

University of Groningen

Stressverwerking door het mannelijke en vrouwelijke brein

Horst, Gert J. ter

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2005

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Horst, G. J. T. (2005). *Stressverwerking door het mannelijke en vrouwelijke brein: relevantie voor de psychiatrie*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Stressverwerking door het mannelijke en vrouwelijke brein; relevantie voor de psychiatrie.

Oratie Prof. Dr. Gert J. ter Horst
Neurobiologie van psychiatrische stoornissen.

Rijksuniversiteit Groningen
15 maart 2005

Mijnheer de rector, dames en heren.

Epidemiologisch onderzoek toont dat wereldwijd depressies en angststoornissen veel vaker bij vrouwen dan bij mannen voorkomen. In Nederland komt depressie bij vrouwen gemiddeld 2 keer zo vaak voor dan bij mannen en angststoornissen zelfs 3x zo vaak. Wereldwijd lijden tenminste 121 miljoen mensen aan een depressie en twee-derde deel daarvan is van het vrouwelijke geslacht. In Nederland wordt jaarlijks volgens het RIVM rapport “kosten van de zorg” 7,8 miljard euro, dat is 21,6 procent van het totale budget voor de gezondheidszorg, besteed voor behandeling van psychiatrische stoornissen. Zo'n slordige 700 miljoen euro wordt uitgegeven voor de behandeling van angst en depressie en daarvan is 460 miljoen euro bestemd voor de behandeling van vrouwen. Dit zijn slechts de directe kosten maar de indirecte kosten zijn waarschijnlijk veel hoger omdat psychiatrische stoornissen met 30% van het totaal verre weg de belangrijkste oorzaak van arbeidsongeschiktheid in Nederland zijn.

[**baret afzetten**]

Epidemiologisch onderzoek laat zien dat de zogenaamde “life-events”, ingrijpende gebeurtenissen die gepaard gaan met chronische stress zoals het overlijden van een partner of kind, werkloosheid, of echtscheiding, de belangrijkste oorzaak zijn voor het ontstaan van affectieve stoornissen.

In het fundamenteel wetenschappelijke onderzoek naar het ontstaan en de farmacotherapie van depressie en angststoornissen speelt stress daarom een toonaangevende rol. Het begrip 'stress' werd in het midden van de vorige eeuw geïntroduceerd door de Hongaarse onderzoeker Hans Selye. Hij kwam tot de conclusie dat stress, door hem gedefinieerd als een niet-specifieke lichamelijke reactie op omgevingsinvloeden, een belangrijke rol speelde bij het ontstaan van verschillende ziektes. Oorspronkelijk karakteriseerde hij dit als het "General adaption syndrome". Bruce McEwen introduceerde enkele jaren geleden de begrippen "allostase en allostatic load". Hij maakte daarmee voor het eerst onderscheid tussen de korte en lange termijn effecten van stress en de stresshormonen. Acute stress reacties die o.a. worden gekarakteriseerd door een tijdelijke verhoging van de spiegels van het stresshormoon cortisol beschermen het individu tegen de schadelijke invloed van de stress maar langdurige verhogingen van de plasma spiegels van cortisol dragen bij aan het ontstaan van schade. In de hersenen is een langdurige verhoging van dit stresshormoon in verband gebracht met een verminderd functioneren van de zenuwcellen en afname van het aantal dendritische spines, de contactplaatsen van zenuwcellen, in de hippocampus.

Preklinisch stressonderzoek is mede vanwege de complexiteit van het zenuwstelsel van groot belang voor een beter begrip van het ontstaan en de behandeling van depressie en angst. Maar opvallend is dat zowel in dit preklinische onderzoek als in studies die bij de mens worden uitgevoerd geen

rekening wordt gehouden met verschillen in het voorkomen van deze stressgerelateerde ziektes bij mannen en vrouwen. Het merendeel van het klinische onderzoek wordt uitgevoerd bij mannen en de basiswetenschappers, neurobiologen en farmacologen inclusief, verrichten hun onderzoek vooral met mannelijke proefdieren. Vreemd, omdat deze ziektes vooral bij vrouwen voorkomen en men niet aarzelt om in de publicaties te verwijzen naar het belang van de door hun gevonden uitkomsten voor de behandeling van depressie en angst. Het is ook zoveel gemakkelijker om onderzoek te doen bij mannelijke proefdieren want die hebben immers niet die vervelende maandelijkse, voor ratten 4-daagse cyclus. Een kort onderzoekje in Pubmed, een database waarin op trefwoorden de relevante wetenschappelijke publicaties kunnen worden opgevraagd, toonde dat slechts 10% van de publicaties uit de periode 1990 tot 2005 naast het trefwoord depressie ook het trefwoord vrouw in de titel of de samenvatting heeft. Hierin is ook de laatste jaren geen duidelijke verandering gekomen. Opvallend is ook dat de publicaties die deze trefwoorden wel gebruiken vaak onderzoek beschrijven dat is uitgevoerd bij mannen. Het woord vrouw wordt in deze publicaties slechts hier en daar genoemd vooral om de resultaten te relateren aan de hogere prevalentie bij vrouwen. Men schrijft dan vaak in de introductie van het artikel dat het prevalentie verschil wordt verklaard door de aanwezigheid van het vrouwelijke geslachtshormoon oestrogeen, waarbij men nalaat een referentie daarvoor op te nemen. Overigens die referenties zijn er ook bijna niet. Daarom is Marjolein Gerrits enkele jaren geleden gestart met een project waarin de rol van oestrogenen bij chronische

stressverwerking centraal staat. Zij zal aan het eind van dit jaar haar resultaten presenteren in een proefschrift maar hier wil ik alvast melden dat oestrogenen de impact van stress op het brein verkleinen.

Dat depressie en angst vaker bij vrouwen voorkomt dan bij mannen wordt ook door de meeste basiswetenschappers genegeerd. Slechts 23 publicaties op een totaal van 531 die zijn verschenen in de periode tussen 2000 en 2005 beschrijven onderzoek dat is uitgevoerd bij vrouwelijke proefdieren. Dus in ruim 500 publicaties verbindt men de uitkomsten bij mannelijke proefdieren met depressie. Storend wordt het echter wanneer men op basis van deze uitkomsten gaat generaliseren en ik heb in het afgelopen jaar al enige keren bij een promotie gevraagd of de uitkomsten van het onderzoek ook gelden voor vrouwen of vrouwelijke proefdieren. Meestal volgt er dan een opmerking van ja natuurlijk want het mannelijke en vrouwelijke brein zien er toch hetzelfde uit en we hebben op de middelbare school geleerd dat het omgaan met stress wordt gekarakteriseerd door de "fight or flight" respons. Dames en heren dan moet ik u nu teleurstellen want ik denk dat men hier een grote denkfout maakt. Het vrouwelijke brein heeft macroscopisch misschien wel dezelfde uiterlijke kenmerken maar microscopisch en functioneel zijn er grote verschillen met het mannelijke brein. Het vrouwelijke brein is gemiddeld 10% kleiner en heeft alleen daardoor al een andere locale celdichtheid en neuroimaging studies laten zien dat ook het aantal verbindingen in het brein verschilt van dat van de man. Functioneel hersenonderzoek met MRI en Positron Emissie Tomografie toonde dat de hersenen van mannen en vrouwen verschillend reageren op specifieke

stimuli. Een mooi voorbeeld komt uit een studie waarbij men erotisch geladen plaatjes toonde terwijl de vrijwilliger in de MRI lag. Deze stimulus leidde, misschien voor u niet geheel onverwacht, bij mannen tot een sterke activatie van de visuele cortex terwijl het vrouwelijke brein nauwelijks enige verandering in activiteit toonde wanneer zo'n erotisch geladen plaatje werd getoond. Zowel het mannelijke als het vrouwelijke brein reageerde vervolgens identiek op een plaatje met dezelfde kleursamenstelling als het erotische plaatje.

Ook zijn in het brein van mannen en vrouwen anatomische verschillen gevonden. Mijn Amsterdamse collega Swaab heeft jarenlang onderzoek gedaan naar sekseverschillen in de hypothalamus, het onderdeel van de hersenen dat een belangrijke rol speelt bij regeling van neuroendocriene hormonale processen. Swaab heeft laten zien dat de zogenaamde seksueel dimorfe kern van de hypothalamus in grootte verschilt bij mannen en vrouwen. Ook de hersenen van mannelijke en vrouwelijke ratten kunnen worden onderscheiden op basis van de grootte van dit gebiedje. Met MRI onderzoek en post-mortem is aangetoond dat het corpus callosum, de belangrijkste verbinding tussen de linker en rechter hemisfeer, bij vrouwen aanzienlijk meer vezels bevat dan bij mannen (Highley et al., 1999). En zo kan ik nog wel een poosje doorgaan. Er is dus veel evidentie in de wetenschappelijke literatuur uit anatomisch en functioneel hersenonderzoek dat er grote verschillen zijn tussen het mannelijke en vrouwelijke brein. Weten we eigenlijk wel hoe het vrouwelijke brein werkt, hoe het omgaat met stress, en waarom zoveel meer vrouwen aan stressgerelateerde psychiatrische ziektes

lijden dan mannen? Mijn antwoord is duidelijk nee en ik hoop u in het vervolg van dit verhaal aan de hand van een aantal voorbeelden uit ons eigen onderzoek duidelijk te kunnen maken dat onderzoek specifiek gericht op het functioneren van het vrouwelijke brein noodzakelijk is.

Inmiddels ruim 6 jaar geleden heb ik de eerste voorzichtige stappen gezet op dit terrein omdat mij al een aantal keren door vrouwen was verweten dat ik migraine onderzoek verrichtte met mannelijke proefdieren. Migraine is namelijk een ziekte die vooral bij vrouwen voorkomt. Dat heeft mij zo aan het denken gezet dat ik besloot om dierexperimenteel onderzoek naar ontstaan en behandeling van angst en depressie ook bij vrouwelijke proefdieren te gaan doen. Dat levert dan direct een groot probleem op omdat bijna alle gevalideerde diermodellen zijn gebaseerd op het gebruik van mannelijke proefdieren. De groep van Koolhaas heeft met het sociaal defeat model, waarin een mannetje een gevecht verliest van een dominante rat, naar mijn mening een uitstekend diermodel voor angst en depressie in huis. Maar, vrouwtjesratten vechten niet en dus kunnen we dit model niet gebruiken voor vrouwelijke proefdieren. We hebben daarom een eigen model geïntroduceerd waarvan ik u nu enkele uitkomsten wil presenteren. Uitgangspunt voor het model was dat het een klinisch relevant model zou moeten zijn. Niemand wordt depressief van een acute stress en bovendien vergaat er meestal veel tijd tussen het life event en het moment waarop een patiënt hulp zoekt bij een behandelaar. Daarom besloten wij om in ons model gebruik te gaan maken van chronische stress van tenminste 21 dagen. Maar,

ratten wennen aan stress, ze habitueren eraan, en ook dat is nadelig voor de klinische relevantie van een model want de patiënt doet dat absoluut niet. De patiënt blijft de stress als stressor ervaren want als hij of zij ermee zou leren omgaan zou hij of zij waarschijnlijk niet ziek zijn geworden. Wij voorkomen de habituatie in ons model door variatie aan te brengen in de duur van de stress en het moment van dag waarop we de stressor aanbieden.

Terug nu naar de stressverwerking door het mannelijke en vrouwelijke brein. Zijn er verschillen in de wijze waarop mannetjes- en vrouwtjesratten omgaan met chronische stress. Het antwoord is ja en ik zal dat met een paar voorbeelden illustreren. Beide seksen laten een stressgeïnduceerde vergroting van de bijnierschors zien. Daarbij moet ik aantekenen dat de bijnier van de vrouwelijke controle rat veel groter is dan die van de mannelijke controles en dan moet u zich realiseren dat deze vrouwtjesratten kleiner zijn dan de mannetjes. Ook in het brein namen we sekseverschillen waar in het aantal neuronen dat wordt geactiveerd bij stress en vooral wanneer we de stress combineerden met een slaapdeprivatie. Neurobiologen kunnen post-mortem de activatie van neuronen aantonen door gebruik te maken van veranderingen in de expressie van het Fos eiwit. Dit eiwit speelt een rol bij het tot expressie brengen van specifieke genen als reactie op neuronale activatie. In dunne plakjes van het brein, kan het Fos eiwit met antilichamen zichtbaar worden gemaakt en daarna kan het aantal positieve cellen onder de microscoop worden geteld. Bij chronisch gestresste mannetjesratten vonden we in de meeste onderdelen van het limbische systeem,

een netwerk van hersengebieden die verantwoordelijk zijn voor onze emoties en stemming, een sterke toename van het aantal Fos positieve cellen. Bij vrouwtjesratten was onder deze omstandigheden, dus waarbij de chronische stress werd gecombineerd met een chronische slaapdeprivatie, niet alleen in de controle groep het aantal Fos-positieve cellen hoger dan bij mannetjes maar ook daalde dit aantal na chronische stress in bijna alle onderzochte hersengebieden. Mark George heeft met PET-scans aangetoond dat ook bij de mens het vrouwelijke brein in rust een hogere basale activiteit heeft dan het mannelijke brein. En functioneel hersenonderzoek heeft laten zien dat de activiteit van de prefrontale cortex bij depressieve patiënten is verlaagd en dat dit herstelt na een succesvolle behandeling met antidepressiva. Iets soortgelijks zien wij bij onze vrouwelijke proefdieren wat naar mijn mening een sterk argument is voor de klinische relevantie van ons model.

Flexibiliteit van het zenuwstelsel lijkt een sleutelwoord te zijn in de stressverwerking en voor het risico op het krijgen van stressgerelateerde ziektes zoals depressie. Het brein is een uitermate plastisch systeem alhoewel de mooie anatomische plaatjes in handboeken vaak het tegendeel suggereren. Er worden voortdurend nieuwe verbindingen tussen zenuwcellen aangelegd en, als ze overbodig blijken te zijn, ook weer verwijderd. In de hippocampus worden, vermoedelijk als onderdeel van leer en geheugenprocessen, nieuwe zenuwcellen gevormd. De neurotransmitter serotonine en daarnaast vele factoren die onderdeel zijn van intracellulaire signaal transductie cascades, spelen naar is gebleken een rol bij de handhaving van de flexibiliteit in het brein, ook wel

plasticiteit genoemd. Een gebrek aan plasticiteit is kenmerkend voor het depressieve brein. Om de functie van het serotonerge systeem in het brein te verbeteren worden antidepressiva gebruikt. Opvallend was dat in onze mannelijke maar niet in de vrouwelijke proefdieren de activiteit van de raphe kernen, de plaats in het brein waar de zenuwcellen liggen die de neurotransmitter serotonine maken, toenam na chronische stress. Hierdoor is er onder stressvolle omstandigheden waarschijnlijk meer serotonine beschikbaar in de kwetsbare hersengebieden van het mannelijke brein. De activiteit van de serotonine-producerende cellen nam bij vrouwelijke proefdieren toe wanneer ze sociaal waren gehuisvest. We hebben de invloed van sociale huisvesting op de plasticiteit van het brein daarom specifiek onderzocht met de transcriptiefactor fosfo-CREB. CREB is een eiwit waarvan bekend is dat het een rol speelt in signaaltransductie cascades die betrokken zijn bij de handhaving van de plasticiteit van het brein. Bij gestresste mannetjes heeft sociale huisvesting met een vrouwtje een positief effect en nam de expressie van fosfo-CREB in de hippocampus en de prefrontale cortex toe. Echter, voor gestresste vrouwtjes was de aanwezigheid van een mannelijke partner niet voldoende om een stressgeïnduceerde afname van deze plasticiteitsmarker te voorkomen. Antidepressiva verhogen bij mannetjes- en vrouwtjesratten, hoewel met sterke regionale verschillen en afhankelijk van het gebruikte type, de expressie van fosfo-CREB zoals mijn promovendi Andrea Trentani en Sjoukje Kuipers konden aantonen.

Van sociale steun is bekend dat het een belangrijke positieve invloed heeft op allerlei ziekte verschijnselen o.a. bij kanker en cardiovasculaire aandoeningen, maar ook psycho- of cognitieve therapie die positief correleren met het beloop van psychiatrische ziektes zou men kunnen beschouwen als een geformaliseerde vorm van sociale steun. Ook het placebo effect van antidepressiva van meer dan 60% zou kunnen worden verklaard door de sociale steun die door een behandelaar aan de patiënt wordt gegeven. Sociale huisvesting van proefdieren staat mogelijk model voor sociale steun en biedt, meer dan bij de mens, mogelijkheden om na te gaan welke neurobiologische processen ten grondslag liggen aan positieve effecten van sociale steun. Hieruit zouden we nieuwe targets kunnen halen voor een verbetering van de farmacotherapeutische behandelingen. Christel Westenbroek onderzocht in het kader van haar promotieonderzoek de effecten van sociale huisvesting op stressverwerking. De dieren die zij gebruikte voor haar studie waren of geïsoleerd, of sociaal gehuisvest in uniseks groepen of als man/vrouw paartjes. Zowel op gedragsfysiologisch- als op neurobiologisch niveau waren verschillen te zien in de reactie van mannetjes en vrouwtjesratten op sociale huisvesting en chronische stress. Samengevat, vrouwtjes zijn prima in staat om aan elkaar en aan een mannetje sociale steun te verlenen ten tijde van stress, terwijl sociale steun geleverd door mannetjes niet heel effectief is.

Ik zie u denken “is dit niet vergelijkbaar met de humane situatie?” Als u nu dan toch aan uw eigen omgeving denkt is het misschien goed dat u zich afvraagt hoe u en uw partner met stress omgaan. Vrouwen praten over emoties, bijvoorbeeld

met vriendinnen. Hebt u mannen dit ooit zien doen? Even gezellig met elkaar praten over je gevoelens. Mannen praten over geld, auto's, voetbal of vrouwen maar zelden over gevoelens.

In de komende jaren zullen we ons onderzoek naar sekseverschillen bij stressverwerking voortzetten en ons daarbij vooral concentreren op effecten van stress in signaaltransductie cascades die een rol spelen bij de handhaving van de plasticiteit van het brein. Een mooi overzicht van deze processen kunt u overigens vinden in de laatste Nature Neuroscience Reviews. Wij hopen op deze manier een bijdrage te leveren aan de karakterisering van nieuwe 'targets' voor farmacotherapeutische interventies.

Als basiswetenschapper doet het mij soms pijn om te moeten waarnemen dat wij, neurobiologen, farmacologen, en medici, niet in staat zijn geweest om een betere farmacologische behandeling te vinden voor depressie. Waarom is het nodig dat patiënten ruim 3 tot 6 weken moeten wachten op een mogelijke positieve uitkomst van een behandeling met een antidepressivum. Het is alsof de huisarts je een pijnstiller voorschrijft en er dan bij vertelt dat je nu nog 6 weken zult moeten wachten op het verdwijnen van de hoofdpijn. U zult dat niet willen accepteren. Naar mijn mening moet het ook mogelijk zijn om farmacotherapeutische interventies te bedenken die tot een sneller effect leiden bij depressieve patiënten. Voorwaarde is dan wel dat we bereid zijn om de focus van ons onderzoek te verleggen van de huidige serotonine gemedieerde effecten naar andere mechanismen bijvoorbeeld naar processen die een veel directere

invloed hebben op de plasticiteit van het brein. Met andere woorden gebruik geen middelen die onder aan de trap beginnen met het proces van herstel maar probeer medicijnen te ontwikkelen die juist aangrijpen bij de bovenste tredes. Dit is makkelijk gezegd maar de karakterisering van deze processen vraagt nog veel onderzoek en daarvoor zullen ook in de toekomst veel proefdieren en klinisch relevante diermodellen nodig zijn.

Dit brengt mij bij het gebruik van proefdieren voor hersenonderzoek en voor het chronische stress onderzoek in het bijzonder. Steeds vaker klinken er stemmen dat het gebruik van proefdieren moet worden teruggedrongen en daar valt inderdaad iets voor te zeggen. Echter, het brein is helaas zo complex dat daarvoor niet gemakkelijk vervanging kan worden gevonden en dus zullen ook op de langere termijn proefdieren worden gebruikt voor de ontwikkeling van antidepressiva. Zowel bij het Universitair Medisch Centrum als bij de Faculteit Wiskunde en Natuurwetenschappen zullen op korte termijn de faciliteiten voor proefdieronderzoek worden vernieuwd, waarmee ook voor de langere termijn een optimale huisvesting van proefdieren en daarmee verbonden kwaliteit van het dierexperimentele onderzoek wordt gegarandeerd aan deze universiteit. Daarnaast heb ik tot mijn genoegen kunnen constateren dat in de afgelopen periode de interactie tussen de onderzoekers en het Centrale Dieren Laboratorium significant is verbeterd door vermindering van de bureaucratie. Ook voor goed en ethisch verantwoord dierexperimenteel onderzoek is dat een gunstige ontwikkeling.

Toch zijn er nog wel enkele problemen rondom dierexperimenten en dan wel in het bijzonder met het gebruik van klinisch relevante diermodellen. Deze modellen vallen vaak slecht bij de Dierexperimenten Commissies omdat klinisch relevante diermodellen vaak gepaard gaan met nogal wat ongerief voor het dier. De Dierexperimenten Commissie heeft dan vaak de neiging om de onderzoeker te dwingen voor mildere modellen te kiezen. Voor het stressonderzoek betekent dat een keuze voor acute stressmodellen of voor modellen die minder heftige chronische stress gebruiken, bijvoorbeeld waarbij de dieren slechts gedurende korte tijd zijn blootgesteld aan de stressor. Vanuit het oogpunt van het dierenwelzijn een verstandige keuze, of toch niet? Milde stress geeft minder ongerief en heeft dus ook minder impact in het brein. Uiteindelijk zijn daardoor voor dergelijke proeven dus juist veel meer dieren nodig om de effecten van stress en de behandeling vast te kunnen stellen. En, nog een belangrijk punt, de klinische relevantie gaat verloren omdat patiënten niet depressief worden van een acute of chronische milde stressor. Over de diermodellen zelf valt ook nog wel het een en ander op te merken. In deze dia ziet u twee voorbeelden van diermodellen die worden gebruikt voor het testen van antidepressieve effecten van nieuwe farmaca. Antidepressiva verlengen in deze diermodellen de tijd die verstrijkt tot het moment van de overgave. De huidige antidepressiva werken prima in deze modellen die eigenlijk geen depressie diermodellen zijn maar leertesten. Nieuwe antidepressiva met alternatieve werkingsmechanismen, die dus niet zijn gebaseerd op effecten van serotonine, zullen waarschijnlijk niet met deze modellen kunnen worden geïdentificeerd. Een ander punt van belang is dat

men bijna altijd kiest voor het testen van antidepressiva in gezonde jonge dieren die tegelijk met de start van de farmacologische behandeling worden blootgesteld aan stress. Antidepressiva zouden onder dergelijke omstandigheden helemaal niet moeten werken want er is nog niks mis met het brein immers bij gezonde vrijwilligers geven antidepressiva ook geen verbetering van de stemming (Gelfin et al. 1998). Deze medicijnen moeten bij patiënten het functioneren van een door stress beschadigd brein herstellen en behoren dus ook zo te worden getest in diermodellen, niet alleen bij mannetjes- maar ook bij vrouwtjesratten.

Met deze relevante diermodellen kan dit onderzoek een bijdrage leveren aan de verbetering van de behandeling van psychiatrische aandoeningen die wij als basiswetenschappers nastreven. Het doet mij dan ook goed om soms van de psychiaters te horen “jullie ratjes lijken wel onze patiënten” want dan zijn we op de goede weg en ontstaat de noodzakelijke dialoog tussen basiswetenschapper en behandelaar. Wij zijn voor hen dan niet meer die mensen van de 7^e verdieping waar de deur op slot zit en waar ze allemaal enge dingen doen met ratten. Wij zijn de onderzoekers die bezig zijn met de toekomst van de psychiatrie voor over 15 of 20 jaar. Nieuwe psychofarmaca komen niet uit de lucht vallen en ik heb wel eens het gevoel dat men bij de psychiatrie dat wel denkt. Verbetering van de farmacotherapie voor uw patiënten vraagt een enorme inspanning van het fundamentele onderzoek. Er sneuvelen, en dat zal ook in de toekomst niet anders zijn, in dit proces honderdduizenden ratten voordat een nieuw middel de eerste vrijwilligers bereikt. In Groningen verkeren we in de

gelukkige omstandigheid dat het klinische en preklinische onderzoek in 1 gebouw is ondergebracht maar, en nu spreek ik als directeur van BCN, men profileert zich hier veel te weinig mee. De psychiatrie in Groningen heeft een uniek profiel om zich in Nederland te profileren als topinstituut op het gebied van de affectieve stoornissen. De modernste faciliteiten voor hersenonderzoek staan tot onze beschikking onder andere in het PET centrum en het NeuroImaging Centrum. Belangrijke problemen voor de Psychiatrie bij het willen bereiken van dit doel zijn gelegen in het ontbreken van een goede aansturing van het wetenschappelijke onderzoek voor angst en depressie, en daarnaast in een groot gebrek aan jonge postdocs en universitair docenten. Medewerkers die een aanstekelijke drive hebben om hun doelen te willen bereiken is wat we nodig hebben. Hierbij wil ik dan ook een beroep doen op de directies om ook de laatste stap van het angelsaksische bachelor-master systeem op zo kort mogelijke termijn in te voeren, namelijk een volwaardig post-doc programma. Het beperkte aantal als tenure track aangeboden post-doc plaatsen is naar mijn mening onvoldoende voor de handhaving van de kwaliteit van onderwijs en onderzoek en vooral als wordt overgegaan tot invoering van bursalenplaatsen voor alle promovendi zal de kwaliteit van het biomedische onderwijs hier sterk onder gaan lijden. Post-doc's en universitairdocenten zijn vaak de meest productieve medewerkers want zij hebben nog weinig andere beslommeringen die afleiden van de wetenschap. Dus ook bij de handhaving van de output spelen postdoc's een belangrijke rol.

Wetenschap is geen 9 tot 5 baan en helaas moet ik constateren dat dat steeds vaker wel het geval lijkt te zijn. Ik heb ook wel een idee hoe dat komt. De politiek is naar mijn mening veel te ver doorgedrongen in het wetenschappelijk onderzoek en wil dat wij al ons doen en laten vastleggen in getallen. Maar onderzoek laat zich helaas slecht sturen. Het enige wat de directies kunnen doen is het optimaliseren van de faciliteiten, waarover we in Groningen niet hoeven te klagen met onze top of the bill neuroimaging centra. Ook ben ik positief over de extra mogelijkheden die ons zullen worden geboden nu eindelijk het Universitair Medisch Centrum Groningen tot stand is gekomen.

Maar ook onder deze ogenschijnlijk optimale omstandigheden kunnen publicaties in Nature en andere top tijdschriften niet worden gepland. Zij ontstaan door het toeval en de fascinatie en motivatie van een gedreven onderzoeker. Fascinatie is trouwens een woord wat ik tegenwoordig op de werkvloer weinig hoor. Je bent als onderzoeker tegenwoordig ook voortdurend bezig met zaken die afleiden van de wetenschap. Welke impactfactor heeft het tijdschrift, hoeveel publicaties heb ik dit jaar al, is het rapport voor de 3^e visitatiecommissie al afgerond etc. Zo kom je ook niet toe aan het eens rustig overdenken en bediscussieren van je onderzoeksresultaten. Nu lijkt het misschien dat ik terug zou willen naar het "ivorentoren concept". Dat is zeker niet het geval maar we zijn nu doorgeschoten naar een te sterke overheidsbetrokkenheid en dit kan naar mijn mening best ietsje minder. Diezelfde overheid trouwens eist steeds meer van ons maar stelt daarvoor niet ook de bijbehorende budgetten beschikbaar. Naar mijn mening moet er weer meer rust komen in het wetenschappelijk onderzoek en vooral

ruimte voor fascinatie. Focus, kwaliteit en multidisciplinariteit is wat uiteindelijk zal worden beloond met een hogere waardering.

Met de onderzoeksschool BCN gaat het heel goed en dat werd nog maar weer eens duidelijk op onze nieuwjaarsbijeenkomst van enkele weken geleden. De mannelijke en vrouwelijke breinen van BCN, om in termen van deze oratie te blijven, waren in grote getale naar het UMCG gekomen voor lezingen en posterpresentaties. Wij zijn daarom ook ingenomen met het besluit van het College van Bestuur om BCN om te vormen tot een Graduate School maar dan wel met een BCN in zijn huidige vorm. Neurowetenschap is een multidisciplinair vak en alleen als multidisciplinaire Graduate School zullen wij in staat zijn om ons nationaal en internationaal te profileren. Het belang voor de universiteit overstijgt hier het facultaire belang en daarom wil ik hier nogmaals een lans breken voor de instelling van een universitair “neuroscience building” waarin uit de diverse faculteiten verschillende onderzoeksgroepen van BCN worden samengebracht. Dit stimuleert de interactie van verschillende disciplines en leidt tot kruisbestuiving bij het gebruik van innovatieve technieken. Ook wordt er bespaard op apparatuur en technische ondersteuning en is er een betere garantie dat kostbare en kwetsbare apparatuur optimaal wordt gebruikt. Met de financiering van het neuroimaging centrum is hiervoor een prachtige eerste stap gezet en kan er echt efficiënt multidisciplinair worden samengewerkt op het terrein van het functionele hersenonderzoek. Wij verwachten dat in het komende jaar de eerste publicaties zullen verschijnen van dit initiatief van de Universiteit, het UMCG en de bij BCN betrokken faculteiten. Een ideale locatie voor een

neuroscience building is dus snel gevonden. Nu moeten bestuurders nog de ambitie tonen om Groningen als neuroscience stad op de kaart te willen zetten door ook voor een neuroscience building de benodigde middelen vrij te maken. Deze inspanning zal niet alleen bijdragen aan de focussering maar ook aan de verbetering van de kwaliteit van het neurowetenschappelijke onderzoek. Het zal een aanzuigende werking hebben op onze studenten en mogelijkheden bieden om goede onderzoekers naar Groningen te halen of blijvend aan ons te binden. Dat is naar mijn mening nodig om ook in de toekomst op wereldschaal als Groningse universiteit en BCN een rol van betekenis te kunnen spelen in het hersenonderzoek.

[**baret opzetten**]

Meneer de rector, dames en heren, in het afgelopen halve uur heb ik u hopelijk kunnen overtuigen van het feit dat het vrouwelijke brein functioneel en anatomisch afwijkt van het mannelijke brein. Effecten die worden geïnduceerd door chronische stress in signaaltransductie cascades zijn in het mannelijke en vrouwelijke brein verschillend en vaak zelfs tegengesteld. Ik heb soms het gevoel dat het mannelijke en vrouwelijke brein functioneel bij elkaar passen als een sleutel en een slot, of als een yin en yang. Hopelijk is u ook duidelijk geworden dat we nog heel weinig weten over het functioneren van het vrouwelijke brein en dat dit gebrek aan kennis een handicap is voor het begrip van het ontstaan en de behandeling van angst en depressie. Het functioneren van het vrouwelijke brein verdient extra aandacht zowel van de behandelaar als van de basiswetenschapper. **Ik heb gezegd.**