegepast had op de biologie. Op het terrein van de neurowetenschappen zou Utrecht met zijn brede focus en massa gebied Neurowetenschappen en Cognitie een goed voorbeeld kunnen zijn. Ik weet dat mijn opvolger, Marianne Joëls, daar alle oog voor heeft, en ik ben dan ook zeer verheugd dat zij bereid is geweest naar Utrecht te komen.

*Wie nooit zijn weg wil buigen
naar de ander... hij is in nood.^e*

Kijkend in de zijspiegel naar het panorama van de jaren tachtig: Nederland versloeg eindelijk Duitsland bij een in-

ternationaal voetbaltoernooi en daarna viel de Berlijnse muur, vooral door de leuzen van openheid en hervorming door Michail Gorbatsjov. In China werd het Rode Plein ontruimd. Ik was geroerd door het verzoek op de Nederlandse televisie van de Duitse theologe Dorothee Sölle (van de 'God is dood' theologie) aan de Zuid-Afrikaanse dominee Christiaan Beyers Naudé (één van de weinige blanken, die openlijk stelling nam tegen de apartheids-politiek): 'Ik wil u vragen: geef me uw zegen broeder, - die heb ik nodig'.³² Een mooie resonantie van hun spiegelcellen.

... liefde voor patiënten

Tijdens mijn vierde decennium in Utrecht ben ik in Nederland betrokken geraakt bij een aantal facetten van wetenschap en maatschappij, te weten de Hersenstichting Nederland, het College ter beoordeling van geneesmiddelen en de Centrale Commissie Behandeling Heroïne-verslaafden.

Wetenschappelijk onderzoek wordt vooral gedreven door nieuwsgierigheid. Het wordt voor een belangrijk deel gefinancierd door publieke middelen, geld dat we met zijn allen opbrengen. Het is mijns inziens een plicht van elke wetenschapper zijn bevindingen op een eenvoudige wijze over te dragen aan de leden van de maatschappij. Verder mag de maatschappij aan de wetenschap vragen stellen, die de wetenschapper niet zo maar naast zich neer mag leggen. Bevordering van contact tussen maat-

schappij en wetenschap is in beider belang, ook op het gebied van hersenonderzoek. Intermediaire organisaties, zoals de Hersenstichting Nederland, kunnen daarbij zeer behulpzaam zijn.³³ Het aantal personen dat lijdt aan een hersenaandoening is enorm, waarbij dat aan hart- en vaatziekten en kanker verbleekt. Meer dan 3 miljoen Nederlanders lijden in 2010 aan een hersenaandoening en er komen er jaarlijks 850.000 bij. Hersenziekten zijn al jaren verantwoordelijk voor ruim 32% van de kosten van de gezondheidszorg. Om maar een paar getallen te noemen.³⁴ De maatschappij, de politiek en de medische professie weten het, maar kijken een andere kant op als het gaat over aandacht voor hersenziekten. De Hersenstichting heeft door uitgebreide voorlichting bijgedragen aan een ander beeld van hersenziekten bij een breed publiek, zoals het niet meer ter verantwoording roepen van moeders van autistische kinderen voor hun foute opvoeding en het veroordelen van moeders met een schizofreen kind voor hun kille, afstandelijke houding. Psychiatrische ziekten zitten nog steeds tussen de oren, maar dan in de betekenis dat er aantoonbare afwijkingen

Hersenen zijn ons grootste culturele erfgoed.

in de hersenen zijn. We weten nu dat hersenziekten net als de meeste andere ziekten een product zijn van genetische afwijkingen en meegemaakte ervaringen, waarbij de genetische vatbaarheid voor de ziekte zwaar weegt. Wat een opluchting voor ouders van kinderen met hersenziekten als er afwijkingen op een hersenscan te zien zijn. Het concept van de ziekmakende maatschappij als



oorzaak voor hersenziekten heeft genoeg schade aangebracht. Ook steunt de Hersenstichting maatschappelijk verantwoord hersenonderzoek met gelden die haar door een breed publiek zijn toevertrouwd. Dat zal zeker bij kunnen dragen aan toekomstige nieuwe behandelingen van patiënten, nieuwe behandelingen die zo broodnodig zijn.

Het College ter beoordeling van geneesmiddelen, het CBG, beoordeelt op wetenschappelijke gronden of ge-

Beschaving is wat je doet aan de minstbedeelden.

neesmiddelen toegelaten kunnen worden op de Nederlandse markt. De voordelen voor de patiënt – hebben de patiënten er voldoende baat bij? – en de eventuele nadelen, zoals het optreden van bijwerkingen, worden zorgvuldig gewogen. Geneesmiddelen werken meestal zeer krachtig, en er zijn praktisch altijd ongewenste bijwerkingen bij (een deel van) de patiënten. De registratie heeft als belangrijk doelen: relatief veilige geneesmiddelen op de markt brengen en de patiënt beschermen tegen ongewenste effecten. Het CBG komt op voor de belangen van de patiënt. Wel moeten voorschrijvers, verstrekkers en patiënten zich houden aan de regels voor het gebruik, verwoord in de bijsluiter. Regelmatig gebeurt het nog dat geneesmiddelen worden voorgeschreven voor ziekten waar ze niet voor bedoeld zijn, met soms ernstige gevolgen.³⁵ De begeleiding door apothekers bij geneesmiddelengebruik wordt door de patiënt als onvoldoende ervaren.³⁶ Nogal wat patiënten volgen de voorschriften van gebruik niet op. De hand in eigen boe-

zem stekend: er zou meer kennis over geneesmiddelen, aanwezig bij het CGB, verspreid moeten worden onder voorschrijvers en patiënten. Het overlaten van deze kennisverspreiding aan de producent van het geneesmiddel, de farmaceutische industrie, is eigenlijk geen optie. Bij goede kennisverspreiding kan de mondige patiënt ook gemakkelijker omgaan met de geneesmiddelen die in de vrije verkoop zijn, bv. in de supermarkt. Dus is er duidelijk behoefte aan een kenniscentrum met open deuren voor voorschrijver en patiënt.¹²

De Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden, de CCBH, ingesteld door onze minister van Volksgezondheid, had als doel na te gaan of heroïneverslaafden baat zouden hebben bij het voorschrijven van heroïne en of een dergelijke behandeling al of niet nadelig

zou zijn. Het was en is een politiek en maatschappelijk gevoelig project. De CCBH heeft haar werk gedaan vanuit een medische visie: de heroïneverslaafde is een patiënt.³⁷ Verslaving voldoet aan het biopsychosociaal model van ziekten: er is een genetische vatbaarheid voor de ziekte, en de hersenen van verslaafden zijn anders dan van niet-verslaafden. Het onderzoek heeft aangetoond dat bij de groep behandelde patiënten, die niet meer geholpen konden worden met andere behandelingen, het geven van heroïne bij een groot aantal patiënten een gunstig effect heeft op hun lichamelijke, psychische, en sociale welbevinden, met relatief weinig bijwerkingen.³⁸ Heroïne is thans geregistreerd als geneesmiddel voor dit type patiënten.³⁹ In Nederland worden patiënten behandeld met heroïne in 17 centra. Er wordt evidence-based zorg geleverd, zoals dat hoort in de geneeskunde. Ook in Zwitserland wordt heroïne verstrekt en in andere landen, zoals Duitsland en Denemarken, wordt er mee begonnen. Het is geen medicijn tegen diefstal, zoals verwoord in een krantenkop, nee, het bevordert de gezondheid van patiënten.⁴⁰

Zowel bij de Hersenstichting, als bij het College ter beoordeling van geneesmiddelen en bij de CCBH staat de patiënt centraal. Het heeft mij veel voldoening gegeven om mijn steentje bij te dragen. Het was geen opoffering, het was een beetje voor de ander en een beetje voor mezelf.

In de zijspiegel: in de jaren negentig werd Nelson Mandela vrijgelaten, een groots man zonder wrok over wat hem was aangedaan, er kwam een einde aan de Sovjet-Unie en er was het begin van verandering in communicatie

Les 5

De wetenschapper dient verantwoording af te leggen aan de maatschappij.

tussen mensen: de mobiele telefoon en het internet. Ik bezocht in Jeruzalem het monument in Yad Vashem ter nagedachtenis van de 1,5 miljoen kinderen die tijdens de Holocaust zijn omgekomen. Een zeer indrukwekkend monument: je loopt door een grote, donkere, ondergrondse koepel waarin vijf kaarsvlammetjes met behulp van spiegels ontelbare lichtjes in het plafond, de wand en de vloer produceren, een zee van sterren rondom je, en je hoort de namen van de gedode kinderen, één voor één. Een monument dat herdenkt en bemoedigt.

... liefde voor wetenschap

In mijn laatste decennium was ik directeur van het Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen en Manager Onderzoek en Onderwijs van de divisie Hersenen in het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Het is een fascinerende en spannende periode in het hersenonderzoek, waarin we de werking van dat mysterieuze orgaan proberen te begrijpen. Dit onderzoek is in een stroomversnelling gekomen door beeldapparatuur, waarmee je kunt waarnemen wat er gebeurt in de hersenen, als we ons bewegen, als we praten, als we angst hebben of als we liefhebben. Ook kunnen we zien wat er niet goed functioneert in de hersenen van patiënten met hersenziekten. Daar komt bij dat we het genetisch materiaal van gezonde mensen en patiënten nauwkeurig kunnen onderzoeken. Het waarnemen van stoornissen in de her-

senen en fouten in het genetisch materiaal kunnen ons een beter inzicht geven in de onderliggende pathologie van de patiënten. En als we daar werkelijk zicht op heb-

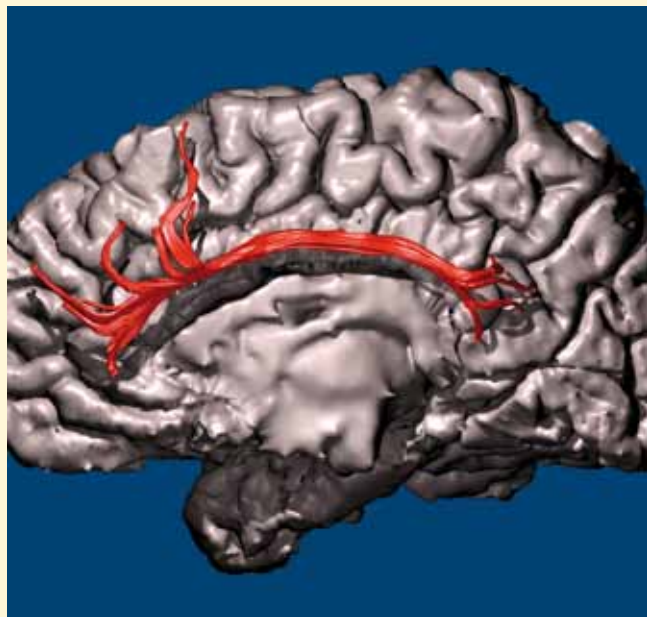
Het zou er in de wereld heel wat vrediger aan toegaan als men minder op elkaar zou letten en meer op elkaar zou passen.^f

ben, kunnen we gaan werken aan goede behandelingen en preventie: de toekomstdroom van de patiënt en van de behandelaar.

Het inhoudelijk managen van onderzoek is niet altijd eenvoudig. De meeste onderzoekers vinden hun eigen onderzoek het belangrijkste onderzoek dat er is en menen dan ook dat ze recht hebben op financiële steun. Niemand, ook de manager, weet waar en wanneer doorbraken te verwachten zijn in de wetenschap. Vaak komen doorbraken door toevallige waarnemingen, maar wel meestal door oplettende wetenschappers van goed niveau. Puttend uit eigen ervaring: van belang is een zekere mate van massa (je kunt het niet meer in je eentje), investeren in goede wetenschappers en hen helpen bij het verwerven van financiële steun, zorgen voor een adequate infrastructuur (bv. de prachtige 7-Tesla machine, die we in het UMC Utrecht thans hebben), stimuleren dat wetenschappers over de grenzen van hun eigen vakgebied kijken door samenwerkingen te bevorderen.⁴¹ Nog verder gaat: de wetmatigheden van andere vakgebieden toepassen op je eigen vakgebied. Als manager moet je je inzetten voor het mentale kapitaal: proberen wetenschappers zo te stimuleren dat ze zo veel mogelijk hun

kennis en kunde benutten. Dat doet een beroep op je spiegelcellen: goed luisteren, meedenken, je empathisch opstellen, aalbaar zijn en je eigen belangen naar de achtergrond schuiven.

Nog enkele opmerkingen. Ten eerste: wetenschappers moeten zich verantwoorden voor de besteding van publieke gelden. Die verantwoording is ondermeer dat prestaties bv. in de vorm van wetenschappelijke publicaties gerapporteerd en beoordeeld worden. Het is thans gebruikelijk die prestaties te vergelijken met die van je vakgenoten of met die van andere wetenschapsgebieden. Hoewel dat op zich nuttig is, moeten we oppassen ons niet blind te staren op cijfertjes en ranglijstjes.⁴² Dat geldt ook voor bestuurders, die soms weinig weet hebben van het vakgebied.



Les 6

Koester de academische vrijheid en de goede patiënt-arts relatie.

Ten tweede: het aantrekken van financiële middelen. Hoewel Nederland het wetenschappelijk goed doet, geven we er niet al te veel geld aan uit (heeft iets Hollands). Gestimuleerd wordt geld van bedrijven bv. van de far-

wie twijfelt aan zijn eigen eerlijkheid, begint eerlijk te worden.⁹

maceutische industrie aan te trekken. Toch vind ik dat we daarmee moeten oppassen. De academische onderzoeker dient baas te blijven van zijn eigen onderzoek en dat onderzoek moet zich ontwikkelen naar zijn eigen inzichten. Natuurlijk: samenwerken mag, maar laten we zorgvuldig omgaan met onze academische vrijheid.

Ten derde: wetenschappers en artsen worden betaald uit publieke middelen. Des te meer geldt voor hen dat ze integer en betrouwbaar zijn. Integriteit en betrouwbaarheid zijn geen vanzelfsprekendheden, die moet je verdienen, daar moet je hard voor werken. Als je twijfelt of iets wel door de beugel kan, doe het niet, en als je nooit twijfelt, moet je op bezoek bij René Kahn of een andere, goede psychiater. Voor de relatie patiënt-arts is vertrouwen en inlevingsvermogen van groot belang. Hoewel de patiënt mondiger is geworden in de laatste decennia en meer en meer partner is geworden van de behandelaar, is hij nog steeds kwetsbaar en afhankelijk en stelt hij meestal veel vertrouwen in zijn arts. Dit stelt hoge eisen aan de arts met betrekking tot zorgvuldig handelen en het zich verplaatsen in de patiënt. De arts moet goed functionerende spiegelcellen hebben en die gebruiken.

In de zijspiegel: in het afgelopen decennium zijn in Nederland Pim Fortuyn en Theo van Gogh vermoord en kwam Barack Obama met een beetje hoop op vrede en gerechtigheid, een gevoel dat we eerder hadden bij de komst van John F. Kennedy. De non-verbale communicatie via internet lijkt het te winnen van de verbale communicatie met nog onbekende gevolgen voor onze sociale verhoudingen. De aanslag op het World Trade Center kwam heel dicht bij mij: ik zag het gebouw intact vanuit het vliegtuig ongeveer 8 uur voor de aanslag op mijn weg van New York naar Amsterdam.

tot slot

In de Bijbel aan het einde van hoofdstuk 13 van De eerste brief aan de Korintiërs staat geschreven: 'Ons resten geloof, hoop en liefde, deze drie, maar de grootste daar-

*De liefde is het uiteindelijke
oogmerk van de universele
geschiedenis, het amen van het
universum.^h*

van is de liefde'. De liefde is soms heel dichtbij, maar vaak ook op grote afstand. Dat laatste verwoordde Henk van Ulsen in zijn productie 'Job op Schokland', het verhaal van de rechtvaardige Job die alles wordt afgenomen en het verhaal van een overlevende van de Holocaust.



Les 7

**Blijf elkaar de
spiegel voorhouden,
dan kan liefde in en
tussen mensen
groeien.**

De voorstelling eindigt met de woorden 'hoop op geloof in de liefde'.

Ik heb met vreugde en omringd door lieve mensen mogen werken bij de Universiteit Utrecht en het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Daarvoor mijn oprechte dank.

*Elk afscheid betekent de geboorte
van een herinnering.¹*

De liefde van mijn ouders, de liefde van mijn vrouw en de liefde van mijn vier kinderen hebben mij ondersteund op mijn weg van Pasen 1945 tot Witte Donderdag 2010. Dat de liefde van de Eeuwige ons moge omstralen. Ik wens u allen een leven vol liefde en goed functionerende spiegelcellen. Sjalom. Ik heb gezegd.

Verantwoording en toelichting

1. Belangrijke beeldvormende technieken bij het hersenonderzoek zijn: MRI (Magnetic Resonance Imaging), waarbij door een magneet en elektromagnetische straling onderscheid gemaakt kan worden tussen allerlei soorten weefsels en details van de anatomie zichtbaar gemaakt kunnen worden, waardoor afwijkingen aan de structuur van de hersenen aangetoond kunnen worden; PET (Positron Emissie Tomografie) en SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), waarbij gebruik gemaakt wordt van radioactief gemerkte stoffen, die met een speciale camera gevolgd worden tijdens de verspreiding in het lichaam, en waarmee bijvoorbeeld kan worden vastgesteld welke gebieden in de hersenen actief zijn en waar bepaalde hersencellen zich bevinden.
2. Het bestaan van spiegelcellen is aangetoond bij apen, maar er is overtuigende evidentie dat ze ook aanwezig zijn in de hersenen van mensen. Rizzolatti G, Craighero L (2004) The mirror-neuron system, *Annu Rev Neurosci* 27: 169-192.
3. De keuze is gemaakt om de ontdekking van spiegelcellen centraal te plaatsen. Een andere keuze zou ook mogelijk zijn geweest, bijvoorbeeld de ontdekking dat hersenen niet statisch maar dynamisch zijn: hersenen kunnen herstellen van schade en zelfs nieuwe hersencellen kunnen ontstaan.
4. Di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G (1992) Understanding motor events: a neurophysiological study, *Exp Brain Res* 91: 176-180.
5. Hurley S, Chater N (2005) *Perspectives on imitation: From cognitive neuroscience to social neuroscience*, MIT Press, Cambridge, MA, USA.
6. Iacoboni M (2009) Imitation, empathy, and mirror neurons, *Annu Rev Psychol* 60: 653-670; Iacoboni M (2009) *Het spiegelende brein*, Uitgeverij Nieuwezijds, Amsterdam.
7. Om de uitstraling van de Universiteit Utrecht te vergroten zou een nieuwe naam te overwegen zijn: Nassau Universiteit Utrecht, met het bijkomende voordeel dat Nassau door buitenlanders beter uit te spreken is dan Utrecht.
8. Het Oversticht (ca. 1050–1528) was het noordelijke gedeelte van het Sticht Utrecht. Het kwam grotendeels overeen met de huidige provincies Overijssel en Drenthe en het gebied om de stad Groningen. Vollenhove met zijn kasteel was het belangrijkste bestuurscentrum. Het begin van het Oversticht was in 936 toen keizer Otto de Grote aan bisschop Balderik van het bisdom Utrecht toestemming gaf om te jagen in Silla Fulnaho (het woud van Vollenhove).
9. Stelling bij dissertatie J.M. van Ree (1975): “ ‘Toekomstige artsen zijn tijdens hunnen academischen studietijd gewoon al hun aandacht in te spannen om de verschijnselen der ziekten, de diagnose en differentieele diagnose te leeren kennen, en wat de therapie betreft, als er tijd voor overblijft, is dit hoogstens voor de groote lijnen.’ Daar deze in 1925 gedane uitspraak nog steeds opportuun is, kan er weinig hoop zijn voor een betere integratie van het onderwijs in de farmako therapie in de medische opleiding. U.G. Bijlsma, A.A. Hijmans van den Bergh, L. Van Itallie, R. Magnus en E.D. Wiersma, *Opium en morphine*, Leiden (1925), pp. 44-45.”
10. Leendertse AJ, Egberts AC, Stoker LJ, Van den Bemt PM, HARM Study Group (2008) Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands, *Arch Intern Med* 168: 1890-1896.
11. Targeting adherence, Pharmaceutical Group of the European Union (PGEU), <http://www.pgeu.eu/Portals/6/documents/2008/Publications/08.05.13E%20Targeting%20adherence.pdf>
12. In de keten van de geneesmiddelen – van producent tot consument – zijn vele actoren actief. Om er een paar te noemen: de farmaceutische industrie, het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG), het College voor zorgverzekeringen, de voorschrijver, de verstrekker en de consument. Iedere actor in de keten heeft zo zijn eigen agenda. In het belang van de consument – vaak een patiënt – is, dat de juiste informatie op de juiste plaats belandt. Voorlichting over goed geneesmiddelengebruik (het juiste geneesmiddel, de goede dosering, het gebruik volgens voorschrift) is dringend nodig. Onderdeel van het deltaplan is een kenniscentrum van geneesmiddelen, waarin de kennis aanwezig bij verschillende actoren – met het CBG als spin in het web – wordt samengebracht. Het kenniscentrum verschaft objectieve informatie aan diverse actoren in de keten, met name aan de voorschrijver, de verstrekker, de verzekeraar en de consument.
13. De uitspraak van Macht in 1915 ‘If the entire materia medica at our disposal were limited to the choice and use of only one drug, I am sure that a great many, if not the majority, of us would choose opium.’ geldt nog steeds. Macht DI (1915) The history of opium and some of its preparations and alkaloids, *J Am Med Assoc* 64: 477-481.

14. Verslaving komt weinig voor bij patiënten die morfine krijgen toegediend bijvoorbeeld in het kader van pijnbestrijding. Geschat wordt dat dan slechts ca. 3 procent van de patiënten door de morfine een euforische reactie krijgt.
15. Van Ree JM (1975) Zelfinjectiegedrag van ratten met psychoactieve stoffen, proefschrift, Universiteit Utrecht; Van Ree JM, Slangen JL, De Wied D (1978) Intravenous self-administration of drugs in rats, *J Pharmacol Exp Ther* 204: 547-557.
16. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR (1975) Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity, *Nature* 258: 577-580; Bradbury AF, Smyth DG, Snell CR, Birdsall NJM, Hulme EC (1976) C-fragment of lipotropin has a high affinity for brain opiate receptors, *Nature* 260: 793-795.
17. Van Ree JM, De Wied D, Bradbury AF, Hulme EC, Smyth DC, Snell CR (1976) Induction of tolerance to the analgesic action of lipotropin C-fragment, *Nature* 264: 792-794; Van Ree JM, Smyth DG, Colpaert FC (1979) Dependence creating properties of lipotropin C-fragment (beta- endorphin): evidence for its internal control of behavior, *Life Sci* 24: 495-502. Lipotropin C-fragment is het enige geïsoleerde product uit het menselijk lichaam, waarvan de potentieel verslavende werking is vastgesteld.
18. Van Ree JM, Niesink RJM, Van Wolfswinkel L, Ramsey NF, Kornet LM, Van Furth WR, Vanderschuren LJMJ, Gerrits MAFM, Van den Berg CL (2000) *Eur J Pharmacol* 405: 89-101; Brewer JA, Potenza MN (2008) The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addiction, *Biochem Pharmacol* 75: 63-75.
19. We hebben allemaal morfine in onze hersenen, we hebben allemaal de mechanismen in de hersenen om verslaafd te kunnen worden, we worden praktisch allemaal blootgesteld aan verslavende stoffen. Dat roept de vraag op: waarom zijn we niet allemaal verslaafd? Kennelijk zijn er remmende processen in de hersenen die dat voorkomen. Inzicht in deze processen zou kunnen bijdragen aan het begrijpen van de achtergrond van verslaving en aan de therapie van verslaving.
20. Van Ree JM, Gerrits MAFM, Vanderschuren LJMJ (1999) Opioids, reward and addiction: An encounter of biology, psychology, and medicine, *Pharmacol Rev* 51: 341-396; aparte gebieden in de hersenen zijn betrokken bij de rol van endorfinen bij het ontstaan van verslaving, het dagelijks gebruik van de stof en de terugval in verslavingsgedrag.
21. De endorfinen hebben de vermelde rol niet alleen bij drugsverslaving, maar ook bij verslaving aan alcohol. Verslaving aan alcohol is een zeer groot maatschappelijk en medisch probleem. In Nederland zijn er 820.000 personen die grote problemen hebben door hun alcoholconsumptie (o.a. werkverzuim, huiselijk geweld), van deze personen zijn 365.000 alcoholist. Bijl RV, Van Zessen G, Ravelli A (1997) Psychiatrische morbiditeit onder volwassenen in Nederland: het NEMESIS-onderzoek. II Prevalentie van psychiatrische stoornissen, *Ned Tijdschr Geneesk* 141: 2453-2460.
22. Een derde dogma is de rol van de neurotransmitter dopamine, die een allesoverheersende rol zou spelen bij verslaving. Dit dogma is echter aan twijfel onderhevig. Van Ree JM, Ramsey N (1987) The dopamine hypothesis of opiate reward challenged, *Eur J Pharmacol* 134: 239-243.
23. Vink JM, Willemsen G, Boomsma DI (2005) Heritability of smoking initiation and nicotine dependence, *Behav Genet* 35: 397-406.
24. We hebben ook onderzoek gedaan naar de mogelijke betekenis van endorfinen bij verschillende therapieën en ziektebeelden, zoals de praam bij paarden, stereotypie bij varkens, alcoholconsumptie bij apen, migraine, zelfverwondingsgedrag en de biologie van de placebo respons (schizofrenie, premenstrueel syndroom). Lagerweij E, Nelis PC, Wiegant VM, Van Ree JM (1984) The twitch in horses: a variant of acupuncture, *Science* 225: 1172-1174; Cronin GM, Wiepkema PR, Van Ree JM (1986) Endorphins implicated in stereotypies of tethered sows, *Experientia* 42: 198-199; Kornet M, Goosen C, Van Ree JM (1991) Effect of naltrexone on alcohol consumption during chronic alcohol drinking and after a period of imposed abstinence in free-choice drinking rhesus monkeys, *Psychopharmacology* 104: 367-376; Van de Helm-Hylkema H, Orlebeke JF, Enting LA, Thijssen JHH, Van Ree JM (1990) Effects of behaviour therapy on migraine and plasma beta-endorphin in young migraine patients, *Psychoneuroendocrinology* 15: 39-45; Kars H, Broekema W, Glaudemans-van Gelderen I, Verhoeven WMA, Van Ree JM (1990) Naltrexone attenuates self-injurious behavior in mentally retarded subjects, *Biol Psychiatry* 27: 741-746; Verhoeven WMA, Van Praag HM, Van Ree JM (1984) Repeated naloxone administration in schizophrenia, *Psychiatry Res* 12: 297-312; Van Ree JM, Schagen van Leeuwen JH, Koppeschaar HP, Te Velde ER (2005)

- Unexpected placebo response in premenstrual dysphoric disorder: implication of endogenous opioids, *Psychopharmacology* 182: 318-319; placebo tijdens pijnbestrijding: Benedetti F, Amanzio M (1997) The neurobiology of placebo analgesia: from endogenous opioids to cholecystokinin, *Prog Neurobiol* 52: 109-125.
25. Van Ree JM, Niesink RJM (1983) Low doses of beta-endorphin increase social contacts of rats tested in dyadic encounters, *Life Sci* 33 Suppl 1: 611-614; Niesink RJM, Van Ree JM (1983) Normalizing effect of an adrenocorticotrophic hormone (4-9) analog ORG 2766 on disturbed social behavior in rats, *Science* 221: 960-962; Van Furth WR, Wolterink G, Van Ree JM (1995) Regulation of masculine sexual behavior: involvement of brain opioids and dopamine, *Brain Res Rev* 21: 162-184; Vanderschuren LJMJ, Niesink RJM, Van Ree JM (1997) The neurobiology of social play behavior in rats, *Neurosci Biobehav Rev* 21: 309-326; Popik P, Van Ree JM (1998) Neurohypophysial peptides and social recognition in rats, *Prog Brain Res* 119: 415-436.
 26. Niesink RJM, Van Ree JM (1987) The usefulness of social behavior in behavioral pharmacology, *Drug Dev Res* 11: 1-17.
 27. Adolphs R (2009) The social brain: neural basis of social knowledge, *Annu Rev Psychol* 60: 693-716; Harmon-Jones E, Winkielman P (eds) (2007) *Social Neuroscience – Integrating Biological and Psychological Explanations of Social Behavior*, The Guilford Press, New York, USA.
 28. De Wied D, Van Ree JM (1982) Neuropeptides, mental performance and aging, *Life Sci* 31: 709-710; Van Ree JM, Hijman R, Jolles J, De Wied D (1985) Vasopressin and related peptides: animal and human studies, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 9: 551-559; Buitelaar JK, Van Engeland H, De Kogel K, De Vries H, Van Hooff, J Van Ree J (1992) The adrenocorticotrophic hormone (4-9) analog ORG 2766 benefits autistic children: report on a second controlled clinical trial, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 31: 1149-1156; Kragh-Sørensen P, Olsen RB, Lund S, Van Riesen H, Steffensen K (1986) Neuropeptides: ACTH-peptides on dementia, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 10: 479-492; Van Ree JM, Verhoeven WM, De Wied D (1987) Animal and clinical research on neuropeptides and schizophrenia, *Prog Brain Res* 72: 249-267; Gispén WH (1993) The potential of melanotropins in the treatment of nervous system diseases, *Ann N Y Acad Sci* 680: 401-411; Vos PE, Steinbusch HW, Ronken E, Van Ree JM (1999) Short and long term plasticity after lesioning of the cell body or terminal field area of the dopaminergic mesocorticolimbic system in the rat, *Brain Res* 831: 237-247; Van Ree JM, Jolles J, Verhoeven WMA (1990) Neuropeptides and psychopathology, in: De Wied D (ed) *Neuropeptides: basics and perspectives*. Elsevier, Amsterdam, pp 313-351.
 29. Een voorbeeld: door profylactische farmacotherapie bij patiënten met schizofrenie en uni- en bipolaire depressie konden recidieven sterk gereduceerd worden. Davis JM (1975) Overview: maintenance therapy in psychiatry: I. Schizophrenia, *Am J Psychiatry* 132: 1237-1245; Davis JM (1976) Overview: maintenance therapy in psychiatry: II. Affective disorders, *Am J Psychiatry* 133: 1-13.
 30. Donaldson ZR, Young LJ (2008) Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality, *Science* 322: 900-904; Baumgartner T, Heinrichs M, Vonlanthen A, Fischbacher U, Fehr E (2008) Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans, *Neuron* 58: 639-650; Rodrigues SM, Saslow LR, Garcia N, John OP, Keltner D (2009) Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans, *Proc Natl Acad Sci* 106: 21437-21441.
 31. Van Ree JM, De Wied D (1988) Behavioral approach to the study of the rat brain, in: Magistretti PJ (ed) *Discussions in Neurosciences*. FESN, Geneva; Kas MJH, Van Ree JM (2004) Dissecting complex behaviours in the post-genomic area, *Trends Neurosci* 27: 366-369.
 32. Na dit verzoek van Sölle omvatte Beyers Naudé haar handen en hij bad: 'Liefhebbende vader, op dit ogenblik van ons bijeenzijn, dat zo rijk aan betekenis voor ons is, dank ik u dat ik weet dat uw zegen op ons beiden rust, en op allen van ons, die zoeken naar waarheid en liefde en naar vrede voor de gehele wereld. Schenk ons die en help ons die te ontvangen en nooit meer kwijt te raken. Amen.' C.F. Beyers Naudé, Dorothee Sölle (1985) *Hoop voor geloof, een gesprek*, Uitgeverij Ten Have b.v., Baarn.
 33. Van Ree JM (1988) *Liefde voor psyche, oratie*, Utrecht.
 34. Meer informatie over hersenziekten: het ziekteverzuim in Nederland komt voor ca. 20 % door hersenaandoeningen, arbeidsongeschiktheid voor ca. 36 % en sterfte voor ca. 14 %. Polder JJ, Takken J, Merding WJ, Kommer GJ, Stokx LJ (2002) *Kosten van ziekten in Nederland*, RIVM rapport, Bilthoven; Slobbe LCJ, Kommer GJ, Smit JM, Groen J. Merding WJ, Polder JJ (2006) *Kosten van ziekten in Nederland 2003*, RIVM rapport, Bilthoven; Van Ree JM, Laan

- W, Burger H, Grobbee DE, Sobocki P (2008) Cost of disorders of the brain in the Netherlands, in: Laan W, Anti-inflammatory drugs and psychosis, dissertatie, Utrecht. De Nederlandse gegevens zijn in grote lijnen vergelijkbaar met die uit andere landen in Europa: Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU Olesen J (2005) Cost of Disorders of the Brain in Europe, *Eur J Neurol* 12 suppl 1: 1-27; Jönsson B, Olesen J (2004) A review of European studies on the economic burden of brain diseases, *Eur J Health Econ*, 5 suppl 1.
35. Een voorbeeld: refecoxib (Vioxx®), een middel tegen bepaalde pijnen, werd na enkele jaren van de markt gehaald vanwege ernstige bijwerkingen (hartproblemen met soms dodelijke afloop). De schade was vooral groot omdat dit middel sterk werd gepromoot en regelmatig voorgeschreven buiten de geregistreerde indicatie.
 36. Van Greuningen M, Verloet M, Van der Hoek L, Van Dijk L (2009) Het discriminerend vermogen van de CQ-index Farmaceutische Zorg, NIVEL, Utrecht.
 37. Gezondheidsraad: Commissie Medicamenteuze Interventies bij Drugverslaving (1995) Het voorschrijven van heroïne aan verslaafden aan heroïne, Gezondheidsraad, Den Haag, publicatie nr 1995/12; Gezondheidsraad: Commissie Medicamenteuze interventies bij drugverslaving (2002) Medicamenteuze interventies bij drugverslaving, Gezondheidsraad, Den Haag, publicatie nr 2002/10.
 38. Van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Huijsman IA, Van Ree JM (2002) Medical co-prescription of heroin, Two randomized controlled trials, Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (CCBH), Utrecht, www.ccbh.nl; Van den Brink W., Hendriks VM, Blanken P, Koeter MW, Van Zwieten BJ, Van Ree JM (2003) Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials, *BMJ* 327: 310-315; Blanken P, Van den Brink W, Hendriks VM, Huijsman IA, Klous MG, Rook EJ, Wakelin JS, Barendrecht C, Beijen JH, Van Ree JM (2010) Heroin-Assisted Treatment in the Netherlands: history, findings, and international context, *Eur Neuropharmacol* 20 Suppl 2.
 39. MEB (Medical Evaluations Board) (2006) News 21 december 2006 -diacetylmorfine (heroïne) geregistreerd voor behandeling verslaving, <http://www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/actueel/2006-12-21.diacetylmorfine+heroïne/default.htm?cat={514553A6-FE90-4B2C-A278-80224B5EFE69}>; MEB (Medical Evaluations Board) (2007) Public Assessment Report of Diacetylmorphine and Diacetylmorphine HCl, <http://db.cbg-meb.nl/Pars/h33463.pdf>. De registratie vond plaats op basis van de uitkomsten van academische onderzoeken, die uitgevoerd waren volgens de principes en voorschriften van goed geneesmiddelenonderzoek in een omgeving waar nog zeer weinig onderzoekservaring aanwezig was.
 40. Köhler W, (2006) Medicijn tegen diefstal, NRC 28-12-2006.
 41. Het schrijven van aanvragen om financiële steun te krijgen voor wetenschappelijk onderzoek is een kunst op zich, waarbij het aspect ‘verkopen van het onderzoek’ niet onbelangrijk is.
 42. Mijn laatste artikel over het werkingsmechanisme van de gamma-type endorfinen, peptiden die mogelijk werkzaam zouden zijn als antipsychotica, is zeker vanwege de toegepaste methodologie een interessant artikel. Gedragsveranderingen werden gemeten na het chronisch toedienen van monoclonale anti-idiotypische antilichamen tegen gamma-type endorfinen in een hersenkern van proefdieren. Deze antilichamen, werkzaam als zeer specifieke receptor antagonist, schakelen tijdelijk de receptoren voor gamma-type-endorfinen uit. Deze publicatie is nooit geciteerd. Van Ree JM, Wolterink G, Igarashi Y, Vanderschuren L, Wiegant VM, Rust CJJ, Bruning HW (1995) Behavioral studies on the putative gamma-type endorphin receptor using different antibodies, *Eur J Pharmacol* 279: 187-196.
 43. Mandl RCW, Van den Heuvel MP, Klomp DWJ, Boer V, Siero J, Luijten PM, Hulshoff Pol HE (2010) Tract-Based Spectroscopy of the cingulum at 7 Tesla, abstract ISMRM.
 44. Aars J, Plumb A (2010) Polar bear cubs may reduce chilling from icy water by sitting on mother's back, *Polar Biol* (in druk).

Uitspraken

- a. Vergilius (Publius Vergilius Maro)
- b. Mahatma Gandhi
- c. Aristoteles
- d. Victor Marie Hugo
- e. Hans Bouma
- f. onbekend
- g. Ive Silloc (Lode van den Heuvel)
- h. Novalis (Georg Friedrich Philipp Freiherr von Hardenberg)
- i. Salvador Dalí (Salvador Felipe Jacinto Dalí i Domènech)

Toelichting afbeeldingen

- pag 4. *links* Sticht (rode gebied links) en Oversticht (rode gebied rechts) in de tweede helft van de middeleeuwen; *rechts* de kerktorens van Amerongen (geboorteplaats), Utrecht (stad van studeren en werken) en Vollenhove (woonplaats).
- pag 7. Rudolf Richard Buchheim (1820-1879), beschouwd als de grondlegger van de experimentele farmacologie, begon rond 1860 in zijn eigen huis en op eigen kosten met een farmacologisch laboratorium in Dorpat (tegenwoordig Tartu) in Estland, wat resulteerde in het eerste farmacologische instituut in de wereld en *rechts* Rudolf Magnus (1873-1927), de eerste hoogleraar farmacologie in Nederland (Utrecht, 1908-1927).
- pag 9. Terracotta beeldje van godin met papaverbollen uit haar hoofd stekend (laat-minoïsche cultuur, ca. 1200 voor Christus, Iraklion Archeologisch Museum, Kreta).
- pag 13. René Magritte (1928) Les Amants.
- pag 16. Eugène Grasset (1897) La Morphinomane.
- pag 19. De cingulum baan (groen) in de hersenen, zichtbaar gemaakt middels opnamen met een 7 Tesla MRI apparaat. Deze baan loopt van voor naar achter in de hersenen en is onderdeel van het functionele netwerk (default mode netwerk), dat actief is wanneer de hersenen in rust zijn en dat mogelijk een rol speelt bij de verwerking van cognitieve en emotionele informatie.⁴³
- pag 21. Ijsbeer moeder met haar jong op de rug. Zij draagt het jong ook zo als ze zwemt in het ijskoude water, waarmee zij haar jong, dat nog weinig onderhuids vet heeft, beschermt tegen afkoeling.⁴⁴



