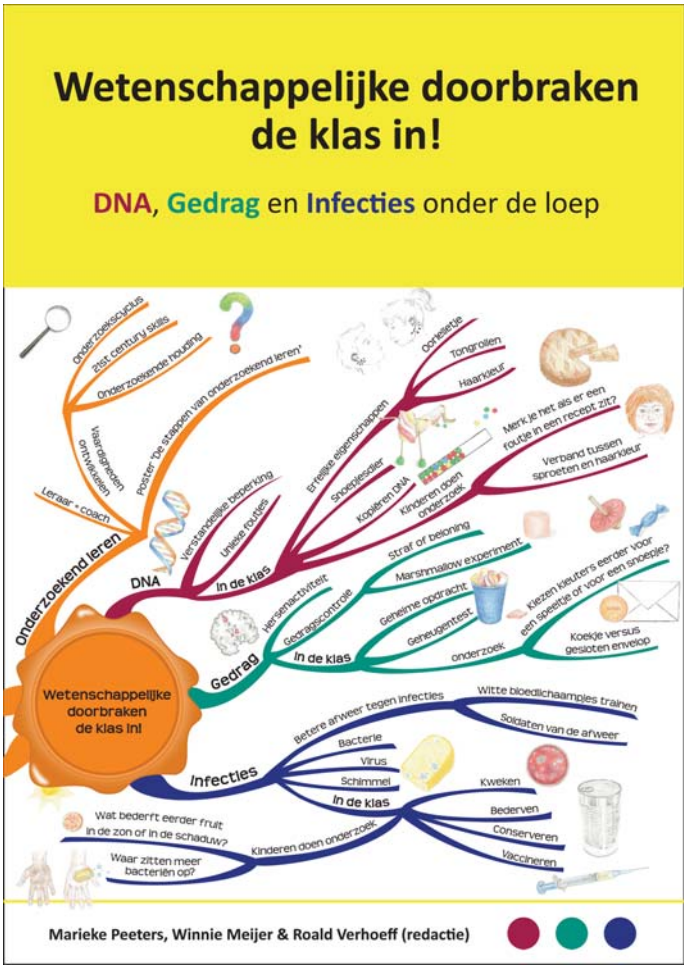
Wetenschappelijke doorbraken de klas in!

DNA, Gedrag en Infecties onder de loep

Marieke Peeters, Winnie Meijer & Roald Verhoeff (redactie)

Hoofdstuk 3: Gedrag



wetenschapsknooppunt
Radboud Universiteit

Colofon

Redactie: dr. Marieke Peeters, Winnie Meijer, MSc & dr. Roald Verhoeff
Vormgeving: Elke Jacobs
Eerste druk januari 2013
ISBN: 978-90-818461-1-0

Uitgave:
Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen
Heyendaalseweg 135
Postbus 9010, 6500 GL Nijmegen
Nederland
www.wkru.nl
© 2013 Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen

Correspondentie:
Dr. Marieke Peeters
Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen
FNWI, Institute for Science, Innovation and Society - postvak 77
Postbus 9010, 6500 GL Nijmegen
(024) 366 72 22
infoWKRU@ru.nl

Wilt u een exemplaar bestellen?
Ga naar: www.wkru.nl/boek

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen.

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die desondanks onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden auteur(s), redactie en uitgever geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbetering van opgenomen gegevens houden zij zich aanbevolen.

Hoofdstuk 3. Gedrag

Dit hoofdstuk beschrijft in twee delen het onderzoeksthema ‘Gedrag’. Paragraaf 3.1 gaat dieper in op hersenen en gedragscontrole. In paragraaf 3.2 wordt een praktijkvoorbeeld beschreven van hoe het onderzoek naar gedragscontrole vertaald is naar een bovenbouwklas. De activiteiten zijn ook hier weer beschreven aan de hand van de zeven stappen van het onderzoekend leren.

3.1 Onderzoek naar gedragscontrole op het Donders Instituut

“Zeg houd je een beetje in!?” Hersenen en gedragscontrole

Roshan Cools (hoogleraar cognitieve neuropsychiatrie), Dirk Geurts (psychiater in opleiding, promovendus), Mieke van Holstein (promovenda). Allen zijn werkzaam bij de Radboud Universiteit Nijmegen op het Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour.

Bekijk het filmpje 301. Lezing ‘Zeg houd je een beetje in!’ gegeven door Roshan Cools op de Winterschool 1 februari 2012.

De verleiding waar wij allemaal dagelijks mee worden geconfronteerd is groot. Denk aan de keuze tussen een gezonde maaltijd en een snelle ongezonde snack, of de keuze tussen huiswerk maken of toch nog dat leuke tv-programma kijken. In onze maatschappij vol overvloed en keuzes wordt de verleiding steeds sterker. Het belang van het weerstaan van verleiding is dan ook groter dan ooit.

Gelukkig is het gemak waarmee wij dergelijke verleidingen weerstaan één van de kenmerken van het menselijk brein. Die unieke capaciteit om verleidingen zo goed te weerstaan wordt in de volksmond ook wel ‘wilskracht’ genoemd. In vaktermen hebben we het over de ‘cognitieve controle’ van gedrag. Geen ander dier lijkt zoveel cognitieve controle te hebben over zijn gedrag als wij mensen. Wij lijken onszelf doelen te kunnen stellen, we lijken dat doel te kunnen vasthouden en we lijken ons gedrag precies te kunnen richten op dat doel, zonder afgeleid te worden door onbelangrijke, doelloze of emotionele prikkels in onze omgeving.

Prof.dr. Roshan Cools

Roshan Cools (Nijmegen, 1975) studeerde in 1998 cum laude af in de functieleer en de neuropsychologie aan de Universiteit van Groningen. In 1999 behaalde zij een Master of Philosophy en in 2003 een Ph.D. degree in de experimentele psychologie aan de Universiteit van Cambridge (GB). Ze werkte als postdoctorale onderzoeker in Cambridge en aan de Universiteit van Californië, Berkeley. In 2007 trad zij in dienst bij de afdeling Psychiatrie van het UMC St Radboud en werd zij aangesteld bij het Nijmeegse Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, waar zij de onderzoeksgroep *Cognitive control* leidt. Sinds 1 februari 2011 is zij hoogleraar Cognitieve Neuropsychiatrie aan de Radboud Universiteit. Leuk om te weten is dat zij de derde generatie is binnen de familie Cools die professor wordt; haar opa en vader gingen haar al voor.

“Vragen over de relatie tussen het brein, cognitie en gedragscontrole heb ik altijd fascinerend gevonden. Vooral geboeid ben ik door de subtiele dynamiek van de hersenstofwisseling en de impact op het mentaal functioneren door het uit balans raken van die dynamiek. Nog interessanter is mogelijk de observatie dat gedragscontrole de hersenstoffen kan beïnvloeden. Hoe beter we deze relatie begrijpen, hoe beter we mensen kunnen helpen met medicatie en gedragssturing. Tegelijkertijd roept het maatschappelijk interessante maar complexe vragen op over de maakbaarheid van de mens en de relatie tussen mens en brein.”

Deze capaciteit tot cognitieve controle ontwikkelt zich al vroeg in het leven, in ieder geval bij een groot deel van de mensen. Dat blijkt bijvoorbeeld uit het zogenaamde Stanford Marshmallow experiment uit 1972. In dit experiment[1] kregen kinderen een marshmallow aangeboden. Als het kind de verleiding kon weerstaan om de marshmallow meteen op te eten, dan zou hij/ zij er nog één krijgen. De kinderen hadden verschillende manieren om met de verleiding om te gaan: sommigen draaiden zich van de marshmallow af, zodat ze niet meer verleid werden, anderen hielden hun handen op de rug, sommigen proefden een klein beetje en gaven daarmee een klein beetje toe aan de verleiding, weer anderen aten de marshmallow gewoon op. Een deel van de kinderen kon de verleiding goed weerstaan. Een ander deel had echter de grootste moeite om de marshmallow te laten liggen.

Uit dit experiment blijkt dat cognitieve controle ook kwetsbaar is. Een verstoorde of verminderde cognitieve controle kan tot behoorlijke problemen leiden. Zo gaat een zeer groot aantal psychiatrische stoornissen gepaard met problemen met het weerstaan van verleidingen; denk aan ADHD en verslavingen zoals aan drugs, alcohol of andere verleidelijke zaken.

Marshmallow test. Kan hij de verleiding weerstaan?

Problemen met de cognitieve controle van gedrag komen echter niet alleen voor bij mensen met psychiatrische stoornissen, maar juist ook bij gezonde mensen. Veel gezonde kinderen lukt het niet om de marshmallow te laten liggen en de mate waarin ze moeite hebben met het weerstaan van de marshmallow is voorspellend voor hoe goed ze het later doen op school en in hun carrière. Problemen met de cognitieve controle van gedrag komen ook voor bij gezonde volwassenen, bijvoorbeeld tijdens moeheid of stress. Juist dan, als we moe zijn of gestrest, zijn we geneigd om snel afgeleid te raken en kunnen we ons minder goed concentreren op de doelen die we onszelf gesteld hebben.

In sommige gevallen kan zo'n falen van de cognitieve controle desastreus zijn. Dan hebben we het over de falende jonge leerling die op school niets oppikt (omdat hij continu met andere dingen bezig is) met levenslange gevolgen voor zijn functioneren, of over de falende chirurg of vliegverkeercontroller, die net een nachtdienst te veel moest doorwerken en dus te snel werd afgeleid. Het zal duidelijk zijn dat voortschrijdend inzicht in de oorzaken van dergelijk cognitief falen, en in het behandelen daarvan, onontbeerlijk is. Niet alleen voor zieke mensen, maar juist ook voor gezonde mensen.

Wat is gedragscontrole?

Hersenen maken een groot deel uit van wie je bent en wie je bent wordt voor een groot deel door je hersenen bepaald. Hersenen besturen (onder andere) je spieren. Of je spieren gaan bewegen of juist niet, wordt dus door je hersenen bepaald. Zo worden je mond en je stembanden nauwkeurig aangestuurd door je hersenen, maar ook je armen en benen. Als je voor je beurt praat dan geven de hersenen dus te vroeg hun signalen af en als je een bal op het goede moment vangt hebben de hersenen dat precies goed getimed. Maar ook wanneer je boos bent en je je heel hard moet inhouden om niet te schreeuwen, niet te slaan of niet te gaan huilen, doen je hersenen dit. Dit is best complex: je hersenen zorgen ervoor dat je je boos voelt en wilt gaan slaan enzovoorts, maar zorgen er tegelijkertijd voor dat je niet toegeeft aan deze 'impulsen' van boosheid. In dat geval zetten de hersenen dus aan tot gedrag en remmen dit gedrag ook weer; ze proberen het gedrag in balans te houden.

Door verschillende onderzoeken weten we dat deze controle van gedrag gepaard gaat met een competitie en samenwerking tussen twee hersensystemen: het ene hersensysteem, dat we het systeem van de cognitieve controle noemen, stelt ons in staat om rationele, weloverwogen beslissingen te nemen, bijvoorbeeld om wel of niet huiswerk te gaan maken. Het tweede hersensysteem, het emotionele systeem, is verantwoordelijk voor het nemen van beslissingen op basis van emotionele informatieverwerking.

De balans tussen deze hersensystemen kan verstoord zijn en tot problematisch gedrag leiden. Gedrag kan teveel bepaald worden door het emotionele systeem en te weinig door het weloverwogen, reflectieve, cognitieve controlesysteem. Daarbij denken we bijvoorbeeld aan ADHD of verslaving, waarbij vaak impulsief op de eerste ingeving gehandeld wordt. De balans kan ook naar de andere kant doorslaan: gedrag kan ook te veel bepaald worden door het cognitieve controlesysteem dat ons in staat stelt om onze weloverwogen doelen te bereiken, en te weinig door het impulsieve, emotionele systeem. Dat kun je bijvoorbeeld zien bij mensen die heel kil misdaden begaan. Zij worden niet of nauwelijks beïnvloed door hun emotionele systeem. Dus ook ratio zonder emotie kan tot problemen leiden. De hersensystemen moeten er samen voor zorgen dat er een gouden middenweg bewandeld wordt. Dit gebeurt door competitie tussen deze hersensystemen, maar ook door samenwerking.

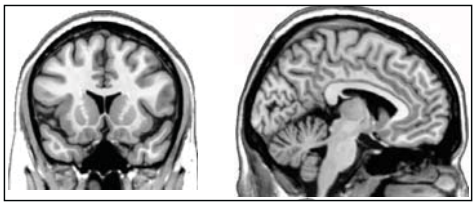
Door in onderzoek beide hersensystemen op de proef te stellen en hersenactiviteit te meten met bijvoorbeeld fMRI (zie het kenniskader fMRI) kunnen we meer te weten komen over deze systemen: hun competitie, hun samenwerking, en hoe ze reageren op verschillende contexten en wanneer deze systemen anders en soms minder goed werken. Verderop in dit hoofdstuk worden voorbeelden van verschillende onderzoeken gegeven die wij op dit vlak hebben uitgevoerd.

fMRI

Tijdens veel van onze onderzoeken willen we meten welke hersengebieden belangrijk zijn voor gedragscontrole. Dit kunnen we op meerdere manieren doen, maar de techniek Magnetische Resonantie Imaging (MRI) wordt door ons veel gebruikt. MRI is een relatief nieuwe manier om afbeeldingen van de hersenen te maken zonder het hoofd open te maken of mensen een middel in te spuiten. Bij MRI-metingen worden magnetische eigenschappen van het brein gebruikt om met een enorm sterke magneet (60.000 keer zo sterk als het magnetisch veld van de aarde!) te meten waar bepaald weefsel zit (structurele scans) of waar meer zuurstof verbruikt wordt in de hersenen (functionele MRI scan). We gaan ervan uit dat cellen of gebieden die iets aan het doen zijn, meer zuurstof nodig hebben. Dit zien we dan zoals op het onderste plaatje: de gebieden die gekleurd zijn, waren meer actief tijdens het taakje dat mensen in de scanner deden (zie kenniskader Computertaak).

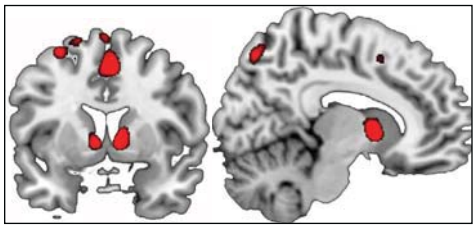
Een MRI scanner op het Donders Instituut.

Op de twee plaatjes hiernaast kun je goed de structuur van de hersenen zien, dit noemen we een structurele MRI-scan. Een scan is in 3 dimensies, maar we kunnen deze alleen in 2D bekijken door er doorheen te bladeren. Dat kan in 3 richtingen, van boven naar beneden, van voor naar achter, en van links naar rechts. Op de linker foto kijk je tegen de achterkant van een hoofd aan; we hebben naar voren gebladerd tot ongeveer tussen de oren en ogen in. Op de foto rechts bekijk je het hoofd van de zijkant; we hebben van een oor naar het midden waar je neus zit gebladerd. Rechts onder kun je een stukje van de neus zien, en links is de achterkant van het hoofd.



Structurele MRI-scan waar je de structuur van het brein goed op kan zien.

Nadat we de hersenactiviteit gemeten hebben met de MRI-scanner, doen we hier analyses op. Daarna zien we de rode stippen die we op de twee plaatjes hiernaast zien. Om beter te kunnen zien welke gebieden actief zijn, leggen we die bovenop een plaatje van de structuur, precies zoals boven, maar bij deze hebben we de schedel weggelaten.



Functionele MRI plaatje waar je activiteit op ziet.

Gedrag

Omdat we ons continu in andere situaties bevinden, moeten onze hersenen zich ook steeds aanpassen aan hoe we ons gedrag controleren. In de ene situatie of context is het van groot belang de verleiding te weerstaan. Als je bijvoorbeeld in een klas aan het leren bent, dan moet je de verleiding weerstaan om gezellige gesprekken met je klasgenoten te voeren. In een andere context is het juist van groot belang aan je verleiding toe te geven. Bijvoorbeeld als je in de pauze aan het spelen bent, is het juist goed voor je sociale ontwikkeling om gezellig te spelen en te kletsen. De kunst van gedragscontrole is om de juiste balans, het juiste evenwicht te vinden, tussen het weerstaan en het toestaan van verleidingen, afhankelijk van de context waarin je je bevindt.

Hersenstofwisseling

Het handhaven van evenwichtig gedrag dat adequaat is in een gegeven context is precies de functie van onze hersenstofwisseling. Onze hersencellen communiceren via veel verschillende hersenstoffen met elkaar. Het is de hersenstofwisseling die ervoor zorgt dat wij in staat zijn om de juiste balans te vinden tussen, bijvoorbeeld, het weerstaan en het toestaan van verleidingen afhankelijk van de context waarin we ons bevinden. Onze hersenstofwisseling streeft naar het handhaven van een optimale balans, door middel van het aanpassen van cognitie en gedrag.
Om te zien wat er gebeurt als deze hersenstofwisseling verstoord raakt, kunnen we bijvoorbeeld kijken naar de ziekte van Parkinson. Bij deze ziekte weten we dat er sprake is van een ernstig en vrij selectief tekort aan de stof dopamine (zie kenniskader Dopamine in gedragscontrolegebieden). Dat dopaminetekort is, zeker in de eerste fase van de ziekte, relatief beperkt tot bepaalde diepgelegen hersengebieden, zoals het striatum (zichtbaar op het plaatje in het kenniskader). Andere, meer aan de oppervlakte gelegen hersengebieden, zoals de prefrontale schors, zijn dan nog relatief onaangetast. Door onderzoek bij deze patiëntengroep te verrichten kunnen we leren wat de invloed van de hersenstofwisseling van dopamine in verschillende hersengebieden op gedragscontrole is (zie onderzoek 2).

Onderzoeken van gedragscontrole

We hebben gezien dat ons gedrag samengaat met processen in onze hersenen. Deze gedragscontrole wordt gestuurd door grofweg twee hersensystemen en wordt beïnvloed door hersenstoffen (zoals dopamine). De volgende stap is om te kijken hoe we dit nu kunnen onderzoeken.

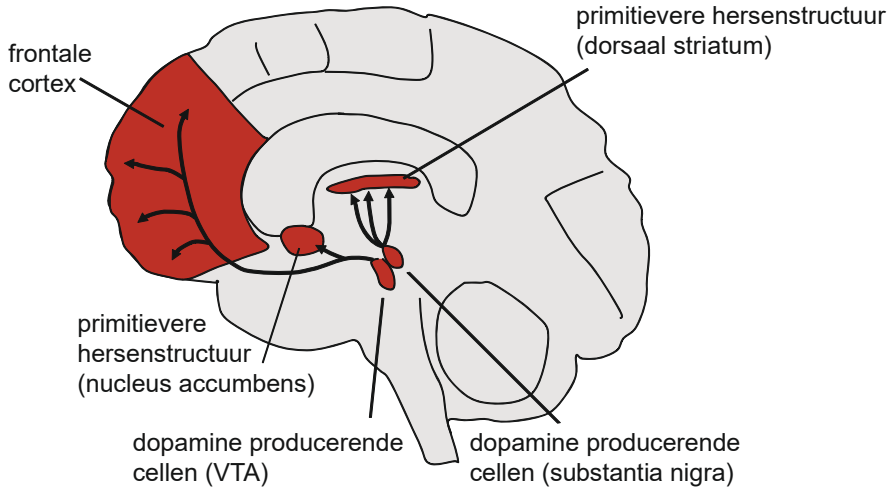
Het ligt voor de hand dat we bij het onderzoek naar gedragscontrole naar de uitkomst van gedragscontrole, namelijk gedrag, kijken. Maar naar welk gedrag gaan we dan kijken? We ontwikkelen speciale computerspelletjes die proefpersonen op een computer kunnen spelen (zie kenniskader Computertaak). We kijken dan hoe proefpersonen deze computerspelletjes spelen (hoe hun gedrag is). Met deze spelletjes kunnen we bijvoorbeeld kijken hoe mensen leren als ze straf of beloning krijgen; of hoe snel ze reageren om beloning te krijgen of juist om straf te voorkomen. We kunnen kijken naar hoeveel fouten proefpersonen maken tijdens spelletjes waarbij ze zich goed moeten concentreren. We kunnen ook kijken hoe snel proefpersonen reageren en hoeveel risico ze willen nemen tijdens de computerspelletjes. Daarnaast kunnen we de computerspelletjes ontwerpen zodat we kunnen kijken naar de invloed van bijvoorbeeld emoties op rationele beslissingen (zie bijvoorbeeld het onderzoek naar hoe de emotionele context doelgerichte beslissingen beïnvloedt).

Als we proefpersonen zulke spelletjes dan in een fMRI-scanner laten spelen, kunnen we tijdens het spelen de hersenactiviteit bekijken. Dit biedt ons de mogelijkheid om te kijken welke hersengebieden, op welke manier, tijdens bepaalde gedeelten van de spelletjes gebruikt worden.

Dopamine in gedragscontrolegebieden

Hersenencellen communiceren met elkaar door elektrische signalen door te geven of door stofjes vrij te laten die weer door andere cellen worden opgepikt. Deze speciale ontvangers op de hersencellen noemen we receptoren. Wij doen veel onderzoek naar de hersenstof dopamine en de verschillende soorten receptoren die de dopamine oppikken (zie onderzoek 3).
Dopamine is erg belangrijk voor impulscontrole, mentale flexibiliteit en het verwerken van beloning. Het speelt bovendien een belangrijke rol bij een aantal stoornissen zoals de ziekte van Parkinson (zie onderzoek 2), ADHD en verslaving. In de rode gebieden op het plaatje komt veel dopamine voor. Dit is een vrij groot gedeelte van het brein en deze gebieden zijn allemaal betrokken bij verschillende vormen van gedragscontrole. De gebieden in het midden van het brein (die we samen de basale ganglia noemen) zijn bijvoorbeeld erg belangrijk voor het verwerken van beloning en voor mentale flexibiliteit, terwijl de gebieden aan de buitenkant (de prefrontale schors) belangrijk zijn voor impulscontrole. Wij hebben aangetoond dat extra dopamine een positieve invloed kan hebben op gedrag, bijvoorbeeld dat je je gedrag sneller kunt aanpassen aan veranderingen, maar alleen als er te weinig dopamine in dat gebied aanwezig was. Teveel en te weinig dopamine is dus allebei niet goed. Dat is jammer, omdat een dopamine-medicijn, zoals het Parkinson medicijn L-dopa, vaak in het hele brein werkt, en niet alleen in een gebied dat het medicijn nodig heeft.

De frontale cortex en een aantal primitievere hersenstructuren die dieper in het brein liggen spelen een belangrijke rol bij gedragscontrole. In deze gebieden speelt de hersenstof dopamine een belangrijke rol (zie rode gebieden).



Dopamine en gedragscontrolegebieden.

Nu kunnen we deze spelletjes door gezonde jonge mensen laten spelen, maar ook door bepaalde patiëntengroepen. Dit kan ons informatie opleveren over bepaalde patiëntengroepen, maar het kan ook informatie opleveren over de functie van bepaalde hersenstoffen. Een voorbeeld hiervan is een onderzoek met patiënten met de ziekte van Parkinson. Deze ziekte gaat gepaard met een relatief gebrek aan dopamine in een diepgelegen gebied (het striatum). Het feit dat Parkinsonpatiënten slecht presteren op een computerspelletje dat het weerstaan van de verleiding vereist zegt iets over de functie van dopamine in het striatum. Die is kennelijk van belang voor het weerstaan van de verleiding.

We kunnen ook op een andere manier hersenstoffen onderzoeken. We geven mensen bijvoorbeeld medicijnen om deze hersenstoffen te beïnvloeden en kijken hoe deze medicijnen het gedrag en de hersenen beïnvloeden.

Hieronder volgen vier voorbeelden van onderzoek dat wij uitgevoerd hebben om gedragscontrole te onderzoeken. Alle hierboven genoemde mogelijkheden om gedragscontrole te onderzoeken komen daarbij aan bod.

Onderzoek 1. *Leer je beter van straf of van beloning?*

We zien vaak dat tieners veel meer risico nemen dan volwassenen. Een tiener zal bijvoorbeeld veel makkelijker gevaarlijke trucs doen met zijn skateboard, terwijl volwassenen veel voorzichtiger zijn. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat verschillende hersengebieden zich niet even snel ontwikkelen. Het gebied dat reageert op emoties (bijvoorbeeld ergens een kick van krijgen) is al goed ontwikkeld, maar het gebied dat gedrag controleert (nadenken voordat je iets doet) ontwikkelt zich pas later. Dus als tieners ergens iets leuks zien, gaan ze er meteen op af, zonder dat ze goed nadenken over de consequenties en gevaren. Bijvoorbeeld: “Misschien moet ik nu niet op mijn skateboard van deze rand afspringen, want wie weet breek ik mijn been dan.” Komt dit nu doordat tieners heel erg sterk reageren op beloningen (de kick die je krijgt wanneer je een gevaarlijke truc doet), of omdat ze minder gevoelig zijn voor straffen (het gevaar van je been breken)? Wij onderzochten hoe het zit met deze balans tussen het leren van straf en het leren van beloning bij tieners en volwassenen.

We lieten deelnemers van 10 tot 25 jaar oud een spelletje doen waarbij ze steeds twee plaatjes zagen, bijvoorbeeld een vierkantje en een cirkel. Na het vierkantje volgde een beloning en na de cirkel volgde een straf. De deelnemers werd gevraagd goed te kijken bij welk plaatje de straf en bij welk plaatje de beloning hoorde, zodat ze dit konden voorspellen door op een straf- of beloningsknop te drukken. Als ze dit eenmaal goed wisten, dan wisselde dit zonder waarschuwing ineens om; bij het plaatje waar eerst een beloning op volgde (vierkantje), volgde nu ineens een straf, en andersom. Ze moesten goed opletten, want als dit gebeurde moesten ze ook hun voorspelling veranderen. Op deze manier konden we meten hoe goed de deelnemers hun gedrag aanpasten als ze onverwacht een beloning zagen of onverwacht een straf zagen.
We vonden dat de jongste kinderen, de 10- en 11-jarigen, beter leerden van straf dan van beloning, en dat, naarmate deelnemers ouder waren, ze beter leerden van beloning dan van straf. Bovendien vonden we ook dat de groep die rond de 16 jaar was, het meest gevoelig was voor een onverwachte wissel, ongeacht of het een beloning of een straf was. Dit onderzoek leert ons dat er dus inderdaad verschillen zijn tussen kinderen, tieners en volwassenen als het gaat om leren van straf of van beloning, en dat het emotionele gebied bij tieners van 16 het meest gevoelig is voor zowel straffen als beloningen.

Voorbeelden van straf en beloning:

Kinderen blij met een verdiend ijsje.

Jongen krijgt straf van zijn vader.

Onderzoek 2. *Op zoek naar het optimale dopamineniveau.*

Patiënten met de ziekte van Parkinson staan vooral bekend om hun problemen met motoriek. Deze patiënten hebben bijvoorbeeld moeite om hun lichaam soepel te bewegen. Vooral het op gang brengen van een beweging is erg moeilijk. Moeite met bewegen is echter niet het enige probleem. Ze hebben ook vaak moeite om snel te wisselen tussen twee gedachten. Ze hebben dus niet alleen last van motorische rigiditeit, maar ook van mentale rigiditeit. Dit komt doordat de gebieden in de basale ganglia (zie kenniskader Dopamine in gedragscontrolegebieden) die belangrijk zijn voor motorische en mentale flexibiliteit te weinig dopamine aangeleverd krijgen, omdat de dopaminecellen in het aanleverstation (de substantia nigra in de hersenstam) door onbekende redenen verdwijnen.

Wanneer mensen met de ziekte van Parkinson een dopaminemedicijn innemen, kunnen ze zich vaak binnen een half uur stukken beter bewegen, maar sommigen krijgen ook ineens last van dingen die zonder medicatie wel goed gingen! Sommige patiënten worden ineens erg impulsief en in sommige gevallen ontstaat zelfs een (gok)verslaving. Wij vroegen ons af hoe het komt dat sommige klachten worden opgeheven door medicatie, terwijl diezelfde medicatie juist problemen kan veroorzaken met andere dingen die voorheen geen probleem waren. Wij hebben daarom mensen met de ziekte van Parkinson getest, terwijl ze verschillende computerspelletjes deden: een mentaal wisselspelletje en een beloningsspelletje. Zo konden we meten hoe goed ze waren in deze spelletjes wanneer ze hun medicatie hadden ingenomen en wanneer ze geen medicatie hadden gebruikt.

We vonden dat de patiënten door medicatie beter werden in mentaal wisselen, maar dat ze op het beloningsspelletje juist slechter werden na medicijngebruik! Precies zoals we in de praktijk ook vaak zien.

Wij denken dat dit komt doordat de verschillende spelletjes afhankelijk zijn van verschillende hersengebieden. Er is een tekort aan dopamine in het gebied dat van belang is voor mentaal wisselen en de dopamine-medicatie herstelt het mentale wisselen doordat het dit tekort aanvult. Er is echter geen tekort aan dopamine in het gebied dat van belang is voor beloning. De dopamine-medicatie verhoogt het dopamine niveau in dat beloningsgebied teveel, en veroorzaakt daardoor juist een probleem met het beloningsleren. Er is dus sprake van een optimaal niveau van dopamine voor gedrag, waarbij zowel teveel als te weinig dopamine zorgen voor gedragsproblemen.

Onderzoek 3. *Welke receptoren zijn belangrijk voor mentale flexibiliteit?*

Sommige soorten medicatie, zoals het Parkinson medicijn L-dopa, verhogen dopamine in het algemeen. Maar zoals in het kenniskader Dopamine in gedragscontrolegebieden uitgelegd wordt, zijn er verschillende soorten receptoren om het dopaminesignaal op te pikken. In sommige gebieden zit meer van de ene soort en in andere gebieden zit weer meer van de andere soort. Sommige medicijnen werken gelukkig best specifiek op slechts één van de vijf soorten dopaminereceptoren. Het is dus belangrijk om te weten welk type in welk hersengebied het meeste voorkomt, en vooral welke gedragsfunctie het regelt. Van een bepaald medicijn weten we dat het vooral op het type 2 receptoren werkt, die toevallig ook veel voorkomen in het hersengebied dat van belang is voor mentale flexibiliteit. Wij hebben onderzocht of deze 'type 2 pil' inderdaad beïnvloedt hoe goed gezonde mensen kunnen wisselen tussen twee taken. We lieten een aantal studenten op het Donders Instituut een mentaal wisselspelletje doen (zie kenniskader Computertaak). Ze kregen daarbij een aantal keer een neppil (placebo) en op andere dagen de type 2 pil. De studenten en onderzoekers wisten allebei niet wat er in welke pil zat, zodat ze de resultaten niet konden beïnvloeden. We vonden dat de type 2 pil er inderdaad voor zorgde dat de deelnemers minder fouten gingen maken als ze moesten wisselen tussen taken! Als extra controle lieten we ze nog een keertje komen. Nu zorgden we er met een 'anti type 2 pil' voor dat die type 2 receptoren tijdelijk geen signalen konden oppikken. Als we de deelnemers dan het type 2 medicijn gaven, werden ze helemaal niet meer beter in het wisselen. Dit was extra bewijs dat de type 2 pil echt op de type 2 receptoren werkt om mensen beter te laten wisselen. Het werk suggereert bovendien dat de type 2 receptoren een belangrijke rol spelen bij de mentale rigiditeit van patiënten met de ziekte van Parkinson.

Onderzoek 4. *Hoe de (emotionele) context doelgerichte beslissingen beïnvloedt.*

Zoals eerder beschreven, zijn zowel het emotionele hersensysteem en het cognitieve controle of rationele hersensysteem belangrijk voor gedragscontrole. Wij hebben een spelletje gemaakt waarmee we kunnen kijken hoe de informatieverwerking van het emotionele systeem doelgericht gedrag dat voortkomt uit het rationele controlesysteem beïnvloedt.
Gezonde mensen leerden om geld te verdienen door rationele (doelgerichte) keuzes te maken. Ze moesten tijdens een computerspelletje leren om goede paddenstoelen te verzamelen en slechte te laten staan. Ze wisten van tevoren niet welke slecht en goed waren en moesten dit door trial and error leren. Hoe beter ze dit leerden, hoe beter de keuze en hoe meer geld ze verdienden. We lieten ze ook plaatjes zien die gekoppeld zijn aan vieze en lekkere smaken. Bij één plaatje kregen proefpersonen een heel vies bitter sapje en bij een ander plaatje juist lekkere limonade. Na een tijdje kregen de proefpersonen vanzelf een reactie van afgrijzen bij het zien van het plaatje dat bij het vieze sapje hoorde en een goed gevoel bij het plaatje dat bij het lekkere sapje hoorde. Deze plaatjes hadden door de training (we noemen deze vorm van training klassieke of Pavloviaanse conditionering) een bepaalde emotionele lading gekregen. Vervolgens vroegen we de proefpersonen weer om rationele keuzes te maken (dat wil zeggen wederom te kiezen tussen de paddenstoelen uit het eerste gedeelte), maar nu toonden we op de achtergrond de plaatjes die bij de sapjes hoorden. En ondanks het feit dat deze plaatjes niets met de rationele keuzes te maken hadden, beïnvloedden ze de rationele keuzes wel! Dit laat de vatbaarheid van mensen voor de emotionele context zien bij keuzes die ze maken, ook al heeft die context rationeel gezien niets te maken met de keuze die ze wordt voorgelegd. Tijdens dit spelletje hebben we ook naar de hersenactiviteit gekeken met behulp van fMRI en zien we terug dat het rationele hersensysteem zich anders gedraagt tijdens het tonen van de emotionele achtergrondplaatjes in vergelijking met neutrale plaatjes.

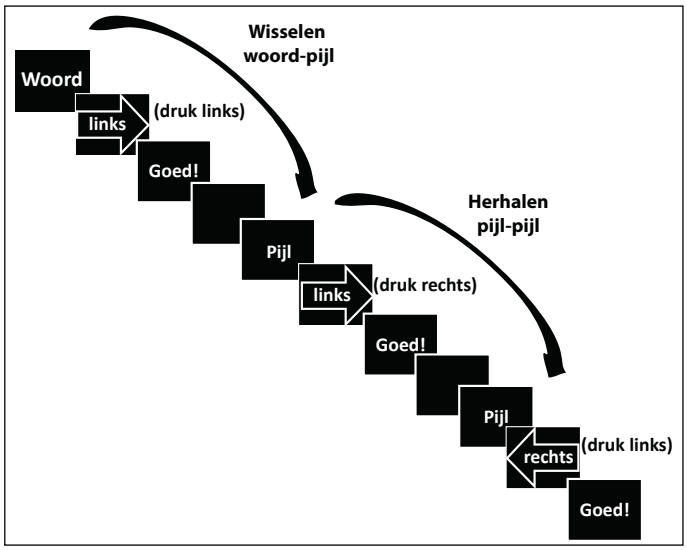
Computertaak

Wanneer we met functionele MRI werken (zie ook kenniskader fMRI), dan willen we kijken welke hersengebieden actief zijn wanneer mensen iets doen. Dit 'iets' kan van alles zijn. Sommige onderzoekers willen graag weten welke gebieden belangrijk zijn voor het onthouden van woorden (geheugen), voor het bewegen van je hand (motoriek), voor het zien van plaatjes (waarnemen), of voor het verwerken van emoties of beloning. Maar als je iets doet, zijn niet alleen de hersengebieden actief die daar belangrijk voor zijn.

Als we naar beloning willen kijken bijvoorbeeld, dan kunnen we mensen plaatjes laten zien van dingen die ze lekker of leuk vinden. Dit activeert het beloningssysteem, maar ook veel andere systemen, zoals het visuele systeem (om het plaatje te kunnen zien) en het aandachtssysteem (omdat je op moet letten).

De beste manier om iets te onderzoeken is daarom om altijd twee dingen met elkaar te vergelijken. Stel dat je beloning wilt onderzoeken, dan wil je dat dingen waar je op dat moment niet zo in geïnteresseerd bent (zien, aandacht) hetzelfde blijven, en alleen wat je wilt meten (beloning) verandert. Dus in het geval van beloningsplaatjes, zou je mensen een spelletje kunnen laten doen waarbij ze 1 of 15 cent kunnen verdienen. Dan kun je uiteindelijk de hersenactiviteit tijdens 15 cent vergelijken met die tijdens 1 cent. En het verschil daartussen kan dan niet door aandacht, zien, of andere spontane hersenactiviteit komen, want het enige verschil is of je veel of weinig beloning kunt verdienen.

Wij zijn bijvoorbeeld geïnteresseerd in mentale flexibiliteit, wat inhoudt dat je erg snel moet wisselen tussen 2 verschillende taken (zie onderzoek 3). Daarvoor laten we mensen zo snel mogelijk op een linker- of rechterknop drukken wanneer ze een pijl zien (die naar links of rechts wijst) met een woord (links of rechts) erin. Afhankelijk van de instructie die ze steeds vlak van tevoren zien, moeten ze 1 van deze twee taken uitvoeren (reageer op pijl, of reageer op woord). Dit lijkt heel simpel, maar mensen doen dit bijna 200 keer achter elkaar, en dan zien we dat ze het altijd moeilijker vinden om te wisselen (van woord naar pijl of andersom) dan twee keer achter elkaar hetzelfde te doen. Als we naar de hersenactiviteit kijken tijdens het wisselen en deze vergelijken met de activiteit tijdens het herhalen, zien we dat het flexibiliteitsysteem meer actief is bij het wisselen dan het herhalen.



Een voorbeeld van een taak waarmee mentale flexibiliteit gemeten kan worden.

Nu we dit hebben laten zien bij gezonde mensen gaan we dit spelletje ook door psychopaten uit de Tbs-kliniek laten spelen. Wij denken dat bij hen het rationele hersensysteem minder beïnvloed zal worden door de emotionele plaatjes dan bij gezonde mensen. Door de psychopaten dit spelletje in de fMRI scanner te laten spelen, kunnen we kijken hoe hun hersenen anders werken dan die van mensen die geen psychopaat zijn.
Ditzelfde spelletje gaan we ook gebruiken om mensen met de borderlinepersoonlijkheidsstoornis te onderzoeken. Deze mensen hebben veelal moeite met het verwerken van negatieve emoties en komen daardoor vaak in de problemen. Ze hebben woedeaanvallen en verliezen vaak hun baan, omdat ze volgens hun collega's en bazen overreageren als er iets negatiefs gebeurt. Deze mensen zijn ook vaak depressief en hebben veel angsten. Met ons spelletje kunnen we kijken wat er anders gaat bij het gebruiken van negatieve emoties in hun informatieverwerkingsproces om tot gedrag te komen. Specifiek gaan we ook nog kijken of we aan de hand van de activiteiten in de hersenen kunnen voorspellen welke patiënten al dan niet baat hebben bij psychotherapie. Wordt vervolgd...!

Conclusies

Met de hierboven beschreven onderzoeken dragen wij bij aan het begrijpen van gedrag, gedragscontrole, neuropsychiatrische aandoeningen, de werking van de hersenen en hersenstoffen. We hopen met het gedane en het toekomstige onderzoek meer inzicht in ons gedrag en de daarbij horende hersenprocessen te krijgen. Deze onderzoeken zullen nuttige informatie opleveren voor patiënten met neuropsychiatrische aandoeningen, maar ook voor gezonde mensen. Je kunt daarbij denken aan de invloeden van smartdrugs (pillen die je slimmer maken, bijvoorbeeld beter laten concentreren) op gezonde mensen, maar ook aan de invloed van voeding en slaap op gedragscontrole en de onderliggende hersenprocessen. Er is op dit gebied nog veel werk aan de winkel en we hopen dat nieuwsgierige, jonge, goed opgeleide wetenschappers ons hierbij komen helpen.

Voor meer informatie over dit onderwerp kunt u de oratie van Roshan Cools lezen, getiteld 'Psychiatrie en het paradoxale brein'[2].

Verwijzingen

(1) YouTube filmpje, Kids Marshmallow Experiment, http://www.youtube.com/watch?v=6EjJsPylEOY, (21-11-2012).
(2) Radboud Universiteit, oratie Roshan Cools, http://www.ru.nl/publish/pages/527498/cools_helemaal.pdf, (21-11-2012).

Neurowetenschappers kennen prijs toe aan Roshan Cools

Datum bericht: 10 januari 2012

Roshan Cools, hoogleraar Cognitieve neuropsychiatrie in Nijmegen en principal investigator bij het Donders Institute, krijgt een Young Investigator Award van de Cognitive Neuroscience Society. Cools is de eerste Nederlandse wetenschapper (en de vierde Europeaan) die deze prijs, toegekend door vakgenoten, in ontvangst mag nemen. 'She sees the big picture in science.'

De Young Investigator Awards van de (Amerikaanse) Cognitive Neuroscience Society (CNS) worden sinds 2002 uitgereikt, doorgaans aan wetenschappers uit de Verenigde Staten. Elk jaar krijgen twee cognitieve neurowetenschappers, vaak een man en een vrouw, de prijs. In 2012 gaat de award dus naar Roshan Cools en naar Adam Aron - met wie Cools tijdens haar promotieonderzoek aan de universiteit van Cambridge een werkkamer deelde.

Parkinson

Cools promoveerde in 2003 op onderzoek naar de gevolgen van de ziekte van Parkinson, en het bijbehorende gebrek aan dopamine, voor hersenfuncties. Sinds februari 2011 is ze hoogleraar Cognitieve neuropsychiatrie aan de Radboud Universiteit en het UMC St Radboud en leidt ze een onderzoeksgroep op het gebied van hersenen, cognitie en psychiatrische klachten binnen het Donders Institute. In januari 2012 heeft Cools haar oratie uitgesproken.

A new breed of scientist

De Young Investigator Awards worden toegekend aan jonge mensen, die minder dan tien jaar geleden gepromoveerd zijn en die een consistente bijdrage leveren aan de cognitieve neurowetenschap. 'Het gaat dus om je verdiensten voor het vakgebied op de langere termijn. En dan wordt er gekeken naar publicaties, beurzen en dergelijke. In mijn geval zal ook hebben meegespeeld, denk ik, dat ik editor ben bij het Journal of Cognitive Neuroscience, het tijdschrift van de Society.'
Niet gek - maar de nominatie voor de prijs stelt het bloemrijker: Cools' voormalig begeleider Mark 'd Esposito (University of California, Berkeley) noemt haar 'truly a new breed of cognitive neuroscientist, with strengths in psychology, pharmacology and neuroscience'. 'One of Roshan's most positive attributes is that she sees the big picture in science. She is clearly not locked into one point of view or one approach.'

Eer en erkenning

Het belangrijkste aan de prijs is voor Cools de eer en de erkenning door vakgenoten. Het geldbedrag dat aan de prijs verbonden is, is zo gering (500 Amerikaanse dollars) dat je het daarvoor niet hoeft te doen. 'Bovendien wordt er vanuit gegaan dat je dat bedrag opmaakt aan de borrel bij de uitreiking van de award.' Die uitreiking vindt plaats in maart, op het jaarlijkse CNS-congres. Maar daar zal Cools, tegen die tijd hoogzwanger, niet bij zijn. Haar borrel moet nog een jaartje wachten, tot het congres van 2013 in San Francisco. / Anja van Kessel.

Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen (WKRU)

Dit boek is een uitgave van het Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit Nijmegen (WKRU). Het WKRU is een knooppunt tussen leraren en kinderen van het basisonderwijs, onderzoekers van de Radboud Universiteit Nijmegen (RU) en docenten en pabo-studenten van de Hogeschool van Arnhem en Nijmegen (HAN).

Missie

Het WKRU heeft tot doel de relatie tussen de Radboud Universiteit Nijmegen en het (basis) onderwijs verder te versterken en te komen tot een betere afstemming tussen vraag en aanbod van wetenschappelijke kennis voor het basisonderwijs. Hiermee wil het WKRU de houding van leerlingen en (toekomstige) leraren ten opzichte van wetenschap en techniek positief beïnvloeden en hun onderzoekende houding stimuleren. Daarnaast wil het WKRU onderzoekers van de RU een podium geven om hun wetenschappelijke resultaten en de implicaties daarvan ten toon te kunnen spreiden aan een breed publiek.

Activiteiten

Het WKRU heeft een gevarieerd palet van activiteiten waaronder: jaarlijkse nascholingsdagen wetenschapeducatie voor pabo-studenten en leraren basis- en voortgezet onderwijs (Winterschool), samenwerking in projectteams tussen wetenschappers, pabo-studenten en leraren waarbij een wetenschappelijk onderwerp vertaald wordt naar een project rondom onderzoeksactiviteiten, kinderlezingen (Mystery X), cursussen voor jonge onderzoekers hoe ze hun onderwerp toegankelijk kunnen maken voor kinderen… en nog veel meer (zie www.wkru.nl).

Organisatie

De organisatie van het Wetenschapsknooppunt bestaat uit drie vaste medewerkers en een stuurgroep. In de stuurgroep zijn er verschillende partijen die samenwerken binnen het wetenschapsknooppunt vertegenwoordigd. De stuurgroep stippelt in samenwerking met de medewerkers het beleid uit en bewaakt op hoofdlijnen de voortgang.

Het uitvoerende deel van het WKRU bestaat uit de volgende medewerkers:

- **Dr. Marieke Peeters**, projectleider
- **Winnie Meijer MSc**, projectmedewerker
- **Elke Jacobs**, communicatiemedewerker

De stuurgroep bestaat uit:

- **Prof. dr. Carl Figdor**, hoogleraar Immunologie in het Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences van het UMC St Radboud en initiator WKRU.
- **Prof. dr. Ludo Verhoeven**, hoogleraar Orthopedagogiek aan de Radboud Universiteit en wetenschappelijk directeur van het Expertisecentrum Nederlands.
- **Drs. Betty T.M. van Waesberghe**, voorzitter van de instituutsdirectie van de HAN Pabo's (Pabo Groenewoud Nijmegen en Pabo Arnhem).
- **Dr. Roald Verhoeff**, universitair docent bij het Institute for Science, Innovation and Society van de Radboud Universiteit.

www.orionprogramma.nl

www.platformbetatechniek.nl

www.ru.nl

www.han.nl

www.knaw.nl

www.umcn.nl

NCMLS

www.ncmls.eu

CSG CENTRE FOR SOCIETY AND THE LIFE SCIENCES

www.society-lifesciences.nl

KWTG

onderzoekt je perspectief!

EXPERTISECENTRUM NEDERLANDS

Radboud University Nijmegen

BSI

Behavioural Science Institute

iMM

Institute for Molecules and Materials

Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour

Faculteit der Letteren

SNS REAAL

www.snsreaalfonds.nl

Stichting Sanssouci

Foto- en illustratieverantwoording

Tenzij anders vermeld zijn de foto's in deze uitgave gemaakt door het Wetenschapsknooppunt Radboud Universiteit. ©WKRU, december 2012

© ANP FOTO 2012	p. 148
Andrey Kuzmin/123rf.com	p. 107
Basisschool de Lanteerne, Nijmegen	p. 81-86
Beeldredactie UMC St Radboud	p. 35 en 147
Dick van Aalst	p. 100
Dirk Geurts	p. 103
EE Hillemacher	p. 151 (Edward Jenner vaccinating a boy, Oil painting 1884)
Elke Jacobs	illustratie omslag, tip- en film-symbool en symbolen van onderzoekend leren.
Emil Roes	p. 93-94
Esther Aarts	p. 105 en 108
Jos van der meer	p. 150
JrPol	p. 152
Katrintimoff/123rf.com	p. 107
Leerling Groep 5, OBS de Zilverzwaan	p. 8 en 13
Luchschen/123rf.com	p. 162
Masur	p. 152
Peter Lamb/123rf.com	p. 42 en 54
Pethan	p. 152
Roberto Biasini/123rf.com	p. 43
Jan Verkolje	p. 153
Sebastiaan Donders/AllesoverDNA.nl	p. 43 en 55
Stefano Valle/123rf.com	p. 10
Tomwang/123rf.com	p. 20
Winnie Meijer	p. 37, 44 en 54; 148*, 15 **

* Bewerking van origineel door: A. Rad,
bron: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoiesis_(human)_diagram.png
** Gemaakt op basis van voorbeeld van de Jonge Akademie,
bron: http://www.dejongsteakademie.nl/

Werkblad 'Bedorven of niet bedorven?': p. 166
Dmitriy Krasko/123rf.com (beschimmeld brood), Elena Larina/123rf.com (schimmel kaas), Imarly/123rf.com (beschimmelde kaas), Kia Cheng Boon/123rf.com (trassi), nito500/123rf.com (gedroogde abrikoos), Pauliene Wessel/123rf.com(tempeh), Pejo/123rf.com (appel), Picsfive/123rf.com (zure room), Valentyna Antonenko/ 123rf.com (glas melk).

Powerpointpresentatie over DNA: p. 53
Roberto Biasini/123rf.com (cellen van een mens), Dinga/123rf.com (vergrootglas), Shao-Chun Wang/123rf.com (model met vergrootglas), Van Malaysia/123rf.com (huidcellen), Oleg Doroshin/123rf.com (microscoop).

Bronvermelding:

http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Legionella_pneumophila_01.jpg p. 152

http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/4/4b/Pierre_de_Fermat.png p. 152