

Prof. dr. J.C.N. de Geus

Tussen Biologie en Psychologie

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar biologische psychologie, in het bijzonder de psychofysiologie van individuele verschillen, aan de faculteit der Psychologie en Pedagogiek van de Vrije Universiteit op 15 mei 2003.



vrije Universiteit

amsterdam

Mijnheer de Rector, dames en heren.

Wanneer de biologie het lichaam bestudeert en de psychologie de geest bestudeert èn René Descartes gelijk had, dan zou –gegeven de titel– mijn rede vanmiddag volledig moeten handelen over de pijnappelklier. Volgens Descartes waren lichaam en geest onvergelykbare grootheden die elk hun eigen wetmatigheden kenden. Alleen via de pijnappelklier, een klein orgaan in het symmetrische midden van de hersenen, waren geest en lichaam verbonden. Deze verbinding was éénrichtingsverkeer. De geest stuurt het lichaam aan, een wederkerende invloed was ondenkbaar.

Ik ga het vanmiddag *niet* over de pijnappelklier hebben. In mijn kijk op de mens, een kijk die ik deel met mijn collega biologisch psychologen, is de biologie óók de studie van de geest en de psychologie óók de studie van het lichaam, om de eenvoudige reden dat beide één ondeelbaar geheel vormen, althans voor iemand die er aan de hand van meetbare verschijnselen onderzoek naar wil doen.

In de biologisch-psychologische kijk wordt de elektrochemische activiteit van het zenuwstelsel in de hersenen en het ruggenmerg als de grondslag beschouwd van elke vorm van waarneembaar menselijk gedrag, zoals lopen, eten en slapen, maar ook van onzichtbaar ‘gedrag’ als nadenken, mijmeren, verdrietig zijn, en de privé-relatie met de ik/mij in ons hoofd die we over het algemeen aanduiden met ‘bewust zijn’. De hersenen bevatten ongeveer 100 biljoen zenuwcellen die zo’n 10^{14} onderlinge verbindingen hebben. Om ‘bewust te zijn’ beschikt u dus over meer zenuwcelverbindingen dan het aantal sterren in het ons bekende heelal. Op grond van zintuiglijke informatie worden deze verbindingen bovendien continu versterkt, verzwakt, afgebroken of weer nieuw gelegd. De grote groep zenuwcellen die samen actief worden als u het woord *pijnappelklier* hoort zijn in uw hersenen nu bijvoorbeeld een stukje steviger met elkaar verbonden dan ze waren voordat u hierheen kwam. Kortom, de hersenen staan continu paraat om van de omgeving iets nieuws te leren, oude herinneringen aan te vullen met nieuwe informatie en oude plannen aan te passen tot nieuwe. Daarbij zijn geen twee toestanden van het zenuwstelsel ooit gelijk, zoals je ook nooit twee keer in precies dezelfde rivier kunt zwemmen. ‘Alles stroomt’ in het zenuwstelsel.

De aanleg van dit uiterst complexe zenuwstelsel, een ontwikkeling die het sterkst maar niet uitsluitend in de periode tot en met de adolescentie plaatsheeft, wordt gestuurd door het op een gepast tijdstip en in de juiste cellen aflezen van de genetische code. De genetische code, opgesloten in de circa 3 biljoen codeletters op het DNA, is voor alle mensen vrijwel maar niet helemaal hetzelfde; twee willekeurige mensen verschillen in ongeveer 1 op 1000 DNA codeletters. De ‘timing’ van het aflezen van de verschillende delen van de genetische code tijdens de ontwikkelingsfase staat bovendien onder controle van allerlei signaaleiwitten die al vanaf de eerste celdelingen door de omgeving –om precies te zijn de baarmoederlijke omgeving– worden beïnvloed. Al voor, maar zeker ook na de geboorte hebben omgevingsinvloeden ook nog op een heel andere manier een stevige greep op het zenuwstelsel. Dit ligt opgesloten in de dynamische aard van het zenuwstelsel zelf. Het continu versterken, verzwakken, afbreken of weer nieuw leggen van verbindingen wordt immers sterk gestuurd door de zintuiglijke informatie uit de omgeving. Met name tijdens de ontwikkeling worden ook verbindingen aangelegd die een leven lang mee moeten. Om dit goed te laten verlopen moeten de juiste prikkels uit de omgeving worden gekregen en mogen er omgekeerd niet te veel omgevingsinvloeden zijn die de normale ontwikkeling hinderen. Het effect van

stresshormonen kan bijvoorbeeld de aanleg van de verbindingen tussen de hersenstructuren die zijn betrokken bij emoties ernstig verstoren.

Gegeven deze langgerekte verstrengeling van genetische en omgevingseffecten zal ieder zenuwstelsel op een net iets verschillende manier worden aangelegd. De verschillen tussen mensen in hun zenuwstelsel vertalen zich in verschillen in intelligentie, empathie, extravertie, creativiteit, neuroticisme, gedrevenheid en elke andere denkbare persoonlijkheidseigenschap. Deze individuele verschillen duiden we aan als gedragsdispositie, de geneigdheid van een organisme bepaald gedrag in bepaalde situaties te vertonen. Bij het daadwerkelijk gedrag speelt de omgeving opnieuw een rol. Gedrag is immers steeds een product van de gedragsdispositie en de omgevingsituatie waarin mensen zich van moment tot moment bevinden. Voor het menselijk gedrag is met name de sociale omgeving bepalend, zoals die wordt gecreëerd door de acties en reacties van anderen om ons heen.

Het gedrag zelf heeft weer een invloed op de omgeving waaraan een persoon blootstaat. Kinderen –net als volwassenen trouwens– doen het liefste de dingen waar ze goed in zijn. Een kind dat makkelijk leert, zal met graagte het extra les- of leesmateriaal doornemen of –als het niet op school of thuis wordt aangeboden– het zelfs actief gaan zoeken. Die extra training zal de aanleg om goed te leren verder uitvergroten. Het omgekeerde geldt ook. Een kind dat niet goed mee kan komen bij het sporten zal daar niet veel plezier in hebben. De sportleraar of coach kunnen het gebrekkige talent misschien nog wat voor het kind verbergen. Leeftijdsgenoten doen dat niet en bij het indelen in de teams wordt het altijd als een van de laatsten gekozen. Spoedig mijdt zo'n kind sport, waardoor het gebrek aan training de achterstand met wel sportende kinderen nog verder uitvergroot. Behalve voor het ontwikkelen van vaardigheden speelt een dergelijke terugkoppeling van het gedrag op de eigen omgeving mogelijk ook een rol bij het temperament. Een druk, agressief kind zal meer agressie in verzorgers en leeftijdsgenoten oproepen dan een kalm en meegaand kind. Daarmee zal het ook in een vijandigere en verbaal of zelfs fysiek meer gewelddadige omgeving opgroeien. Via het daadwerkelijke gedrag zijn dus de gedragsdispositie en de omgeving waarin de ontwikkeling van die dispositie plaatsvindt niet onafhankelijk. Een tweede terugkoppeling loopt van het gedrag naar de genen, zij het op een tijdschaal die een factor duizend groter is. Conform het idee van natuurlijke selectie in de evolutieleer zullen vooral die genen in de populatie blijven die gedrag opleveren dat de voortplanting ten goede komt. Genen die tot onverschilligheid leiden ten opzichte van een hongerige leeuw zullen bijvoorbeeld niet licht in een volgende generatie worden teruggevonden.

Uit het bovenstaande mag duidelijk zijn dat we in de psychologie het gedrag op vele verschillende niveaus kunnen bestuderen. De biologische psychologie richt zich daarbij vooral op het functioneren van het zenuwstelsel in relatie tot gedrag. Daarbij zijn we deels geïnteresseerd in de universele constanten in de functies van het zenuwstelsel, maar vooral ook in de verschillen tussen personen onderling. In het ideale geval zouden we, als waren we de demon van Laplace, van één individu de hele ontstaansgeschiedenis van het zenuwstelsel, inclusief de huidige toestand, willen karakteriseren. Dat lijkt me volstrekt onmogelijk, gegeven de duizelingwekkende hoeveelheid verbindingen tussen zenuwcellen en de schier oneindige factoren die daarop van invloed zijn geweest. Zelfs als we ze allemaal zouden kennen, konden we ze niet bevatten. In de woorden van de filosoof Churchland: “the brain may be more complex than it is smart”. Niettemin zijn veel van de individuele verschillen in gedragsdispositie wetmatig terug te vinden in functionele verschillen in het zenuwstelsel. Onderzoek naar die wetmatigheden stelt ons in staat het gedrag te voorspellen en te beïnvloeden en kan een uitgangspunt vormen voor de preventie en behandeling van gestoord

gedrag. Voor dit onderzoek zijn echter technieken nodig die bij mensen de activiteit van het zenuwstelsel tijdens ‘denken’ en ‘voelen’ zichtbaar maken. Daarmee belanden we in mijn vakgebied, de psychofysiologie.

Psychofysiologie

De psychofysiologie maakt gebruik van fysiologische signalen zoals elektrische hersenpotentialen, hersendoorbloedingsveranderingen, ademhaling en hartslag om psychologische processen in kaart te brengen. Als voorbeeld van de psychofysiologische methodiek wil ik het onderzoek naar individuele verschillen in selectieve aandacht bespreken dat bij onze afdeling wordt uitgevoerd. Selectieve aandacht verwijst naar uw vermogen om u selectief te richten op een deel van de binnenkomende informatie en u niet door andere informatie te laten afleiden. Dankzij selectieve aandacht kunt u bijvoorbeeld een gesprek voeren terwijl de televisie of radio op de achtergrond aanstaat, of –heren– kunt u televisie kijken terwijl u een gesprek voert. Het kunnen richten van de aandacht is slechts één van onze vele mentale vermogens. Ik had ook het werkgeheugen, foutdetectie of langetermijngeheugen kunnen kiezen. Selectieve aandacht is echter een aansprekend voorbeeld. Het is juist deze functie van de hersenen waarin we denken dat stoornissen optreden bij kinderen met hyperactiviteit en attentieproblemen, een psychiatrisch syndroom dat u kent als ADHD.

Om in een experimentele situatie individuele verschillen in selectieve aandacht te meten maken we gebruik van taken die een beroep doen op het vermogen om afleidende informatie te onderdrukken teneinde een respons –een druk op de juiste knop– zo snel en nauwkeurig mogelijk uit te voeren. Als voorbeeld neem ik de Eriksen-taak die door ons werd afgenomen bij honderden leden van tweelingfamilies. Dit gebeurde binnen een grote samenwerking die we met Australië en Japan hebben in het kader van een subsidie van het Human Frontier Science Program; ook in Tokio en Brisbane werden dus tweelingen met exact dezelfde taak geplaagd. De Eriksen-taak bestaat uit een aantal opgaven die snel achter elkaar komen. Aan het begin van de opgave geeft een stipje in het midden aan dat de proefpersoon zich gereed moet maken om zo snel mogelijk te reageren. Wijsvingers van beide handen worden op een drukknop gehouden. Dan verschijnen er vijf pijlen op het scherm, en de proefpersoon moet zo snel mogelijk proberen te reageren met de hand waarnaar de middelste pijl wijst. De flankerende pijlen, –flankers–, doen er niet toe en moeten worden genegeerd. Dit is geen moeilijke taak maar het kost een zenuwstelsel toch gemiddeld zo’n 492 milliseconden om de goede response te geven.

Wanneer de flankers echter een andere kant opwijzen dan de middelste pijl, dan vertraagt dit de reactietijd met gemiddeld 90 milliseconden en maken de proefpersonen beduidend meer fouten. De flankerende pijlen met hun misleidende informatie trekken automatisch de aandacht, het onderdrukken daarvan gaat ten koste van de reactiesnelheid en lukt niet altijd. Het verschil in de prestatie tussen opgaven waarin alle vijf pijlen dezelfde kant opwijzen en opgaven waarin de flankerende pijlen de verkeerde kant opwijzen noemen we het ‘flankereffect’. Dit effect geeft aan in hoeverre iemand in staat is afleidende informatie te onderdrukken.

Met behulp van deze slimme opzet, dus door gebruik te maken van het verschil in de benodigde mentale operaties in de twee soorten opgaven van de Eriksen-taak, kan de extra moeite die het brein moet doen om afleidende informatie te onderdrukken experimenteel zichtbaar gemaakt worden. Deze ‘subtractiemethode’ danken we aan de cognitieve

psychologen. In een tijd waarin alleen aandacht was voor observeerbaar motorisch gedrag – het pikken van de befaamde duif van Skinner– wisten zij mentale functies weer onderwerp van experimentele studie te maken. Met de reactietijden, en de daarin te berekenen flankereffecten, kunnen we mensen onderling vergelijken in hun selectieve aandachtsvermogen. Echter we weten nog niets van de verschillen in het dynamische verloop of de precieze plaats van de veranderingen in de hersenen tijdens het onderdrukken van de afleidende informatie. Daartoe moeten we een volgende stap nemen en technieken gebruiken waarmee we de hersenactiviteit zelf in beeld kunnen brengen. Twee van de technieken zijn de elektro-encephalografie (EEG) en de functionele magnetic resonance imaging (functionele MRI). Voor een korte illustratie van beide technieken blijf ik even bij het voorbeeld van de selectieve aandacht.

In reactie op zintuiglijke prikkels, zoals de pijlen van de Eriksen-taak, vertonen de hersenen een prikkel specifieke elektrochemische reactie. Die reactie verdringt meestal in de kakofonie van alle andere elektrochemische activatie –de hersenen staan immers nooit stil. Door te middelen over veelvuldig herhaalde aanbieding van hetzelfde type prikkels kan niettemin via elektrodes op het hoofd een systematische elektrische potentiaalverandering worden gemeten, de zogenaamde ‘event related potential’. Deze potentiaalveranderingen geven op de milliseconde nauwkeurig de hersenactiviteit weer. Ze gaan met geheimzinnige afkortingen door het leven zoals bijvoorbeeld de ERN (“Error Related Negativity”), P300 (“Positivity op 300 msec”), of LRP (“de Lateralised Readiness Potential”). Deze laatste Lateralised Readiness Potential werd ook gemeten tijdens onze Eriksen-taak. De LRP is niets anders dan een verschilscore tussen de elektrische activiteit gemeten boven de hersenhelft die hoort bij de hand die gaat reageren en de elektrische activiteit gemeten boven de hersenhelft die hoort bij de hand die niet gaat reageren. Op het moment dat dit verschil van nul af begint te wijken is de hand waarmee zal worden gereageerd door de persoon gekozen. In de LRP is heel mooi het conflict in de hersenen te zien dat door de afleidende flankers wordt opgeroepen: wanneer de flankerende pijlen de verkeerde kant op wijzen staan we even op het verkeerde been (verkeerde hand is hier correcter): eventjes wordt de hersenhelft voor de verkeerde hand actief alvorens de hersenhelft voor de juiste hand wordt geactiveerd. Omdat we het verloop op de milliseconde kunnen volgen krijgen we een goed idee van individuele verschillen in de chronometrie van de hersenprocessen tijdens het uitvoeren van deze taak.

Een tweede vraag die we, naast de chronometrische, zouden willen beantwoorden is of er hersenstructuren zijn die zich meer dan andere bezig houden met het ontdekken en het oplossen van het conflict dat door afleidende informatie wordt veroorzaakt. Daarbij is het goed op te merken dat niet alleen de Eriksen-taak een dergelijk conflict oproept maar ook andere taken die van een soortgelijk ontwerp zijn. Zelf meten wij op dit moment drie van deze taken bij jonge tweelingen en hun eenlingbroers of -zussen, de Stroop-taak, de Simon-taak, en de al genoemde Eriksen-taak. In al deze taken is er in de reactietijden duidelijk sprake van een soortgelijk flanker-effect of, beter gezegd, een interferentie-effect. Dat vinden wij niet alleen, vrijwel identieke resultaten vond men ook in de groep van professor Posner, sinds kort als bijzonder hoogleraar bij onze faculteit benoemd. In deze groep liet men de taakjes bovendien uitvoeren in een MRI-scanner, waardoor te zien was welk deel van de hersenen nu specifiek tijdens het onderdrukken van afleidende informatie werd doorbloed. Een dergelijke procedure levert prachtige plaatjes op van de hersenen met daarop kleurige vlekken. Deze vlekken geven aan, zo is de gedachte, welke delen van de hersenen het meest geactiveerd zijn tijdens selectieve aandacht. Deze visueel aantrekkelijke techniek is werkelijk heel ‘hip’ en ‘cool’.

Functionele MRI is zelfs zo hip en cool dat sommige van mijn collega's een beetje in de war raken. Die willen nu geen psychofysioloog meer heten maar neurowetenschapper. Dat is een beetje raar want functionele MRI is gewoon psychofysiologie in een heel sterk magneetveld. Het zichtbaar maken van de doorbloeding van hersenweefsel, waarop de techniek is gebaseerd, danken we vooral aan natuurkundige ingenieurs en mathematici, niet aan neurowetenschappers. Voor de rest gebruikt de functionele MRI natuurlijk gewoon de experimentele paradigma's uit de psychofysiologie, inclusief de subtractiemethode en meer recentelijk de event related-benadering. Het lijkt me verstandiger neurowetenschappen te reserveren voor het bredere onderzoeksveld dat naast de humane psychofysiologie, ook alle dieronderzoek naar het zenuwstelsel omvat, evenals post-mortem anatomisch hersenonderzoek, neuropsychologische gevalbeschrijvingen, enzovoort. Daarmee is functionele MRI dan overigens zowel psychofysiologie als neurowetenschap, en iedereen tevreden.

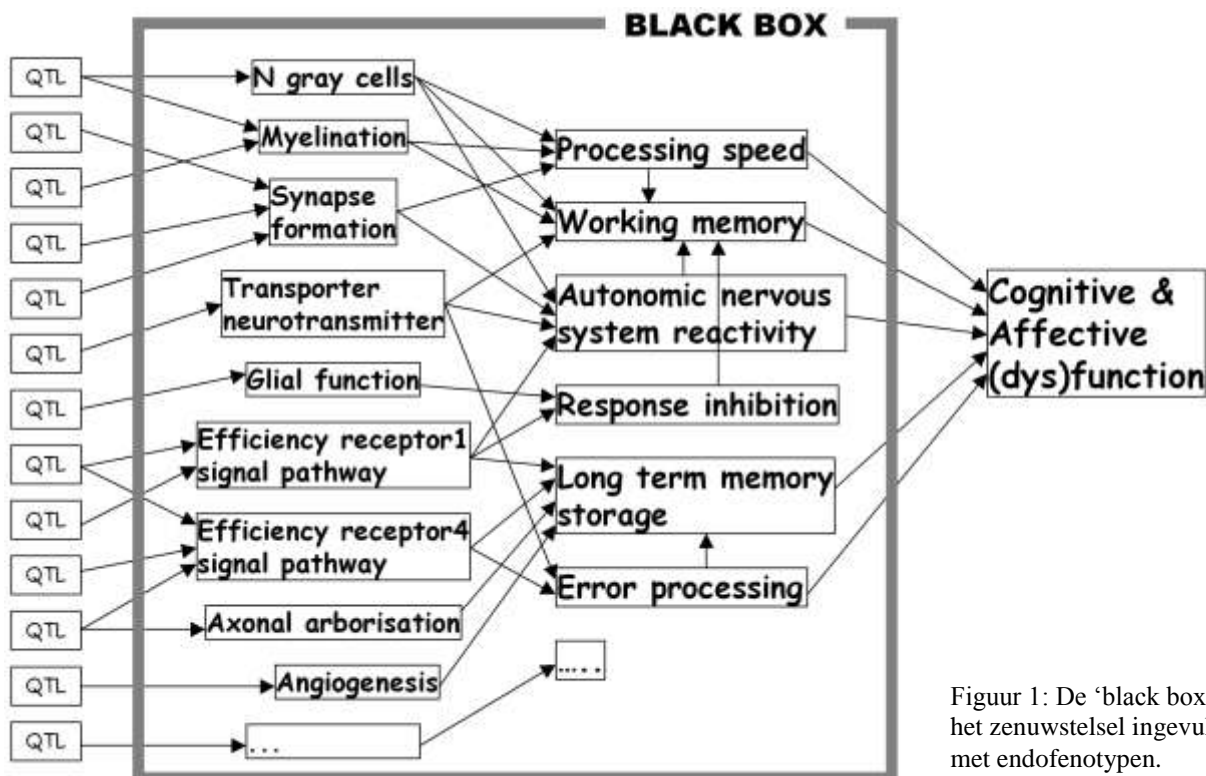
De toepassing van functionele MRI bij de studie naar individuele verschillen is nog relatief jong. Een van de grote uitdagingen bij functionele MRI is dat de hersenen niet bij ieder individu exact hetzelfde gevormd zijn en dat bovendien niet consistent dezelfde delen van de hersenen bij iedereen exact dezelfde functies uitvoeren. U herinnert zich dat er wel een algemeen genetisch bouwplan is maar dat daar vele kleine variaties in zijn die samen met de vele omgevingsinvloeden unieke breinen opleveren. Dat is niet handig als we vlekken tekenen op een 'universeel' anatomisch brein, waarvoor nu steeds het brein van een zestigjarige Franse dame wordt gebruikt. Meestal worden er daarom geen individuen maar groepen vergeleken, bijvoorbeeld kinderen met of zonder ADHD, of volwassenen met en zonder depressie. Als de groepen maar groot genoeg zijn dan zullen subtiele verschillen in de precieze structuur van de hersenen wel uitmiddelen. Helaas is deze aanpak voor onze afdeling niet goed genoeg. Ik heb al een paar keer genoemd dat wij ons onderzoek doen bij tweelingen en hun broers en zussen, en velen van u weten ongetwijfeld dat wij aan de VU beschikken over een van de grootste tweelingfamilierregisters wereldwijd.

Genetische psychofysiologie

Tweelingonderzoek is een zeer krachtige statistische manier om de bijdrage van genetische en omgevingsfactoren aan het tot stand komen van de individuele verschillen in gedragsdispositie vast te stellen. De informatie komt daarbij uit het verschil in de gelijkensis van eenige tweelingen versus de gelijkensis in twee-eiige tweelingen of in gewone broer- of zusterparen. Dit betekent echter dat in tweelingonderzoek, en in het algemeen in familieonderzoek, de individuele verschillen in de psychofysiologische maten betrouwbaar te meten moeten zijn op het niveau van één enkel individu. Nu kan men zich afvragen waarom tweelingonderzoekers zich zouden bekreunen om een moeilijke techniek als functionele MRI of enige andere psychofysiologische maat. De kracht van het tweelingonderzoek in de psychologie, ook wel als gedragsgenetica aangeduid, is nu juist dat het een directe link kan leggen tussen genetische aanleg en de gedragsdispositie, zonder de eigenlijke genen te kennen of zonder het tussenliggende zenuwstelsel te hoeven meten. Dat laatste mag gerust een 'black box' blijven. Die prachtige methode heeft in de afgelopen decennia een glashelder beeld opgeleverd. Individuele verschillen in temperament zijn voor ongeveer de helft toe te schrijven aan erfelijke factoren, omgevingsinvloeden verklaren de overige verschillen in onze angstigheid, vijandigheid, spanningsbehoefte, enzovoort. Als het gaat om de dingen die je wenst voor je kinderen zoals intelligentie, goed zijn in sport, of muzikaliteit dan is de bijdrage van erfelijkheid wat hoger tussen de 50% en 80%. Deze getallen zijn inmiddels ook al terug te vinden in de Libelle. Met de recente ontwikkelingen in zowel de moleculaire genetica als de

neurowetenschappen zou het echter onze wetenschappelijke eer te na zijn als we nu niet de ‘black box’ tussen genen en gedrag concreet probeerden in te vullen. Op dit punt vloeien de belangen van de genetica perfect samen met die van de psychofysiologie.

De missie van de psychofysiologie, en in bredere zin de neurowetenschappen, is namelijk om de ‘black box’ volledig op te vullen. Dat wil zeggen alle paden waarlangs genetische en omgevingsinvloeden de structuur en functie van het zenuwstelsel beïnvloeden, evenals de relatie tussen het zenuwstelsel en het gedrag. Het slechten van deze ‘black box’ gebeurt van twee kanten. In het dieronderzoek, bijvoorbeeld bij de collega’s van de faculteit der Aard- en Levenswetenschappen, probeert men beginnend aan de kant van de genetische variatie uit te vinden hoe deze eigenlijk allerlei basale elementen van het zenuwstelsel beïnvloedt: de vorming van verbindingen tussen zenuwcellen, elektrische activiteit in micro- en mesonetwerken, enzovoort. In het humane psychofysiologische onderzoek beginnen we juist vanuit de gedragskant en bestuderen we processen als geheugen en aandacht aan de hand van EEG- en MRI-veranderingen in reactie op specifieke omgevingsprikkels.



Figuur 1: De ‘black box’ van het zenuwstelsel ingevuld met endofenotypen.

Deze invulling van de black box beoogt niets meer dan u een conceptueel, een theoretisch idee te geven. Niets in deze figuur is letterlijk. Binnen het recent opgerichte Center for Neurogenomics and Cognition Research aan de VU –het CNCR– zijn we wel op weg gegaan om dergelijke paden in detail uit te vogelen. Vooralsnog is deze invulling even puur om de gedachte te bepalen. Complexe eigenschappen, zoals aan de meest rechtse kant van deze figuur, kunnen door wel honderd- tot duizendtallen genen worden beïnvloed, in combinatie met even zoveel of meer omgevingsinvloeden. Het effect van één enkel gen op de meeste gedragsdisposities is slechts heel gering en dus zeer moeilijk aan te tonen. Meestal vinden genetici dat de vermoedelijke plaats voor een gedragsgen zo’n beetje de helft van een chromosoom beslaat. Dat betekent dat er dan vaak nog honderden kandidaatgenen één voor één moeten worden uitgewerkt in associatie-onderzoek, een bewerkelijke klus. De gedachte

nu is dat binnen de black box gelegen onderliggende eigenschappen, of ‘endofenotypen’, dichterbij de eigenlijke genen liggen en dus een beter instrument zijn om ze op te sporen. Als we de grote hoeveelheid genetische en omgevingsinvloeden vergelijken met allerlei bergstroompjes die tezamen een rivier vormen –het volgroeide zenuwstelsel–, dan is het in kaart brengen van al die bronnen makkelijker naarmate je meer stroomopwaarts vaart. Met behulp van psychofysiologische endofenotypen hopen we dus op enkele tientallen kandidaatgenen op een beperkt stukje van een chromosoom uit te komen, in plaats van op honderden kandidaatgenen verspreid over een half chromosoom.

Psychofysiologie van stress

Tot dusverre heb ik me beperkt tot het gebruik van de psychofysiologie bij het meten van zenuwstelselactiviteit tijdens het ‘denken’. De psychofysiologie kan echter evenzeer worden ingezet om het ‘voelen’ te meten. Emotie, met name negatieve emoties als angst, wanhoop en woede, roepen sterke en daarmee goed meetbare lichamelijke veranderingen op – ze worden vaak aangeduid als de lichamelijke stressreactie. Inmiddels is duidelijk dat bij de stressreactie een groep onderling sterk verbonden hersenkernen is betrokken waaronder de hippocampus, de amygdala, de hypothalamus en alle kernen van het zogenaamde autonome zenuwstelsel. In de onderlinge signalering tussen deze kernen speelt de ‘corticotropie releasing factor’, afgekort als CRF, een hele belangrijke rol. Gemakshalve spreken we daarom van het CRF-stressstelsel. Acute activatie van het CRF-stressstelsel geeft inhibitie van het parasympathische zenuwstelsel, u mag dat vergelijken met het loslaten van het rempedaal; en activatie van het sympathische zenuwstelsel, het intrappen van het gaspedaal. Met enige vertraging komt bovendien het hormoon cortisol vrij. De stressreacties bereiden het lichaam voor op plotseling zware lichamelijke activiteit zoals vluchten gevolgd door vechten, of omgekeerd. De zuurstof- en koolzuuruitwisseling in de longen neemt toe en er wordt veel meer bloed door het lichaam gepompt, waarvan het grootste deel wordt toebedeeld aan de spieren. Er wordt brandstof gehaald uit de reserveopslag, het bloed wordt makkelijker stolbaar en het immuunsysteem wordt geactiveerd met het oog op aanstaande verwondingen. Dat was voor een aapmens ongetwijfeld zinvol in de strijd om het bestaan, maar het is dat niet tijdens het nachtenlang piekeren over je aanstaande ontslag of dagelijkse ruzies met je burens. Met de dag groeien dan ook de aanwijzingen dat langdurige blootstelling aan stress ongunstige effecten heeft op perifere orgaansystemen zoals de hartspier, de bloedvatwanden, het vet- en suikermetabolisme en het immuunsysteem.

De faculteit der Psychologie en Pedagogiek aan de VU heeft een lange traditie van onderzoek naar de effecten van stress op de gezondheid. Een van onze sterkste kanten is de constante vernieuwing in de methodologie, zowel waar het de fysiologische signaalanalyse als de technische instrumentatie betreft. In de grond van de zaak is de psychofysiologie natuurlijk een vreemd vak. We proberen immers aan de buitenkant ‘denken’ en ‘voelen’ te meten met behulp van fysiologische signalen die daar helemaal niet voor bedoeld zijn zoals hersendoorbloeding, hartslag of huidgeleiding. Dit kan mijns inziens alleen maar goed gaan als we gedegen inhoudelijke kennis hebben van 1) de fysiologie die wordt gemeten, 2) de technische hardware waar we mee meten, en 3) de gebruikte methoden voor signaalanalyse. Dit is een beetje drammerig. Zeker niet alle psychologen vinden gedetailleerde kennis van het technische instrumentarium of gedetailleerde kennis van de gemeten fysiologie van belang. Die vragen bijvoorbeeld aan mij: “Zeg Eco, ik wil empathie meten, dat kan wel met de hartslag hè?”. Ik aarzel dan even, en dat wordt soms uitgelegd als onwil om samen te werken. Dat is het allerminst. Ik word alleen gehinderd door een redelijke kennis van de hartspier en

de bloedsomloop. Daar word je vanzelf terughoudend van. In de woorden van mijn Utrechtse collega Van Doornen: “het hart is een pomp”, en niet primair bedoeld om psychologen empathie te laten meten. Wat dat betreft is de wetenschap net een echt bedrijf. Je hebt de mensen van de productieafdeling, die alle technische specificaties willen kennen, daarover wikken en wegen en vinden dat het product ook precies aan die specificaties moet voldoen; en je hebt de mensen van de verkoop die zeggen dat het exacte product er niet toe doet, zolang de klant het maar wil kopen.

Met een mix van het ‘zure’ van de chef van de productieafdeling en het pragmatische optimisme van de verkoper zal ik u laten zien dat je wel degelijk betrouwbare informatie kunt halen over wat er in het hoofd gebeurt door registratie van de perifere fysiologie, maar dat je wel steeds goed moet weten wat je doet. Vrijwel alle organen ontvangen een dubbel signaal van de sympatische en parasympatische zenuwen. Activatie van het CRF-stresssysteem levert daarom tal van observeerbare veranderingen op, onder meer in pupildiameter, secretie van speekseliwitten, ademfrequentie en -diepte, gasspanningen in de uitademingslucht, hartslag en bloeddruk, huidweerstand, vaatweerstand, immuunproducten uit milt en zwezerik en veranderde concentratie stresshormonen cortisol, adrenaline en noradrenaline. Kunnen we nu de parasympatische en sympatische reacties op stress apart in kaart brengen, bijvoorbeeld wat betreft de hartsturing? Ja, dat kan. Met behulp van de impedantiecardiografie kunnen we bijvoorbeeld selectief sympatische activiteit meten.

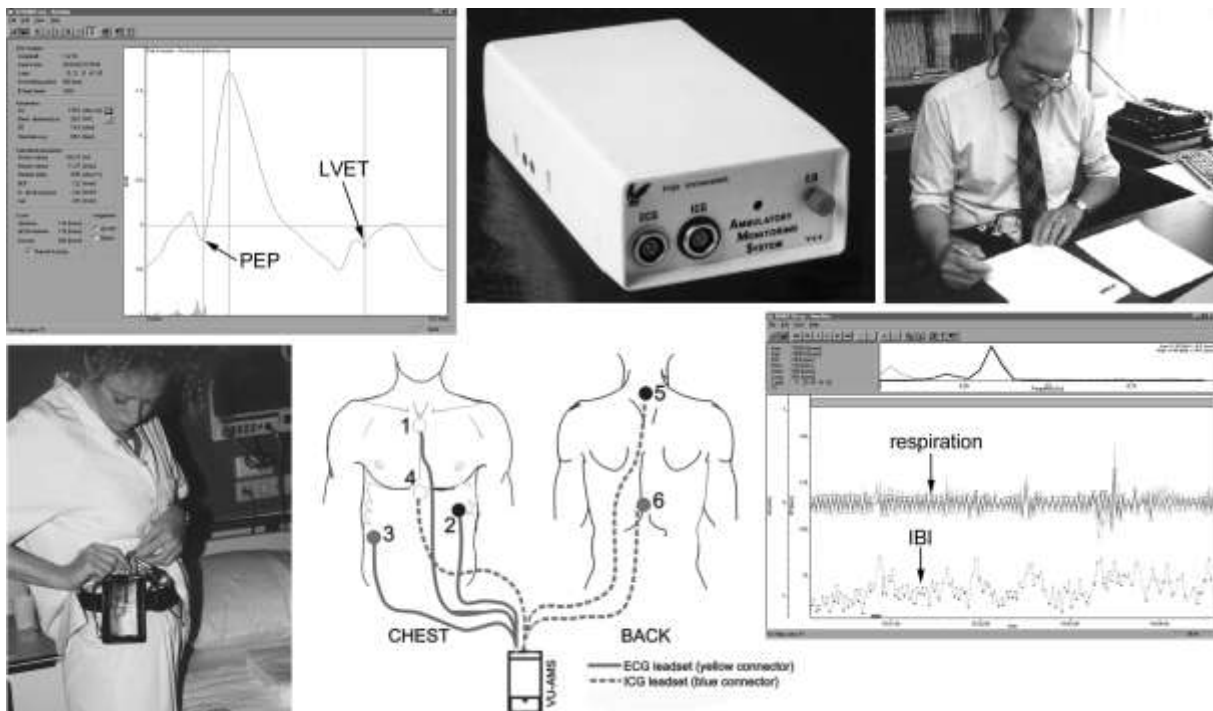
Daarbij worden veranderingen in de weerstand van de borstkas tegen een opgelegde wisselspanning gemeten. Deze veranderingen bevatten een snelle en een trage component. De snelle component ontstaat door het uitpompen van bloed in het rechtstandige deel van de levensslagader, de aorta. De trage door de veranderingen in de omvang van de borstkas bij het in- en uitademen. Door het weerstandsignaal adequaat te filteren, er de eerste afgeleide van te nemen en die over meerdere hartslagen te middelen krijgen we een zogenaamd impedantiecardiogram. Daarin is nauwkeurig het open en dicht gaan van de aortakleppen te bepalen. Door het impedantiecardiogram te combineren met het electrocardiogram kunnen we de vertraging bepalen tussen de start van de elektrische activiteit in het hart en de eigenlijke uitstoot van bloed in de aorta. Deze pre-ejection period, afgekort als PEP, hangt direct samen met de contractiliteit van de hartspier. De crux is dat er geen parasympatische invloeden op de contractiliteit zijn. Daarom geldt dat een kortere PEP een zuivere aanwijzing is voor een toename van sympatische zenuwactiviteit.

Ook de parasympatische hartsturing kan geïsoleerd in kaart worden gebracht. In de duur van de hartslag zit van slag tot slag steeds een klein beetje verschil. Die schommelingen in de hartslag gaan voor een deel gelijk op met het ritme van de ademhaling. We noemen dit deel van de hartslagschommelingen de respiratoire sinusaritmie, afgekort als RSA. RSA ontstaat omdat de ademritmegenerator in de hersenstam de activiteit van de parasympatische hartzenuwen onderdrukt tijdens de inademing. Bij de parasympatische zenuw is die koppeling heel snel, de signaalstof acetylcholine heeft al binnen 200 msec een effect op de pacemaker-cellen. De ademritmegenerator beïnvloedt weliswaar ook de sympatische zenuwen, maar daar heeft de signaalstof noradrenaline zoveel tussenstappen nodig voor een effect op de pacemaker-cellen dat de directe koppeling in de tijd aan het ademhalingsritme helemaal verdwijnt. Het gevolg is dat RSA, althans voor de meest gangbare ademfrequenties, exclusief samenhangt met parasympatische zenuwactiviteit.

Nu rest natuurlijk de vraag hoe we PEP- en RSA-reacties experimenteel kunnen uitlokken... Een onderzoek uitgevoerd door Jos Bosch illustreert twee van de vele mogelijke stressmanipulaties. De ene was een actieve mentale belasting, een geheugenzoektaak die zo

goed mogelijk moest worden uitgevoerd om veel punten te kunnen winnen. De andere manipulatie was het passief aanschouwen van een film met gruwelijke tandheelkundige operaties. Ter verduidelijking: dit onderzoek werd uitgevoerd bij de faculteit der Tandheelkunde en had als doel te kijken naar effecten van stress op de gezondheid van de mondholte. Deze taken werden in het onderzoek ook afgenomen bij patiënten met een tandartsfobie. Beide stressmanipulaties lieten een reactie van zowel PEP als RSA zien, hetgeen een indicatie is van de activatie van het CRF-stresssysteem. Duidelijk werd echter dat niet beide manipulaties een zelfde patroon van parasympatische en sympatische zenuwstelselactiviteit gaven. Nog duidelijker werd dat, ook binnen elk van de stressmanipulaties, grote individuele verschillen in dat patroon te vinden zijn. Als gevolg van de reacties van het autonome zenuwstelsel veranderde de samenstelling van het speeksel ingrijpend. Verschillende bacteriën konden zich hierdoor makkelijker hechten aan de mondweefsels die door het speeksel worden bedekt. De toename in hechting van *Helicobacter pylori*, de bacterie die maagzweren veroorzaakt, was zelfs bijna 200%. Inmiddels heeft Jos, met een vergelijkbare opzet, laten zien dat personen met een sterke PEP-reactiviteit ook de sterkste verschuiving geven in de samenstelling van de immuuncellen in het bloed. Tijdens stress komen er meer T-lymfocyten met een bepaalde klasse chemokinereceptor vrij. Juist dit type T-cellen kan bijdragen aan de ontstekingsreacties in de bloedvatwand die bij aderverkalking worden gevonden.

De PEP- en RSA-reacties die met deze en soortgelijke laboratoriumstressoren worden opgeroepen vertonen grote individuele verschillen die erg stabiel blijken te zijn over de tijd. Dit wijst er op dat het betrouwbare individuele kenmerken zijn. Toch zijn we ons al tien jaar geleden grote zorgen gaan maken over de betekenis van stressreactiviteit in het laboratorium. Voorspelt de reactie op een tien minuten durende geheugenzoektaak nu wel afdoende de lichamelijke gevolgen van een dagenlange aanvaring met een collega of chef? Het leek beter om te proberen de PEP en RSA in alledaagse levensechte situaties te meten. Deze strategie van de zogenaamde ‘ambulante’ metingen betekende echter wel dat we de kastwanden vol



met meetapparatuur uit het laboratorium tot de proporties van een velduitrusting moesten terugbrengen. In samenwerking met de Technische Dienst is het Vrije Universiteit Ambulatory Monitoring System ontwikkeld dat een continue 24-uursregistratie van de thoraximpedantie en de hartslagintervallen mogelijk maakt, waarmee de PEP en RSA ook in levensechte situaties kunnen worden gemeten. Over het welslagen van die onderneming kan ik kort zijn. Deze ambulante meettechniek wordt nu wereldwijd van de VU afgenomen, er zijn 34 onderzoeksgroepen die het VU-AMS systeem gebruiken, en in het totaal is het 'VU-kastje' al meer dan 150 keer over de toonbank gegaan. Het kastje is niet groter dan een gewone 'walk man', vereist slechts zes elektrodes, en kan in bijna alle situaties zonder hinder worden gedragen, ook tijdens de slaap. Het kastje is door de proefpersoon zelf te bevestigen, waarschuwt bij losgeschoten elektrodes en kan tegen een stootje – niet onbelangrijk bij veldonderzoek. Je zou er bij wijze van spreken een paard mee kunnen meten (en dat is trouwens ook wat collega Thayer er in Missouri mee deed).

Het primaire doel van de ontwikkeling van het VU-AMS was en is natuurlijk de toepassing in ons eigen stressonderzoek. Gewapend met de VU-kastjes werd door Tanja Vrijkotte en Harriëtte Riese onderzoek uitgevoerd naar de effecten van werkstress op de PEP en de RSA. Daarbij werd tevens een keur van risicofactoren voor hart- en vaatziekten betrokken. De proefpersonen waren 109 mannelijke medewerkers van een groot automatiseringsbedrijf die op maandag, donderdag en een vrije dag werden gemeten, en 159 verpleegkundigen die werden gemeten op een werkdag en een vrije dag. Deze deelnemers waren met behulp van een grootschalig vragenlijstonderzoek geselecteerd om zo veel mogelijk van elkaar te verschillen op zelfervaren werkstress. Beide studies lieten overduidelijk zien dat het goed mogelijk is om betrouwbare individuele verschillen in ambulante PEP en RSA te meten met ambulante impedantiecardiografie. Bij de mannen waren deze verschillen bovendien sterk gekoppeld aan verschillen in zelfervaren werkstress.

Van 'effort-reward imbalance' wordt gesproken als men de inspanning die op het werk geleverd moet worden als onevenredig veel groter ervaart dan de beloning die er tegenover staat, in termen van geld, status, waardering en carrièreperspectief. Deze effort-reward imbalance ging gepaard met chronisch lagere RSA-waardes, hetgeen betekent dat het hart minder remmende invloed van het parasympatische zenuwstelsel ondervindt. De bloeddruk was bij deze mannen stelselmatig verhoogd. Met de bewegingsopnemer in het kastje werd nauwkeurig uitgesloten dat deze verschillen konden worden toegeschreven aan verschillen in lichamelijke activiteit, bijvoorbeeld doordat de groep met veel werkstress meer trappen liep of iets dergelijks. Naast effort-reward imbalance maten we ook de component 'overcommitment' oftewel een te grote betrokkenheid. Personen die hoog scoren op de overcommitment-schaal zijn zeer gericht op zichtbare prestaties en complimenten en hebben erg veel moeite met het loslaten van hun werk. Deze personen bleken meer PAII-eiwit in hun bloed te hebben, een stof die ontstolling van het bloed tegengaat zodat er makkelijker bloedpropjes kunnen ontstaan. Overcommitment ging verder gepaard met een duidelijk verschil in de ambulante PEP-profielen. Bij hoge overcommitment vonden we chronisch lagere PEP-waarden, kleinere waak-slaapverschillen en minder dynamiek in de PEP overdag. Dit patroon is goed te rijmen met een chronisch verhoogde activiteit van de sympatische zenuwen gekoppeld aan een verminderde gevoeligheid van de receptoren voor noradrenaline op de hartspier.

Aan de hand van de ervaringen met deze eerste twee ambulante studies werden de meetmethoden en signaalbewerking aanzienlijk aangescherpt zodat op nog grotere schaal gemeten kon worden. Inmiddels zijn met het VU-kastje door Mireille van den Berg en Nina

Kupper bij 812 leden van tweelingenfamilies ambulante metingen verricht. Naast het sympatische en parasympatische zenuwstelsel werd in dit zogenaamde NETSAD-onderzoek ook het stresshormoon cortisol uitgebreid gemeten. Dit hormoon kan sinds enige jaren worden verzameld uit speeksel; de proefpersoon hoeft slechts enige malen per dag kort te kauwen op een wattenrolletje. Het bijzondere aan dit nieuwe ambulante onderzoek is dat het is uitgevoerd bij families die zijn geselecteerd uit duizenden families omdat tenminste twee kinderen in het gezin of heel erg verschilden in hun gevoeligheid voor angst en depressie, of juist heel erg op elkaar leken. Deze gevoeligheid wordt bij alle volwassen deelnemers in het Nederlands Tweeling Register om de twee jaar met behulp van een reeks vragenlijsten vastgesteld.

De doelstelling van de ambulante metingen in het NETSAD-onderzoek was om vast te stellen welke kenmerken in de dagelijkse PEP-, RSA- of cortisolprofielen nu samenhangen met de gevoeligheid voor angst en depressie binnen en tussen gezinnen. Binnen de gangbare stress-diathesishypothese in de psychiatrie is het CRF-stresssysteem de voor de hand liggende route waarlangs zowel verschillen in genetische aanleg als blootstelling aan chronische stress hun effecten op het ontwikkelen van een angststoornis of een depressie kunnen uitoefenen. Door verschillen in PEP-, RSA- en cortisolprofielen te koppelen aan de gevoeligheid voor angst en depressie kunnen we de stress-diathesishypothese op een concrete manier testen.

Tegelijkertijd kunnen we de aldus opgespoorde kenmerken van het autonome zenuwstelsel gebruiken bij het zoeken naar de genen die van invloed zijn op de gevoeligheid voor angst en depressie. Daarmee kom ik terug bij het eerdere thema van de genetische psychofysiologie, waarbij we gebruik maken van meer stroomopwaarts gelegen endofenotypen om genen te zoeken. Bij het helpen zoeken naar genen zijn de ambulante PEP-, RSA- en cortisolprofielen bovendien ‘double whammies’; ze kunnen nuttig zijn bij het opsporen van genen met een invloed op angst en depressie maar tevens bij het opsporen van genen met een invloed op hart- en vaatziekten.

Als u deze dubbelslag verwarrend vindt dient u zich goed te realiseren dat depressie en hart- en vaatziekten zeer vaak samen voorkomen. Niet alleen is het risico op een herinfarct ná een eerste infarct groter bij patiënten met depressieve stemmingsklachten, ook het risico op het krijgen van een eerste infarct is groter bij mensen met een geschiedenis van depressiviteit. Het lijkt voor de hand te liggen dat het samengaan van deze verschillende aandoeningen gedeeltelijk teruggaat op gemeenschappelijke genetische of omgevingsinvloeden op het CRF-stresssysteem. De idee van gemeenschappelijke genetische oorzaken die een rol spelen in heel verschillende gezondheidsklachten is een prominent thema in het landelijke centrum voor Medical Systems Biology, waarin wij samen met andere faculteiten en het VU medical center namens de VU mogen participeren. Vergelijkbaar met het onderzoek naar de paden tussen genen en gedragstoornissen in het CNCR-onderzoek, wordt de ‘black box’ tussen genen en gezondheid in dit centrum zowel in de ‘systems biology’ dicht achter de genen gezocht – bijvoorbeeld met dierstudies of analyses op bloedcellen –als dicht bij de ziekte zelf. Voor dat laatste wordt in grote groepen mensen nauwkeurig gekeken naar genetische effecten op risicofactoren voor diabetes en hart- en vaatziekten, zoals hoge bloeddruk, cholesterol, insulineresistentie, een slechtere werking van de beta-cel in de pancreas, een toename in acute fase-eiwitten of een verschuiving in de balans van cytokinen en andere immuunparameters. Nota bene dat het autonome zenuwstelsel bij al deze risicofactoren een rol speelt! Ook hier zijn onze gegevens over PEP, RSA en cortisol dus weer zeer waardevol.

Ik wil er hier graag op wijzen dat we deze mooie gegevens danken aan onze investering in de wetenschappelijke ontwikkeling van het VU-AMS, daarbij gesteund door de faculteit in de

vorm van de fantastische inzet van de technische dienst. We mogen met zijn allen heel tevreden en trots zijn dat het VU-embleem nu bij zoveel onderzoeksgroepen wappert. Daarmee wil ik overigens geenszins suggereren dat onze ambulante aspiraties nu vervuld zijn. In een elegant experiment liet Jan Houtveen aan de Universiteit van Amsterdam proefpersonen tijdens stressvolle taken ook nog koolzuurgas inademen. We lieten daarmee zien dat de RSA-meting gevoelig is voor variatie in ademdiepte, ademfrequentie en bloedgasspanning. Dit betekent dat we moeten werken aan een betrouwbare registratie van deze signalen met het VU-AMS. Daarnaast zouden we nog veel meer uit het impedantiecardiogram kunnen halen als we de ECG- en ICG-signalen volledig, en met een hogere resolutie, zouden kunnen opslaan. Gelukkig staat er al weer een nieuwe versie klaar om zich in validatieonderzoek te bewijzen. Ik reken op de blijvende steun van de faculteit bij deze en toekomstige methodologische uitdagingen, opdat we onze voorsprong en goede naam op het terrein van de ambulante psychofysiologie zullen behouden.

Slotwoord

Meneer de Rector Magnificus, dames en heren,

Mij rest nog het uitspreken van mijn waardering voor de vele mensen aan wie ik het voorrecht dank met zoveel plezier in de wetenschap te kunnen werken. Ik wil als eerste de Vereniging, het College van Bestuur en het bestuur van de faculteit der Psychologie en Pedagogiek bedanken voor het in mij gestelde vertrouwen. Niet minder wil ik hen danken voor het onderhouden van de infrastructuur waarin al dit boeiende wetenschappelijk onderzoek mogelijk is. Ik wil u, alle aanwezigen, danken voor uw komst en uw aandacht. Als ik hieronder maar aan enkelen van u wat extra woorden schenk, dan is dat wegens gebrek aan voldoende tijd en niet wegens gebrek aan voldoende waardering.

Als eerste wil ik speciaal noemen het trio Ko, Lo en Do; Oftewel Ko Orlebeke, Lorenz van Doornen en Dorret Boomsma. Drie hoogleraren uit het veld van de Biologische Psychologie van wie ik eigenlijk alles heb geleerd. Jovialiteit, non-conformisme, en nauwgezetheid mogen dan licht variëren, de overeenkomsten tussen jullie vallen het meeste op: erudiete, gedreven, geestige mensen die overal een mening over hebben die ze echter altijd zullen laten buigen voor de feiten. Jullie zijn voor mij de verpersoonlijking voor dat ongrijpbare academische klimaat waar geen definitie voor is, anders dan het zelf te doorleven. Dorret, jou wil ik hier speciaal noemen. Ik heb veel aan je te danken en veel van je geleerd. Ik zou me er vanaf kunnen maken door te zeggen dat de genetica en de psychofysiologie wetenschappelijk nu eenmaal een fantastisch koppel is. Maar naar mijn gevoel vullen we elkaar ook in bredere zin perfect aan.

Daarbij moet ik onmiddellijk toegeven dat we het erg makkelijk hebben. We hebben de meest fantastische afdeling die maar denkbaar is. Ik kan hier niet alle 53 afdelingsleden apart bedanken, dus ik pik er willekeurig twee uit. Natascha Stroo wil ik bedanken voor alles wat ze al heeft geregeld en nog gaat regelen vandaag, en Daniëlle Posthuma wil ik bedanken voor het scherpe ‘proeflezen’ van deze oratie. Jullie hebben je weer voor 223% gegeven.

Het zal u niet verbazen dat ik ook expliciet de Technische Dienst, inmiddels ITM, wil bedanken, Johan de Vries, Coert Klaver, Paul Groot, Rob Sijmons en alle anderen die zich bij de TD hebben ingespannen voor het VU-kastje. Stiekem noem ik hier ook Gonneke Willemsen, die zich nu wereldwijd de meest ‘senior’ VU-AMSgebruiker mag noemen.

Met genegenheid wil ik hier ook mijn vader en moeder bedanken voor zowel genen als omgeving. Mijn vader had niet meer dan lagere school en daar haalde hij dan ook nog slechte cijfers. Niet omdat hij niet kon leren. Na de lagere school moest hij echter meteen op het land gaan werken; niks middelbare school. De slechte cijfers kreeg hij van de hoofdonderwijzer waar mijn opa een hypotheekschuld had. Als het varken was doodgegaan of de oogst mislukt dan moest mijn vader bij diezelfde hoofdonderwijzer melden dat het gezin ook deze week de schuld niet kon betalen. Sommige mensen vinden het maar naar, eng en bedrukkend als mijn collega's op de afdeling een hoge erfelijkheid voor de Cito-toetscore of het IQ aantonen. Wat had mijn vader graag willen leven in een wereld waarin de schoolprestatie hoog erfelijk mag zijn, in plaats van bepaald te zijn door de omgeving. Wat had ik hem er graag bij gehad vandaag.

Mijn moeder mocht wel doorleren, maar die kreeg gewoon op het moment dat ze ging trouwen eervol ontslag. Zo ging dat vroeger. Geen nood ma, de tijd van meer 'girl power' in de wetenschap is duidelijk aangebroken. Misschien krijgen we ooit nog wel een professor Hanna.

Aan Anneke, Hanna, en de jongens Paul en Lucas dank ik het leeuwendeel van mijn levensvreugde. Passend bij deze tijd eindig ik met een oud CDA-credo in een liberale, pragmatische variant. Het gezin is de hoeksteen van *mijn* samenleving. Ik heb gezegd.