

Menselijke Maat

Oratie Prof. dr. J.L. Kenemans

9 april 2003

MENSELIJKE MAAT

Mijnheer de Rector Magnificus,
Zeer gewaardeerde toehoorders

1. Meten en maten

In 1990 riep de toenmalige Amerikaanse president het decennium van het brein uit. De bedoeling was om het onderzoek naar de werking van het brein te stimuleren, niet alleen gedurende dat decennium, maar ook daarna. Ik heb dit initiatief altijd opgevat als primair betreffende het menselijke brein. De meest directe manier om de werking van het menselijke brein te onderzoeken is door aan datzelfde brein metingen te verrichten. Deze strategie veronderstelt ten eerste dat meten aan het menselijke brein een zinvolle bezigheid is, dat wil zeggen bruikbare maten kan opleveren; en ten tweede dat die maten ons iets vertellen wat we niet te weten komen met, technisch gezien, simpeler methoden zoals gedragsonderzoek. De opvatting dat deze veronderstellingen waar zijn, wordt niet door iedereen gedeeld. Ik ga u nu proberen uit te leggen dat dat onterecht is.

Het woord 'maat' heeft minstens drie betekenissen. Ten eerste verwijst het naar 'maatstaf' - het meetinstrument, de standaard waarlangs afgemeten wordt. Stel dat ik een kast wil verplaatsen naar een andere kamer. De vraag is of hij door de deuropening past. Ik gebruik een lat van een bepaalde lengte en leg die langs de kast en langs de deuropening. Als de stok korter is dan de kast, maar langer dan de deuropening, heb ik in elk geval een antwoord op mijn vraag. Als de stok korter is dan beide, weet ik nog niets. De gevoeligheid van mijn maatstaf is dan onvoldoende.

Hiermee komen we bij de tweede betekenis van het woord maat. Dit betreft de 'omvang' - hoe groot is de kast in relatie tot de deuropening? Welke ruimte neemt het proces waarover je iets wilt weten in? Onderzoekers in mijn vakgebied, de biopsychologie en psychofarmacologie willen weten hoe mentale processen herleid kunnen worden tot processen in het menselijk brein. Mentale processen kunnen we benaderen door te kijken naar gedrag in verschillende condities. Ik kan u bijvoorbeeld reeksen tekens laten zien en u vragen om de kleur waarin deze reeksen zijn afgebeeld te

noemen. U zegt dan waarschijnlijk (fig. 1) ‘rood’ in dit geval. Misschien doet u dat ook in dit geval (fig. 2), maar de kans dat u een fout maakt is groter, en uw reactie zal doorgaans langer op zich laten wachten. Het verschil in prestatie tussen deze twee condities hangt af van de mate waarin we in het tweede geval de woord-informatie kunnen ‘onderdrukken’ en onze reacties kunnen laten bepalen door de kleurinformatie. Een dergelijk vermogen berust op een of ander proces in ons brein. Daar geven we een naam aan, en meestal is dat iets als ‘aandacht’ of ‘selectieve aandacht’: concentreer je op de kleur, laat je niet afleiden door het woord. Een dergelijke manier om een verschil tussen twee condities te gebruiken als index voor een of ander proces in het brein, is overigens al in de 19e-eeuw beschreven, en wel door de, doorgaans om andere redenen bekende, Utrechtse hoogleraar F.C. Donders (1868).

fig. 1



fig. 2



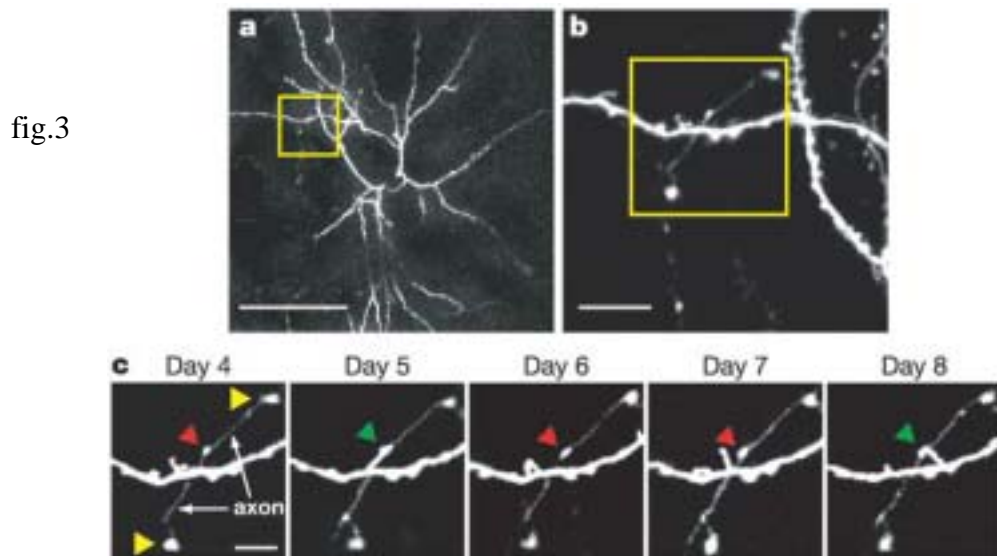
Dat een of andere proces in het brein is wat biopsychologen en psychofarmacologen graag direct willen meten. De vraag is of hun meetinstrumenten voldoende gevoelig zijn om recht te doen aan de ruimte die zo'n proces inneemt. In die zin moeten we eerst bepalen wat bij mensen de maat van zo'n proces is.

Voordat we dat gaan doen wijs ik u nog op een derde betekenis van het woord maat: ‘vriend’, of ‘partner’- wie (of wat) zijn je maten, met wie wil je je meten? Ik hoop hierover aan het einde van deze voordracht nog wat te zeggen.

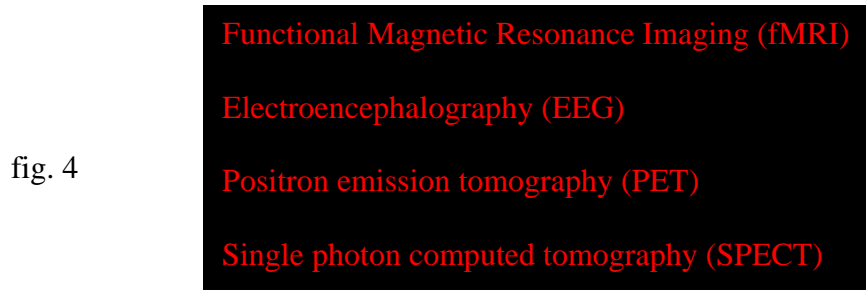
2. De hoofdmaat

In het laatste nummer in 2002 van *Nature* werd de volgende methode beschreven (Trachtenberg et al., 2002). Bij muizen werd in de schedel een venstertje van een paar vierkante mm gecreëerd. Daarop werd een sterke microscoop geplaatst. Zo sterk, dat verbindingen tussen enkelvoudige zenuwcellen konden worden geobserveerd, let wel, in

levende muizen. Het doel was om over een periode van luttele dagen het komen en gaan van deze verbindingen na te kunnen gaan, in condities waarin het dagelijkse leven van de muizen gewoon doorging, buiten de uren dat er gemeten werd. De onderzoekers vonden dat minuscule uitlopers van zenuwcellen in sommige gevallen binnen een dag uitgroeiden en weer verdwenen (fig.3). In sommige gevallen leek het er ook op dat die uitgroei leidde tot een verbinding met een andere zenuwcel, een verbinding die een dag later eveneens verdwenen was. Dergelijke processen zouden het mogelijk maken dat dieren iets leren, en het eventueel ook weer vergeten.



Een zodanig microscopisch proces kunnen we bij mensen niet meten. Wat dan wel? Dat zien we als we processen in het menselijk brein onderzoeken van buiten af, met behulp van zgn. functionele neuro-imaging. De bekendste manieren om dit te doen zijn fMRI, EEG en PET (fig. 4).



Laten we ons eerst richten op een simpele toepassing van het EEG. Bij mensen in rust kan het EEG in een paar minuten gemeten worden. Dat rust-EEG is een globale

weergave van de spontane elektrische activiteit van onze hersenen. Dit simpele EEG bevat een stortvloed aan informatie: informatie over hoe synchroon de activiteit van verschillende zenuwcellen verloopt, over hoe de activiteit van zenuwcellen in afzonderlijke delen van het brein samenhangt, of het brein globaal genomen actief is of juist diep in rust of in slaap.

Als je iets over een systeem te weten wilt komen, ligt het voor de hand om eerst naar het systeem in rust te kijken. Als dat niets oplevert, kun je er altijd nog een schop tegenaan geven om te kijken of er dan iets gebeurt, maar dat is meestal duurder, ingewikkelder en tijdrovender (maar vaak wel noodzakelijk). Het spontane EEG (fig. 5) biedt die voor de hand liggende eerste mogelijkheid. Een recent voorbeeld van deze toepassing betreft een psychiatrisch ziektebeeld met de verzamelnaam Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), waarbij het gaat om problemen met aandacht en impulsiviteit. Metingen van rust-EEG bij mensen met ADHD laten zien dat het om een heterogene groep gaat. De zogenaamde theta/ bèta ratio geeft weer in welke mate het EEG gedomineerd wordt door grote, langzame hersengolven (en minder door kleine, snelle). Een klassieke interpretatie is dat een hoge theta/ bèta ratio duidt op een relatief weinig actief brein. Als je slaapt, is de theta/ bèta ratio hoog; als je iemand aan het schrikken maakt, wordt zij juist laag. Eén ADHD-subgroep had significant hogere theta/ bèta ratio's dan controle-kinderen zonder de diagnose; een andere subgroep had juist lagere theta/ beta ratio's (Clarke et al., 2001).

(fig. 5)



Een gedeelte van de kinderen en volwassenen met ADHD reageert, klinisch gesproken, goed op het middel methylfenidaat, het u misschien bekende ritalin. Het blijkt

dat deze groep een nogal specifiek EEG-profiel heeft, met ondermeer een verhoogde theta/ bèta ratio, dat haar onderscheidt van de groep die niet gunstig reageert op ritalin (Clarke et al., 2002a). Om het verhaal compleet te maken: er zijn ook sterke aanwijzingen dat het gebruik van ritalin leidt tot lagere theta/bèta ratio's (Clarke et al., 2002b).

Het is nog te vroeg om dit in de klinische praktijk toe te passen. Wel ben ik van mening dat het hier om een essentiële vorm van psychofarmacologie gaat. Er is een probleem, in dit geval in het gedrag. We gaan naar het directe substraat (het brein) en meten daarvan de toestand. Deze nadere specificering van het probleem blijkt vervolgens significant samen te hangen met de gedragsrespons op een farmacon; een respons die natuurlijk ook gemedieerd wordt door het effect van het farmacon op het substraat.

Soortgelijke relaties tussen spontaan EEG en ziektebeelden zijn in het verleden ook aangetoond voor depressie en angst. Het zou dus heel goed kunnen dat deze, zoals gezegd zeer goedkope en snelle maat, voor uiteenlopende ziektebeelden relevant is, met name als het gaat om de respons op verschillende behandelingsmogelijkheden. Toch zal het ook noodzakelijk zijn om nauwkeuriger te kijken naar processen in het menselijk brein. We zullen bijvoorbeeld willen weten in welk hersengebied er iets misgaat in een bepaalde populatie of situatie, en dat combineren met informatie over hoe je de werking van dat hersengebied kunt beïnvloeden, bijvoorbeeld met farmaca. Met andere woorden: we willen processen in het brein lokaliseren. Twee vragen doemen dan op. Ten eerste, wat is de mate van lokaliseerbaarheid in het menselijk brein? En ten tweede, hebben wij daar de juiste maten voor?

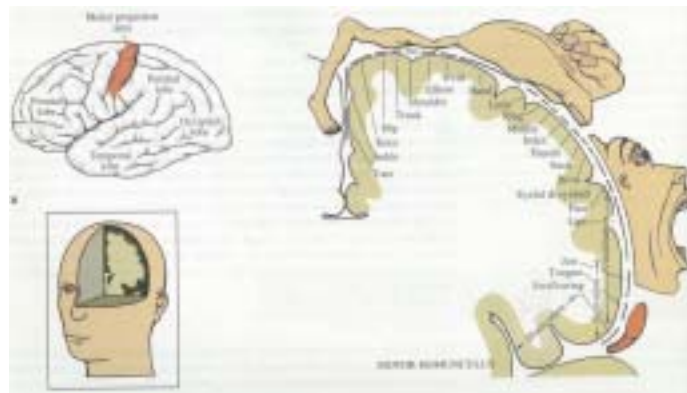
3. Mate(n) van lokalisatie

Een voorbeeld zien we als we naar de motorische cortex kijken. Dat is een gebied in de hersenen waarin cellen zitten die tamelijk direct onze bewegingen controleren. Als bepaalde cellen actief worden ('vuren'), zal het ene orgaan bewegen; als andere cellen actief worden een ander orgaan (fig. 6).

Deze aansturing van specifieke organen door cellen in de motorische schors kunnen we meten in het menselijk brein, van buiten af, met de eerder genoemde functionele neuro-imaging-technieken, zoals fMRI en EEG. Zonder de schedel te lichten,

maar met behulp van sensoren op of rond het hoofd, kunnen we met deze technieken zien dat cellen in een bepaald deel van de motorische schors vingers van de ene hand aansturen; die in een ander deel vingers van de andere hand; en die in weer een ander deel voetbewegingen. De cruciale truc hierachter is tweeledig. Cellen in de motorische schors zijn zodanig gegroepeerd dat ze samen een bepaalde ruimte innemen die correspondeert met de aansturing van specifieke organen. Dat is in dit geval de menselijke maat. En vervolgens blijken onze maatstaven, fMRI en EEG, toereikend om mensen deze maat te nemen.

fig. 6



Dit is natuurlijk pas het begin. Het is al enige tijd bekend dat cellen in de motorische schors actief kunnen zijn zonder dat dat tot de corresponderende beweging leidt. Dat zien we als we mensen een taak laten doen, waarin de neiging om een verkeerde reactie te geven (de verkeerde hand te bewegen) relatief groot is. Dan zien we dat de corresponderende cellen in de motorische schors de verkeerde handbeweging daadwerkelijk voorbereiden, maar dat in het gedrag uiteindelijk alleen de correcte handbeweging te zien is. Mijn zoontje, dat al aan enige mate van beroepsdeformatie lijdt, zegt als het hem uitkomt: dat doe ik niet, dat doet mijn breintje. In dit geval zien we dat het breintje soms iets voorbereidt, maar het uiteindelijk niet doet. Daar hebben wij geen enkel zicht op, tenzij we het breintje de maat nemen.

De volgende vraag is of de maat van deze motorische processen in het menselijk brein representatief is voor andere menselijke mentale functies. Anders gezegd: kunnen we voor andere functies ook specifieke actieve hersengebieden aanwijzen, gebieden waarin de cellen actief zijn specifiek in relatie tot een functie? Er wordt wel gezegd dat dat niet het geval is voor complexere of 'hogere' mentale functies. Een hogere mentale

functie is bijvoorbeeld het eerder genoemde ‘selectieve aandacht’: de functie die ons in staat stelt om ‘rood’ te zeggen als het woord ‘groen’ in rood afgedrukt staat, en ‘geel’ als dat zelfde woord in geel afgedrukt staat. Voor dergelijke functies zouden de verschillen tussen individuen veel groter en misschien wel te groot zijn om zinvolle conclusies te kunnen trekken (Brett et al., 2002). In veel gevallen blijkt dat echter mee te vallen. Zo laten Duncan en Owen (2000) zien dat in een groot aantal studies naar uiteenlopende varianten van de eerder genoemde kleur-woord taak systematisch dezelfde drie gebieden actief zijn. Daarbij komt dat de gebieden die een rol spelen bij de hogere functies vaak verder uit elkaar liggen en daarom makkelijker te onderscheiden zijn. Ze vormen als het ware netwerkjes die over een groot deel van het brein uitgespreid liggen, niet alleen binnen bijvoorbeeld de motorische cortex.

4. Hogere processen

Laten we, om een en ander te illustreren, eens nader kijken naar aandacht, of selectieve aandacht. Waar hebben we aandacht voor nodig? In het algemeen: om ons gedrag zodanig te sturen, dat we bereiken wat we willen bereiken. Een kleine greep. Voor een rij stoplichten voor linksaf, rechtsaf, rechtdoor, is er maar een waardoor wij ons willen laten sturen. Tijdens de receptie zo dadelijk willen we ons op één gesprek concentreren, niet op alle tegelijk. Ik werk afwisselend in twee gebouwen, voor beide fietsenstallingen heb ik een Xcess-card, en een sleutel voor het achterom thuis, alle bewaard op verschillende plekken op mijn lichaam; zonder aandacht pak ik met een kans van 2 op 3 de verkeerde. Kortom, een heel scala, van waar we, gegeven de context, naar moeten kijken tot wat we moeten doen, en vooral wat we moeten laten.

Een heel scala waarin ook van alles mis kan gaan. Sigmund Freud (1901, p. 84) merkte dat al op, in zijn verhandeling over versprekingen. Een van de voorbeelden (p. 92) die hij geeft betreft een hoogleraar die in zijn inaugurele rede zegt: ‘Ik ben niet *geneigt* de mérites van mijn hooggewaardeerde voorganger te schilderen.’ Waarschijnlijk bedoelde de spreker *geeignet*, geschikt, in plaats van *geneigt*, genegen. Volgens Freud gaat het hier om ‘het verslappen van de belemmerende aandacht (...) (waardoor) de onbelemmerde stroom van associaties op gang (komt).’ Vergelijk de taak waarin de neiging om het

woord uit te spreken belemmerd moet worden, ten gunste van het noemen van de kleur waarin het gedrukt is.

William James maakte in zijn *Principles of Psychology* (1890) gewag van ‘absent-minded persons’ die naar hun slaapkamers gaan om zich om te kleden voor het diner, en zich vervolgens uitgekleed in bed terugvinden (p. 115). In zijn invloedrijke boek *The organization of behavior*, uit 1949, geeft Donald Hebb een omschrijving van het begrip aandacht die nog steeds heel bruikbaar is: iets dat ons het ene makkelijker doet waarnemen dan het andere; of dat ons doet reageren op sommige gebeurtenissen in de omgeving, en niet op andere waarop net zo goed gereageerd had kunnen worden (p. 4, p. 102). Hij benadrukt daarbij het selectieve karakter, en heel actueel, dat de essentie van aandacht is dat er een centraal regulerend proces moet zijn dat die selectiviteit tot stand brengt (p. 102): selectieve aandacht is iets dat primair selectief gericht moet worden.

Ter illustratie: een zinvolle reactie op een prikkel als deze (fig. 7) kan alleen plaatsvinden als daarvóór de aandacht is gericht op een specifiek aspect. Bijvoorbeeld: wel de kleur, niet het woord. Met andere woorden: aandacht moet eerst gericht worden (‘selectief’), daarna kan het ons gedrag reguleren. Als er dus iets fout gaat in het reguleren, moeten we in de eerste plaats denken aan de mogelijkheid dat het richten fout gegaan is. Het beseft dat aandacht, in al zijn verschijningsvormen, primair iets is dat gericht moet worden, is pas sinds een dikke 10 jaar vertaald in concreet onderzoek. Eén factor in deze ontwikkeling is het feit dat het richten van aandacht bij uitstek een verborgen proces is, er is zelden sprake van een uiterlijk waarneembare gedragscomponent. Het richten van aandacht, oftewel ‘attentionele controle’ voltrekt zich ongezien, en bepaalt pas daarna, in interactie met de informatie van buitenaf, het gedrag.

fig. 7



5. Een maat voor het hogere

Is er voor een dergelijk ongezien, maar cruciaal proces een maat? Dit is precies de vraag die onderzoekers de afgelopen tien jaar hebben geprobeerd te beantwoorden. Daartoe kijken ze naar activiteit in de menselijke hersenen, gedurende vaak korte perioden (1 s) waarin mensen de aandacht op iets richten, meestal zonder of voordat dat iets er al is (dat komt na die seconde). Als ze dit vergelijken met controle-condities, waarin de aandacht niet op iets gericht wordt, dan zien we het volgende resultaat.

Net zoals in het geval van de motorische hersenschors, blijkt er een menselijke maat voor attentionele controle. Het had zo kunnen zijn dat bij elke vorm van attentionele controle het hele brein, of in elk geval de hele cortex, ondifferentieerbaar oplichtte, maar dat is niet zo. Als mensen een beweging maken, zien we activiteit in de motor-cortex, maar het precieze patroon hangt af van welke ledematen bewogen worden. Zo ook bij attentionele controle, maar dan op een grotere schaal. We zien dan activiteit in een corticaal netwerk dat in zijn simpelste vorm drie knopen bevat (fig. 8): voor, achter-boven en achter-onder. In technische termen: frontaal, pariëtaal, en occipito-temporaal (Corbetta et al., 2000; Giesbrecht et al., in druk; Hopf & Mangun, 2000; Hopfinger et al., 2000; Kastner et al., 2000; McDonald et al., 2000; Shulman et al., 1999; Woldorff et al., 1997).

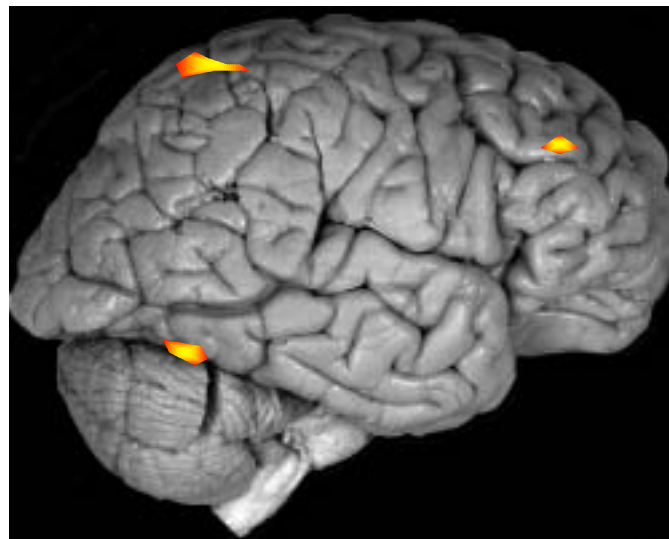


fig. 8

De bijdrage van de verschillende knopen verschilt als functie van welke vorm van attentionele controle precies in het geding is. Verder zijn er behalve de genoemde *nog* een paar systematisch terugkerende knopen, en ook speelt de links-rechts-dimensie een

rol. Dit alles laat ik hier voor de eenvoud buiten beschouwing. Van belang is dat dit netwerk van knopen blootgelegd wordt met onze menselijke maatstaf, en dat de laatste jaren herhaaldelijk.

Wanneer welke knopen precies een grotere of kleinere bijdrage leveren, begint pas de laatste jaren een beetje duidelijk te worden. Wat dat betreft staan we pas aan het begin van het inlossen van de grote belofte van de ‘decade of the brain’, van 13 jaar geleden. Een consistent resultaat is dat, als aandacht selectief gericht wordt op een plek in de visuele ruimte (denk aan een stoplicht), het pariëtale gebied actief is. Verder lijkt het erop dat in situaties waarin aandacht gericht wordt op iets niet-ruimtelijks, zoals kleur, en waarin andere informatie (bijv. een woord) onderdrukt moet worden, het frontale en het occipito-temporale gebied actief zijn. Dit is deels nog speculatief, of in elk geval voorlopig op basis van lopend onderzoek. Het is een van de uitdagingen voor de komende jaren.

6. Het nut van de menselijke maat

Wat is de meerwaarde van dit soort gegevens, bijvoorbeeld ten opzichte van resultaten van onderzoek waarin alleen gedrag gemeten wordt? Laat ik dit illustreren met een voorbeeld. Al in de tachtiger jaren van de vorige eeuw werd op grond van gedragsonderzoek de hypothese geponeerd dat elke vorm van visuele aandacht, dus ook die voor niet-ruimtelijke aspecten, een ruimtelijke component heeft. Anders gezegd: het richten van aandacht op een niet-ruimtelijk kenmerk, bijv. kleur, leidt, onverbiddeijk, tot het richten van aandacht op de (verwachte) locatie van dat kenmerk in de visuele ruimte (bijv. Van der Heijden, 1992; zie Heslenfeld et al., 1997). Om deze hypothese exacter uit te werken werden meer of minder formele modellen geconstrueerd, waarin sprake was van een niet-ruimtelijke module (knoop) en een ruimtelijke module. In de niet ruimtelijke module gebeurt iets dat er voor zorgt dat aandacht selectief op een niet-ruimtelijk kenmerk wordt gericht, bijv. een specifieke kleur. Deze selectieve activatie wordt vervolgens doorgegeven aan de ruimtelijke module, waar de verwachte locatie van de selectief geattendeerde kleur is gerepresenteerd. Dit doorgeven van activatie leidt tot het richten van aandacht op de verwachte locatie.

Een daadwerkelijke toets van dit model is onmogelijk op grond van alleen gedragsonderzoek. Dat komt omdat de gepostuleerde modules op basis van gedragsonderzoek niet zichtbaar te maken zijn. Met functionele neuro-imaging (fMRI, EEG) bij mensen kan dat wel (als zodanig geformuleerd stamt dit idee volgens mij van wijlen Bert Mulder). Zoals eerder aangegeven, is de pariëtale schors actief bij het richten van aandacht in de ruimte. Als het gaat om niet-ruimtelijke aspecten zoals kleur, is er juist activiteit in het occipito-temporale gebied, maar *ook* in de pariëtale schors. Een zeer belangrijk additioneel gegeven betreft het temporele verloop van deze activiteiten: eerst occipito-temporaal, dan pariëtaal (Kenemans et al., 2002). Als we aanvaarden dat deze pariëtale activatie de basis is voor het richten van ruimtelijke aandacht, dan hebben we precies wat eerder op basis van gedragsonderzoek was voorspeld: het richten van aandacht op iets niet ruimtelijks gaat eerst gepaard gepaard met activatie in een niet-ruimtelijke module (occipito-temporaal; fig.8); daarna zien we activatie in een ruimtelijke module, een module die ook geactiveerd wordt als het gaat om zuiver ruimtelijke aandacht.

Een tweede voorbeeld van de meerwaarde heb ik eigenlijk al genoemd. Vanouds veronderstellen op gedragsonderzoek gebaseerde theorieën dat er modules zijn die meer te maken hebben met waarneming, en andere die meer te maken hebben met de reactie op het waargenomene, ofwel de motoriek. Lang heeft men zich afgevraagd of het mogelijk is dat informatie die nog maar gedeeltelijk waargenomen is, toch al de motorische module kan activeren. Een echt antwoord kwam er toen de activatie van de motorische module, in de vorm van de motorische cortex, direct gemeten werd. Op basis van gedeeltelijke waarneming kan inderdaad de motor-module geactiveerd worden, en zelfs op de verkeerde manier, wat dan een fractie van een seconde later weer hersteld wordt (De Jong et al., 1988; Gratton et al., 1988).

7. Mate(n) van communicatie

We hebben het gehad over netwerken van knopen of modules en hun onderlinge verbindingen. De communicatie via die verbindingen wordt gerealiseerd middels zogenaamde neurotransmitters. De neurotransmitters zijn chemische substanties die de

locale communicatie tussen zenuwcellen verzorgen. Dezelfde zenuwcellen die, met duizenden tegelijk, de knopen of modules van onze netwerken vormen. De manier om het functioneren van neurotransmitters te beïnvloeden is het toedienen van psychoactieve farmaca. Psychoactieve stoffen doen iets in de hersenen: ze versterken of verzwakken de werking van één of meer neurotransmitters. Een voorbeeld is de ziekte van Parkinson, waarbij onder meer een tekort aan de neurotransmitter dopamine in het spel is. De symptomen van Parkinson kunnen verzacht worden door het innemen van een stof die in de hersenen omgezet wordt in dopamine.

We kunnen de zaak ook omdraaien: vanwege hun werkingsmechanisme kunnen psychoactieve stoffen gebruikt worden om vast te stellen welke neurotransmitters betrokken zijn bij welke functies, zoals bepaalde vormen van aandacht. Ik neem u weer mee terug naar de ruimtelijke module. Eind tachtiger jaren kwam de sterke suggestie uit gedragsonderzoek (bij mensen) dat het richten van aandacht in de visuele ruimte minder selectief werd na toediening van clonidine (Clark et al., 1989). Clonidine is een stof die (per saldo) de werking van de neurotransmitter noradrenaline (NA) vermindert.

Conclusie: NA is cruciaal voor het selectief ruimtelijk richten van aandacht.

In 2001 publiceerden Britse wetenschappers opnieuw een onderzoek (Coull et al., 2001) waarbij proefpersonen hun aandacht richtten op bepaalde plekken in de visuele ruimte. Het volgende werd gevonden:

- 1) Clonidine verminderde het vermogen tot selectieve ruimtelijke aandacht.
- 2) Het richten van aandacht ging gepaard met pariëtale activiteit
- 3) Deze met het richten van aandacht gepaard gaande pariëtale activiteit verminderde na toediening van clonidine.

(1) en (2) zijn replicaties van het eerder genoemde onderzoek. Het cruciale resultaat is (3). Dat resultaat is consistent met het idee dat pariëtale activiteit noodzakelijk is voor het adequaat richten van ruimtelijke aandacht, en dat op zijn beurt deze pariëtale activiteit weer afhangt van een intacte noradrenerge functie (die immers verstoord wordt door clonidine). We begrijpen nu niet alleen welke knoop in het netwerk bijdraagt aan een functie zoals aandacht, maar ook welke neurotransmitter daarvoor nodig is. Verder is het zo dat een dergelijke vorm van ruimtelijke aandacht afwijkt bij bepaalde syndromen, zoals ADHD en schizofrenie. De resultaten van het clonidine-onderzoek suggereren dat

farmacologische beïnvloeding van pariëtale activiteit bij deze groepen gunstige effecten kan hebben.

8. Farmacologische maat

Het resultaat van het clonidine-onderzoek roept onmiddellijk nieuwe vragen op. Ten eerste: hoe komt het effect van clonidine op pariëtale activiteit tot stand? Het is mogelijk dat clonidine tijdelijk iets verandert aan de eigenschappen van zenuwcellen in de pariëtale cortex. Dat kan als zich ter plekke zogenaamde 'receptoren' bevinden, en wel die soort receptoren waaraan clonidine zich kan binden. Het is al enige tijd mogelijk om afbeeldingen te maken van waar in het menselijke brein stoffen binden aan hun receptoren, met behulp van de zogenaamde PET of SPECT technieken. Hierbij wordt de betreffende stof, bijvoorbeeld clonidine, radioactief gelabeld en daarna toegediend. Het radioactief verval in het brein zal op die plekken het grootst zijn, waar clonidine zich 'nestelt', ofwel: daar waar het zich bindt aan receptoren. Voorwaarde is dan wel dat de bewuste stof zonder problemen radioactief te labelen is. Dat is voor clonidine en het noradrenerge systeem tot nu toe niet het geval. In de naaste toekomst zou dat kunnen veranderen, en de bewuste radio-labeling is al wel gerealiseerd voor een aantal andere transmittersystemen (Talbot & Laruelle, 2002).

Mogelijk kunnen we in de toekomst op die manier nagaan of noradrenerge stoffen direct effect hebben in de pariëtale schors, of misschien juist ergens anders. Dit principe geldt natuurlijk ook voor andere transmitter-systemen. Bovendien is er nog een verdere potentiële mogelijkheid: van nieuw ontwikkelde stoffen, waarvan nog niet goed bekend is aan welke receptoren ze binden bij mensen, kan dit in principe met een kleine uitbreiding van deze technieken worden vastgesteld (de zogenaamde receptor-occupancy test). Dit zou dan de mogelijkheid bieden om voor nieuwe, potentieel therapeutisch effectieve psychofarmaca te testen of ze werkelijk het bindingsprofiel hebben dat op grond van ander onderzoek (bijvoorbeeld bij dieren) verwacht mag worden. Het ligt voor de hand dat men zich vanuit de psychofarmacologie op deze mogelijkheden oriënteert.

Een tweede nieuwe vraag op grond van het eerder besproken clonidine-onderzoek: Als we dit kunnen uitzoeken voor de pariëtale cortex en het noradrenerge

systeem, hoe zit het dan voor die andere knopen of modules, in relatie tot dezelfde of andere neurotransmitters (dopamine, acetylcholine, serotonine)? Om deze vraag te beantwoorden moeten we de effecten van andere stoffen onderzoeken, in experimenten die analoog zijn aan het eerder beschreven clonidine-fMRI-werk. Dit is een zo goed als braakliggend terrein.

9. Gemene maat?

Onderzoek naar de effecten van psychofarmaca op mentale functies wordt ook bij dieren gedaan. Bij dieren kan op veel grotere schaal gemanipuleerd worden in het brein, bijvoorbeeld farmacologisch. Als daar een of twee, in relatie tot een bepaalde functie, veelbelovende stoffen uit komen rollen, dan kunnen die gebruikt worden voor een veel specifiekere test bij mensen. Omgekeerd kan het resultaat van humaan neuro-imaging onderzoek gebruikt worden om complemetair dieronderzoek te sturen: vindt het dier-equivalent van de pariëtale module voor ruimtelijke aandacht, en onderzoek in detail de farmacologie daarvan. Op deze manier levert het humane onderzoek potentiële ‘targets’ op voor farmaca.

Zo is bijvoorbeeld is bij apen gekeken naar ruimtelijke aandacht. De conclusies waren verrassend: niet het noradrenerge systeem (gemanipuleerd door clonidine), maar het zogenaamde cholinerge systeem (gemanipuleerd door nicotine) zou betrokken zijn bij ruimtelijke aandacht (Marocco & Davidson, 1998). De oorzaak van deze discrepantie is nog onbekend.

Zulke discrepanties tussen de dierlijke en de menselijke maat komen vaker voor, in elk geval als het gaat om het brein en psychoactieve stoffen. Er zijn genoeg voorbeelden van klinische trials die de voorspellingen vanuit het dieronderzoek niet waargemaakt hebben. In zulke gevallen zijn er twee mogelijkheden. Of we verwerpen de belofte vanuit het dieronderzoek en beginnen opnieuw, met nieuwe stoffen, bij (nieuwe) dieren. Of we proberen te weten te komen *waarom* de gegevens uit het dieronderzoek niet onmiddellijk vertaalbaar zijn in resultaten bij mensen. De tweede mogelijkheid is constructiever, en voorkomt onnodige kapitaalvernietiging. Zij sluit aan bij wat collega Egbers (2002) vorig jaar mei in zijn oratie stelde: ‘met de omgang van bestaande nieuwe

en oude middelen (valt) minstens evenveel winst te behalen als met de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen.'

Wat is er aan de hand als de gegevens uit het dieronderzoek niet goed vertaalbaar zijn in klinische resultaten bij mensen? Kennelijk is er onvoldoende correspondentie tussen de maat voor het betreffende mentale proces zoals die gehanteerd worden in het diermodel, en de menselijke maat voor datzelfde proces. Anders gezegd, er is voor de verschillende species nog geen 'gemene maat' (de term is van Hein van Dongen). We kunnen proberen om die gemene maat te vinden door fundamenteel onderzoek te doen bij mensen, met name ook gezonde vrijwilligers, naar de precieze werking van het farmacon. Daarbij moet er een zo goed mogelijke correspondentie tot stand gebracht worden tussen de manier waarop het mentale proces in kwestie onderzocht is bij het dier, en die waarop dit gebeurt bij de mens (in het zogenaamde 'humane model'). Door vervolgens zorgvuldig te manipuleren aan dit humane model kan vastgesteld worden wat de voorwaarden zijn waaronder de resultaten van het diermodel generaliseren naar de mens.

10. Bange maat

Een voorbeeld van de manier waarop de zoektocht naar zo'n gemene mate maat kan verlopen betreft het thema angst en angststoornissen. Dit is een belangrijk onderwerp in het onderzoeksprogramma van de DG Psychofarmacologie. Angststoornissen worden meestal behandeld met benzodiazepines; bekende voorbeelden zijn valium en seresta. In de meeste gevallen is er geen goed alternatief voor de benzodiazepines. Het probleem is echter dat benzodiazepines ongewenste bijwerkingen hebben: ze verstoren aandacht en geheugen, en kunnen daarmee het gedrag negatief beïnvloeden. Zo bleek uit het promotieonderzoek van Joris Verster (2002) dat een klinische dosis alprazolam, een nieuwe-generatie benzodiazepine, een onaanvaardbaar effect op het rijgedrag heeft. Kortom, er is dringend behoefte aan alternatieven voor benzodiazepines, die even effectief zijn als het gaat om het verminderen van angst, maar minder bijwerkingen hebben.

Zoals eerder uiteengezet, is het noodzakelijk om het onderzoek naar nieuwe, mogelijk werkzame stoffen, zowel bij dieren als mensen te doen. De afgelopen jaren

hebben we geprobeerd deze twee stromen zo veel mogelijk op elkaar aan te laten sluiten. De eerste stap bij dergelijk onderzoek is het opzetten van een experimenteel model voor angst. Daartoe maken we gebruik van het feit dat bange dieren en bange mensen harder schrikken. Ratten worden bang gemaakt door ze te bedreigen met iets onplezierigs, zoals een milde elektrische schok. Die schok kunnen ze alleen krijgen als er een lampje aangaat, niet als het uit is. Zowel als het lampje aan is, als als het uit is, worden ze aan het schrikken gemaakt met een hard geluid. Dan blijkt dat ze harder schrikken als het lichtje aan is, dan als het uit is. Dit is de zogenaamde potentiatie van de schrik-reactie. Bij ratten blijken benzodiazepines deze potentiatie te verkleinen.

Bij mensen zijn schrikreacties op een soortgelijke manier op te wekken en te meten. Mensen met een angststoornis, bijvoorbeeld een zogenaamde post-traumatische stress stoornis, schrikken in het algemeen harder dan anderen (Grillon et al., 1991). Bij gezonde vrijwilligers is de procedure analoog aan die bij de ratten: plaatje aan, dan kan er een schok volgen, plaatje uit dan gebeurt dat niet. Ook bij die gezonde vrijwilligers zijn de schrikreacties heviger tijdens plaatje aan dan tijdens plaatje uit: potentiatie. Maar... de effecten van benzodiazepines liggen bij deze mensen wat anders dan bij ratten. Zoals mede is gebleken uit het promotiewerk van Joke Baas (2002), verminderen benzodiazepines soms de potentiatie bij mensen, maar even vaak ook niet (Baas et al., 2002).

Een moeilijke zaak. We ontwikkelen een experimenteel model bij mensen, om voorspellingen vanuit dieronderzoek over effecten van stoffen te toetsen. Bij de eerste de beste categorie van stoffen loopt het al mis. Wat nu, einde verhaal en ergens anders aan beginnen? Dat zou pas kapitaalvernietiging zijn. Er zijn genoeg aanwijzingen hoe het humane model in dit geval wel zou kunnen werken. Daarbij moeten we ons realiseren dat ratten en mensen, met name als het gaat om de macroscopische organisatie van hun breinen, iets anders in elkaar zitten. Er zijn goede redenen om te voorspellen dat, bij mensen, benzodiazepines effectiever zijn, naarmate de link tussen het signaal (lampje aan/ uit) en de dreiging minder direct is. Volgens deze redenering zullen benzodiazepines vooral de angst verminderen die voortvloeit uit meer globale, abstractere aspecten van de proefopzet, de zogenaamde context: witte jassen, elektroden op het lichaam, de globale dreiging met schokken, onafhankelijk van wanneer precies wel en niet. En het zou goed

kunnen dat wat (lampje aan/ uit) voor een mensenbrein een simpel direct signaal is, voor een rattenbrein het complexere karakter van een context heeft. In meer alledaags Nederlands: wat voor een rat angst is, kan voor een mens vrees zijn. De kunst is rattenangst om te zetten in mensenangst. Wordt vervolgd, dus: door zorgvuldig te manipuleren aan het humane model kan vastgesteld worden wat de voorwaarden zijn waaronder de resultaten van het diermodel generaliseren naar de mens.

We hebben het uitgebreid gehad over de correspondentie tussen mentale processen en activiteit in specifieke menselijke hersenstructuren. Hoe belangrijk dat is, illustreert het juist besproken voorbeeld nog eens. Er is sprake van verschillende psychologische condities: vrees en angst. Zoals mijn leermeester, collega Verbaten opmerkte in zijn oratie in september 1994: ‘Met de nu ter beschikking staande niet-invasieve methoden kan men bij gezonde vrijwilligers (en proefdieren) direct observeren welke delen van de hersenen actief zijn onder bepaalde psychologische condities (...). En men kan tot een betere afweging komen van de gegevens uit het dieronderzoek, omdat men kan nagaan of onder die condities dezelfde hersenstructuren bij mens en dier een rol spelen.’

11. Besluit

In het voorafgaande heb ik geprobeerd duidelijk te maken dat een menselijke maat voor hersenfuncties zinvol is en een meerwaarde heeft. Dergelijke maten kunnen ons vertellen hoe mentale functies door de hersenen worden gerealiseerd, waardoor wij beter begrijpen hoe die mentale functies werken. Ze helpen ons, soms op een hele simpele manier, grip te krijgen op problemen met die mentale functies. En ze maken veel duidelijk over hoe, en onder welke omstandigheden, farmaci deze functies beïnvloeden.

In september 2000 stelde collega Verstraten in zijn oratie dat het decennium van het brein nog moet beginnen. Hij doelde daarmee op het vooruitzicht dat binnen afzienbare tijd het daadwerkelijke uiteenrafelen van de werking van de hersenen zich zal voltrekken. Hoe afzienbaar die termijn is staat nog te bezien; in het voorgaande heb ik duidelijk proberen te maken dat er een aantal fundamentele vragen is, waarvoor er nog maar het begin van een antwoord is. De afzienbaarheid zou worden geholpen door een

uitbreiding van de onderzoeksfaciliteiten. Alles moet binnen de grenzen van het redelijke, maar een fMRI-scanner die voltijds voor fundamenteel onderzoek gebruikt kan worden is toch wel het minste. Aan een aantal Nederlandse universiteiten is een dergelijke voorziening niet voorhanden. Zoals gezegd is ook vanuit psychofarmacologisch oogpunt een verdere oriëntatie op dergelijke technieken zeer gewenst. Kortom, als we de menselijke maat echt willen, dan moet er nog het een en ander gebeuren.

12. Dankwoord

Zeer gewaardeerde toehoorders, ik ga afsluiten. Mijn dank gaat uit naar het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht, dat deze leerstoel en mijn benoeming mogelijk gemaakt heeft. Ook de rol in deze van de Nederlandse organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek mag niet ongenoemd blijven.

Mijn benoeming is mede tot stand gekomen dankzij de inspanningen van de toenmalige dekaan van de de faculteit Sociale Wetenschappen, prof. Jan Rispens, en van de huidige dekaan van de faculteit Farmaceutische wetenschappen, prof. Daan Crommelin, en diens voorganger, prof. Auke Bult. De huidige dekaan van de Sociale Wetenschappen, prof. Willem Koops dank ik voor het vooruitzicht van een constructieve samenwerking

Zeer gewaarde collega's van de Psychonomie en de Psychofarmacologie, ik kan u onmogelijk allemaal noemen, u bent immers met zeer, zeer velen, en dat op goede gronden. Wat de Psychonomie betreft beperk ik mij tot prof. Edward de Haan en prof. Frans Verstraten. Onder jullie leiding is de Utrechtse Psychonomie bloeiender dan ooit. Ik ben er zeer trots op van deze groep deel uit te mogen maken. Hetzelfde geldt voor de Psychofarmacologie. Mijn directe collega's Koen Böcker en Ed Volkerts, en de AIOs en postdocs met wie wij samenwerken, ik ben ervan overtuigd dat we de farmaco-imaging, alsmede het drugs & driving-gebeuren, en vooral de combinatie daarvan, naar een nog hoger plan kunnen tillen. Prof. Berend Olivier, dr Jan van der Gugten en de andere dieronderzoekers: we hebben de weg ingeslagen naar vergaande integratie, en ik verwacht dat we dat een flinke tijd vol gaan houden.

Zeer speciaal wil ik bedanken mijn al eerder genoemde leermeester, prof. Verbaten. Rien, zonder jou had ik hier in deze hoedanigheid zeer waarschijnlijk niet gestaan. Jarenlang ben ik in de gelegenheid geweest om op allerlei gebieden de kunst van je af te kijken. Ooit hoop ik jouw kwaliteiten als docent, onderzoeker en manager-bestuurder te evenaren.

Een speciale vermelding verdienen de AIOs en studenten die ik in de afgelopen jaren heb mogen begeleiden. Sommigen van hen waren werkelijk zeer inspirerend, en het doet me deugd dat we nog steeds regelmatig contact hebben.

De collega's binnen de opleiding Psychologie, met name Prof. Maarten van Son: ik verheug mij op onze verdere samenwerking, in het bijzonder in relatie tot de op dit moment alom omarmde bijdrage van de biologisch oriëntatie in het curriculum van de Psychologie. Het worden spannende tijden, want we zitten weer midden in een serieuze reorganisatie; dit keer een waarvoor er wèl een duidelijke en goede reden is.

Al sinds jaar en dag mogen zowel de Psychofarmacologie als de Psychonomie zich verheugen in een vruchtbare samenwerking met de Divisie Hersenen van het UMC, op het gebied van psychopathologie, neuro-imaging en farmacologische interventie. Prof. Herman van Engeland, dr Nick Ramsey, prof. Rene Kahn, dr Hilleke Hulshoff Pol, en anderen: ik hoop dat dit nog lange tijd doorgaat. Speciaal noem ik dr Chantal Kemner, die als geen ander deze samenwerking gestalte heeft gegeven, en geeft.

Er zijn een aantal mensen mensen die ik voornamelijk associeer met mijn verblijf in het Center for Cognitive Neuroscience aan Duke University, Ron, Barry, Tineke, Heleen, en anderen: ik denk nog vaak aan ons werk aan geïntegreerde fMRI-EEG analyse en de andere plezierige momenten die we hadden. Graag dank ik prof. Albert Kok, die mij ooit de kans bood om als postdoc mijn loopbaan voort te zetten, een samenwerking die tot op de dag van vandaag wordt voortgezet. Ik noem hier ook de gemeenschap van Nederlandse psychofysiologen, die niet stuk te krijgen is. Zoals een van ons ooit zei: Wat nou cognitive neuroscience, als psychofysioloog doe ik dat al jaren.

Vrienden en familie: zonder jullie was het leven niet veel waard. Speciaal mijn dierbare ouders wil ik nog eens bedanken voor alles wat zij mogelijk gemaakt hebben en maken. Ooit heb ik mijn proefschrift aan jullie opgedragen en daar sta ik nog steeds

helemaal achter. Henk van Dijk, ik weet wat je er van gevonden zou hebben, en dat maakt het nog eens des te navranter.

Maarten en Wouter, nog elke dag ben ik een beetje beduusd van jullie bestaan. Het is een groot voorrecht om dag in dag uit te mogen meemaken wat zich ontwikkelende breintjes vermogen. Jullie zijn in elk geval mijn maatjes.

Marlice, morgen is al weer je twintigste verjaardag sinds wij elkaar echt goed kennen. Je bent nog steeds onbetaalbaar. Op jou staat geen maat.

Ik heb gezegd.

- JPM Baas et al. (2002). *Psychopharmacology*, 161, 233-247
- M. Brett et al. (2002). *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 243-249.
- CR Clark et al. (1989). *Neuropsychologia*, 27, 131-139.
- AR Clarke et al. (2001). *Clinical Neurophysiology*, 112, 2098-2105.
- AR Clarke et al. (2002a). *Clinical Neurophysiology*, 113, 194-205.
- AR Clarke et al. (2002b). *Psychopharmacology*, 164, 277-284.
- Corbetta et al. (2000). *Nature Neuroscience*.
- JT Coull et al. (2001). *Cerebral Cortex*, 11, 73-84.
- R De Jong et al. (1988). *JEP HPP*.
- F.C. Donders (1868). Over de snelheid van psychische processen. Onderzoekingen gedaan in het Physiologisch Laboratorium der Utrechtse Hoogeschool, 1868-1869, Tweede reeks, II, 92-120.
- J Duncan, AM Owen (2000). *TINS*, 10, 475-483.
- ACG Egbers (2002). Tussen de oren. Oratie, UU.
- S Freud (1901/ 2001) *Psychopathologie van het dagelijks leven*. Amsterdam: Boom.
- B Giesbrecht et al., in druk. *Neuroimage*.
- G Gratton et al. (1988). *JEP HPP*.
- C Grillon et al. (1991). *Psychopharmacology*, 28, 588-595
- DO Hebb (1949). *The organization of behavior*. New York: Wiley.
- DJ Heslenfeld et al. (1997). *Biological Psychology*.
- J Hopf & GR Mangun (2000). *Clinical Neurophysiology*.
- J Hopfinger et al. (2000). *Nature Neuroscience*.
- W James (1890/ 1950). *The principles of psychology*. New York: Dover.
- S Kastner et al. (2000). *Neuron*.
- JL Kenemans et al. (2002). *Psychophysiology*.
- AL Malizia et al. (1996). *Neuropharmacology*, 35, 1483-1491.
- RT Marocco, MC Davidson (1998). Neurochemistry of attention. In R. Parasuraman (Ed.), *The attentive brain*. Cambridge : MIT.
- G Shulman et al. (1999). *Journal of Neuroscience*.
- PS Talbot, M Laruelle (2002). *European Neuropsychopharmacology*.

JT Trachtenberg et al. (2002), *Nature*, 420, 788-794.
AHC Van der Heijden (1992). *Selective attention in vision*. London: Routledge
H Van Dongen (2000). *Gemene maat*. Proefschrift, UvA
JC Verster et al. (2002). *Neuropsychopharmacology*,
FAJ Verstraten (2000). *Psychonomie in het decennium van het brein*. Oratie, UU.
MG Woldorff et al. (1997). *Human Brain Mapping*.