

---

# De toekomst van ons zelf

---

Gezondheidsraad







Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

---

Onderwerp : aanbieding advies *De toekomst van ons zelf*  
Ons kenmerk : U-1125/NdN/sl/702-B  
Bijlagen : 1  
Datum : 8 oktober 2002

Mijnheer de minister,

Het vandaag te vieren eeuwfeest van de Gezondheidsraad is niet alleen aanleiding om terug te kijken, maar daagt vooral ook uit om verder dan gebruikelijk vooruit te denken.

Mijn voorganger, prof. dr JJ Sixma, legde op 25 juni 2001 een door hem ingestelde commissie de volgende vragen voor:

- welke nieuwe wijzen van beïnvloeding van de hersenen liggen de komende decennia in het verschiet?
- welke implicaties zullen deze nieuwe mogelijkheden hebben voor gezondheidszorg en maatschappij?

Deze vraagstelling vereiste een wetenschappelijk analyse die enerzijds uitging van wat op dit moment bekend is of mogelijk wordt geacht, en die anderzijds een sterk beroep deed op de creativiteit en het voorstellingsvermogen van commissieleden inzake denkbare ontwikkelingen op zeer lange termijn.

Behalve de adviesopdracht draagt ook de wijze waarop deze is aangepakt een bijzonder karakter. De commissie telt overwegend jonge wetenschappers die een lange toekomst voor zich hebben en betrokken zullen zijn bij de in het advies besproken ontwikkelingen.

Het advies van de commissie, dat is getoetst door de Beraadsgroep Geneeskunde en de Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht, bied ik u hierbij aan. Het advies nodigt uit tot reflectie over en anticipatie op *De toekomst van ons zelf*, met onderkenning van mogelijke wetenschappelijke ontwikkelingen en hun eventuele consequenties voor volksgezondheid, samenleving en beleid.

Hoogachtend,

Prof. dr JA Knottnerus



---

# De toekomst van ons zelf

---

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2002/13, Den Haag, 8 oktober 2002

---

---

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement “voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid” (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport, Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer, Sociale Zaken & Werkgelegenheid, en Landbouw, Natuurbeheer & Visserij. De Raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinair samengestelde commissies van—op persoonlijke titel benoemde—Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

---

U kunt het advies downloaden van [www.gr.nl](http://www.gr.nl).

---

De eerste druk van dit advies verscheen in een oplage van 1500 exemplaren als bijzondere uitgave ter gelegenheid van het honderdjarig bestaan van de Gezondheidsraad.

---

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:  
Gezondheidsraad. De toekomst van ons zelf. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/13.

Preferred citation:  
Health Council of the Netherlands. The Future of Our Selves. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2002; publication no. 2002/13.

---

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

---

ISBN: 90-5549-444-5

---

---

# Inhoud

- 
- 1 Inleiding  
*Over de opdracht en de commissie 9*

---

  - 2 Het beste voor uw kind  
*Over preventie bij peuters 13*

---

  - 3 Nederland proeftuin  
*Over psychofarmaca en drugs 25*

---

  - 4 Een wakkere droom  
*Over hersenchips en magnetostimulatie 39*

---

  - 5 Beter werken  
*Over psychotherapie en training 47*

---

  - 6 Het prikkelbare brein  
*Over elektrostimulatie 55*

---

  - 7 Gezond ouder worden  
*Over preventie bij pubers 65*
-

---

8 Doorstartmogelijkheden  
*Over het leven na de dood 77*

---

9 Tot besluit  
*Over zorgen en kansen 81*

---

Literatuur 87

---

Bijlagen 99

A De opdracht 101

B De commissie 103



# Inleiding

## Over de opdracht en de commissie

---

Op 25 juni 2001 installeerde de voorzitter van de Gezondheidsraad een bijzondere commissie. Deze ‘Commissie Implicaties van nieuwe mogelijkheden tot beïnvloeding van de hersenen’ kreeg tot taak een advies voor te bereiden ter gelegenheid van het honderdjarig bestaan van de Gezondheidsraad. Dat het een bijzonder advies moest worden, daarover liet de voorzitter geen misverstand bestaan. Ten eerste zou het, zo schreef hij in zijn brief aan de commissie (zie bijlage A), ‘in het teken van de toekomst’ moeten staan. De commissie werd met nadruk uitgenodigd haar denken vooruit te laten ijen in de verten van de komende decennia, in plaats van – zoals bij Gezondheidsraadadviezen gebruikelijk – haar uitspraken stevig te grondvesten in de huidige stand van de wetenschap. Ten tweede zou het advies het gehele, weidse gebied moeten bestrijken van de beïnvloeding van de hersenen. En ten derde werd de commissie verzocht om van de nieuwe mogelijkheden tot hersenbeïnvloeding die zij in de toekomst zou ontwaren, ook de implicaties te doordenken, voor niets minder dan gezondheidszorg en maatschappij.

Deze complexe opdracht betekende een gedurfde breuk met de eerbiedwaardige honderdjarige traditie van de Gezondheidsraad. De Raad heeft zijn reputatie immers vooral gevestigd als betrouwbaar berichtgever over de stand van wetenschap over duidelijk afgebakende, zij het in de regel veelzijdige en van verschillende kanten te belichten, vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid. De raadsvoorzitter – zich bewust van het gewaagde karakter van zijn opdracht – benadrukte de feestelijke aanleiding van het advies. Hij gaf te kennen dat de commissie zijns inziens het avontuur mocht zoeken en zich een grote creatieve vrijheid kon permitteren.

---

---

## **Commissie**

Was het deze avontuurlijke inslag of de gedachte dat wie de jeugd heeft ook de toekomst heeft, die de voorzitter van de eerbiedwaardige oude raad ertoe bracht om voor deze commissie juist, voor Gezondheidsraad-begrippen, jonge mensen uit te nodigen? Hoe dan ook, onder de commissieleden die op 25 juni 2001 voor het eerst tezamen kwamen, bevonden zich één twintiger en een grote meerderheid dertigers. Slechts één commissielid was al eerder – maar dan ook al drie keer eerder – lid geweest van een commissie van de Gezondheidsraad. Dit uitgelezen, druk bezette gezelschap (zie voor de samenstelling bijlage B) zag zich voor de taak geplaatst om in één jaar tijd de vraagstelling van de voorzitter van een passend antwoord te voorzien. Ook die onverbiddelijke tijdslimiet droeg het zijne bij aan het bijzondere karakter van het werk van de commissie.

---

## **Werkwijze**

Van meet af aan was duidelijk dat de commissie geen andere keus had dan de raad van de voorzitter op te volgen en creatieve vrijheid en avontuurlijkheid hun kans te geven. Het was immers zonneklaar dat de traditionele systematische en degelijke Gezondheidsraad-benadering bij deze vraagstelling geen schijn van kans zou maken. Veel meer dan anders zou het advies moeten voortkomen uit de kennis, intuïtie en inventiviteit van de leden die in de commissie verzameld waren. Minder dan ooit zou de basis gelegen kunnen zijn in een in principe afgrensbaar corpus van wetenschappelijke literatuur. De commissie besteedde dan ook de eerste vier vergaderingen aan de kennismaking met de diverse wetenschappelijke deskundigheden van haar leden en met de toekomstverwachtingen waardoor zij zich in hun werk, meer of minder expliciet, laten leiden. Halverwege het jaar dat haar was toegemeten, besloot de commissie tot wat zij achteraf als een gelukkige greep beschouwt. Zij koos voor een bepaalde vorm van haar advies, die tegelijk structuur zou kunnen geven aan de discussie in de resterende vijf vergaderingen, een levendig en leesbaar verhaal op zou kunnen leveren én onmiskenbaar tot uitdrukking zou brengen dat de commissie op geen enkele wijze pretendeert de wijsheid over de toekomst in pacht te hebben.

Meer dan bij andere adviezen kwam er voor het schrijven van de teksten ondersteuning vanuit de staf van de Gezondheidsraad. De verrassende vormgeving benadrukt nog eens het bijzondere karakter van het advies.

---

## **Advies**

Het advies bestaat uit een inleiding, een slotbeschouwing en daartussen zeven hoofdstukken. Elk hoofdstuk opent met een toekomstscène: een fictief, uit de toekomst aangewaaid flard tekst. Deze openingsscène, die geen enkele aanspraak maakt op plausibiliteit, vormt het uitgangspunt voor een commentaar van de commissie. De commentaren zijn wisselend van structuur en inhoud. Enkele met regelmaat terugkerende ingrediënten zijn: huidige wetenschappelijke ontwikkelingen die met het toekomsttafereel in verband kunnen worden gebracht, de waarschijnlijkheid dat een dergelijke scène ooit werkelijkheid zal worden, mogelijke implicaties van de denkbare ontwikkelingen. Geen samenhangende, systematische en alomvattende verkenning van de toekomst dus, maar zeven pogingen om op basis van de in de commissie verzamelde deskundigheid iets verstandigs te zeggen over hoe de toekomst van de hersenbeïnvloeding eruit zou kunnen zien.



---

## Het beste voor uw kind

Over preventie bij peuters

---

uit: het 'blauwe boekje' *Jeugdontwikkelingszorg: het beste voor uw kind*

### Wat biedt Jeugdontwikkelingszorg?

De testfaciliteiten van de regionale bureaus Jeugdontwikkelingszorg worden u aangeboden door de overheid. Aan u als ouder of verzorger de keus of u er gebruik van wilt maken. Veel ouders en verzorgers beschouwen ons programma inmiddels als een logische volgende stap na het consultatiebureau. Een stap die voor zowel ouders/verzorgers als kinderen grote voordelen heeft. Zo kunnen kinderdagverblijven en scholen hun opvoedings- en leerprogramma's beter afstemmen op uw kind wanneer ze beschikken over de informatie die ons bureau over uw kind kan verstrekken (uiteeraard gebeurt dat laatste niet zonder uw toestemming). Meer informatie vindt u in hoofdstuk 2: 'Het belang van uw kind'.

### Wat houdt ons onderzoek in?

Twee maanden voor de derde verjaardag van uw kind ontvangt u een uitnodiging voor het onderzoek op het bureau voor Jeugdontwikkelingszorg in uw buurt. Op het programma staan: beeldvormend onderzoek van de hersenen; functietesten, in de vorm van computertaakjes voor uw kind; observatie van twee spelletjes die u doet met uw kind; registratie van hartfrequentie en speekselafname, voor en na een *virtual reality* stresstest. Ook vult u een vragenlijst in over uzelf, de familie en de thuissituatie van uw kind. Zie verder hoofdstuk 3: 'Onderzoek van uw kind'.

---

## Hoe meldt u uw kind aan?

Via een simpele procedure kunt u uw kind aanmelden op onze website, [www.jeugdontwikkelingszorg.nl.eu](http://www.jeugdontwikkelingszorg.nl.eu). U verstrekt ons de genetische identificatiecode van uw kind. Ook machtigt u ons informatie op te vragen uit de *Verloskundige registratie* en uit de *Registratie consultatiebureaus 0-3 jarigen*. Voor meer informatie verwijzen we naar hoofdstuk 4: 'Aanmelding van uw kind'.

## Hoe krijgt u de uitslag?

Zes weken na het onderzoek wordt u uitgenodigd op ons bureau. We bespreken dan de uitslag van het onderzoek. U ontvangt een rapport met een beschrijving van het huidige cognitieve, emotionele en sociale ontwikkelingsniveau van uw kind. Het rapport bevat ook schattingen van de kans dat uw kind later last zal krijgen van dyslexie of van psychische stoornissen zoals angst-, stemmings- of gedragsstoornissen. Het rapport sluit af met een advies. Met een van onze medewerkers kunt u overleggen over eventuele stappen (denk aan pedagogische programma's, tips voor thuis of in speciale gevallen psychotherapie of medicatie). Hoofdstuk 5 gaat dieper in op de uitslag en wat daarop kan volgen: 'Kennis over uw kind'.

---

*Uit de inleiding van het 'blauwe boekje' spreekt een simpele, positieve kijk op psychische problemen. De kansen van kinderen op allerlei psychische stoornissen zijn al op driejarige leeftijd te bepalen en op grond daarvan zijn goede adviezen te geven over hoe hier mee om te gaan. Informatie over genetische variaties, ontsloten via de genetische identificatiecode, fysiologisch en psychologisch onderzoek, vragenlijsten, gedragsobservatie: uiteenlopende bronnen van informatie maken betrouwbare uitspraken mogelijk over de wenselijkheid van een scala aan vervolgstappen, van pedagogische programma's tot psychotherapie of medicatie. Hoe dit toekomstbeeld te beoordelen, als mogelijkheid of illusie, als droomwens of als schrikbeeld?*

---

## **Vroege preventie**

### **Plasticiteit**

De hersenen zijn bij de geboorte nog lang niet volledig ontwikkeld. Het hersenoppervlak, met zijn karakteristieke windingen en groeven, is nog zo goed als glad. De functionele en structurele ontwikkeling draait vooral de eerste levensjaren op hoge toeren, in directe wisselwerking met de omgeving. De enorme groei van de hersenschors binnen de beperkte ruimte van de schedel dwingt al gauw tot het vormen van plooien. Niet alleen de functies van waarnemen, denken en emoties komen tot ontwikkeling, de hersenen spelen ook een belangrijke rol bij de reactie van het lichaam op bijvoorbeeld bedreigingen uit de omgeving. Verschillende reactievormen krijgen in deze periode van uitbundige groei hun beslag, met hun specifieke, individuele kenmerken. En zo wordt in de eerste levensjaren ook de basis gelegd voor veel later aan de dag tredende capaciteiten, kwetsbaarheden en beperkingen. Na het vierde levensjaar neemt de zogenoemde plasticiteit van de hersenen langzaam af, overigens zonder geheel te verdwijnen.

Tegen deze achtergrond is de gedachtegang die aan de fictieve Jeugdontwikkelingszorg ten grondslag ligt – tot op zekere hoogte – te begrijpen. Allerlei hersenziekten, van ontwikkelingsstoornissen en andere psychiatrische aandoeningen tot neurodegeneratieve ziekten als de ziekte van Parkinson en dementie, leiden vaak pas tot symptomen als de hersenen zich vrij definitief gevormd hebben. Dit vormingsproces moet beïnvloed worden, zo is de gedachte, om deze vaak langdurige, belastende en moeilijk te behandelen ziekten te voorkomen. En dat moet dan zo vroeg mogelijk gebeuren, op een moment dat de hersenen nog volop plastisch zijn.

---

## Huidige ontwikkelingen

Preventie staat ook nu al hoog in het vaandel van de Jeugd(gezondheids)zorg. Er komt meer en meer aandacht voor mogelijkheden om beginnende psychische en gedragsproblemen bij kinderen te signaleren en, door middel van vroege interventieprogramma's, het verdere verloop ervan gunstig te beïnvloeden. Opvoedings- en ontwikkelingsondersteuning lijkt de kans te verkleinen dat beginnende problemen leiden tot een neerwaartse spiraal (Cun95, Nic99, Web98). Programma's op dit gebied zijn niet ziektespecifiek, maar probleemgericht. Ze kunnen zich richten op individuele kinderen, waarbij wordt afgegaan op signalen van ouders of andere opvoeders. Of ze kunnen gericht zijn op groepen kinderen, die gekenmerkt worden door clustering van een aantal globale, vaak sociale, risicofactoren. Het laatste type programma's is veelal gebaseerd op de herhaaldelijk aangetoonde, robuuste relatie tussen de aanwezigheid van drie of meer van de nu bekende risicofactoren in de omgeving van het kind en een sterk verhoogde kans op psychiatrische problemen (Her98).

Ook in de geestelijke gezondheidszorg zijn belangrijke ontwikkelingen gaande ten aanzien van de preventie van psychische en gedragsproblemen bij kinderen. Er worden nieuwe initiatieven ontplooid op het gebied van onderzoek en kennisontwikkeling, standaardisatie en kwaliteitsontwikkeling (CUY01). Interdisciplinaire richtlijnen moeten de samenwerking en afstemming tussen allerlei disciplines in de praktijk bevorderen (GR00b). Deze ontwikkelingen zijn veelbelovend, maar het is duidelijk dat nog veel onderzoek noodzakelijk is, naar methoden van signalering en vroege diagnostiek en, vooral, naar de effectiviteit van interventies.

De Jeugdontwikkelingszorg-scène bouwt virtueel voort op deze ontwikkelingen. Er zijn nieuwe mogelijkheden ontstaan om de aanleg voor bepaalde psychische aandoeningen in een vroeg stadium op te sporen. De effectieve preventieve interventies die noodzakelijk zijn om vroege detectie zinvol te maken, zijn kennelijk beschikbaar. En de afweging van lusten en lasten van dit preventieve programma valt dermate gunstig uit, dat besloten is deze mogelijkheid van overheidswege aan alle ouders en verzorgers aan te bieden. Hoe realistisch is deze ontwikkeling?

---

## Genen en omgeving

### Genetische factoren

De toekomstscène gaat er bijna terloops van uit dat van elk kind bij de geboorte een genenpaspoort wordt gemaakt. Wetenschappelijk gezien zal dat geen probleem zijn, al is er nog wel een enorme ontwikkeling nodig: binnen het DNA-onderzoek, het genetisch onderzoek bij patiëntengroepen en op het gebied van de populatiegenetica, de discipline

---



die de rol van genetische variaties analyseert op basis van grootschalig bevolkingsonderzoek. Naar verwachting zal blijken dat er naast risicofactoren ook beschermende variaties zijn. Pas als al die variaties bekend zijn, valt met eenvoudige DNA-analyses vast te stellen welke kans een individu op grond van zijn aanleg heeft om bepaalde aandoeningen te ontwikkelen. Dergelijk onderzoek kan in principe ook prenataal worden verricht, zoals nu voor enkele zeldzame aandoeningen wordt gedaan.

Dat genetische factoren een rol spelen bij hersenaandoeningen, waaronder de psychische stoornissen, is tegenwoordig geen vraag meer. Uit onder meer onderzoek naar het voorkomen van ziekten als autisme, schizofrenie en depressie bij een- en tweeling is bekend dat erfelijke factoren in het ontstaan van deze ziekten een belangrijk aandeel hebben. De grootte van dat aandeel is per ziekte verschillend, maar altijd ruim lager dan 100% (Gil00). De aard van de genetische kwetsbaarheid is op dit moment onbekend, maar de verwachting is dat de komende tijd steeds meer specifieke genetische variaties geïdentificeerd zullen worden die bij het ontstaan van deze aandoeningen een rol spelen. Er zijn nu al duidelijke aanwijzingen waar dergelijke variaties in het genoom gelokaliseerd zijn, bijvoorbeeld op chromosoom 18 voor bipolaire stoornis ('manische depressie') en op de chromosomen 3 en 7 voor autisme (Aur02, McI01, Was00).

Hoogstwaarschijnlijk spelen bij één aandoening verschillende variaties op verschillende plaatsen in het genoom een rol en het is ook mogelijk dat verschillende, niet of slechts gedeeltelijk overlappende combinaties van variaties elk predisponeren voor hetzelfde ziektebeeld. Bij complexe stoornissen kunnen verschillende genen verantwoordelijk zijn voor verschillende aspecten ervan, zoals bij dyslexie en bij ADHD (Ash01, Plo01).

Een complicerende factor bij de zoektocht naar relevante genetische variaties is dat psychische stoornissen bij lange na geen duidelijk afgebakende, homogene entiteiten zijn. Bepaalde symptomen worden gebruikt om meer dan één aandoening te karakteriseren en het optreden van de ene aandoening gaat gepaard met een verhoogde kans op een andere aandoening (comorbiditeit). Het definiëren van in biologisch opzicht meer homogene populaties van patiënten met een goed gekarakteriseerde aandoening is één van de uitdagingen voor de neurowetenschappen in de komende jaren.

## Omgevingsfactoren

Invloeden vanuit de omgeving zijn onmisbaar voor de ontwikkeling van een kind en vormen een enorme kans om talenten te ontplooien, weerstandsvermogen op te bouwen en sociale contacten te leggen. Er zijn echter ook omgevingsfactoren die de individuele gevoeligheid voor psychische aandoeningen vergroten. Deze kunnen heel divers van aard en invloed zijn: chronisch of acuut, biologisch of psychisch, prenataal werkzaam of

---

op volwassen leeftijd. Te denken valt aan infecties, voeding, zuurstoftekort, toxische invloeden, zeer stressvolle ervaringen, gezinsinteractie en sociale omgeving. Daarnaast kunnen eisen uit de omgeving een specifiek beroep doen op bepaalde hersenfuncties. Bij een extreem zwakke aanleg daarvoor, kan het functioneren aan die omgevingseisen niet voldoen. De gevolgen hiervan kunnen het karakter van een stoornis krijgen, zoals bij ernstige dyslexie (GR95).

Het is tot nu toe niet gelukt om specifieke risicofactoren voor specifieke stoornissen te identificeren. Dergelijke verbanden zijn wellicht ook niet te verwachten, mede omdat de invloed van omgevingsfactoren samenhangt met het tijdstip waarop ze zich voordoen. In het algemeen geldt, dat hoe vroeger in de ontwikkeling een factor zijn invloed doet gelden, des te groter en definitiever de effecten op de hersenen.

Onderzoek van de laatste jaren heeft een aantal aanwijzingen opgeleverd voor de invloed van factoren die optreden tijdens de zwangerschap of in de eerste levensjaren. In dit onderzoek wordt ook de zwangere moeder soms wat koeltjes tot de omgevingsfactoren gerekend (Plo98). Virusinfecties tijdens de zwangerschap en perinatale complicaties zijn in verband gebracht met schizofrenie, bipolaire stoornis en epilepsie (Can02c, Ell98a, Jaf02, Kun01, McN99). In dieronderzoek blijkt ernstige stress tijdens de zwangerschap bij de nakomelingen overreactiviteit op stressoren te veroorzaken (Glo02). Ook bij mensen lijkt dit een rol te spelen: ernstige stress of angst tijdens de zwangerschap, zoals door oorlog of een natuurramp, lijkt te leiden tot een verhoging van de kans op psychotische verschijnselen bij het kind (Os99). Wat voor velen vanzelfsprekend lijkt en in een *real-life* experiment al was gebleken bij kinderen die zonder stabiele moederrelatie waren opgegroeid (Bow73), kon bij knaagdieren ook experimenteel overtuigend worden aangetoond: de zorg van de moeder direct na de geboorte is van groot belang voor het gedrag van het individu op latere leeftijd (Ell98b, Liu97, Sap97).

Misbruik en sterke verwaarlozing in de jeugd kunnen vrijwel zeker leiden tot veranderingen in de zogenoemde HPA-as (de *hypothalamo-pituitary adrenal axis*). Dit is een zeer belangrijke functionele as tussen twee hersenstructuren (de hypothalamus en de hypofyse) en de bijnieren: hij reguleert de reactie van het lichaam op stressvolle situaties, zoals bedreiging en verlies. In de vroege jeugd stelt deze as zich in, als een soort thermostaat. Beïnvloeding door bedreigende jeugdsituaties kan leiden tot blijvende hyperactiviteit van het systeem onder stressvolle omstandigheden. Deze biologische kwetsbaarheid kan op latere leeftijd leiden tot psychopathologie, met name stemmingsstoornissen (Hei00).

## Interactie

Dat over de relevante omgevingsfactoren nog zo weinig bekend is, hoewel er al lang naar gezocht wordt, is te verklaren uit het feit dat veel verschillende genetische en omgevingsfactoren een rol spelen en dat er interacties optreden tussen bepaalde combinaties van factoren. Bij het bestuderen van de wisselwerking tussen genvariatie en omgeving is een belangrijke rol weggelegd voor het onderzoek naar de *functie* van een bepaald gen en de wijze waarop een variatie in dat gen die functie beïnvloedt. Dat onderzoek kan ook gedaan worden bij knaagdieren of zelfs vissen, vliegen of wormen, door de grote mate van genetische overeenkomst tussen deze organismen en de mens. Op dit moment is dat nog een langdurig proces.

Naarmate meer kennis over genetische factoren beschikbaar komt, zal het vermoedelijk makkelijker worden om de omgevingsfactoren te identificeren die op de verschillende vormen van genetische kwetsbaarheid inspelen. Het is bijvoorbeeld bekend dat er verschillende genetische variaties zijn die de kans verhogen dat iemand depressief wordt. Waarschijnlijk zijn er ook diverse omgevingsfactoren in het spel, die op elk van de genetische variaties niet even sterk inwerken (Jaf02). Wanneer het mogelijk zal zijn onderzoek te doen in genetisch meer homogene groepen van patiënten, dan zullen naar verwachting ook meer homogene combinaties van omgevingsfactoren naar voren komen (Can02c). Dit kan leiden tot een domino-effect: inzichten in de betekenis van genetische en omgevingsfactoren versterken elkaar en resulteren uiteindelijk in de identificatie van de meest ongunstige interacties.

---

## Vroege diagnostiek

Op grond van de ontwikkeling die het onderzoek naar genen en omgeving naar verwachting door zal maken, is het waarschijnlijk dat in de toekomst het ontstaansproces van psychische aandoeningen in vergaande mate *begrepen* zal kunnen worden – op alle niveaus, van genen, via moleculair, cellulair en systeemniveau, tot aan (gestoord) gedrag, in wisselwerking met de omgeving. Maar dat betekent nog niet dat ze al op jonge leeftijd, of zelfs puur op grond van het genenpaspoort, met een grote mate van zekerheid te *voorspellen* zouden zijn. Het grote obstakel is hier de onvoorspelbaarheid van omgevingsinvloeden.

Alleen puur genetisch bepaalde aandoeningen kunnen worden voorspeld of aangetoond vanaf de bevruchting. Op het terrein van de hersenziekten is het belangrijkste voorbeeld de ziekte van Huntington. Het gaat bij deze ziekten om zeer kleine aantallen mensen, vaak in families waarin de erfelijke factor in kwestie bekend is. De mogelijkheden tot interventie, nu nog gering in aantal en gericht op de *gevolgen* van het gen defect, zullen naar verwachting toenemen met de verdere ontwikkeling van

gentherapie of, wellicht, door futuristische mogelijkheden als transplantatie van foetus naar foetus. De Gezondheidsraad heeft over de voor- en nadelen van op dit soort ziekten gerichte genetische diagnostiek al enkele malen advies uitgebracht (GR89, GR94, GR98a).

Naast de puur genetisch bepaalde zijn er, als het om hersenaandoeningen gaat, enkele ziekten, die – waarschijnlijk – sterk bepaald worden door genetische aanleg en pre- en perinataal werkzame omgevingsfactoren, zoals autisme, schizofrenie en een paar zeer zeldzame neurodegeneratieve ziekten. Voorspellen van deze ziekten op driejarige leeftijd zou in zekere zin al te laat zijn: de genoemde risicofactoren hebben al na een jaar hun invloed uitgeoefend en geresulteerd in eerste symptomen, zoals vaak bij autisme, of in een waarschijnlijk onomkeerbare kwetsbaarheid. Bovendien ziet het er op afzienbare termijn niet naar uit dat een betrouwbare voorspelling op zo jonge leeftijd tot de mogelijkheden zal gaan behoren. Op dit moment is bijvoorbeeld voorspelling, of vroege herkenning, van schizofrenie zelfs bij pubers nog een hachelijke zaak (GR99). Wel zijn er uit cohortonderzoek resultaten voortgekomen die erop wijzen dat al bij kinderen aanwijzingen voor een verhoogde kans op schizofrenie vast te stellen zijn. Of die indicatoren bij individuele kinderen voldoende houvast bieden staat echter nog te bezien (Can02b). Herkenning van een verhoogde kans op schizofrenie bij jonge kinderen zou zinvol kunnen zijn, op voorwaarde dat er ook zinvolle handelingsopties zijn om het verloop van de ziekte gunstig te beïnvloeden. Die zijn in principe niet ondenkbaar, aangezien er waarschijnlijk ook op latere leeftijd werkzame risicofactoren zijn die op het verloop van de ziekte van invloed zijn, zoals *life events* en mogelijk druggebruik.

In het ontstaan van verreweg de meeste hersenaandoeningen spelen, behalve genetische en vroeg werkzame omgevingsfactoren, ook latere invloeden een belangrijke rol, zoals die van opvoeding, ingrijpende gebeurtenissen, voeding en interfererende ziekten. Mogelijk zullen in de toekomst binnen die aandoeningen bepaalde subgroepen af te bakenen zijn, waarbij genetische factoren toch een beslissende rol spelen. Die subgroepen zouden dan al vroeg te identificeren zijn. In de meeste gevallen zal bij deze aandoeningen echter de voorspellende waarde van genetische en vroege risicofactoren relatief gering blijven. Het zal weliswaar mogelijk zijn om bepaalde kwetsbaarheden vast te stellen, maar het zal moeilijk zijn om op basis hiervan een bepaalde stoornis of ongewenste ontwikkeling te voorkómen. Daarvoor zouden de belangrijkste omgevingsfactoren en het moment waarop zij werken, bekend moeten zijn. De (interactie met de) omgeving van aangetoond kwetsbare personen zou doelgericht beïnvloed moeten kunnen worden, aangepast aan de aard van de kwetsbaarheid. De driejarige leeftijd zou dan een geschikt moment voor een interventie kunnen zijn, indien de vroege psychische en gedragsontwikkeling op het spel staat en opvoeding en onderwijs bruikbare aangrijpingspunten lijken op te leveren. Maar ook op oudere leeftijden zouden interventiemogelijkheden denkbaar zijn.

Voorlopig lijkt echter bij deze grote groep van grotendeels door later werkzame omgevingsfactoren veroorzaakte aandoeningen een andere benadering realistischer. Naarmate de ontwikkeling van het kind verder voortschrijdt en de wisselwerking tussen genen en omgeving resulteert in steeds stabielere functionele en gedragskenmerken, neemt de voorspelbaarheid van ook deze aandoeningen geleidelijk toe. Niet alleen ontrolt zich een geschiedenis van blootstelling aan relevante omgevingsfactoren die in de voorspelling betrokken kan worden, ook de ontstane functionele kenmerken zelf kunnen gebruikt worden om de kans dat een bepaalde stoornis zich zal voordoen te bepalen. Onzekere voorspellingen zouden zo gaandeweg over kunnen gaan in vroege, maar betrouwbare diagnostische uitspraken. Deze benadering zal het waarschijnlijk moeten hebben van een combinatie van diagnostische methoden. Bovendien zal ook deze benadering slechts zinvol zijn wanneer de vroege diagnose een betere behandeling mogelijk maakt.

---

## Combinatie van methoden

Welke bronnen van diagnostische informatie zouden bij deze vroege diagnostiek bruikbaar kunnen zijn? In de Jeugdontwikkelingszorg-scène worden er enkele genoemd die op zichzelf plausibel zijn.

Naast genetische gegevens en informatie over de eerste levensjaren, wordt biomedisch en psychologisch functieonderzoek opgevoerd. Spekselafname wordt genoemd, maar ook haaranalyse of urinetesten zijn denkbaar, wanneer meer biomedische parameters en hun stofwisselingsproducten bekend raken en in zeer lage concentraties gemeten kunnen worden. Beeldvormend onderzoek van de hersenen zou gebruikt kunnen worden om de betrokkenheid van diverse hersenstructuren bij allerlei taken of emoties te bepalen, of ook als uitgangswaarde voor later te meten effecten. Met fysiologische functietesten zou de reactie op stress kunnen worden onderzocht. Psychologische functietesten, zoals de genoemde computertaakjes, zouden het concentratievermogen en de afleidbaarheid kunnen onderzoeken, de talige functies, maar wellicht ook angstreacties en *fantasy-proneness*. Het spelgedrag en de relatie met de ouder of verzorger zouden geobserveerd kunnen worden.

De meeste van deze testen lijken mogelijk, maar ze moeten nog vrijwel volledig ontwikkeld worden. Voorlopig ontbreekt daarvoor veel kennis. Maar er zijn wel aanwijzingen dat bruikbare biologische parameters inderdaad te ontwikkelen zijn, bijvoorbeeld waar het gaat om het functioneren van de HPA-as (Hei00) of om de hartslagvariabiliteit bij disregulatie van emoties (Bea01). Ook is er onderzoek dat suggereert dat op den duur autisme met behulp van functionele beeldvormende technieken al vroeg herkend zou kunnen worden aan een abnormale doorbloeding van gebieden die gewoonlijk niet deelnemen aan de informatieverwerking, bijvoorbeeld bij

het waarnemen van gezichten (Sch00a). Gedragsobservatie en psychologische functietesten worden ook nu al gebruikt, maar zullen verder onderbouwd moeten worden en gestandaardiseerd, naar leeftijd, maar misschien ook naar geslacht.

De laatste informatiebron die in de toekomstscène wordt genoemd, is de vragenlijst over kind, familie en thuissituatie. Temidden van de futuristische trekken van de scène, valt deze een beetje in het niet. Toch kunnen hieruit relatief krachtige voorspellers van latere problemen naar voren komen. Hiertoe behoren kenmerken van de ouders of verzorgers, zoals opvoedingsstijl, persoonlijkheidskenmerken en psychopathologie (Las87), ingrijpende gebeurtenissen (Hei01) en het signaal dat er problemen zijn in de opvoeding van en de omgang met het kind.

Het combineren van verschillende methoden kan de vroege diagnostiek betrouwbaarder maken. Zo bleken in een recent prospectief onderzoek kinderen die op elfjarige leeftijd hallucinatoire ervaringen hadden, een sterk verhoogde kans te hebben op schizofreniforme aandoeningen op zesentwintigjarige leeftijd (Pou00). Combinatie van dit gegeven met de resultaten van DNA-onderzoek zou in de toekomst kunnen leiden tot betrouwbare diagnostische uitspraken, terwijl tot nu toe alleen *achteraf* de vroege symptomen op de puberleeftijd als zodanig herkenbaar zijn (GR99).

---

## Interventies

Zonder interventiemogelijkheden is vroege diagnostiek zinloos. Zeker wanneer ze bij jonge mensen moeten worden toegepast, zullen de te ontwikkelen interventies niet alleen effectief, maar ook volstrekt veilig moeten zijn. De plasticiteit van jonge hersenen heeft een belangrijke schaduwzijde: ze zijn ook extra kwetsbaar.

Biomedische methoden komen in de loop van dit advies uitgebreid aan de orde. Toepassing ervan op zeer jonge leeftijd, eventueel zelfs prenataal, zal hoe dan ook grote problemen ontmoeten, die zorgvuldig afgewogen moeten worden tegen de te voorkomen ziektelast. Medicatie bij peuters stuit terecht op grote reserves, hoewel er voor ernstige psychopathologie wel degelijk geneesmiddelen worden voorgeschreven. Psychotherapeutische technieken die toepasbaar zijn bij heel jonge kinderen en hun ouders of verzorgers, zijn nog weinig ontwikkeld en onderzocht. Voor iets oudere kinderen lijken er al meer mogelijkheden te zijn. Zo zijn er wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van ADHD voor kinderen vanaf zes jaar (GR00b). Voor kinderen van zeven tot veertien jaar met angstsymptomen of een milde angststoornis is een werkzaam cognitief-gedragstherapeutisch programma ontwikkeld (Dad97, Dad99).

Toekomstige ontwikkelingen in interventiemethoden, hun mogelijke rol bij preventie en verschillende implicaties van wat wel de ‘voorspellende geneeskunde’

---

wordt genoemd, zullen later in dit advies, in hoofdstuk 7, uitgebreider aan de orde komen.

---

## **Wenselijkheid**

Op grond van het voorafgaande lijkt het Jeugdontwikkelingszorg-programma van de toekomstscène op zijn beste verre toekomstmuziek. Voorlopig is er geen reden om te veronderstellen dat in de toekomst de veelvoorkomende psychische stoornissen op driejarige leeftijd betrouwbaar te voorspellen zouden zijn. Bovendien is het nog volstrekt onduidelijk of het op termijn mogelijk zal zijn om op zo jonge leeftijd al preventief in te grijpen, op een wijze die zowel effectief is als voldoende veilig. Maar ook al zou het wetenschappelijk gezien tot de mogelijkheden behoren, dan nog is het zeer de vraag zijn of een dergelijk programma van op alle driejarigen gerichte individuele preventie ooit als wenselijk zou worden beoordeeld.

Om te beginnen is daar het genenpaspoort waarvan de Jeugdontwikkelingszorg-brochure zo monter rept. Wetenschappelijk gezien mag dat geen probleem zijn, maatschappelijk gezien zit zo'n vertrekpunt al vol voetangels en klemmen.

De brochure benadrukt dat ouders of verzorgers zelf kunnen kiezen of ze aan het programma meewerken en wat ze met de resultaten doen. Een dergelijk groots opgezet programma, dat door de overheid wordt gesteund en allerlei verbindingen aangaat met bijvoorbeeld scholen, beperkt de keuzevrijheid echter aanmerkelijk. Ouders en verzorgers mogen recht hebben op een keuze, maar wanneer de praktijk van de Jeugdontwikkelingszorg eenmaal wijdverbreid is, zou de vrijheid van die keuze wel eens tegen kunnen vallen. Bovendien legt de keuzevrijheid de verantwoordelijkheid voor een beslissing om niet aan het programma mee te werken bij de ouders of verzorgers. Mocht een kind zich dan later zodanig ontwikkelen dat het hulp behoeft, dan ligt het voor de hand hun daarvoor ook de schuld te geven. Het is een illusie te denken dat wie zich onttrekt aan het programma, ook ontsnapt aan het alom tegenwoordige effect ervan.

Het programma gaat uit van een vanzelfsprekende geldigheid van de uitspraken van de Jeugdontwikkelingszorg. Afwijken van het advies zal het karakter krijgen van een hoogstpersoonlijke, moeilijk te verantwoorden, want onwetenschappelijke keuze (Hor99). In de Jeugdontwikkelingszorg worden niet alleen risicokinderen, maar ook risicogezinnen geïdentificeerd. Zal het mogelijk zijn om in beroep te gaan tegen het oordeel en advies van de Jeugdontwikkelingszorg?

Het is goed voorstelbaar dat het programma paradoxale effecten teweeg zal brengen voor kinderen die géén aanleg blijken te hebben voor psychische stoornissen: zullen zij minder aandacht krijgen, of minder beschermd worden tegen omgevingsfactoren? En wat zal alle kennis over risicofactoren in de eigen situatie voor het persoonlijk leven

betekenen? Zal het programma ook gebruikt worden voor de selectie van talentvolle kinderen, om hun extra kansen te geven om hun creativiteit, sporttalent en wetenschappelijke begaafdheid te ontplooien? En wat gebeurt er verder met de informatie die in het programma verzameld wordt, of zelfs met de informatie òf men heeft deelgenomen? Kan die ook later in het leven een rol gaan spelen? Hoe zit het met de verzekeraarbaarheid van de geteste kinderen en van de kinderen als ze eenmaal volwassen geworden zijn?

Screening van alle kinderen op driejarige leeftijd, zoals beschreven in toekomstscène, acht de commissie al met al niet alleen wetenschappelijk onhaalbaar, maar ook onwenselijk. Dat neemt niet weg dat zij hoopvol gestemd is over de toekomstige mogelijkheden om psychische stoornissen en de aanleg daarvoor vroeger dan nu te herkennen en daar dan ook wat mee te doen.



---

## Nederland proeftuin

Over psychofarmaca en drugs

---

uit: *Politiebulletin*; "overgenomen uit *Courier des Drogues*"

### Nederland Proeftuin wil betere voorlichting

De voorlichting over de risico's van psychoactieve middelen moet worden verbeterd. Nu consumenten kunnen kiezen uit een gevarieerd aanbod aan middelen, moeten zij goed geïnformeerd worden over eventuele risico's. De komende twee jaar wordt onderzocht welke vorm van voorlichting het meest effectief is en of het zinvol is in speciale gevallen een waarschuwing op de gebruikerschip op te nemen. Dit blijkt uit het zojuist gepresenteerde onderzoeksprogramma van Nederland Proeftuin.

Het project Nederland Proeftuin is zes jaar geleden van start gegaan onder auspiciën van de International Consumers Organisation for Personal Enhancement (I-COPE), Action against Addiction (AAA) en het Global Pharma Trust. Deze internationale samenwerking kwam tot stand na het mislukken van de *War on Drugs*, teleurstellende resultaten in de geneesmiddelenbranche en een groeiende vraag naar middelen om het eigen functioneren naar wens te beïnvloeden. Politiek overleg naar aanleiding van het groeiend verzet tegen overheidsregulering van wat beschouwd wordt als privégedrag, heeft de weg gebaad voor dit innovatieve project. Daarbij is afgesproken gebruik te maken van de uitzonderlijke positie en ervaring die Nederland heeft op het gebied van drugs- en middelengebruik.

In dat kader is in Nederland de inmiddels welbekende keten van lokale proeftuinen opgezet waar middelen gekocht kunnen worden. Klanten krijgen er deskundige voorlichting en persoonlijk advies. Aan de proeftuinen is een onderzoeksproject gekoppeld, Proefwerk genaamd. Proeftuinklanten die meewerken aan het Proefwerkonderzoek krijgen als tegenprestatie een korting op hun aankopen. Het thema voor het werkprogramma van het onderzoeksproject Proefwerk wordt tweejaarlijks vastgesteld. Na de betrouwbaarheid van de samenstelling, verslavingsaspecten en ongewenste bijwerkingen neemt men nu de kwaliteit van voorlichting onder de loep.

Dit vierde tweejarige onderzoek zal het laatste zijn in de testfase van Nederland Proeftuin, die in totaal acht jaar duurt. De internationale begeleidingscommissie wil over twee jaar aanbevelingen doen over het al dan niet overnemen van het Proeftuin-concept door andere landen.

---

*Een keten van winkels waar klanten middelen kunnen kopen om hun stemming of cognitieve prestaties te verbeteren: dat is het toekomstbeeld van Nederland Proeftuin. In deze scène hebben partijen met ogenschijnlijk zeer uiteenlopende belangen – consumenten, een anti-verslavingsplatform en de farmaceutische industrie – de handen ineengeslagen om op verantwoorde wijze aan de groeiende vraag naar psychoactieve middelen te voldoen. Er is een regulier kanaal ontstaan, buiten de geneeskunde om, waar de goed geïnformeerde consument zelf kan bepalen wat hij wil gebruiken om zijn stemming te verbeteren, zijn beleving te verdiepen of zijn cognitie aan te scherpen. De drie partijen hebben samen de verantwoordelijkheid genomen voor veiligheid, betrouwbaarheid en het omgaan met het risico van verslaving.*

*Hoe zouden we aankijken tegen een dergelijk scenario, als een gevaarlijke ontwikkeling of als het ei van Columbus? Wat hebben psychofarmaca, drugs en verslaving eigenlijk met elkaar te maken? Wat voor moois valt er te verwachten van die psychoactieve middelen?*

---

## **Psychofarmaca**

Technisch gesproken zijn psychoactieve middelen al die middelen die het functioneren van de hersenen langs chemische weg beïnvloeden. Ze worden in de eerste plaats ingezet als neuro- en psychofarmaca, ter behandeling van neurologische en psychiatrische klachten. Daarnaast worden ze gebruikt om functies als stemming, concentratie en geheugen te verbeteren. In het laatste geval spreken we van functieverbeteraars of *enhancers*. In de publieke discussie staan ze meer bekend als *lifestyle* middelen en ‘drugs’.

Psychofarmaca worden op grote schaal voorgeschreven, in de psychiatrie al dan niet in combinatie met een vorm van psychotherapie. Ze hebben gezorgd voor een enorme verbetering voor veel patiënten, maar er zijn nog steeds veel en soms nare en blijvende bijwerkingen. Ook valt de effectiviteit van sommige middelen, in vergelijking met een placebo, bij nader onderzoek tegen (Sto02). De psychofarmaca van de huidige generatie hebben uitsluitend een symptoomonderdrukkende werking, waarbij sommige middelen (bijvoorbeeld antipsychotica) ook het heroptreden van symptomen kunnen helpen voorkomen. Welke mogelijkheden voor verbetering zijn er?

## **Ontwikkelingen**

Het ontwikkelen van geneesmiddelen die een ziekteproces volledig voorkomen of ongedaan maken, is niet eenvoudig. Een aantal factoren speelt daarbij een rol. De

---

belangrijkste is het gebrek aan kennis over de biologische mechanismen die een rol spelen bij het ontstaan en beloop van ziekten. Vrijwel alle psychiatrische ziektebeelden zijn multifactorieel bepaald: er is een wisselwerking tussen verschillende erfelijke factoren en diverse omgevingsinvloeden, die bovendien afhankelijk is van de ontwikkelingsfase van een individu en gebeurtenissen in de levensloop.

De complexiteit van het ontstaan en beloop van ziekten maakt het onderzoek naar de relevante (genetische) oorzakelijke factoren moeilijk (DeL02). De weg van het vinden van een eerste aanwijzing voor een verantwoordelijk gen naar het ontwikkelen van specifieke middelen die de verstoorde functie kunnen beïnvloeden, is buitengewoon ingewikkeld en langdurig. Tussen de eerste aanwijzing voor een gen voor de ziekte van Huntington in 1983 (Gus83) en het daadwerkelijk identificeren van het verantwoordelijk gen in 1993 (Hun93) zit tien jaar intensief onderzoek. Thans, weer negen jaar later, is de relatie tussen het gen en de pathologie van de ziekte nog steeds onopgehelderd. Dit betekent dat er ook nog geen basis is voor een bijpassend medicijn. Het ontwikkelen van een geneesmiddel op basis van een geïdentificeerd gendefect neemt op dit moment zeker tien tot twintig jaar in beslag. Wel is een versnelling te verwachten door de ontwikkeling van efficiëntere genetische en statistische analysemethoden en door ontwikkelingen op het gebied van de *proteomics* of *proteomica* – de wetenschap van de eiwitten – die het mogelijk maken de betrokkenheid van een groot aantal eiwitten tegelijk te bepalen (Ezz02).

Dat betekent niet dat er geen vooruitzichten zijn op betere geneesmiddelen. Zij zullen het ziekteproces echter vooral kunnen vertragen of stabiliseren. Uit dierexperimenteel onderzoek worden gunstige resultaten gemeld bij processen van geprogrammeerde celdood en celgroei die een rol spelen bij neurodegeneratieve hersenziekten, zoals Amyotrofische Lateraal Sclerose en de ziekten van Parkinson en Alzheimer (And00, Col99, Zhu02). Geprogrammeerde celgroei en celdood zijn echter zeer algemene processen en het moet uiteraard worden voorkomen dat deze op de verkeerde plaats of het verkeerde moment zouden worden beïnvloed, om ongecontroleerde celgroei of zelfs kanker te vermijden.

Bij psychiatrische ziekten is de rol van processen van celdood en celgroei nog niet aangetoond. De farmacologische behandeling van psychiatrische aandoeningen zal de komende tijd gebaseerd blijven op de huidige principes: de inwerking op de regel- en communicatiesystemen (de neurotransmitters, neuropeptiden en neurohormonen) in en buiten de hersenen. Buiten de hersenen gaat het vooral om de beïnvloeding van het neurohormonale regelsysteem tussen hypothalamus, hypofyse en bijnieren, de HPA-as, die, zoals beschreven in het vorige hoofdstuk, betrokken is bij de reactie van het lichaam op stressvolle situaties, zoals bedreiging en verlies (Swa00).

Verder inzicht in de moleculaire farmacologie en de functie van receptoren zal ongetwijfeld de specificiteit van de psychofarmaca, dat wil zeggen de toegespitste

werking, sterk verbeteren. Zo zijn er inmiddels meer dan twintig neuropeptiden bekend, waarvan sommige een belangrijke rol blijken te spelen bij een stoornis, zoals neurotensine bij schizofrenie (Bin01), CRH bij depressie en angststoornissen (Hol01) en neuropeptide Y en ghrelin bij vetzucht of obesitas (Nak01, Par02c). Er zijn echter nog nauwelijks geneesmiddelen die de werking van deze peptiden beïnvloeden. Ook is er een groot aantal receptoren ontdekt die op termijn potentiële aangrijpingspunten vormen voor therapie, hoewel hun functie nu nog maar zeer ten dele of helemaal niet duidelijk is. Tenslotte zal in de toekomst de aanmaak van pathogene eiwitten op zeer specifieke wijze kunnen worden geblokkeerd, met behulp van zogenoemde *anti-sense probes* (Fry99) of *RNA-interference* (Sha00).

Bij al deze potentiële behandelmethoden is een aantal grote hindernissen te nemen. Een groot probleem vormt de bloed-hersenbarrière, die het transport van grote en elektrisch polaire moleculen naar de hersenen verhindert. Directe toediening in de hersenen zou dit probleem omzeilen, maar levert grote bezwaren op, zoals infectiegevaar en beschadiging van omliggend weefsel. Een alternatief is om te trachten gebruik te maken van specifieke lichaamseigen transportkanalen om middelen op de juiste plaats in de hersenen te brengen, bijvoorbeeld via transferrinereceptoren (Li02) of de modulatie van *efflux transporters* (Tay02b).

Een tweede probleem bij de ontwikkeling van dergelijke neuropeptide geneesmiddelen is, dat deze niet oraal, dus via de mond, kunnen worden ingenomen, aangezien ze in de maag vrijwel geheel worden geïnactiveerd. Het zoeken is dus naar middelen met een zogenoemd niet-peptiderg aangrijpingsmechanisme. Deze zoektocht heeft al wel enkele resultaten opgeleverd (Duf02, Mac002, McM02), maar is in feite nog maar net begonnen.

Een andere vorm van specificiteit in de farmacotherapie kan worden bereikt met behulp van de *farmacogenomics* of *farmacogenetica*. Deze tak van wetenschap bestudeert in hoeverre de genetische make-up van het individu bepalend is voor de effectiviteit en bijwerkingen van een bepaald geneesmiddel. Steeds vaker wordt gevonden dat deze inderdaad een rol speelt (GR00a). Het bekendste voorbeeld is de relatie tussen een bepaald genotype van het cytochroom P<sub>450</sub> en de effecten van bepaalde antipsychotica en antidepressiva. Recent is ook gevonden dat schizofreniepatiënten met een of twee allelen van de zogenaamde TaqI Dopamine D<sub>2</sub> receptor een betere therapeutische response hadden dan patiënten met 'normale' D<sub>2</sub> receptoren, maar ook meer kans op bijwerkingen (Suz00, Suz01). Meer en meer zullen we zien dat op basis van het genenpaspoort specifieke reacties zullen kunnen worden voorspeld. Dit zal bijdragen aan een meer rationele farmacotherapie: minder gebaseerd op een algemeen protocol voor alle patiënten met een bepaald ziektebeeld, volgens de huidige ziekteclassificatie, maar toegespitst op een aantal kenmerken van de individuele patiënt.

---

De ontwikkeling van nieuwe en effectievere medicijnen kost de farmaceutische industrie veel tijd en veel geld. Uitbreiding van de markt, in samenwerking met de consument, voor bestaande en redelijk gemakkelijk te verbeteren functieverbeteraars (*enhancers*) uit de psychofarmacasfeer lijkt daarnaast een aantrekkelijke optie. Vanuit deze invalshoek zou deelname van de farmaceutische industrie aan een ontwikkeling zoals die is geschetst in Nederland Proeftuin, niet onlogisch zijn.

---

### **Functieverbeteraars (*enhancers*)**

Als de werking van psychofarmaca specifieker wordt en minder bijwerkingen oplevert, wordt het ook acceptabeler deze middelen toe te passen bij lichte klachten of ter voorkoming van verwachte klachten of van verminderd functioneren. De overgang naar middelen die buiten het medische domein gebruikt worden om het normale functioneren te verbeteren, de stemming te beïnvloeden of een gewenste mentale status te bereiken, is vloeïend. Soms zullen dezelfde middelen zowel binnen als buiten het medische domein gebruikt worden. Tussen het medische en niet-medische gebruik ligt immers een groot gebied waarin het onderscheid tussen een medische indicatie en een persoonlijke motivatie niet scherp te maken is.

Het verleggen of overschrijden van de medische grens brengt de kwestie maatschappelijk gezien echter in heel ander vaarwater. Geneesmiddelen in dit grensgebied roepen bijna altijd publieke discussie op, met als bekende voorbeelden de *selective serotonin reuptake inhibitors* (SSRI's, zoals Prozac<sup>®</sup>) en methylfenidaat (Ritalin<sup>®</sup>).

### **Ontwikkelingen**

Wat voor functieverbeteraars zijn er en welke ontwikkelingen kunnen we verwachten? Bij cognitieveverbeteraars uit de psychofarmacologische hoek gaat het in de eerste plaats om amfetamines (waaronder methylfenidaat) die de concentratie verbeteren en daardoor tijdelijk tot betere prestaties kunnen leiden. In de VS zijn sterke aanwijzingen voor een niet-medisch gebruik van methylfenidaat, vooral onder scholieren. Ook in andere situaties waarin concentratie is vereist, zou gebruik van deze middelen een rol kunnen spelen, zoals in het verkeer of bij de bediening van bepaalde apparatuur. Van vasopressine (de 'leerpil') en tacrine (de 'geheugenpil') zijn slechts marginale effecten aangetoond (Str85).

Naast deze uit de medische hoek afkomstige middelen zijn cafeïne en nicotine de belangrijkste cognitieveverbeteraars. Hun effect op de prestatie is aantoonbaar, maar gering en van tijdelijke aard (Gri94) – genoeg echter om serieus genomen te worden in de denksport, ook in Nederland. In 2000 is door het Nederlands Centrum voor

Dopingvraagstukken voorgesteld om de volgende stoffen als doping te beschouwen: nicotine en andere cholinergica, amfetaminen, efedrine, cocaïne, bètablokkers en stoffen die het zuurstoftransport in het bloed (en zo ook in de hersenen) bevorderen (Hon00). Geen van de genoemde middelen leidt tot een overtuigende verbetering van mentale processen en hogere cognitieve functies als planning, integratie van informatie en besluitvorming, of tot een zo sterke verhoging van het IQ dat het in het gewone sociale leven een competitief voordeel oplevert.

Zal dit in de toekomst veranderen? Het niveau van de intelligentie blijkt sterk genetisch bepaald te zijn en er zijn aanwijzingen voor de eerste genen die hierbij betrokken zijn. Het is echter al te optimistisch om daar in de nabije toekomst mogelijkheden voor functieverbetere van te verwachten. Eerst moet dan duidelijk zijn welke processen tezamen bepalend zijn voor de intelligentie, wat de bijdrage daarbij is van diverse genen en via welke wegen hun invloed tot stand komt. Deze kennis zou misschien ook inzicht geven in het proces van achteruitgang van bepaalde cognitieve functies bij de veroudering. Middelen die dit tegen kunnen gaan, zouden ongetwijfeld grote aftrek vinden. Grote doorbraken op dit gebied lijken echter niet ophanden en het lijkt onwaarschijnlijk dat de commissie die de Nobelprijzen toekent, op korte termijn zal overgaan tot het invoeren van een dopingtest. Maar toevalstreffers, uit welke hoek dan ook, zijn natuurlijk niet uit te sluiten.

Heel anders is de situatie als het gaat om stemmingsverbeteraars: daarvan zijn er vele waarvan de werking ondubbelzinnig is aangetoond. Voorbeelden gaan van Prozac<sup>®</sup>, dat ook de stemming van niet-depressieve personen zou verbeteren, via koffie, alcohol en nicotine, paddo's, marihuana, XTC en smartdrugs, naar harddrugs als cocaïne, morfine en heroïne. In de catalogus van een legale speciaalzaak op dit gebied staan, naast sexstimulantia, (mega)vitaminepreparaten en andere bijzondere voedingsproducten, tientallen verschillende middelen die als psychoactief worden aangeprezen. Ze zijn, volgens de bijgeleverde informatie, speciaal gefabriceerd of afkomstig van kruiden of paddestoelen of hebben een andere plantaardige oorsprong.

Het staat wel vast dat in de komende jaren nieuwe middelen ontwikkeld zullen worden en dat zij minder bijwerkingen zullen hebben dan de thans beschikbare. Zo zijn al drie cannabinoïd-receptoren ontdekt (CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> en VR<sub>1</sub>) die verantwoordelijk zijn voor de effecten van marihuana. De stof nabilon (een CB<sub>1</sub> agonist) blijkt wel de angstdempende werking van marihuana te bezitten, maar niet de psychotrope effecten (Por01). Omgekeerd valt te verwachten dat er stoffen zullen zijn die alleen de (gewenste) psychotrope effecten hebben. Verdere differentiatie van middelen naar effect en wijze van aangrijpen is ook in ontwikkeling bij de opiaten (GR02d).

Naast cognitie en stemming zijn er nog meer uitingen van hersenfuncties die men zou kunnen willen beïnvloeden, zoals het dag-nachtritme (melatonine), lustgevoelens,

ontspanning, slaap of sensorische verrijking. Bovendien beïnvloeden verschillende hersenfuncties elkaar. Zo kan de stemming verbeteren wanneer de cognitie verbetert, en omgekeerd. Beïnvloeding van het slaap-waakritme kan de prestatie verbeteren en het genot van sensorische verrijking kan tot ontspanning leiden – en ook hier geldt dat het omgekeerde eveneens het geval is. Zelfs het voorkómen van *perifere* gevolgen van stress, zoals spiertrillingen, kan angstdempend werken en leiden tot de rust die gewenst is om een prestatie te kunnen leveren. Vooral musici en examenkandidaten gebruiken om die reden bètablokkers, zoals propranolol.

Overigens is niet elke gewenste beïnvloeding zonder meer een verbetering. Een ‘trip’ bijvoorbeeld valt daar niet onder.

## Risico's

Funcatieverbeteraars brengen ook risico's met zich mee – soms zelfs grote risico's. Niet altijd is het effect voorspelbaar. Sommigen hebben een grotere kans op nadelige gevolgen dan anderen. Zo wordt de eerste episode van schizofrenie hoogstwaarschijnlijk vervroegd door het gebruik van cannabisproducten (Lin94). In dierexperimenteel onderzoek is aangetoond dat zelfs incidenteel gebruik van amfetamine al blijvende veranderingen in de hersenfysiologie kan geven (Van99). Er wordt rekening mee gehouden dat bij mensen XTC kan leiden tot soms langdurige of zelfs blijvende beschadiging van hersencellen die een rol spelen bij functies als slaap, eetlust, pijnbeleving, kennisfuncties (geheugen), stemmings- en agressieregulatie (Ren01).

Andere grote risico's hangen samen met de directe effecten van (combinaties van) middelen en met de verslavende potentie van bepaalde *enhancers*, die meestal worden aangeduid als drugs. Drugs vormen een vaag begrensde categorie middelen met als gemeenschappelijk kenmerk dat ze maatschappelijk niet algemeen geaccepteerd zijn, althans voor zover het gaat om niet-geneeskundig gebruik, of zelfs bij wet gereguleerd of verboden, vaak vanwege een verslavende potentie. De gevolgen van druggebruik zijn niet alleen afhankelijk van de directe werking van het middel, maar hangen ook sterk samen met deze maatschappelijke status. Veel van wat de drugsproblematiek genoemd wordt, is in feite ofwel verslavingsproblematiek ofwel een maatschappelijk-moreel oordeel over het gebruik van psychoactieve *enhancers*.

Funcatieverbeteraars worden in principe naar eigen wens ingenomen, maar bij verslaving is van vrijwilligheid geen sprake meer. De persoon is zo afhankelijk geworden van een middel, dat hij alles in zijn leven opzij zal zetten om het te verkrijgen. Deze motivationele sensibilisatie van hersenprocessen is de essentie van verslaving. Dit uit zich in het dwangmatig op zoek zijn naar (*craving*) en gebruiken van één of meer middelen, ondanks de negatieve gevolgen daarvan voor gezondheid en sociaal leven (GR02d). Frequent en intensief gebruik van bepaalde middelen kan geleidelijke en soms



langdurige veranderingen veroorzaken in de fysiologie van de hersenen. Dit proces kan op een gegeven moment leiden tot een omslag die zeer moeizaam en wellicht niet is terug te draaien: de verslaving. Bij het ontstaan hiervan spelen vele factoren een rol, waaronder niet alleen de chemische eigenschappen van een stof, maar ook de aangeboren kwetsbaarheid en gevoeligheid, de persoonlijke ontwikkeling en situationele factoren. De verslavende potentie van stoffen is zeer verschillend. Alcohol, nicotine en heroïne staan erom bekend, maar ook psychofarmaca als benzodiazepines leiden gemakkelijk tot afhankelijkheid (GR98b).

Het meeste gebruik van *enhancers*, inclusief drugs, is recreatief en leidt tot weinig of geen gezondheids- of andere problemen. De ontwikkeling van verschillende aspecten van de 'markt', zoals aantal gebruikers, samenstelling van de aangeboden middelen en hulpvraag, worden in Nederland gevolgd door het Trimbos-instituut in het project Nationale Drug Monitor. Anders dan bij psychofarmaca is er echter nauwelijks direct toezicht op dosering, samenstelling, combinatie-gebruik, contra-indicaties etcetera. Incidenteel kan gebruik dan ook tot plotselinge en soms levensgevaarlijke reacties en ontregeling leiden en nadelige effecten op lange termijn, ook van nieuwe middelen, zijn niet uitgesloten (Ren01). Een reden voor Nederland Proeftuin?

---

### **Gebruik van *enhancers*: een zaak voor onszelf?**

We kunnen ervan uitgaan dat er steeds meer psychoactieve middelen beschikbaar zullen komen om stemming en andere psychische functies te beïnvloeden. Ook is te verwachten dat er ruime vraag naar zal zijn, dat ze steeds minder direct optredende bijwerkingen zullen hebben en dat het risico van verslaving beter kan worden vastgesteld. Tegelijkertijd blijft op de lange termijn de kans bestaan op onvoorziene nadelige gevolgen. Kan het gebruik van functieverbeteraars inderdaad aan de consument en de markt worden overgelaten of blijft er reden tot regulering door de overheid?

### **Grenzen van de gezondheidszorg**

Het onderscheid tussen behandeling en functieverbetering wordt vaak gezien als een mogelijkheid om de grenzen van de gezondheidszorg te bepalen, zowel met het oog op de financiering als om medicalisering te voorkomen van klachten die niets met ziekte te maken hebben. Behandeling zou het normale functioneren herstellen, functieverbetering zou mensen daar bovenuit tillen. Zowel in theorie als in praktijk blijkt het onderscheid echter niet eenduidig te maken, omdat het overeenstemming veronderstelt over wat 'normaal functioneren' is. Een dergelijke overeenstemming over 'normaal functioneren' bestaat echter niet. Wat als zodanig wordt beschouwd, is telkens opnieuw een medische en maatschappelijke constructie (Par98). Inzichten hieromtrent verschuiven en

veranderen en waar in concrete gevallen de grens getrokken wordt, zal telkens opnieuw onderwerp van discussie zijn.

Criteria voor ‘normaal’ functioneren zijn bovendien moeilijk toe te passen op functioneren dat geen biologisch-statistische norm kent en geen optimum of maximum, zoals intellect, sociale vaardigheid, geheugen, stemming of creativiteit: wie is ooit té sociaal vaardig of té intelligent (Whi97)? Dit doet zich overigens niet alleen voor bij psychosociale functies, maar ook bij bijvoorbeeld uiterlijk en lichaamsbouw. Als er geen na te streven optimum is, is onduidelijk waar functieherstel overgaat in functieverbetering. Daarbij komt dat het klassieke medisch-biologische ziektebegrip, dat uitgaat van een causale afwijking die aan de basis ligt van een omschreven patroon van symptomen, begint plaats te maken voor een veel complexer geheel van genetische kwetsbaarheden en netwerken en cascades van oorzakelijke factoren. Ook daardoor is de grens tussen normaal en ziek moeilijk te trekken.

Sommigen draaien de zaak om en pleiten ervoor ziekte te operationaliseren als datgene waarmee artsen en de gezondheidszorg zich bezighouden. Het definiëren van de grenzen van de gezondheidszorg wordt daarmee in handen van de (para)medische beroepsgroepen gelegd.

Het benoemen van een interventie als behandeling dan wel functieverbetering geeft niet automatisch uitsluitel over vragen met betrekking tot morele wenselijkheid en financiële verantwoordelijkheid. Het onderscheid behandeling-functieverbetering valt niet vanzelfsprekend samen met onderscheid tussen te vergoeden en niet te vergoeden verstrekkingen, noch met het onderscheid tussen moreel wenselijke en moreel onwenselijke interventies (Dan00). Hoewel het verschil tussen behandelen en verbeteren als richtlijn kan dienen, kan het geen harde scheidslijn zijn.

De toename van mogelijkheden tot *enhancement* en zorgen over een ongebreidelde uitbreiding van het medisch domein, zullen leiden tot verandering van wat nu nog de medische sector is. Psychoactieve functieverbetering overlapt voor een deel de traditionele geneeskunde en valt voor een deel daarbuiten. Om de mogelijkheden en risico's in goede banen te leiden en zowel consumentenvrijheid als veiligheid en volksgezondheid te garanderen, kunnen nieuwe structuren en nieuwe wet- en regelgeving nodig zijn. In de literatuur wordt dit wel gesignaleerd, maar er is nog nauwelijks systematisch nagedacht over de betekenis van dergelijke veranderingen.

## Maatschappelijke overwegingen

Zijn er maatschappelijke redenen om een toenemend gebruik van psychoactieve *enhancers* kritisch te bezien? Stel dat we Parens (Par98) volgen in zijn gedachte-experiment, waarin er, naast de dokters met hun geneeskunde, ook *schmocters* zijn die hun *schmedicine* praktiseren. Zij zijn de experts op het gebied van de nieuwe

technologieën om menselijke mogelijkheden en eigenschappen te verbeteren en zij verkopen deze kennis aan enthousiaste afnemers, geheel buiten de geneeskunde om – een soort Proeftuin-situatie dus. Financiële overwegingen of discussies over doel en grenzen van de gezondheidszorg zijn dan niet van toepassing. Is zo'n ontwikkeling wenselijk?

Het meest aansprekende criterium om dat te beoordelen is de motivatie voor het gebruik van de functieverbeteraars. Komt de behoefte aan *enhancers* voort uit hoogstpersoonlijke wensen of wordt hij veroorzaakt door de noodzaak zich aan te passen aan een maatschappelijke norm, die onrealistisch of discutabel kan zijn? Of, zeker in geval van kinderen een dringende vraag, wordt het gebruik opgelegd of afgedwongen door anderen die daar op een of andere wijze belang bij hebben? Moeten we in een productiebedrijf bang zijn voor Ritalin<sup>®</sup> in de koffie, gekoppeld aan prestatieloon? Ondenkbaar is het niet: in het verleden hebben bepaalde bedrijven valium ter beschikking gesteld om het ziekteverzuim te verminderen en doping in de Tour de France is niet alleen een zaak van individuele renners. Al lijkt dwang in onze samenleving vrijwel onmogelijk, de sociale drang kan wel degelijk toenemen.

Een ander in de literatuur veel genoemd punt van overweging is de eerlijke competitie tussen mensen. Verschillen in financiële draagkracht zouden kunnen leiden tot een onrechtvaardige verdeling van middelen en mogelijkheden om te profiteren van verbeterde prestatiemogelijkheden. Dat zou ongelijke kansen geven bij sollicitaties, examens en dergelijke. Als de middelen daarentegen voor iedereen even toegankelijk zijn en algemeen gebruikt worden, verdwijnt het competitieve voordeel: het niveau van 'normaal functioneren' zal domweg worden bijgesteld.

De maatschappelijke acceptatie van functieverbeteraars zou kunnen leiden tot versterking van bepaalde normen. Verminderde maatschappelijke acceptatie van hen die niet aan de normen voldoen, zou een volgende stap kunnen zijn. Toegepast op hersenbeïnvloeding: de mogelijkheid om cognitieve capaciteiten te verbeteren zou wellicht de norm versterken dat cognitie heel belangrijk is, en tot het oordeel leiden dat mensen die daarop minder scoren ook minder waard zijn. Als door functieverbeteraars in brede kringen verbetering van de stemming wordt bereikt, dan kan dat de norm versterken dat we altijd gelukkig moeten zijn. De weerbaarheid voor tegenslagen neemt dan af en het inlevingsvermogen in het ongeluk van anderen wordt ondermijnd.

Een andere vraag is of elk middel ter verbetering even goed of gewenst is. Stemningsverbetering door middel van muziek of sociale contacten levert andere ervaringen op dan die door middel van een pil. Sommigen menen dat het aangrijpen van die laatste mogelijkheid de mens ongevoeliger maakt voor zijn sociale inbedding en kan leiden tot een gereduceerd, mechanistisch mensbeeld. Wij hebben dan immers de ander niet meer nodig om ons vriendelijk te bejegenen en hoeven ook niet meer sociaal of psychisch in die ander te investeren. Anderen menen dat het ook nieuwe vormen van

sociaal gedrag kan opleveren. Los van eventuele gevolgen worden bepaalde dingen bovendien vooral als waardevol ervaren als ze spontaan of op eigen kracht worden bereikt en niet ‘kunstmatig’. Geluk uit een potje wordt vaak lager gewaardeerd dan ‘echt’ geluk, sportprestaties met doping intrinsiek lager dan zonder, ook buiten een competitie. Typisch menselijke zaken als het streven naar vervulling van verlangens, ergens moeite voor doen, problemen overwinnen of omgaan met pijn en lijden dreigen volgens sommigen te verdwijnen als de trend tot ‘verbetering’ zich voortzet – en daarmee zou onze menselijke identiteit op het spel komen te staan (Fuk02).

Pas als een middel overtuigend, met weinig bijwerkingen en zonder verslaving bijdraagt tot betere capaciteiten en prestaties op een specifiek en voor de mens belangrijk terrein, zal blijken hoe zwaar deze argumenten wegen in de praktijk. De verwachtingen lopen uiteen. Een in het Verenigd Koninkrijk verschenen *Foresight*-rapport uit 2000 (For00) voorspelt: "Learning enhancers could be a part of future education and learning disorders could become as much a neuropsychiatric as an educational problem in coming decades". De commissie is wat dit aangaat terughoudender.

### Veranderen we ons zelf?

Een vaak genoemd bezwaar tegen psychoactieve functieverbetering is dat de mens zichzelf, zijn identiteit, karakter of persoonlijkheid, niet zomaar kan veranderen, zonder daarmee belangrijke waarden op het spel te zetten. Zo zou het middels chemische weg veranderen van de eigen persoonlijkheid afbreuk doen aan de authenticiteit. Hierbij wordt uitgegaan van het idee dat het ‘zelf’ een gegeven is, een ‘ware kern’ die men in zich heeft, die ontdekt kan worden en waaraan men trouw moet zijn.

Authenticiteit kan echter ook worden beschouwd als een proces van voortdurende zelfcreatie en re-creatie (DeG00). Het leven wordt dan gezien als een project waarin we ons ‘zelf’ gestalte geven en aan dit proces op zich wordt morele waarde toegekend. Het overwinnen van tegenslagen, angst, depressieve gevoelens en gebrek aan initiatief hoort daarbij, evenals het zoeken naar zin en betekenis.

Niet iedereen is ervan overtuigd dat je niet aan dat zelf zou mogen sleutelen. Integendeel: voor velen is het niet duidelijk waarom in het proces van zelfcreatie en vormgeving van het zelf geen hulpmiddelen zouden zijn toegestaan. Maken we niet al gebruik van bijvoorbeeld psychotherapie? En is de uitkomst niet belangrijker dan de weg er naar toe? Zolang het gebruik van psychoactieve *enhancers* werkelijk bewust en vrijwillig is, ze geen bijwerkingen of verslaving veroorzaken en worden gebruikt om het eigen levensproject beter te doen slagen, valt er wat voor te zeggen dit juist als een vorm van authentieke zelfverwerkelijking op te vatten. Overigens wordt zelfs over de vraag of afhankelijkheid van een middel altijd verwerpelijk is, verschillend gedacht. De

tegenstelling afhankelijkheid versus vrijheid is niet absoluut als iemand dankzij een middel bepaalde doelen kan verwezenlijken, die hij zonder dat middel niet bereiken kan (Gom99, Gom00).

Het gevaar blijft echter aanwezig dat door middel van functieverbeters een snelle en makkelijke oplossing wordt gezocht voor problemen die eigenlijk meer om reflectie en zelfonderzoek vragen. Dit zou ertoe kunnen leiden dat mensen de directe behoeftebevrediging steeds minder kunnen uitstellen – een karaktertrek die nu wordt gezien als een kenmerk van de antisociale persoonlijkheid (psychopathie).

### Nederland Proeftuin: een proeve in verantwoordelijkheid

Mogelijkheden voor functieverbetering zijn er zeker. Ze gaan echter gepaard met risico's en roepen veel vragen op. Is er reden om alle gebruik te verbieden, zoals dat nu voor een deel van de middelen het geval is? Kan de overheid mensen verbieden stoffen tot zich te nemen waardoor ze zich prettiger voelen of waardoor ze beter functioneren? Het is de vraag of de overheid werkelijk de bevoegdheid zou moeten hebben om te bepalen op welke wijze burgers hun geluk mogen nastreven, zolang ze niemand daarmee lastig vallen of benadelen.

Zou de classificatie van stoffen als gewenst dan wel ongewenst plaatsvinden op basis van de bijeffecten, dan zou de beslissing over wel of niet toelaten in de toekomst anders uitvallen dan nu het geval is. Op puur farmacologische gronden is er geen enkele reden om bijvoorbeeld marihuana anders te behandelen dan alcohol en nicotine. De gezondheidsrisico's van een bepaalde stof zijn op het ogenblik kennelijk geen doorslaggevend criterium voor de wijze van overheidsregulering.

De overheid heeft wel tot taak te zorgen voor een goede gezondheidszorg en in algemene zin de volksgezondheid te bevorderen. Om de grenzen van de gezondheidszorg te bewaken lijkt het logisch om in principe het gebruik van (psycho)farmaca binnen en dat van *enhancers* buiten de gezondheidszorg te plaatsen, al zal dit nooit absoluut mogelijk zijn. De twee kennisgebieden zijn echter niet te scheiden: geneesmiddelen en drugs worden weliswaar maatschappelijk gezien als twee duidelijk onderscheiden categorieën, maar in farmacologische zin zijn er grote overeenkomsten in werkingsmechanisme, bijwerkingen, verslavingsrisico etcetera en soms zijn ze zelfs identiek.

Met het oog op het bewaken van de volksgezondheid zou de kennis die binnen de geneeskunde en farmacologie ontwikkeld wordt, ten goede moeten komen aan potentiële gebruikers van *enhancement*. Onderzoek naar de veiligheid van drugs is hard nodig, zowel in het laboratorium als bij gebruikers en zowel naar de directe effecten als naar die op lange termijn. Dit vergt goede onderzoeksmogelijkheden, maar in de huidige omstandigheden zijn de voorwaarden daarvoor nauwelijks in overeenstemming met de

omvang van het gebruik. Vanuit het oogpunt van de volksgezondheid zou een gedegen onderzoeksprogramma bij gebruikers wenselijk zijn.

Kwaliteitsbewaking en goede voorlichting zijn zo essentieel voor een verantwoord gebruik van functieverbeteraars, dat er voor de overheid alle reden is om hier eisen te stellen, wellicht gekoppeld aan een vergunningensysteem.

Het risico van verslaving is eigenlijk het meest heikele punt. Het is zeker geen uitgemaakte zaak wat de meeste problemen oplevert voor zowel verslaafde als maatschappij: de verslaving, het middel, het stigma of de neerwaartse sociale carrière als het middel slechts via de criminele handel te verkrijgen is (GR02d). Evenmin is duidelijk of het aantal verslaafde gebruikers zou toenemen als de middelen legaal beschikbaar zouden komen, zoals wel wordt gevreesd.

Al met al zou Nederland Proeftuin vooral een experiment zijn in verantwoordelijkheid, van consument, industrie, gezondheidszorg en overheid. Politiek-sociologisch gezien zijn er hoge drempels, maar als (gedachte-)experiment zou het helpen de grenzen aan de vrije markt voor deze middelen te verkennen. Een enigszins vergelijkbare benadering is overigens al in 1994 gekozen door de Werkgroep Legalisatie Drugsprobleem.

De voordelen van samenwerking van de verschillende partijen zijn evident als het gaat om zicht te krijgen op gebruik, om voorlichting, kwaliteitsbewaking en registratie van bijwerkingen. Samenwerken is ook van belang voor het uitvoeren van wetenschappelijk onderzoek. Belangrijke vragen zijn er genoeg. Wat zijn de neurobiologische langetermijneffecten? Wat zijn de determinanten van de neerwaartse sociale carrière waarmee verslaving gepaard kan gaan? Zullen veronderstelde effecten op onze zelfbeleving inderdaad optreden? Zal het gebruik toenemen of gaat de aantrekkelijkheid eraf als de beschikbaarheid geen probleem meer is? Zullen gebruikers vaker of minder vaak naar sterkere middelen of riskante combinaties grijpen? Wordt het beroep op de geestelijke gezondheidszorg minder of komen er nieuwe problemen bij? En zullen sociale banden verzwakken of juist verbeteren?

Het valt alleen proefondervindelijk vast te stellen.

---

## Een wakkere droom

Over hersenchips en magnetostimulatie

---

uit: *Consumentengids*, blz. 37

### Test: neurohelmets

Eind deze maand brengt CoreTexas twee nieuwe *Neuro-Modulating Helmets* (NMH's) op de markt: de CEST en de CEST+. Volgens CoreTexas rekenen deze *CErebral STimulators* voorgoed af met concentratie- en geheugenproblemen. De CEST+ biedt bovendien een uitgebreid scala aan amusementstoepassingen, waaronder de lang verwachte synesthetische films.

De technologie van deze generatie helmen werd al langer in medische en militaire kringen toegepast en heeft daardoor een uitgebreid testtraject doorlopen. Mensen die veel informatie te verwerken hebben (bijvoorbeeld luchtverkeersleiders) maakten al lang gebruik van de cognitieve functieverhogende werking van deze technologie. Het geheugen en de mogelijkheid om grote hoeveelheden informatie te verwerken werden daardoor grandioos verbeterd.

Nu deze geheugentechnologie ook voor de burger beschikbaar is, zijn de verwachtingen hoog gespannen. Waar nieuwe helmdragers aan zullen moeten wennen, is dat de met de neurohelmet opgeslagen herinneringen dusdanig sterk blijken dat ze de neiging hebben zichzelf op de voorgrond te plaatsen. Het vergt enige training om de zonder helm opgeslagen herinneringen niet te verwaarlozen. De met de NMH aangemaakte herinneringen zullen altijd de boventoon voeren. Iets om in het achterhoofd te houden, wanneer u met helm reclameboodschappen op televisie bekijkt.

---

Een geheel andere toepassing vormt de *Synesthetic Cinematographic Experience*, of kortweg de SCE. Film kijken krijgt een totaal andere dimensie wanneer al uw zintuigen meewerken. Stelt u zich voor: u kijkt naar de klassieke film *Titanic*. Bij vertrek ruikt u de zeelucht. Zinkt het schip, dan verdooft het koude IJszee water uw huid en beneemt de angst voor verdrinking u de adem. De helmen weten, door specifieke gebieden in de hersenen te stimuleren, nauwkeurig emoties en sensaties op te roepen. Een waarschuwing is hier wel op z'n plek. De eerste gevallen van een posttraumatische stressstoornis na het bekijken van een horror-SCE zijn al gemeld. Maar ook wanneer geen PTSS optreedt, zijn de SCE's ronduit ingrijpend en kunnen ze iemands stemming nog dagenlang beïnvloeden. Er zijn in de Europese Raad dan ook voorstellen gedaan voor regelgeving op dit gebied.

Alle typen neurohelms moeten vrij strak om het hoofd worden geklemd en zijn na kalibratie strikt persoonlijk. Pas op met het per ongeluk dragen van helms van huisgenoten of collega's. Dit kan leiden tot acute en ingrijpende verwardheid.

*Zie de uitgebreide testresultaten op blz. 39.*



---

*De computer heeft in korte tijd zijn weg gevonden naar onze bureaus op het werk en thuis. De test uit de consumentengids in de toekomstscène maakt het denkbaar dat wij straks ook massaal de neurohelm gaan dragen. Achter de ramen van kantoren en woningen, scholen en verzorgingshuizen zitten dan alleen nog gehelmde mensen. Een nieuwe pruikentijd is aangebroken.*

*Hoe waarschijnlijk is dit scenario? Een helm die de hogere cognitieve functies verbetert en zintuiglijke ervaringen direct in de hersenen projecteert: zit dat erin? En is daar dan echt zo'n onhandige helm voor nodig, of zou dat ook kunnen door een chip te implanteren?*

---

## **Hersenchips**

Om met de vraag over het implanteren van ervaringen of kennis door middel van een hersenchip te beginnen: dit is natuurlijk een populaire fantasie. Ooit zullen computers ons rechtstreeks helpen met hoge cognitieve functies als rekenen en het leren van een taal, zo is dan de verwachting. Het klinkt ook aantrekkelijk: je plaatst een chip in je schedel en spreekt vloeiend Chinees, bent een kei in niet-euclidische meetkunde en hebt een geheugen als een encyclopedie.

Deze fantasie wordt gevoed door de veel gemaakte vergelijking van de hersenen met een computer. Maar hoewel beide onbegrijpelijk snel informatie kunnen opslaan en verwerken, gaat de vergelijking mank. Een chip met een lexicon Chinees is zonder al te veel problemen te maken. Een geïmplanteerde chip met die informatie gebruiken is waarschijnlijk onmogelijk.

Daar zijn diverse redenen voor. Een computer werkt razendsnel, maar serieel; hersenen werken relatief langzaam, maar massaal-parallel. Bij een computer is de opslag van informatie duidelijk afgegrensd, als binaire informatie (nullen en enen) ergens op de harde schijf. Zolang er geen magneet in de buurt komt en de informatie niet wordt overschreven, blijft die informatie ongewijzigd behouden. In de hersenen wordt er juist voortdurend aan de opgeslagen informatie gesleuteld, niet alleen door de beperkte levensduur van de eiwitten in de zenuwcellen, maar ook doordat het geheugen een adaptieve functie heeft: de wijze waarop informatie is opgeslagen staat ten dienste van het functioneren in steeds nieuwe situaties. Informatie en herinneringen worden opgeslagen in neurale netwerken, en gekoppeld aan associaties, *cues* en overkoepelende schema's. Die zijn essentieel voor het onthouden. Dit associatienetwerk heeft echter ook invloed op de opgeslagen informatie. Elke keer dat herinneringen worden opgehaald en weer worden opgeslagen, kunnen ze door de actualiteit enigszins zijn aangepast.

Het netwerk van associaties is bovendien voor ieder mens verschillend. Zo heeft ieder mens zijn eigen associaties bij een bepaalde geur. De herinnering aan die geur wordt dan ook per individu anders opgeslagen. Het is onduidelijk in welke mate er een universeel mechanisme en universele, en dus genetisch vastgelegde, associaties bestaan. Zowel herinneringen als hogere cognitieve functies, zoals taalvaardigheid, rekenen en analyseren, liggen waarschijnlijk verspreid over vele locaties in de hersenen. Dat is een belangrijk struikelblok. Informatie overbrengen van een uniforme chip op dit complexe en individueel ontwikkelde systeem, vereist immers dat die informatie door ieder op gelijke wijze geïnterpreteerd wordt.

En dan is er nog een moeilijkheid. Om bijvoorbeeld een taal te spreken is het opslaan van een woordenschat niet genoeg. Men moet daarnaast de gesproken taal kunnen analyseren, de woorden kunnen herkennen, én men moet op basis van deze kennis tot handelingen kunnen komen: het spreken van de taal. Hiervoor moet alle benodigde kennis gekoppeld zijn aan de bijbehorende uitvoerende en motorische functies. Succesvolle beïnvloeding op dit niveau veronderstelt dat deze overweldigende, van individu tot individu variërende complexiteit ooit bedwongen zou kunnen worden: een aanname die van elke realiteitszin is gespeend.

---

### **Transcraniële magnetostimulatie**

Zou de in de consumentengids beschreven *Neuro-Modulating Helmet* deze problemen kunnen omzeilen? Wat is er mogelijk op het gebied van de niet-invasieve stimulatie, dat wil zeggen van buitenaf, zonder het schedeldak open te maken?

Elektrische stimulatie valt in dit geval af als mogelijkheid. In zekere zin helaas, want met elektrische stimulatie is een grote nauwkeurigheid haalbaar, tot op het niveau van enkele neuronen. Maar daarvoor is wel direct contact met de hersenen noodzakelijk, omdat de schedel een slechte geleider is voor elektriciteit. De mogelijkheden van elektrostimulatie komen aan de orde in hoofdstuk 6.

Er is echter een benadering die nauwelijks last heeft van een storende invloed van de schedel en waarmee van buitenaf direct onder de schedel gelegen gebieden van enkele kubieke centimeters gestimuleerd kunnen worden: stimulatie met magnetische velden. Het is een wat grove benadering, want enkele kubieke centimeters bevatten in de hersenen al gauw honderden miljoenen neuronen. Toch kunnen hiermee enkele effecten bereikt worden. Ook diepere delen zijn op die manier te bereiken, al zijn daarvoor grotere magneten vereist, die weer tot een grotere onnauwkeurigheid leiden.

Met deze vorm van stimulatie, de transcraniële magnetostimulatie (TMS), is de gevoeligheid van neurale systemen zowel te verhogen als te verlagen, waardoor de verwerking van informatie en de emotionele reacties op stimuli veranderen. Dat effect kan relatief langdurig zijn en enkele weken aanhouden (Gra99). TMS is al toegepast bij

de behandeling van onder andere depressie, schizofrenie en de ziekte van Parkinson, maar de resultaten zijn wisselend (Hof02a, Was01). Recent onderzoek suggereert dat het succes van TMS bij behandeling van een anderszins onbehandelbare depressie vergelijkbaar is met dat van electroconvulsieve therapie, maar dat TMS geringere bijwerkingen heeft (Jan02).

De werking en mogelijke toepassingen van TMS worden al enige tijd onderzocht, maar er is nog veel dat we niet begrijpen. Het uitblijven van overtuigender resultaten bij TMS is wellicht te wijten aan de nog gebrekkige kennis over de optimale intensiteit en frequentie van de magnetostimulatie. Bovendien is er nog geen duidelijkheid over wat de beste plekken in het brein zijn om te stimuleren. Bij veel experimenten is namelijk gebruik gemaakt van knaagdieren, en hun hersenen zijn zo klein dat ze vrijwel in hun geheel gestimuleerd worden. Deze experimenten kunnen daardoor geen verband aangeven tussen locatie en effect.

Het ontbreken van kennis hangt ook samen met het ontbreken van een leidende theorie over de werking van TMS. Dit hangt op zijn beurt weer samen met het nog te beperkte inzicht in de werking van de hersenen. Omdat een theoretische onderbouwing ontbreekt, wordt tot nu toe eenvoudigweg geprobeerd welke frequentie, locatie en intensiteit welke effecten teweegbrengen (Was01).

---

## **Mogelijke ontwikkelingen**

Welke toepassingen van transcraniële magnetostimulatie zouden in de toekomst mogelijk zijn? Wat zijn bijvoorbeeld de mogelijkheden om ervaringen op te wekken? Er is nog maar weinig onderzoek op dit gebied en indicaties hiervoor kunnen we vooral halen uit effecten van onderzoek met elektrische stimulering.

Dat het herbeleven van ervaringen mogelijk is, weten we door reeds klassieke proeven met invasieve elektrische stimulatie. Penfield prikkelde in de jaren dertig van de vorige eeuw de schors van patiënten en riep daarmee een veelheid aan sensaties, emoties en herinneringen op. Een tweede keer prikkelen op dezelfde plaats leverde echter vaak niets of iets totaal anders op. Dit kan gelegen hebben aan het feit dat de elektrode relatief groot was in vergelijking met de microscopisch kleine neuronen, zodat ook een minuscule verschuiving grote gevolgen had. Door een vergelijkbaar gebrek aan ruimtelijke precisie zal ook het oproepen van ervaringen door magnetostimulatie een moeilijk beheersbaar proces blijven.

Hoe zit het met het opwekken van nieuwe ervaringen? Wanneer neuronen langs elektrische of magnetische weg los van aangrenzende neuronen te stimuleren zouden zijn, dan kunnen in principe nieuwe ervaringen opgewekt worden, als tenminste bekend is welke neuronen geprikkeld moeten worden, en in welke volgorde. Maar dit lijkt onmogelijk. Het menselijk brein bevat ongeveer honderd miljard hersencellen, met elk

gemiddeld ongeveer duizend synapsen. Een model om dit te beschrijven zou voor elke denkbare computer onoverkomelijk complex worden. Magnetostimulatie zal bovendien nooit de vereiste nauwkeurigheid kunnen behalen, terwijl invasieve elektrische stimulatie een onhandelbaar aantal elektroden zou vereisen.

Het is echter ook denkbaar dat gedrag en ervaringen op te wekken zijn zonder dat het hele brein bekend en gemodelleerd hoeft te zijn. In de hersenen bevinden zich functionele eenheden die wellicht, indien adequaat geprikkeld, ook ervaringen op kunnen wekken. Op deze manier zou juist gebruik gemaakt kunnen worden van de complexiteit van de hersenen. Dat dit inschakelen van bestaande functies op een heel elementair niveau succes kan hebben, bewijst het onderzoek van Talwar e.a. (Tal02). Zij stimuleerden de gebieden van rattenhersen die de snorharen representeren. Als bij een kunstmatig opgewekte sensatie aan de linkersnorharen het proefdier naar rechts draaide, volgde er een eveneens elektrisch toegediende beloning, via prikkeling van een 'belonings'-kern. Talwar kon hiermee getrainde ratten draadloos 'besturen'. Om de ratten van richting te laten veranderen, werd dus gebruik gemaakt van bestaande functies van snorharen, die ervoor zorgen dat ratten objecten ontwijken, zonder dat de werking van deze functies precies bekend is.

Een nog weer andere mogelijke toepassing van transcraniële magnetostimulatie zou zijn het oproepen of verrijken van zintuiglijke ervaringen. In de test in de consumentengids wordt niet besproken hoe de gebruiker van de *Neuro-Modulating Helmet* met amusementstoepassing de filmbeelden precies ontvangt: met behulp van een gewone televisie, met behulp van *virtual reality*-achtige technieken (bijvoorbeeld een VR-helm of directe projectie op het netvlies), of door de beelden direct op te roepen in de visuele cortex van de hersenen.

De eerste twee mogelijkheden leveren geen problemen op, de laatste optie is zeer onwaarschijnlijk. In de hersenen bevindt zich geen raster van pixels die elk een kleur kunnen hebben – en er is daar ook niemand om die pixels te bekijken. Al vrij snel nadat signalen van het netvlies via de oogzenuw de hersenen bereiken, worden ze verspreid over de hersenen, en daar geanalyseerd op eigenschappen als kleur, vorm, diepte en beweging (Kan00).

Het magnetisch stimuleren van de oogzenuw is theoretisch wel mogelijk, maar voor zintuiglijke verrijking erg onwaarschijnlijk. De daarvoor vereiste precisie is met TMS onhaalbaar. Met geïmplanteerde *cuff*-elektroden is stimulatie van de oogzenuw al wel mogelijk gebleken, zij het nog niet-selectief en met slechts vier elektroden (Ver98). Wanneer de retina nog goed functioneert, zal het direct beïnvloeden van de oogzenuw voor amusementstoepassingen echter geen voordeel opleveren. Voor medische toepassing, bij blinden, ligt dit uiteraard heel anders.

Zou de neurohelm in staat zijn hogere cognitieve functies te verbeteren? Door de gevoeligheid van neurale systemen plaatselijk te verhogen en cognitieve processen met emoties te kleuren zijn wellicht effecten te bereiken. Maar vooralsnog zijn emoties met TMS nauwelijks te beïnvloeden (Was01). Wel zijn al subjectieve en neurofysiologische effecten beschreven van een vorm van TMS op het beleven van angst en boosheid (Sch01). Snelle, dan wel langzame herhaalde prikkeling met TMS zou respectievelijk stimulerend of remmend kunnen werken op een soort emotionele grondtoon. Verbetering van cognitieve capaciteiten langs deze weg is echter moeilijk voorstelbaar.

---

## Combinaties van technieken

Wellicht biedt een combinatie van invasieve en niet-invasieve technieken meer mogelijkheden om de hersenen te beïnvloeden? Dit zou dan middels een geïmplanteerde elektrode kunnen, die met behulp van een extracranieel signaal, bijvoorbeeld via een helm, draadloos geactiveerd wordt en ter plekke beperkte en goed beheersbare signalen afgeeft.

Elektrodesystemen die volgens dit ‘radiografisch’ principe werken bestaan al voor perifere zenuwstimulatie. Het geïmplanteerde gedeelte bestaat uit een ontvangertje met een elektrode (*bion* genaamd), is ongeveer 16 mm lang en 2 mm in diameter en wordt met een naald ingebracht (Loe01). Door verschillende *bion*-‘capsules’ te injecteren kan op verschillende plaatsen gestimuleerd worden. Deze elektroden zijn vooralsnog alleen geschikt voor perifere zenuw- en spierstimulatie, bij indicaties als dwarslaesies (stimulatie van been- of armspieren), incontinentie of disfunctie van het middenrif. Ook prikkeling van het ruggenmerg zou al denkbaar zijn. Maar als ze in de toekomst verder verkleind worden, en zonder ernstige risico’s én op afstand adresseerbaar in de hersenen geïnjecteerd kunnen worden, dan levert dat een aantrekkelijke operatietechniek op voor toepassingen waarvoor nu een invasieve ingreep nodig is. Technisch gesproken verschaft dit dan ook uitzicht op vervanging van de zintuigfunctie in de zeer zeldzame gevallen dat doofheid of blindheid een corticale oorzaak heeft én op de in de Consumentengids genoemde toepassingen. Tenminste, als er tegen die tijd ook meer bekend is over de werking van functionele eenheden voor emoties en hogere cognitieve functies, en hoe die beïnvloed kunnen worden.

Het valt uiteraard te betwijfelen of ooit elektroden in de hersenen geïmplanteerd of geïnjecteerd zullen worden louter voor amusementstoepassingen. Zo zou een elektrode die prikkelt bij de plek van de overgang van de reukzenuw naar de centrale hersenen, ter plekke een elektrisch golfpatroon kunnen opwekken dat correspondeert met en via associatie beleefd wordt als de voor de film *Titanic* gewenste zeelucht. Voorlopig blijven de menselijke zintuigen echter superieur en zijn zij niet te omzeilen zonder enorm kwaliteitsverlies. Verbetering en uitbreiding van bestaande zintuigen zal daarom zo veel

mogelijk gebruik blijven maken van de bestaande zintuigen, zoals de *cochlear implant* dat nu ook doet ten dienste van functieherstel bij doofheid (GR01e). Bovendien blijft de verwerking en interpretatie van alle extra zintuiglijke informatie hoe dan ook onderhevig aan processen van aandacht en prikkelconcurrentie.

---

## Grenzen

Het is dus mogelijk om de hersenen van buitenaf te beïnvloeden en dit zal uiteindelijk zijn weg kunnen vinden naar de consument. Voorlopig zal de beïnvloeding echter globaal zijn: de prikkelbaarheid van delen van de hersenen kan worden geremd of gestimuleerd, waardoor sensaties en emoties versterkt of verzwakt worden. Als het technisch mogelijk wordt om kleine hersenstructuren selectief te beïnvloeden, dan zal het opwekken van sensorische waarnemingen (zoals het zien van beelden) ongetwijfeld een hoge prioriteit hebben, zowel in de wetenschap als in de kliniek en de amusementsindustrie.

De verwende consument hoeft echter nog niet achter zijn beeldscherm plaats te nemen om zijn internetbestelling voor de CEST of de CEST+ te plaatsen. Hij of zij zal het voorlopig zonder helm of chip moeten doen, zowel op het werk als thuis. Afrekenen met kennistekorten en geheugenproblemen via de Neuro-Modulating Helmet: dat zit er niet in. Maar deze teleurstelling voor de consument brengt gelukkig ook een geruststelling voor de burger met zich mee. Het zal immers niet mogelijk zijn om via een chip of helm denkbeelden op te leggen. En er is troost: de menselijke fantasie kent ook zonder helm of chip geen grenzen.

---

## Beter werken

Over psychotherapie en training

---

uit: verslag vergadering Human Resources Team, energiebedrijf Grenergy

Verslag vergadering 8 oktober

Aanwezig: Jo Leeuwenborst, afdelingshoofd; Raul Corazon, ARBO-contactpersoon; Kees Loot, hoofd psychologische programma's; Minny Hirendarsingh, medewerker personeelsallocatie; Bet Erdoun en Sasja Rijnstaat, personal coaches van de besproken medewerkers

(...)

### **4 Nieuwe aanmeldingen voor psychotherapie en training**

*Mevr. Albers*, directeur hoofdafdeling logistiek. Sinds één jaar migraineklachten, reageert onvoldoende op medicatie. Vraagt werktijdvermindering en overplaatsing aan. Advies: contact met neuroloog, stresslijst, werk-relatieanalyse. Starten met CBT-module faalangst.

*Hr Reynders*, afdeling biogas. Frequent verzuim, toenemend fouten bij de afstelling van apparatuur, relatie met collega's slecht sinds ontploffing biogastank in maart van dit jaar. Alcohol? Advies: standaard neuropsychologisch diagnostisch pakket en PTSS-checklist. Overleg over alcoholbepaling.

NB: aansprakelijkheidsstelling?

*Mevr. Farzally*, directiesecretariaat. Zelfaanmelding op basis van uitslag zelfmonitor. Advies: CBT-module zelfbeeldversterking, begeleiding zelfmonitoring.

---

## **5 Voortgang/lopende zaken**

*Hr Duropassy*: eerste effectmeting van standaardpakket 'omgaan met stress': gunstige respons.

*Mevr. Werkman*: aangemeld voor CBT-pluspakket. Rol jeugdervaringen!

*Mevr. Fisher*: depressie-programma slaat aan sinds de combinatie met medicatie.

*Hr De Boer*: aangemeld voor specialistische diagnostiek en behandeling; akkoord

Personeelszaken, afd. Financiën

*Afdeling olie-inkoop*: training teambuilding na inkrimping verloopt moeizaam; begeleiding van herallocatie gestart.

## **6 Financieel kwartaaloverzicht HRT april t/m juni**

(...)



---

*Een bedrijf waarin verworvenheden uit de psychotherapie systematisch worden toegepast, ingebed in de bedrijfsvoering: dat is het beeld dat uit de toekomstscène naar voren komt. Het Human Resources Team van energiebedrijf Grenergy volgt psychische factoren in de werksituatie, op individueel en groepsniveau. Ook doen werknemers aan zelfmonitoring. Dit kan leiden tot interventies, deels binnen de werksfeer, deels daarbuiten.*

*Notulen als die in de scène worden op dit moment nog niet geschreven. Maar er is reden om te veronderstellen dat dit in de toekomst wel het geval zou kunnen zijn. Psychische problemen zijn een grote bron van werkuitval. Werkstress, verstoorde relaties in werk of gezin, depressie, rouw, overbelasting door combinatie met verzorgingstaken, burn-out, gevolgen van ziekte of ongeval, alcoholmisbruik: het scala aan oorzaken voor uitval is groot en vertrouwd. Het gaat lang niet altijd om psychiatrische stoornissen, maar vaker dan gedacht ook wel: bij herhaling is vastgesteld dat er sprake is van onderdiagnostiek van onder meer depressie, angststoornissen en alcoholmisbruik. Daarbij komt dat de werkgever een steeds grotere verantwoordelijkheid krijgt voor het arbeidsklimaat en het voorkómen van ziekteverzuim. Reden genoeg dus voor een ontwikkeling zoals die in de scène is geschetst. Maar zijn er ook de mogelijkheden?*

---

## **Huidige ontwikkelingen**

Psychotherapie heeft lange tijd een moeizame relatie gehad met empirisch wetenschappelijk onderzoek naar werkingsmechanisme en effectiviteit van de verschillende methodes en technieken. Ook toen de psychologie zich in snel tempo ontwikkelde, bleef de wereld van het experimentele laboratorium lang gescheiden van die van therapeuten en patiënten met hun levensverhaal. De wereld van de empirie bestond naast die van de betekenisverlening. Daarin begint verandering te komen.

Er worden in de huidige opleiding tot psychotherapeut drie hoofdstromen van individuele psychotherapie onderscheiden: psychodynamische therapie, voortgekomen uit de psychoanalyse, experiëntiële therapie, met als bekendste representant de Rogeriaanse werkwijze, en cognitieve gedragstherapie (*cognitive behavioral therapy*, CBT). Deze methoden worden ook toegepast in relatie-, groeps- en systeemtherapie.

In onderzoek zijn de verschillen in effect tussen diverse vormen van psychotherapie vaak klein gebleken. Dit wordt mede verklaard door de rol van gemeenschappelijke, zogenoemde non-specifieke factoren, waartoe onder meer de relatie tussen therapeut en cliënt gerekend wordt, en door de grote variabiliteit van het natuurlijk verloop van de aandoeningen. Het beeld is echter anders als het gaat om een goed geprotocolleerde en

---

geëvalueerde behandelvorm als CBT bij bepaalde groepen patiënten, zoals die met angst- en paniekstoornissen. In een recent overzicht blijken dan de resultaten duidelijk superieur aan die van andere methoden (Mar02).

De cognitieve gedragstherapie maakt op dit moment een grote ontwikkeling door, zowel in wetenschappelijk onderzoek als in de praktijk. Er ligt een onderbouwd conceptenkader en er zijn toetsbare hypothesen opgesteld en onderzocht, door middel van behandelprotocollen die effectmeting mogelijk maken. De oorspronkelijke gedragstherapie op basis van conditionering is in de loop der jaren aangevuld met een cognitieve component, naarmate het inzicht groeide dat de ideeën die mensen hebben over zichzelf en hun gedrag, van belang zijn om veranderingen te bewerkstelligen. De laatste jaren is de rol van emoties in de aandacht gekomen, en ook die van de motivatie. De stap naar betekenisverlening, bij uitstek het domein van de psychodynamiek, lijkt in het verschiet te liggen. Ook omgekeerd zijn er tekenen van toenadering. In de psychoanalytische hoek groeit de belangstelling voor effectiviteitsonderzoek en voor de ontwikkeling van methoden om dat uit te voeren (GR01b). Er ontstaat interesse voor empirisch onderzoek naar de betekenis van begrippen als overdracht, tegenoverdracht en psychologische afweermechanismen, die in het ontstaan van de psychotherapie zo'n grote rol hebben gespeeld (Gab02, Kan99, Ker02).

De cognitieve gedragstherapie, die in de toekomstscène zo'n grote rol speelt, is direct gericht op verandering van de schema's of associatieve netwerken waarin de informatie ligt opgeslagen met betrekking tot de psychopathologie. Wat de hersenen aan nieuwe informatie opnemen en vastleggen wordt sterk beïnvloed door de verwachtingen op basis van de bestaande netwerken. In normale omstandigheden is dit een stabiliserend, zelfbevestigend proces. De minder gunstige kant hiervan is dat het een negatief beeld kan versterken. De positieve kant is dat een blijvende verandering tot stand gebracht kan worden door deze associatienetwerken te beïnvloeden.

Er zijn binnen de CBT verschillende behandelvormen, die gemeen hebben dat ze gericht zijn op cognitieve herstructurering. Daarbij maken ze gebruik van een aantal technieken, vooral *exposure*, de zogenoemde Socratische dialoog en gedragsexperimenten. Ze zijn beperkt in de tijd en gaan uit van een samen met de patiënt bepaalde doelstelling. In vergelijkend onderzoek is de werkzaamheid vastgesteld bij verschillende angst- en paniekstoornissen, zoals sociale fobie (Hei02), acute stress stoornis (Bry99), posttraumatische stress stoornis (PTSS; Foa00), en bij eetstoornissen (Lew97, And01), hypochondrie (Cla98, War96) en depressie (Bla86, Hol93, Sim86). Er zijn aanwijzingen dat vormen van CBT werkzaam zouden kunnen zijn ter preventie van een recidief bij depressie (Glo98) of ter voorkoming van PTSS bij *high-risk* groepen (Bry99).

Het kunnen bepalen van een doelstelling en het meten van een effect is afhankelijk van goede instrumenten. De tot nu toe gebruikelijke zelfrapportage kan, door 'sociale wenselijkheid' of 'klaagziek gedrag', vertekende resultaten geven. Schema's, cognitieve processen en impliciete kennis zijn bovendien voor een groot deel ontoegankelijk voor introspectie (Kin99, Wil00). De cognitieve psychologie biedt echter steeds meer mogelijkheden om langs objectieve weg associatieve netwerken 'door te meten' en impliciete kennis vast te stellen. Hierdoor zal in de toekomst preciezer zijn na te gaan wat het effect is van de therapie op het te veranderen schema of netwerk. De behandeling zal daardoor beter afgestemd kunnen worden op de individuele situatie.

De positie van psychotherapie is versterkt doordat het mogelijk is gebleken niet alleen het biologisch correlaat van een stoornis, maar ook het effect van ervaringen en therapie biomedisch aan te tonen. De invloed van traumatische ervaringen op de HPA-as en op het functioneren van bepaalde hersenstructuren (zoals amygdala, hippocampus en prefrontale cortex) is een belangrijk voorbeeld (Lin02a, Lin02b). Het resultaat van medicatie, inclusief placebo's, en van psychotherapie is daardoor ook in biomedisch opzicht te vergelijken. Zo bleken CBT en medicatie bij patiënten met sociale fobie gedeeltelijk dezelfde veranderingen in de hersenen teweeg te brengen (Fur02). Ook bij een meer psychodynamische vorm van behandeling als de interpersoonlijke therapie zijn dergelijke effecten aangetoond (Mar01, Bro01).

---

### **Toekomstige ontwikkelingen**

Ontwikkelingen op het gebied van beeldvormende technieken (*neuro-imaging*) bieden wellicht nieuwe en betere mogelijkheden tot vaststellen van therapie-effecten, zowel van medicatie, van psychotherapie als van placebo's (Gur02, May02). Huidige methoden, zoals *functional magnetic resonance imaging* (fMRI), hebben nog een te gering oplossend vermogen voor gebruik in de praktijk, maar lijken in onderzoek veelbelovend. Als een behandelings-effect *on line* zichtbaar gemaakt zou kunnen worden, zou dit veel mogelijkheden bieden tot verbetering van bestaande therapieën. Dan zou immers tijdens de therapie kunnen worden bepaald welke interventie het beste aanslaat, of welke individuele *cues* de schema's in kwestie activeren.

Voordat de resultaten van beeldvormend onderzoek in de klinische praktijk bruikbaar zijn, moet er echter nog veel gebeuren. De betrokken hersencircuits van perceptie, emotie, geheugen en taal bij gezonde mensen moeten verder worden onderzocht, inclusief de individuele variatie om tot normscores te kunnen komen. Vervolgens is kennis nodig over hun interactie. Tot slot moet de toepassing onderzocht worden bij verschillende psychiatrische stoornissen (Bro02a). Beeldvormend onderzoek naar de werking van hersencircuits bij psychiatrische stoornissen is in volle gang, zoals

---

bijvoorbeeld bij PTSS (Lev99), de obsessief-compulsieve stoornis (Ros00), paniekstoornis (Gor00), depressie (Bro01, Mar01) en bipolaire stoornis (Sto00). Er zijn al aanwijzingen dat de relatieve gevoeligheid van iemand voor bepaalde vormen van therapie met beeldvormend onderzoek te bepalen is (Bro98).

Ook ander biomedisch onderzoek zal de effectiviteit van psychotherapie kunnen vergroten. Steeds meer zal psychotherapie gekoppeld worden aan biologische maten, ontleend aan de psychofysiologie, de endocrinologie en de genetica. Het vaststellen van genetische kwetsbaarheden en het bepalen van hormonen die een rol spelen bij de stressrespons is al in opkomst (Rad01, Sal01).

Uiteraard worden ook nieuwe indicatiegebieden onderzocht. Het is vooralsnog niet duidelijk hoe de grenzen aan de toepassing van cognitieve gedragstherapie bepaald zullen kunnen worden, maar dat ze er zijn, lijkt wel zeker. Er zijn protocollen in ontwikkeling voor patiënten met psychotische stoornissen, zoals schizofrenie, en met dissociatieve en borderline beelden (Gaa99), maar de resultaten zijn tot nu toe wisselend. Dat zou kunnen liggen aan de inhoud van de gebruikte programma's, maar het zou ook kunnen zijn dat de op cognitie en gedrag gerichte aanpak op zich niet aansluit bij de aard van het ziektebeeld.

Vanwege het geprotocolleerde karakter is op termijn wellicht volledig gecomputeriseerde toepassing van CBT door middel van expertsystemen mogelijk. Onderzoek of en in welke situaties dit eventueel voldoende werkzaam zou zijn, zou een interessant licht kunnen werpen op de rol van de therapeut-cliëntrelatie (Gre02, Nak00). Ook zal in de toekomst een deel van het werk gedaan kunnen worden door niet-specialistische hulpverleners, terwijl de gespecialiseerde psychotherapeuten de moeilijk behandelbare patiënten voor hun rekening nemen. Inzichten en methoden uit de therapeutische setting worden nu al toegepast in trainingen, cursussen en coaching. Ook overdracht van bepaalde technieken aan leken vindt al plaats, zoals in de mediatietraining voor ouders en leerkrachten van kinderen met ADHD (GR00b). In bepaalde situaties zouden ook partners kunnen worden ingeschakeld, bijvoorbeeld van depressieve patiënten. Het is te verwachten dat dit scala zich verder zal uitbreiden.

---

## **Implicaties**

In deze ontwikkelingen past dat het steeds gewoner zal worden om psychische factoren in de werksituatie te volgen en op basis daarvan te handelen. Naarmate de betekenis van deze factoren op de werkplek meer wordt erkend en er meer effectieve interventieprogramma's komen die in de werksituatie kunnen worden toegepast, zal het ook voor werknemers zelf aantrekkelijk worden om inzicht te krijgen in hun psychisch functioneren. Zelfmonitoring ligt dan in het verschiet. Op groepsniveau zal

---

systematische analyse van indicatoren vroege signalering van uitvallers en negatieve ontwikkelingen mogelijk maken, en daardoor tijdige interventie.

De werknemers van het energiebedrijf in de toekomstscène lijken te kunnen beschikken over een pakket van CBT-modules voor het verwerven van vaardigheden en het aanpakken van bepaalde klachten. De modules passen in een *stepped care* model. Als de modules, inclusief persoonlijke coaching, niet voldoen, kan de werknemer overstappen op meer gespecialiseerde therapie: via de computer, bij de cognitieve gedragstherapeut of de psychiater. Mensen met een stoornis, zoals een depressie, kunnen aan het werkproces blijven deelnemen op basis van goede afspraken over zelfmonitoring en monitoring door het ARBO-team. De aanpak bij de incidenten en calamiteiten is projectmatig: systematisch, gericht op individuen en op groepen.

Doet deze ontwikkeling zich inderdaad voor, dan zullen zich op dit gebied rechten en plichten ontwikkelen, zoals het recht van de werknemer op diverse ondersteunende programma's of de plicht van de werkgever om een psychologisch ARBO-programma in te kopen. Privacykwesaties zullen levensgroot opdoemen. Het is goed denkbaar dat de werknemer onder druk zal komen te staan om programma's te volgen als zijn functioneren daartoe aanleiding geeft. Dit zal de vraag oproepen of er regels nodig zijn ter bescherming van de psychische integriteit, naar analogie van die voor de lichamelijke integriteit. Net als bij psychofarmaca is de grens naar *enhancement* vloeiend. Hoe scoort een pakket 'faalangst' om de onderhandelingstechniek te verbeteren? En een module 'zelfbeeldverbetering' voorafgaand aan de cursus assertiviteit op de afdeling verzekeringszaken?

De nieuwe mogelijkheden zullen ongetwijfeld spanningen oproepen en aanleiding geven tot nieuwe vragen. Wiens belang moet worden gediend? Waar ligt de grens van de verantwoordelijkheid van beide partijen? Worden effectieve communicatie en persoonlijke ontplooiing verengd tot instrumenten ter verhoging van de efficiency? Toepassing in de werksituatie is mede aantrekkelijk vanwege de mogelijkheid van effectmeting. Daarmee komt ook de afweging van effecten en kosten dichterbij, zoals blijkt uit het laatste agendapunt in de notulen van de scène.

Gecomputeriseerde toepassing door middel van expertsystemen zal gecombineerd kunnen worden met andere vormen van elektronische therapie, zoals interactieve computerondersteunde therapie via internet, al dan niet aangevuld met persoonlijk contact met een therapeut via e-mail. Deze *e-psychiatry* zal nieuwe condities en richtlijnen vergen voor de relatie tussen cliënt en therapeut (See99).

Als een dergelijke uitbreiding van toepassingsmogelijkheden zich inderdaad voordoet, dan zullen de denkbeelden die aan de cognitieve gedragstherapie ten grondslag liggen steeds meer doordringen in de maatschappij: niet alleen op de werkvloer, maar ook in argumentatie, rechtspraak, film en literatuur. Uiteindelijk zal dit ook de opvattingen over ons zelf kunnen beïnvloeden, zoals honderd jaar geleden, ten

tijde van de instelling van de Gezondheidsraad, de psychoanalyse dat deed. Net als toen gaat het ook nu weer om de vraag hoe en in hoeverre de rede ons denken en doen bepaalt. De geschiedenis van de psychoanalyse leert dat de invloed van een gedachtegoed niet evenredig is met de effectiviteit van een methode zoals die uit onderzoek naar voren komt. Die invloed hangt ook af van het opgeroepen mensbeeld. En van de vraag of dat beeld op dat moment aanspreekt en gewenst is.

---

## Het prikkelbare brein

Over elektrostimulatie

---

uit: vonnis van de kantonrechter te Amsterdam, 24 november 2023

Bij zijn oordeelsvorming gaat de rechter uit van de volgende feiten en omstandigheden

Eiser was laatstelijk als vliegtuigsteward in dienst bij verweerder. Op 23 juni 2023 werd hij uit zijn functie ontheven, aangezien zijn sterk toegenomen lichaamsgewicht het hem volgens verweerder niet langer mogelijk maakte zijn werkzaamheden naar behoren te vervullen. In het daaraan voorafgaande jaar had verweerder eiser herhaaldelijk gewezen op het feit dat zijn toenemende omvang een belemmering ging vormen voor de uitoefening van zijn functie. Eiser had daarop toegezegd gewicht te zullen verliezen. Dit gebeurde echter niet, of niet in zodanige mate dat verweerder oordeelde dat de omvang van eiser niet langer een belemmering vormde voor een adequate functievervulling.

Bij brief van 8 juli 2023 verzocht eiser verweerder hem zijn functie weer te laten uitoefenen. Bij brief van 19 juli 2023 berichtte verweerder dat eiser kon terugkeren in zijn functie op voorwaarde van implantatie van een elektrode in de laterale nucleus van de hypothalamus, een voorziening die eisers eetlust zal onderdrukken zodat hij gewicht zal verliezen. Op 16 augustus 2023 verzoekt eiser om een rechterlijke uitspraak die hem toestaat in zijn functie terug te keren, zonder dat aan de uitoefening van die functie eisen worden gesteld met betrekking tot lichaamsgewicht of implantatie van elektroden.

---

## De rechter overweegt als volgt

De rechter stelt voorop dat verweerder terecht meent dat de uitoefening van de functie van vliegtuigsteward door eiser ernstig gehinderd wordt door het overgewicht van eiser, in zodanige mate dat hierbij sprake is van ongeschiktheid voor de betreffende functie, gezien de eisen die redelijkerwijs aan omvang, wendbaarheid en lenigheid van een vliegtuigsteward gesteld kunnen worden. Voorts stelt de rechter dat met implantatie van een elektrode in de hypothalamus een remedie beschikbaar is die negentig procent effectief is gebleken.

De rechter stelt dat het niet als onredelijk beoordeeld kan worden dat verweerder implantatie als voorwaarde stelt voor terugkeer van eiser in zijn functie, gezien de ontstane ongeschiktheid voor zijn functie en het voorhanden zijn van een aanvaardbare remedie.

Overwegende dat de ongeschiktheid van eiser voor zijn functie in geschil is en dat het eiser vrij staat de implantatie niet te ondergaan, stelt de rechter dat het grondbeginsel van integriteit van het menselijk lichaam en het niet-discriminatiebeginsel in de onderhavige zaak niet relevant zijn.

De rechter verwerpt de bewering van eiser dat het risico van implantatie onaanvaardbaar is, mede gelet op de te behalen gezondheidswinst bij afnemend gewicht.

## Rechterlijk oordeel

De rechter oordeelt dat verweerder niet verplicht kan worden eiser zonder implantatie zijn functie te laten uitoefenen en verwerpt het verzoek van eiser.



---

*Een werkgever die zijn werknemer voor de keus stelt toe te stemmen in implantatie van een elektrode in de hersenen óf zijn ontslag te aanvaarden. Is er, puur wetenschappelijk gezien, enige reden om aan te nemen dat zo 'n situatie zich ooit voor zal doen? En zo ja, zal daaruit een dergelijke gerechtelijke uitspraak kunnen voortkomen?*

---

## **Hersenstimulatie nu**

### Werking

Hersenbeïnvloeding door stimulatie met een elektrode-implantaat in de hersenen kent op dit moment al een aantal succesvolle toepassingen en er zijn er meer te verwachten. De werking is relatief eenvoudig te begrijpen. Anders dan de term stimulatie doet vermoeden, is het effect gebaseerd op het *onderdrukken* van activiteit in hersengebieden die overmatig actief zijn en daardoor symptomen veroorzaken. Een kleine elektrode wordt met behulp van een naald in het te prikkelen hersengebied gebracht. Een onderhuidse draad verbindt de elektrode met een eveneens onderhuids geplaatste stimulator, vergelijkbaar met een pacemaker. De elektrode geeft elektrische impulsen af, en deze impulsen onderdrukken de activiteit van het hersengebied waar de elektrode is geplaatst. Voordat deze elektrode operatief geplaatst wordt, moet de gewenste lokalisatie en de weg daarheen nauwkeurig bepaald worden, zodat het effect van de behandeling optimaal is en de kans op schade aan de hersenen of ongewenste effecten van stimulatie tot een minimum wordt beperkt. Er wordt een MRI-scan van de hersenen gemaakt, die gekoppeld wordt aan microscopische atlanten van de hersenen. Het op grond hiervan uitgestippelde operatietraject wordt vervolgens met een micro-elektrode afgetast, om te verifiëren of de gemeten patronen in de hersenactiviteit met de verwachte patronen overeenkomen. Als er zekerheid is over de exacte locatie, wordt er een laatste test uitgevoerd waarbij wordt gekeken of de elektrode op die locatie de gewenste effecten teweegbrengt. Als ook dit klopt, wordt de elektrode geplaatst.

In het verleden kon lokale overmatige hersenactiviteit ook operatief onderdrukt worden door in het betreffende hersengebied een kleine laesie te maken. Het effect van het aanbrengen van een chirurgische laesie in de hersenen is echter onomkeerbaar en heeft een hogere kans op ongewenste bijeffecten dan elektrische stimulatie met een geïmplanteerde elektrode. Een elektrode kan altijd worden uitgeschakeld of zelfs verwijderd, waardoor de operatie-effecten grotendeels verdwijnen.

Het implanteren van de elektroden blijft een invasieve ingreep en is dus niet zonder risico's. Op dit moment zijn er één tot vijf sterfgevallen op elke duizend operaties. Het risico om cruciale hersenfuncties te verliezen is klein, dankzij het vooraf zorgvuldig

---

bepalen van het operatietraject. Nieuwe *imaging*-technieken kunnen het operatiegebied bij een individuele patiënt driedimensionaal zichtbaar maken zonder extra risico. Dit maakt niet alleen een betere planning van de operatiestrategie mogelijk, maar ook het vooraf virtueel uittesten van de te gebruiken technieken (Maz00).

### Klinische toepassing

Het implanteren van elektroden vindt op dit moment succesvol plaats bij de behandeling van patiënten met een vergevorderd stadium van de ziekte van Parkinson, bij wie behandeling met medicijnen niet meer voldoende werkt of veel bijwerkingen geeft. Elektrische stimulatie in de thalamus, de nucleus subthalamicus of de globus pallidus (alle diep gelegen hersenkernen) leidt tot vermindering van de symptomen zoals beven, stijfheid en vertraagde bewegingen (Sch00b). Er zijn zelfs enkele aanwijzingen dat stimulatie in de nucleus subthalamicus verdere progressie van de ziekte zou kunnen afremmen. Dit gegeven is momenteel nog zeer speculatief, maar verdient met het oog op de toekomst zorgvuldig nader onderzoek.

Elektrische hersenstimulatie wordt verder toegepast voor het onderdrukken van tremor als gevolg van andere ziekten, bij andere aandoeningen met onwillekeurige spieractiviteit, zoals dystonie, en bij sommige chronische pijnsyndromen (Mog02, Vol02).

---

### Toekomstige ontwikkelingen

In de toekomst zal het mogelijk zijn het effect van de elektrostimulatie veel beter dan nu te doseren: door de prikkel via feedback automatisch af te stemmen op de behoefte en door selectieve stimulatie van veel kleinere hersengebieden.

### Feedback

In de huidige procedure stimuleert de elektrode voortdurend. In de toekomst kunnen feedbacksystemen worden ontwikkeld, die alleen stimuleren wanneer dat nodig is. Denkbaar is bijvoorbeeld het continu registreren van ernst van de symptomen van de ziekte van Parkinson, zodat het niveau van stimulatie aan de behoefte op het moment kan worden aangepast. Deze geavanceerde elektrode zou behalve hersenactiviteit ook hypokinesie, bloeddruk en hartslag kunnen meten. Bij een epilepsiepatiënt zou de geïmplanteerde elektrode alleen hoeven te stimuleren wanneer een aanval aanstaande is. Op dit moment wordt al onderzocht of een epileptische aanval op basis van een registratie van hersenactiviteit te voorspellen is.

## Neuro-electronic interfaces

Hoewel de nu gebruikte implantatie-elektroden klein zijn en de stimulatie veel nauwkeuriger is dan de in hoofdstuk 4 genoemde transcraniële magnetostimulatie, worden toch in het doelgebied vele honderden neuronen tegelijk geprikkeld. Een beperkte toename van de precisie is mogelijk door elk implantaat van slechts enkele elektrodecontacten te voorzien. Stimulatie op een beduidend kleinere schaal is echter slechts te bereiken via *neuro-electronic interfaces*, waarbij direct contact wordt gelegd tussen neuronen en de elektronische apparatuur. Men spreekt hier ook wel van ‘chips’, hoewel er in feite geen sprake is van complexe computerbewerking binnen de interface. Door deze interfaces is een veel gerichtere stimulatie mogelijk, die tot enkele neuronen beperkt kan blijven. Hierdoor kunnen veel fijnere signalen uit de buitenwereld op neuronen worden overgebracht. Naast de technologische mogelijkheden zijn voor het uiteindelijk resultaat nog twee factoren cruciaal: de computervoorbewerking van de prikkelsignalen en de langdurige hertraining van de persoon die op deze signalen moet reageren.

De strategie om deze biotechnologische interface tot stand te brengen, varieert. Het is bijvoorbeeld mogelijk een multi-elektrode, met tientallen kleine naaldjes of draadjes (20 micrometer in diameter), in een zenuw te prikken. Daarnaast kunnen zenuwen gestimuleerd worden om in de richting van de elektrode te groeien en zodoende voor het contact te zorgen (Rut01). In weer een andere benadering wordt een zenuw doorgesneden en van een kleine elektrode met gaatjes voorzien. De zenuw moet dan door de gaatjes heen regenereren (Rut02). Elke benadering heeft voor- en nadelen. Voor alle systemen geldt dat het gewenste grote aantal contacten en het realiseren van de verbinding naar de buitenwereld uiteindelijk voor grote problemen zorgt. Inschakeling van *multiplexers*, lokale stimulatiecircuitry, versterkers en dergelijke zijn noodzakelijk om het aantal aansluitdraden te beperken. Nanotechnologie zou hier uitkomst moeten bieden. De kostbaarheid van deze ontwikkelingen weegt echter zwaar, omdat de markt – het aantal in de toekomst te helpen patiënten – relatief klein is.

Ondanks deze problemen hebben *neuro-electronic interfaces* al successen geboekt. Het cochleaire implantaat is een systeem dat met zestien elektroden zorgt voor een directe prikkeling van de zenuwuiteinden in de cochlea van doven. Na een intensieve training zijn doven hiermee in staat een gesprek te volgen (GR01d). Ook hebben er experimenten plaats gehad waarbij de oogzenuw van blinden geprikkeld werd met behulp van een viervoudige *cuff*-elektrode. Na veel oefening konden deze patiënten een flink aantal elementaire letterachtige patronen onderscheiden (Ver98).

---

## Toekomstige toepassingen

### Neuro-electronic interfaces

Vooralsnog worden de nauwkeurige *neuro-electronic interfaces* toegepast bij perifere zenuwen of zintuigzenuwen, zoals de gehoors- en de gezichts-zenuw. Mogelijke stimulatiegebieden zijn ook de ventrale of dorsale voorhoorngebieden van het ruggenmerg en, meer centraal, de visuele schors of de auditieve centra in de hersenstam. Daarmee komen ook functies met cognitieve aspecten in beeld. Er zijn reeds meldingen van blinde proefpersonen die op een proefterrein, met een implantaat in de visuele cortex, een auto konden besturen ([www.artificialvision.com](http://www.artificialvision.com)). Ook met implantaten in de cochleaire nucleus in de hersenstam is al ervaring opgedaan (Sol00).

Met een toename van de kennis van de werking van de hersenen en met een voortschrijdende ontwikkeling in de technologie zijn veel relevante toepassingen te verwachten. Die zullen zich echter op afzienbare termijn niet richten op hogere cognitieve functies, zoals wiskunde begrijpen, ruimtelijk inzicht opbouwen, een taal of zelfs sociale omgang leren. De processen die bij dit soort functies zijn betrokken, zijn in het algemeen te complex en nog te onbegrepen om aansturing door elektrostimulatie binnen de horizon te halen.

Eerder nog dan voor gerichte stimulatie, zullen de *neuro-electronic interfaces* benut worden om betekenisvolle zenuwsignalen uit een zeer klein hersengebied af te leiden en die te gebruiken voor de aansturing van prothesen en andere geavanceerde hulpmiddelen. Bij perifere zenuwen zijn hiermee al successen geboekt. Het besturen van armen en benen via *neuro-electronic interfaces*, om verlammingen op te heffen, is incidenteel toegepast en nog volop in ontwikkeling. In de hersenen is nauwkeurige afleiding alleen mogelijk wanneer functies voldoende ruimtelijk gerepresenteerd zijn. Het gaat in de eerste plaats om motorische functies (Nic01). Primatenonderzoek wijst uit dat met zo'n tweeëndertig micro-elektroden registratie van de aansturing van armbewegingen uitvoerbaar is en dat op grond van die informatie armbewegingen goed te voorspellen en na te bootsen zijn (Tay02a, Wes00). Onderzoek als dit kan van belang zijn voor het ontwikkelen van nieuwe mogelijkheden om armprothesen aan te sturen. *Brain-computer interfaces* zijn al tot stand gebracht bij enkele totaal verlamde personen, die hierdoor in staat zijn een cursor op een computerscherm te bedienen en door middel daarvan te communiceren. Het gaat hier, zoals gezegd, om afleiding van signalen van zenuwen of hersenen, al dan niet in combinatie met prikkeling van perifere zenuwen, en niet om hersenstimulatie.

---

## Elektrode-implantaten

In principe zou elke aandoening die het gevolg is van nauwkeurig gelokaliseerde overmatige hersenactiviteit door stimulatie met een elektrode-implantaat beïnvloed kunnen worden. Ook hersenaandoeningen waarbij er een verstoorde balans is in de complexe interactie tussen verschillende hersengebieden kunnen worden beïnvloed door een verandering aan te brengen in die balans. Meer kennis over de werking van de hersenen kan dus leiden tot nieuwe toepassingsmogelijkheden. Doordat de ingreep reversibel is en de risico's in de toekomst wellicht nog afnemen, zullen de mogelijkheden in de praktijk getoetst en verder ontwikkeld kunnen worden.

Hersenstimulatie zal zeker een plaats krijgen bij de behandeling van bepaalde ernstige vormen van epilepsie die niet voldoende reageren op medicijnen of reeds bestaande neurochirurgische behandelingen. De eerste resultaten zijn er al. Andere mogelijkheden voor elektrische stimulatie liggen op het terrein van enkele psychiatrische ziektebeelden, zoals een ernstige, anderszins onbehandelbare obsessief-compulsieve stoornis. In het verleden is bij psychiatrische ziekten veel ervaring opgedaan met het maken van (chirurgische) laesies. Daarbij zijn positieve effecten genoteerd. Vanwege het irreversibele karakter van deze ingrepen kunnen complicaties hierbij uiteraard verstrekkende gevolgen hebben voor de persoon in kwestie. Dit bezwaar wordt grotendeels ondervangen door het reversibele karakter van elektrische stimulatie. Onlangs zijn voor het eerst in Nederland elektroden geplaatst bij een patiënt met de ziekte van Gilles de la Tourette, een hersenaandoening die gepaard gaat met impulsieve en oncontroleerbare bewegingen (tics) en verbale uitingen. Het gaat om een vorm van stimulatie die de patiënt zelf kan regelen (Can02a).

## Elektrostimulatie temidden van alternatieven

Zal elektrostimulatie als vorm van hersenbeïnvloeding in de toekomst een hoge vlucht nemen? Naast het scala aan mogelijke gunstige effecten, staat een aantal nadelen en problemen. Het overlijdensrisico van de ingreep is voor een invasieve methode relatief gering, maar moet worden afgezet tegen de ernst van de stoornis en tegen de effectiviteit en risico's van alternatieve methoden. Het is niet te voorspellen of de benodigde selectiviteit van de stimulatie bij alle toepassingen in voldoende mate te realiseren zal zijn. Bovendien gaat het om een zuiver symptomatische behandelwijze, in tegenstelling tot meer oorzakelijk gerichte behandelingen die ook in ontwikkeling zijn, voor deels dezelfde aandoeningen. Een voorbeeld is stamceltransplantatie bij de ziekte van Parkinson. Bij de behandeling van allerlei aandoeningen en ook bij het voorkómen van ziekte (zie hoofdstuk 7) zal in eerste instantie de voorkeur uitgaan naar niet-invasieve, farmacologische of psychotherapeutische behandelingen, als die even veilig en

voldoende effectief zijn. Het valt echter te verwachten dat in de toekomst voor bepaalde toepassingen juist combinatie van technieken een oplossing zal bieden. Zo blijkt regeneratie van het ruggenmerg na dwarslaesies, ondanks veel onderzoek, zeer moeilijk tot stand te brengen. Als alternatief wordt daarom gedacht aan een combinatie van partiële regeneratie en elektrostimulatie.

### Elektrostimulatie bij obesitas

Op theoretische gronden lijkt de in de toekomstscène genoemde obesitas een voorbeeld van een aandoening die wellicht met elektrische hersenstimulatie te behandelen is. Het is bekend dat activiteit in de ventromediale nucleus van de hypothalamus samenhangt met een gevoel van verzadiging, terwijl activiteit in de laterale nucleus samenhangt met hongergevoel. In dierexperimenteel onderzoek is aangetoond dat vermindering van de activiteit in deze gebieden het eetgedrag beïnvloedt (Ruf99). Maar of op basis van dit principe ook werkelijk mensen met ernstig overgewicht te behandelen zullen zijn, staat nog te bezien.

Ten eerste zou uit onderzoek moeten blijken dat inderdaad door elektrostimulatie van de hypothalamus de inname van calorieën te reduceren is. Aangezien het menselijk eetgedrag door diverse, zeker ook psychologische en sociale, factoren beïnvloed wordt, is dat geenszins zeker. Ten tweede zou moeten blijken dat de stimulatie van de laterale nucleus dermate selectief kan geschieden dat andere door de hypothalamus aangestuurde hormonale en neurotransmittersystemen niet verstoord worden. Ook van die eis is onduidelijk of er in de praktijk aan voldaan zal kunnen worden. Zeker lijkt wel dat de kans dat zich ongewenste bijwerkingen voordoen in het geval van stimulatie van de hypothalamus groter is dan bij de huidige toepassingen, waarbij hersengebieden gestimuleerd worden die – waarschijnlijk – alleen bij de motoriek betrokken zijn.

De realiteitswaarde van elektrostimulatie als behandeling van ernstig overgewicht wordt in de commissie verschillend beoordeeld. Sommigen menen dat de invasiviteit van de ingreep en de kans op bijwerkingen er toe zullen leiden dat hij, indien al uitvoerbaar, in de praktijk alleen toepassing zal kunnen vinden in uiterst geselecteerde groepen van mensen met ernstig overgewicht die niet reageren op andere behandelingen, misschien zelfs alleen bij mensen met zeer ernstige, gevaarlijke vormen van obesitas ten gevolge van lichamelijke ziekten. Anderen echter zien, wanneer de bijwerkingen en risico's hanteerbaar blijken te zijn, een ruimere toepassing in het verschiet.

---

## Ethische aspecten

‘Psychochirurgie’ heeft een slechte naam door praktijken in het verleden die de huidige ethische toetsing van medisch handelen nooit zouden doorstaan. Deze negatieve beeldvorming is begrijpelijk en ten dele terecht, maar moet toekomstige ontwikkelingen die een uitkomst zouden kunnen betekenen voor mensen met een anderszins onbehandelbare aandoening, niet in de weg staan.

Zou elektrostimulatie bij obesitas zo’n wenselijke ontwikkeling kunnen zijn? De openingsscène van dit hoofdstuk riep bij de commissie heftige, en uiteenlopende, reacties op. Hij bevat dan ook een aantal ethische voetangels. Enkele daarvan betreffen de opvattingen over obesitas, de keuzevrijheid van de werknemer en het ingrijpen in de persoonlijkheid.

### Opvattingen over overgewicht

Obesitas heeft in zijn ontstaan naast mogelijke genetische risicofactoren in veel gevallen een sterke sociale en psychologische component. Bestaand overgewicht wordt mede door ontwikkelde feedbackprocessen in de hersenen onderhouden. Daarnaast zijn er gevallen van ernstige obesitas die ontstaan als gevolg van lichamelijke ziekten of door het gebruik van bepaalde geneesmiddelen. De maatschappelijke beoordeling van overgewicht lijkt in het algemeen getekend te worden door ambiguïteit: de opvatting van obesitas als ziekte en het idee dat overgewicht een kwestie is van eigen schuld, strijden om voorrang. Aan dit spanningsveld zou door het beschikbaar komen van een remedie die zowel veilig als werkzaam is, een nieuwe zienswijze worden toegevoegd: overgewicht als iets dat echt niet meer hoeft, als de wil om ervan af te komen – desnoods met behulp van elektrostimulatie – maar aanwezig is. De connotatie van een gebrekkige beheersing van eetgewoonten zou plaats kunnen maken voor die van een gebrek aan moed, van technofobie of, wellicht, van een ouderwetse weerzin tegen inbreuken op de lichamelijke integriteit.

De betrekkelijke ernst van de kwaal obesitas en de mogelijke, deels sociaal-psychologische, oorzaken lijken moeilijk verenigbaar met een invasief, de lichamelijke integriteit bedreigend ingrijpen. De introductie van elektrostimulatie als behandeling van overgewicht zou de toch al geringe motivatie voor het veranderen van eetgewoonten en het bevorderen van lichamelijke activiteit nog kunnen verkleinen.

## Keuzevrijheid

De rechter dwingt de steward te kiezen tussen implantatie van een elektrode of het aanvaarden van zijn ontslag. Een mogelijke arbeidsongeschiktheidsverklaring komt in de toekomstscène niet ter sprake. Dat zou de consequentie kunnen zijn van de beschikbaarheid van een werkzame en veilige remedie. Een door overgewicht ontstaan onvermogen een bepaalde functie uit te oefenen, zou daardoor beschouwd kunnen gaan worden als gevolg van een keuze waarvoor de persoon in kwestie de volle verantwoordelijkheid draagt. Hoe dan ook: de drang die de rechter hier uitoefent op de steward, grenst aan dwang en de condities waaronder dit plaatsvindt vinden in de ogen van nu geen genade (GR96a, GR02b).

## Ingrijpen in de persoonlijkheid

Draagt ook het feit dat de elektrode in de *hersenen* wordt geïmplantéerd bij aan de twijfels die het fictieve toekomststafereel oproept? Schuilt er een ethisch probleem in het feit dat hier op een vrij directe wijze de persoonlijkheid van de man in kwestie zou kunnen worden beïnvloed? Duidelijk is dat de stimulatie de natuurlijke interactie van het lichaam, inclusief de hersenen, met de buitenwereld verandert. Zoals betoogd in hoofdstuk 3, kan die verandering opgevat worden als bijdrage aan de groei van de persoonlijkheid, maar ook als verstoring daarvan.

Bovendien is een van de problemen bij obesitas, maar ook bij Parkinson, een verstoorde relatie met het eigen lichaam. Het is niet ondenkbaar dat patiënten met obesitas de elektrodestimulatie zouden beleven als een methode om het zelfgevoel te herstellen, zeker wanneer het hongergevoel naar believen te manipuleren zou zijn. De ervaring van de eerste Nederlandse patiënt met Gilles de la Tourette die met elektrodestimulatie wordt behandeld, is dat het aan- en uitzetten van de elektrode inderdaad het zelfgevoel en het psychisch functioneren beïnvloedt. Dankzij het regelbare karakter is deze invloed beheersbaar door de patiënt zelf (Can02a). De commissie heeft deze discussie niet ten einde toe gevoerd, maar het lijkt haar van essentieel belang of de verandering, hoe ook gewaardeerd, geheel vrijwillig optreedt of kan worden afgedwongen.

De commissie acht al met al implantatie van een hersenelektrode ter behandeling van ernstige obesitas wetenschappelijk gezien een theoretische, maar wellicht te realiseren mogelijkheid, die echter niet dan na een grondige ethische discussie ontwikkeld zou moeten worden. De Gezondheidsraad zou daarbij om advies kunnen worden gevraagd. Voorlopig geeft de commissie de rechter uit de toekomstscène in overweging zich nog eens uitvoerig achter het oor te krabben.



---

## Gezond ouder worden

Over preventie bij pubers

---

uit: *Holland Select*

### Gezond oud worden begint jong

(Mediagroup Euronews). Als het aan prof. Geri Mensana ligt heeft Nederland binnenkort een landelijk netwerk van Centra voor Gezond Ouder Worden. Dit in navolging van het succesvolle project Preventie Hersenziekten Kennemerland. De overheid zou het voortouw moeten nemen, aldus Mensana bij de aanvaarding van de nieuwe leerstoel 'sociologie van de neuroprotectie' aan de faculteit Hoofdwetenschappen van de Spinoza Universiteit Amsterdam. 'We weten nu wat er kan, en kunnen aan het werk met wat we weten.'

### Succesverhaal

Volgens de kersverse hoogleraar Mensana zijn de bewijzen overweldigend: neuroendocrinostaatstoornissen als depressie en fobieën, en vouwfoutziekten als dementie en schizofrenie, kunnen worden voorkómen of onder controle gehouden. Het project in Kennemerland, waarvan Mensana een van de initiatiefnemers is, demonstreert dat de neurowetenschappelijke doorbraken van de afgelopen twintig jaar ook in de praktijk te verzilveren zijn. "Nu moet er op nationaal niveau gehandeld worden," meent Mensana.

In het project Kennemerland zijn deelnemers vanaf hun dertiende elke drie jaar onderworpen aan onderzoek naar eiwitspectra in hun bloed, aan functioneel beeldvormend onderzoek van hun

---

hersenen, en aan cognitieve functie- en stressregulatietesten. Daarna is een op het individu toegesneden keuze gemaakt uit bewezen effectieve interventies, variërend van eenvoudige leefstijladviezen, cognitieve gedragstherapie en het aanleren van therapeutische vaardigheden aan hun ouders, tot het nasaal toedienen van vaccins en gerichte *heat shock*-therapie om verkeerd gevouwen eiwitten in het gareel te brengen. De resultaten rechtvaardigen volgens Mensana een nationale aanpak.

### Publiciteitsoffensief

Speciaal aandachtspunt daarbij zal het opkomstpercentage moeten zijn. In Kennemerland hebben Mensana en zijn collega's een waar publiciteitsoffensief ontketend om middelbare scholieren van het belang van deelname te overtuigen. Mensana: "Het is de achilleshiel van elk preventief programma: de onzichtbaarheid van de ziekte die voorkómen wordt. Zéker wanneer die ziekten zich pas op latere leeftijd openbaren. Het vergt een enorme inspanning om jonge mensen te laten inzien dat een geringe investering in tijd en aandacht nú de opbrengst op de lange termijn méér dan waard is." Die strijd is in Kennemerland voorlopig beslist in het voordeel van Mensana. Het opkomstpercentage van 60 procent in de laatste tien jaar, is uitzonderlijk hoog. "Het verder doorgronden van de sociale processen die dit opkomstpercentage bepalen, zie ik als de kern van mijn leeropdracht," aldus Mensana.

---

*In een tijd dat de Gezondheidsraad aan de bel trekt in verband met het te verwachten grote aantal patiënten met dementie (GR02a), komt een toekomstscène overwaaien met de boodschap dat allerlei psychiatrische en neurodegeneratieve ziekten te voorkómen zijn. Testen en starten met preventieve maatregelen op de puberleefstijd zou succesvol zijn.*

*Het commentaar bij deze scène laat het raadsel van de hoge deelname aan het project van professor Mensana voor wat het is. Het concentreert zich op de vraag hoe waarschijnlijk het is dat in de toekomst hersenziekten op een dergelijke wijze te voorkómen zouden zijn.*

---

## **Classificatievernieuwing**

De gangbare indeling in ziekten is gebaseerd op eindresultaten van pathogenetische processen: karakteristieke combinaties van klachten, symptomen of pathologisch-anatomische kenmerken. Deze classificatie zal gaandeweg plaats maken voor een indeling naar specifieke ontstaansmechanismen van de diverse ziektebeelden.

Anno 2002 verkeren we omtrent de ontstaansmechanismen van de meeste hersenziekten in onzekerheid. Over een aantal aspecten en onderdelen van pathogenetische processen is wel het een en ander bekend. Genoeg om bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson met dopamine, depressie met SSRI's en angststoornissen met cognitieve gedragstherapie tot op zekere hoogte succesvol te kunnen behandelen. De oorsprong van ziekten is echter veelal in nevelen gehuld. De wetenschappelijke ontwikkelingen rechtvaardigen de gedachte dat we op termijn toe gaan naar de identificatie van fundamentele pathogenetische processen. Dat zal onvermoede verbanden leggen tussen ziektebeelden en vermoedelijk uitzicht bieden op nieuwe interventies.

### **Vouwfouten**

Het denken over dementie laat zien hoe nieuwe inzichten in pathogenese de classificatie van ziektebeelden doen veranderen. In de jaren vijftig van de vorige eeuw werd dementie voornamelijk toegeschreven aan 'aderverkalking'. Dertig jaar later lag het accent op de neurodegeneratieve component: het verlies van functie van zenuwcellen, ongeacht de oorzaak. Nu wint het inzicht terrein dat dementie het resultaat is van een combinatie van diverse pathogenetische processen (Goo01). Eén daarvan is het optreden van *vouwfouten*, veranderingen in de ruimtelijke structuur van eiwitten.

Bekende ziekten die terug te voeren zijn op een verkeerde vouwing van eiwitten zijn de (variant) ziekte van Creutzfeldt-Jakob (het prioneiwit, GR96b, GR01a) en een zeldzame vorm van de ziekte van Alzheimer (het eiwit bèta-amyloïd). Er zijn aanwijzingen dat bèta-amyloïd ook een rol speelt bij frequenter vormen van de ziekte van Alzheimer. Bovendien gaan er stemmen op dat vouwfouten eveneens betrokken zouden zijn bij de ziekten van Parkinson en Huntington, het syndroom van Down, en misschien zelfs bij schizofrenie en bipolaire stoornis (Aer98, Buc02, Dob01, Ell02, GR96b, Ima01, San00, Saw01, Tay02c).

De gedachte dat verkeerde vouwing van eiwitten een universeel pathogenetisch mechanisme zou kunnen zijn, vindt ondersteuning in recente experimenten die laten zien dat zelfs eiwitfragmenten die nooit als ziekteverwekkend werden beschouwd, toxisch kunnen worden door verandering van hun ruimtelijke structuur. In de zoektocht naar mogelijkheden om de abnormale eiwitneerslagen op te lossen is het gelukt de ruimtelijke structuur van eiwitten *in vitro* te veranderen. Dat opent nieuwe therapeutische perspectieven (Mou02, Pep02, Sot01, Wan00).

### Neuroendocrinstaatstoornis

Een tweede verschuiving die voor de deur staat komt voort uit het voortschrijdend inzicht in de moleculaire basis van neurohormonale en transmittersystemen. Bij depressie, posttraumatische stressstoornis, angststoornissen, schizofrenie, somatoforme en verwante stoornissen, zoals fibromyalgie en chronische-vermoeidheidssyndroom, en ook bij gedragsstoornissen waarmee de ziekten van Alzheimer en Parkinson gepaard gaan, wordt bijvoorbeeld een ontregeling van de HPA-as (zie hoofdstuk 2) gevonden (Bla01, Chr01, Dif00, Ehl01, Hoo01, Par01b, Ped01, Van02, Yeh01). Een centrale plaats in dit regelsysteem heeft het cortisol, een door de bijnieren afgescheiden hormoon. Het is vooral die stof die het karakteristieke, alarmerende gevoel geeft dat wij in situaties van stress ervaren (Mil02).

Het is niet ondenkbaar dat we in de toekomst spreken van de stressregulatiestoornis als een hoofdcategorie van psychische aandoeningen, die dan op haar beurt een subklasse vormt van de superklasse der 'neuroendocrinaatstoornissen'. Het lijkt er namelijk op dat de activiteit van (neuro)hormonale en vermoedelijk ook neurotransmitter-systemen in de loop van iemands ontwikkeling worden 'ingesteld' op een bepaald niveau: een persoonlijke 'streefconcentratie' – net zoals men op een thermostaat een streeftemperatuur instelt. Het instellen van die streefniveaus is waarschijnlijk deels verankerd in het DNA en gebeurt veelal vóór het vierde levensjaar. De hoogte ervan staat vrijwel zeker onder invloed van de levensgeschiedenis van de persoon. Hierbij moet men onder meer denken aan de invloed van psychosociale stress die de moeder van de persoon in kwestie tijdens de zwangerschap onderging en van

psychotraumata in de eerste levensjaren (Bre01, Cha01, San01a). Het hierdoor ontstane en blijvend te hoge basale cortisolgehalte resulteert in een inadequate additionele reactie op een latere psychosociale stressor. Een depressie die gepaard gaat met een inadequate reactie op stressoren zal men daarom in de toekomst wellicht gaan beschouwen als een ‘neuroendocrinostaatstoornis’.

### Verstoorde netwerkontwikkeling

Een derde voorbeeld van mogelijke classificatievernieuwing komt voort uit de hypothese dat bepaalde aandoeningen, waaronder mentale retardatie en schizofrenie, berusten op ontwikkelingsstoornissen van de hersenen. De oorsprong van deze stoornissen ligt vermoedelijk in de periode tussen het tweede trimester van de foetale ontwikkeling en de adolescentie. Het neuronale netwerk van de hersenen, die macroscopisch een normaal beeld laten zien, is mogelijk afwijkend als gevolg van abnormaliteiten in de vorming van dendrieten en synapsen (Har01b, May01, Rap01). Het blijft gissen naar wat nu precies de netwerkontwikkeling verstoort. Zowel genetische eigenschappen als externe factoren (bijvoorbeeld virusinfecties, giftige stoffen en psychosociale deprivatie) zijn potentiële kandidaten (Ash01, Hor01, Joh01, Pil02). Het is onduidelijk hoe op grond van deze inzichten preventieve strategieën te ontwikkelen zouden zijn.

### Veranderende specialismen

Het ligt voor de hand dat fundamentele veranderingen in de classificatie van *hersenziekten* consequenties zullen hebben voor de verkaveling van klinische *specialismen*. Er zou bijvoorbeeld een discipline kunnen ontstaan die zich bezighoudt met de preventie en behandeling van neuroendocrinostaatstoornissen en die delen van de klinische psychologie, de psychiatrie en de neuroendocrinologie omvat. De gedachte dat vouwfouten aan de basis staan van hersenaandoeningen, zou de diverse specialismen (neurologie, psychiatrie, moleculaire neurobiologie, en proteomica) zo dicht bijeen brengen dat zij meer raakvlakken hebben met elkaar dan met de disciplines die zich met de rest van het lichaam bezighouden. Het logische vervolg is dan de oprichting van een faculteit ‘Hoofdwetenschappen’, waarin de klinische en preklinische hersenspecialismen en de afdelingen psychologie samengaan, en waarin zich weer nieuwe subspecialismen zullen aandienen.

---

## Nieuwe interventies

Het vergaren van kennis over de ontstaansmechanismen van ziekten, hoe interessant op zichzelf ook, staat primair in het teken van de verwachting dat deze kennis ooit zal resulteren in het voorkómen van hersenziekten of een verbetering van de behandeling.

### Vroegtijdig ingrijpen

Hoe vroeger het ingrijpen plaatsvindt, hoe kleiner de kans dat zich al onomkeerbare veranderingen hebben voorgedaan, hoe subtieler de middelen kunnen zijn en hoe gunstiger de verhouding tussen gewenste effecten en ongewenste bijwerkingen. In hoofdstuk 2 zag de commissie slechts beperkte mogelijkheden om bij gezonde driejarigen specifieke psychische stoornissen te voorspellen en op basis daarvan preventief actie te ondernemen. Over de mogelijkheden van ingrijpen bij pubers en adolescenten is zij optimistischer. Deze jonge mensen hebben zo'n twaalf tot vijftien jaar van groei en ontwikkeling in wisselwerking met de omgeving achter zich. Veel meer dan bij een driejarige zijn de goede en kwade kansen voor de toekomst op de één of andere manier in hun hersenen vastgelegd. Die toekomst is bovendien – als het gaat om eerste manifestaties van stoornissen als schizofrenie, (manische) depressiviteit, angststoornissen, maar ook van neurodegeneratieve aandoeningen als dementie en ziekte van Parkinson – aanmerkelijk dichterbij, in een enkel geval zelfs al realiteit.

### Voorspellers

Bij methoden om hersenziekten te voorspellen moet men in de eerste plaats denken aan het opsporen van genetische risico's. Een genetisch risico is in de regel weliswaar geen voldoende, maar vaak wel een noodzakelijke voorwaarde voor het optreden van psychische en neurodegeneratieve aandoeningen. Enkele aandoeningen zijn op grond van genetisch onderzoek met grote zekerheid te voorspellen zoals de ziekte van Huntington en bepaalde zeldzame vormen van dementie en van de ziekten van Parkinson en Creutzfeldt-Jakob. Maar dat zijn uitzonderingen. Meestal gaat het om een predispositie, dat wil zeggen dat de aanwezigheid van zo'n gen weliswaar de kans verhoogt, maar geen zekerheid geeft dat een individu met dat gen de ziekte daadwerkelijk krijgt. Voorbeelden hiervan zijn het ApoE4-gen voor dementie en codon 129 voor prionziekten (Gro00).

Ook de proteomica zou nieuwe voorspellers kunnen voortbrengen (Ezz02). Een illustratie van de richting waarin dit vakgebied zich beweegt is de recent beschreven screeningstest voor het opsporen van ovariumcarcinoom met behulp van de

---

massaspectroscopische karakterisering van eiwitspectra in het bloed (Pet02). De commissie verwacht dat vergelijkbare methoden voor de identificatie van neurodegeneratieve en wellicht ook van psychiatrische stoornissen tot ontwikkeling zullen komen.

Het beeldvormend onderzoek van de hersenen zal hoogstwaarschijnlijk een rol van betekenis krijgen bij de vroege opsporing van (de aanleg voor) hersenziekten (Bas01, Fra01, Hee01, Sto01, Tow01). Met *functional magnetic resonance imaging* (fMRI), een veel gebruikte techniek in de cognitieve neurowetenschappen, kan men, terwijl iemand een taak uitvoert, hersenfuncties in kaart brengen aan de hand van doorbloedingsveranderingen in bepaalde hersengebieden. De verwachting is dat op den duur een ruimtelijk onderscheidend vermogen van een kubieke millimeter haalbaar zal zijn. Met *positron emission tomography* (PET) kan men de verdeling van receptoren in beeld brengen. Een vergelijkbare techniek, de *single-photon emission computerised tomography* (SPECT), is al toegepast om de invloed van geneesmiddelen op het verloop van de ziekte van Parkinson en schizofrenie in beeld te brengen (PSG02, Tau01).

Tests van hormoonreguleringsystemen vormen mogelijk ook een interessante bron van informatie. De *dexamethason/corticotropin-releasing hormone* test, een maat voor het functioneren van de HPA-as, heeft al bewezen een bruikbare voorspeller van een depressieve terugval te zijn (Bar02a, Hol01, Par02a). Voor andere (neuro)hormonale reguleringssystemen zullen wellicht ook bruikbare tests ontwikkeld worden.

Psychologische tests zullen eveneens hun bijdrage leveren. Het is bijvoorbeeld bekend dat moeite hebben met het opdiepen van concrete ervaringen uit het autobiografisch geheugen en ook bepaalde denkstijlen, zoals de neiging tot zwart-wit denken, gepaard gaan met een verhoogde kans op een depressie, terwijl een extraverte persoonlijkheid juist tegen depressie lijkt te beschermen (Bri93, Ris02, Enn97, Par01a).

Daarnaast hebben ook omgevingsfactoren en levensgebeurtenissen, zoals relatieproblemen en het verlies van dierbaren, een zekere voorspellende waarde voor het optreden van hersenaandoeningen (Agi00, Har01a, Pay01).

Kortom, de kans op het ontstaan van hersenziekten, in het bijzonder van de zogenoemde ‘psychische aandoeningen’, hangt af van een ingewikkeld samenspel tussen genetische aanleg, persoonlijkheidskenmerken, sociale omgeving, in het verleden opgelopen vatbaarheid voor verstoringen van (hormonale) hersenfuncties en negatieve ervaringen. Het samensmeden van de uitkomsten van de diverse voorspellers tot één bruikbaar geheel is een majeure uitdaging voor de komende tijd.

### Vroegtijdige interventies

Voorspelling en vroege diagnostiek hebben alleen zin als er een (preventieve) behandeling tegenover staat die beduidend minder erg is dan de kwaal. Psychotherapie

---

en farmacotherapie zijn de gangbare behandelingsmethoden voor stoornissen van psychische aard. Psychotherapie wordt nu voornamelijk ingezet wanneer er al een psychische stoornis aan het licht is getreden. Preventieve toepassing van psychotherapeutische technieken behoort tot de mogelijkheden voor de toekomst, mits een verhoogde kans op een stoornis op basis van gedegen onderzoek is vastgesteld. Denkbaar is bijvoorbeeld een therapie die gericht is op het bijstellen van ambities, wanneer er sprake is van een neiging tot depressie na stressvolle omstandigheden. Ook zouden er trainingen kunnen komen voor partners van personen die een depressie hebben doorgemaakt of daarop een grote kans hebben. Door hen cognitieve en andere psychotherapeutische basistechnieken bij te brengen, hoopt men (nieuwe) ziekte-episoden van de patiënt te voorkómen (Bar02b, Ray01, Wit01).

De preventieve toepassing van farmaca zal eveneens toenemen. Men kan zich voorstellen dat iemand met een genetische aanleg voor depressie en een hyperactief stressregulatiesysteem, die bovendien recent baan en partner verloren heeft en al eerder een depressie doormaakte, baat kan hebben bij het gebruik van antidepressieve middelen, nog vóórdát sprake is van een echte depressie.

In het onderzoek naar de moleculair-genetische achtergronden van dementie, zijn ontwikkelingen gaande die mogelijk uitzicht bieden op preventieve interventies (GR02a). Zoals gezegd gaan de ziekten van Alzheimer en Creutzfeldt-Jakob gepaard met abnormale ophopingen van bepaalde eiwitten. Er is steeds meer kennis over de enzymen die betrokken zijn bij de productie en afbraak van deze eiwitten en de eiwitten die het ontstaan van de abnormale ophoping bevorderen, de zogenoemde chaperone-eiwitten. Experimentele resultaten van specifieke enzymremmers en stoffen die ophoping tegengaan zijn inmiddels in de literatuur te vinden (Har02). In principe zou het mogelijk moeten zijn om abnormale eiwitneerslagen te voorkómen of op te lossen. Voor de ziekte van Alzheimer wordt al enige tijd gezocht naar manieren om de bèta-amyloïdstofwisseling te beïnvloeden, onder andere gebruikmakend van actieve en passieve immunisatie (GR02a). Ook voor andere neurodegeneratieve aandoeningen wordt gespeurd naar methoden om de schadelijke effecten van de betrokken eiwitten te neutraliseren, zoals het prioneiwit bij de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, het huntingtine bij de ziekte van Huntington en het frataxine bij de erfelijke ataxieën (Bro02b, Hof02b, Lyn02, Mur02). Voor zover een verkeerde vouwing van eiwitten in het spel is, zou misschien de toepassing van gerichte microgolven, in een lokale *heat-shock* therapie, een probaat en onschadelijk middel kunnen zijn om de eiwitten weer in het gareel te krijgen.

Tenslotte is het niet ondenkbaar dat dragers van bepaalde genen gebaat zijn met het advies bepaalde situaties uit de weg te gaan op grond van hun genetische profiel. Er zijn bijvoorbeeld aanwijzingen dat een verstoring van het dag-nachtritme bij sommigen leidt tot depressie (Bun00, Jon01). Als zou blijken dat dit berust op bepaalde genetische



variaties, dan zou men dragers daarvan kunnen adviseren geen baan met ploegendienst te nemen en niet in andere tijdzones met vakantie te gaan.

### Behandeling in latere ziektestadia

Zelfs als er tal van preventieve mogelijkheden tot wasdom komen, zal men niet altijd alle neurodegeneratieve en psychiatrische aandoeningen vóór kunnen zijn door vroegtijdige, weinig ingrijpende interventies. Het is niet te voorspellen bij welke ziekten, en op welke termijn, preventieve strategieën succesvol zullen zijn. Er is dan ook alle reden om parallel aan de ontwikkeling van preventieve strategieën, nieuwe, riskantere behandelingswijzen voor latere ziektestadia te ontwikkelen. De commissie denkt dan vooral aan genterapie en stamceltherapie of een combinatie van beide (Par02b, San01b).

Bij genterapie brengt men een nieuw gen in met behulp van genetisch gemodificeerde cellen of van virale vectoren – virusdeeltjes die een therapeutisch gen overbrengen, maar die zich niet kunnen vermenigvuldigen (GR97a). Vanwege de kans op ernstige complicaties komt genterapie pas in beeld wanneer het voor honderd procent zeker is dat er een zeer ernstige ziekte in het geding is die zonder therapie onafwendbaar is. De virale vectoren mogen bovendien niet giftig zijn of immunoreacties veroorzaken, ze moeten het juiste celtype infecteren en de getransformeerde cellen moeten in staat zijn tot hoge en langdurige expressie van het ingebrachte gen (Hsi02, Low02). Dat zijn geen geringe eisen. Hiermee zullen in de toekomst mogelijk ziekten te genezen zijn die berusten op een mutatie in één gen, de monogenetische ziekten. Maar die zijn zeldzaam. Veel later zullen wellicht ook polygenetische aandoeningen in aanmerking komen. De resultaten bij dieren stemmen hoopvol en de toepassing van genterapie bij monogenetische ziekten lijkt nog slechts een kwestie van tijd. Bij ziekten waarbij een combinatie van genetische en omgevingsfactoren in het geding is, hoopt men genterapie te kunnen inzetten om algemene fysiologische processen te sturen, zoals het tot expressie brengen van *heat-shock* eiwitten of eiwit-afbrekende enzymen en het uitschakelen of afremmen van genen die verantwoordelijk zijn voor de overmatige productie van een bepaald eiwit. Ook gaan de gedachten uit naar implantatie van lichaamseigen cellen die buiten het lichaam zijn gemodificeerd, zodanig dat ze een groeifactor voor zenuwcellen afgeven. Op deze wijze zou men de degeneratie van hersencellen bij de ziekte van Alzheimer een halt kunnen toeroepen (Pal02, Tho01, Tus96). Met de implantatie van al of niet genetisch gemodificeerde dopaminerge neuronen bij de ziekte van Parkinson is al een begin gemaakt (Cas01, GR97b, Lin01).

De toepassing van stamceltherapie biedt misschien ook een nieuwe opening. Juist voor aandoeningen van het centraal zenuwstelsel (neurodegeneratieve ziekten, herseninfarct) wordt deze aanpak door sommigen als veelbelovend beschouwd

(GR02c). Het is inderdaad mogelijk om uit de hersenen stamcellen te isoleren, in kweek te houden en ze door toediening van de juiste groeifactoren te laten uitgroeien tot gespecialiseerde cellen, zoals neuronen. Het onderzoek is erop gericht de cellen terug te plaatsen in de stamceldonor teneinde voor het verlies van neuronen, zoals bij de ziekten van Parkinson en Alzheimer, te compenseren. Verder kan men denken aan het ter plekke stimuleren van de uitgroei van stamcellen tot neuronen, dus in de hersenen zelf. Er zijn aanwijzingen dat de vorming van nieuwe cellen in de (volwassen) hersenen – neurogenese – ook onder normale omstandigheden plaatsvindt, zij het spaarzaam en slechts in heel bepaalde hersengebieden. Men zoekt naar methoden om neurogenese in andere hersengebieden te stimuleren met als doel compensatie van celverlies en behoud van functie (Her01, Par02b, Ste02).

---

## **Ethiek en maatschappij**

Vermoedelijk zijn tenminste enkele van de hier geschetste interventies in wetenschappelijk en technisch opzicht te realiseren. Dan doet zich onvermijdelijk de vraag voor of dat wat mogelijk lijkt, ook wenselijk is. Zolang de karakteristieken van voorspellende tests en van de interventies, niet precies bekend zijn, valt die afweging nauwelijks te maken. De hoogte van het voorspelde risico, de ernst van de kwaal in kwestie – inclusief de behandelbaarheid ervan – en de belasting van de interventies zal men van geval tot geval in de oordeelsvorming moeten betrekken. Een veelbesproken aandachtspunt is dat van privacybescherming. Voorkómen moet worden dat derden (verzekeraars, werkgevers, overheid) de met het oog op preventie vergaarde gegevens kunnen gebruiken voor andere doelen (GR89, GR00a). Ook de kostenkant telt, maar het is op voorhand niet te zeggen of men met een bepaalde interventie duurder of goedkoper uit zal zijn.

### **Nieuwe criteria voor ‘ziekte’**

De nieuwe diagnostische en voorspellende mogelijkheden zullen zeker hun weerslag hebben op de maatschappelijke invulling van het begrip ‘ziekte’. Op basis van de huidige definities van psychische stoornissen is het onderscheid tussen ziekte en onwelbevinden lastig te maken. De taaigheid van de WAO-problematiek is daar voor een deel op terug te voeren. Zullen nieuwe mogelijkheden zoals het met biologische methoden karakteriseren van depressie en overspanning, leiden tot nieuwe criteria voor de toekenning van een arbeidsongeschiktheidsuitkering?

Duidelijk is dat er nooit dwingende, objectief-wetenschappelijke redenen zijn om de ene persoon die zich ellendig en niet tot werken in staat voelt een uitkering toe te kennen en de andere die te onthouden: de toekenning van uitkeringen is een morele en politieke

kwestie, die niet louter op objectieve gegevens te beslechten is. Maar even duidelijk is het dat, wanneer het mogelijk zou zijn de *emotionele toestand* ‘neerslachtigheid’ met behulp van biologische parameters te onderscheiden van de *ziekte* ‘depressie’, aan die wetenschap argumenten ontleend zullen worden die in het politieke debat hun uitwerking niet zullen missen.

## Voorlichting

Juiste, onpartijdige voorlichting is van cruciaal belang bij het aanbieden van nieuwe preventieve interventies. De Gezondheidsraad heeft op de noodzaak daarvan herhaaldelijk gewezen (GR94, GR95-01, GR98a, GR00a, GR01c). Het doel van de voorlichting wordt – naar de mening van de commissie terecht – hoog gesteld: de mensen wier levens in het geding zijn moeten zelf, alle relevante informatie overziend, een weloverwogen besluit kunnen nemen. Maar het is geenszins duidelijk of dit doel bij alle bevolkingsgroepen bereikt kan worden. Een ander probleem is hoe men precies de sleutelbegrippen ‘alle relevante informatie’, ‘overzien(d)’ en ‘weloverwogen’ moet operationaliseren. Zeker is dat de beroepsgroepen die preventieve methoden ontwikkelen en propageren hier een belangrijke taak hebben. Maar niet zij alleen: de maatschappij als geheel staat voor de grote en onvermijdelijke opgave om, met vallen en opstaan, te leren omgaan met de keuzeproblemen die de nieuwe mogelijkheden genereren.

## Medicalisering

Aan de uitbreiding van de mogelijkheden tot voorspellen en bijbehorend (preventief) interveniëren kleven ook bezwaren. Een versterking van het gevoel van onzekerheid en ongezondheid ligt op de loer en er zal onvermijdelijk een nog grotere medicalisering van het leven ontstaan dan nu al het geval is. Diagnostiek en preventie op jongvolwassen leeftijd is een keuze die het moeilijker maakt om onbezorgd van het leven te genieten en die tot levenslange knellende leefregels kan leiden. Ook interacties tussen interventies zijn niet uitgesloten. Zeker in het begin zal daarvan nog maar weinig bekend zijn. En wat betekent het als preventie faalt? Of als iemand ervoor kiest om zich niet te laten onderzoeken of een interventieaanbod afslaat? Is het dan ‘eigen schuld’ met als gevolg dat allerlei maatschappelijke stigmatiserings- en uitsluitingsmechanismen in werking treden?

Dit zijn stuk voor stuk onwenselijke zaken, maar ze zijn niet werkelijk nieuw en zeker niet specifiek voor de neurowetenschappen. Het zijn de implicaties van de ‘voorspellende geneeskunde’ in het algemeen, die voor een belangrijk deel toe te schrijven zijn aan de vorderingen van het epidemiologisch onderzoek en de genetica.

Het zijn implicaties die ons ongetwijfeld nog heel wat zorgen zullen baren, maar waarmee we ook tot op zekere hoogte al sinds jaar en dag bekend zijn: we hoeven maar te denken aan de onafgebroken stroom adviezen over gezonde voeding, niet zelden afkomstig van voorheen de Voedings-, thans de Gezondheidsraad, de behandeling van hoge bloeddruk en de steeds krachtiger afwijzing van de geneugten van tabak.

---

### **Krijgt professor Mensana gelijk?**

Zullen de ideeën van professor Mensana werkelijkheid worden? Vroege opsporing van (aanleg voor) ziekten, zonder dat er preventie of behandeling tegenover staat, is niet aanvaardbaar en volgens de commissie zal dat het uitgangspunt moeten blijven. Veel zal dus afhangen van de vraag of het vermogen om ziekten te voorspellen en de mogelijkheden van preventie of behandeling gelijke tred zullen houden. Ook als de technische mogelijkheden er komen en een algemeen bevolkingsonderzoek gerechtvaardigd is, dan ziet de commissie geen reden om, zoals Mensana voorstelt, het onderzoek elke drie jaar te herhalen. Na een eerste onderzoek hoeven velen waarschijnlijk niet meer terug te komen, anderen alleen bij klachten. Slechts een kleine groep zal zich regelmatig moeten laten controleren om na te gaan of een aangeboden interventie werkt of bijstelling behoeft.

Ook andere disciplines dan de neurowetenschappen ontwikkelen zich in de richting van de voorspellende geneeskunde. Dat zou kunnen resulteren in een enorm preventie-aanbod. Zelfs als elke interventie afzonderlijk verdedigbaar is, zullen we dan niet op een gegeven moment ergens een grens trekken? Een goede gezondheid wordt nu door velen gezien als het belangrijkste in het leven. De vraag is of de samenleving bereid en financieel in staat zal zijn om 'gezondheid' boven andere waarden te stellen, of dat wij er toch de voorkeur aan geven het leven te leven zoals het komt, en gaat.

---

## Doorstartmogelijkheden

Over het leven na de dood

---

uit: folder Olympus, uitvaart- en doorstartverzekeringen

Het aanbod van Olympus

### *Uitvaart*

Het stoffelijk omhulsel kan op traditionele wijze worden gecremeerd, begraven of ingevroren. In alle gevallen kan men zich daarnaast verzekeren voor één van onze twee doorstartopties.

### *Downloaden*

De informatie-inhoud van de hersenen kan worden afgeleid en opgeslagen in een digitaal medium. Uw kennis en ervaring worden zo toegankelijk voor het nageslacht. Het wetenschappelijk onderzoek dat het in de toekomst wellicht mogelijk zal maken uw aldus opgeslagen herseninhoud in te voeren en integraal te reactiveren in een *homo roboticus* is in volle gang.

### *Human Total Body Transplantation*

De meest exclusieve doorstartmogelijkheid, met behoud van al uw menselijke eigenschappen – uitgezonderd uw uiterlijke kenmerken – is zonder twijfel de HTBT: een donorlichaam wordt getransplanteerd rond uw hersenen. Technisch gezien gaat het om een routinekwestie. Het

---

aanbod van deze mogelijkheid wordt echter beperkt door de schaarste van geschikte donorlichamen. Houdt u daarom rekening met hoge kosten.

---

De commissie acht deze toekomstscène minder waarschijnlijk.





## Tot besluit

Over zorgen en kansen

---

Dragen Nederlanders in de toekomst een genenpaspoort bij zich, waardoor ze altijd en overal medicatie-op-maat kunnen krijgen? Prijkt op menige verlanglijst een neurohelm om films levensecht te kunnen meebeleven? En bezoekt men Proeftuin Nederland om door een doelgericht gebruik van geestverruimende middelen zichzelf als mens te verbeteren? Zeven fictieve flarden tekst kwamen aangewaaid uit de toekomst en werden op de pagina's hiervoor van commentaar voorzien. Dit slothoofdstuk geeft een plaatsbepaling van dit commentaar, een overzicht van de belangrijkste nieuwe mogelijkheden van hersenbeïnvloeding die aan de orde kwamen en een beschouwing over de implicaties hiervan.

Een gezondheidskundige blik op de toekomst

Iedere commentator beziet de toekomst vanuit een eigen invalshoek. In dit Gezondheidsraadadvies is de invalshoek primair een gezondheidskundige, te kenschetsen met trefwoorden als medisch, biologisch, psychologisch, terwijl de maatschappelijke en ethische implicaties worden aangestipt. Er zijn natuurlijk andere wetenschappelijke disciplines – van onderwijskunde en sociologie tot esthetica en filosofie – die evenveel recht van spreken hebben. Vanuit die invalshoeken ziet de toekomst van de hersenbeïnvloeding er ongetwijfeld anders uit. En dat zal ook gelden voor de toekomstverwachtingen op dit gebied die leven in de werelden van communicatie, amusement en commercie. De commissie die *De toekomst van ons zelf* samenstelde bestond grotendeels uit wetenschappers die zich bezighouden met de

---

beïnvloeding van de hersenen tegen de achtergrond van de gezondheidszorg. Als schoenmakers hielden zij zich bij hun leest, maar ze beweren niet de wijsheid in pacht te hebben.

De commissie rekt op een grote opbrengst van wetenschappelijke ontwikkelingen die op dit moment alleen nog als ‘veelbelovend’ zijn te karakteriseren. Die verwachting betreft vooral ziekten met een duidelijk biologisch substraat: zonder zo’n substraat zijn ziekteprocessen veel moeilijker te onderzoeken. Van sommige voorspellingen is het vrij zeker dat ze op termijn zullen uitkomen, mits er voldoende economisch en maatschappelijk draagvlak blijft bestaan voor het neurowetenschappelijk en hersenziektegerelateerd onderzoek waarop dit advies voortbouwt. De toekomst is niet aan één vakgebied, noch aan één vorm van onderzoek. Basale én ziektespecifieke kennis zijn beide hard nodig om de verwachtingen in te lossen.

Een open discussie over de mogelijke lusten en lasten die zulk wetenschappelijk onderzoek met zich meebrengt kan het draagvlak ervoor vergroten. *De toekomst van ons zelf* schetst daarom niet alleen nieuwe mogelijkheden van hersenbeïnvloeding, maar gaat ook in op de vermoedelijke voor- en nadelen daarvan voor gezondheidszorg en maatschappij. Hiermee past ook dit ongebruikelijke Gezondheidsraadadvies in de nu honderd jaar oude traditie van de Raad.

### *Preventie*

Het voorkómen of vroegtijdig behandelen van hersenaandoeningen is een belangrijke streefrichting in het neurowetenschappelijk onderzoek. Het identificeren van genetische aanleg en van risicovolle omgevingsfactoren speelt daarin een grote rol, maar zal op zichzelf veelal niet voldoende zijn om een beginnend of toekomstig ziekteproces vast te stellen of te voorspellen. Naarmate het inzicht in het ziekteproces groeit, zullen combinaties van genetische gegevens en vormen van functioneel onderzoek, zoals hersenscans, een vroegere onderkenning van aandoeningen mogelijk maken.

Op welke leeftijd vroegtijdige onderkenning en preventieve interventie kunnen plaatsvinden, is afhankelijk van het type stoornis. Echt vroeg voorspellen kan alleen bij enkele zeldzame, puur genetisch bepaalde aandoeningen. In de meeste gevallen is herkenning pas mogelijk als een proces al enige tijd aan de gang is. Bij kinderen van drie jaar zonder tekenen van beginnende psychische problemen, zal het zelfs met een genenpaspoort moeilijk blijven om iets te zeggen over de kans dat specifieke kwetsbaarheden tot problemen zullen leiden. Wel is het de verwachting dat de methoden om beginnende problemen op het spoor te komen gevoeliger zullen worden, vooral voor angst- en stemmingstoornissen, gedragsstoornissen en de gevolgen van misbruik, mishandeling en andere ingrijpende gebeurtenissen. Het is zaak gelijktijdig leeftijdsspecifieke pedagogische en psychotherapeutische interventies te ontwikkelen.

---

Rond de puberteit zullen veel aandoeningen waarschijnlijk wel op een betrouwbare wijze te identificeren zijn.

Veelvoorkomende ziekten als dementie en de ziekte van Parkinson kunnen – als het meezit – in de toekomst voorkómen worden of langdurig uitgesteld. Verschillende soorten preventieve behandelingen zijn denkbaar, direct gericht op het hersenweefsel of, even belangrijk, indirect werkzaam, via het tegengaan van slagaderverkalking. Bij direct op de hersenen gerichte behandelingen valt bijvoorbeeld te denken aan medicatie om het ontstaan van abnormale eiwitophopingen tegen te gaan, aan op immunologische leest geschoeide methoden om toxische effecten van afwijkende eiwitten te neutraliseren en aan stamceltherapie of stimuleren van de neurogenese, om verlies van zenuwcellen te compenseren.

Psychische stoornissen zoals depressie, angststoornis en posttraumatische stressstoornis zijn vermoedelijk op den duur op basis van genetisch en functioneel onderzoek al vóór of vlak na het ontstaan van de eerste symptomen te herkennen en vervolgens met geneesmiddelen en psychotherapie zodanig te beïnvloeden dat het daadwerkelijk optreden ervan, of verergering of herhaling van klachten, voorkómen wordt.

## Funcatieverbetering

Het ligt voor de hand dat mensen verworvenheden van gezondheidskundig wetenschappelijk onderzoek zullen willen gebruiken om hun eigen mentale toestand te beïnvloeden. Middelen ter verbetering van de stemming, ter verdieping van de beleving en ter verhoging van de concentratie zullen in aantal toenemen en vermoedelijk minder bijwerkingen hebben en wellicht ook een geringer verslavingsrisico dan de bestaande. In de sfeer van persoonlijke groei en vermaak zou ook de transcraniële magnetostimulatie (TMS) een plaats kunnen krijgen, om zintuiglijke indrukken en emoties te versterken of juist te verzwakken.

Het is niet waarschijnlijk dat met geneesmiddelen of TMS essentiële verbeteringen van hogere cognitieve functies te bereiken zijn. Zulke functieverbeteringen zijn wel denkbaar wanneer men erin zou slagen om in de hersenen injecteerbare, radiografisch, op afstand regelbare elektroden (*bion*-capsules) te produceren, die functionele eenheden in de hersenen zouden kunnen prikkelen. Maar dat is een nog zeer speculatieve ontwikkeling.

## Farmacotherapie

De ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor hersenaandoeningen is op de korte termijn vooral gericht op verhoging van de specificiteit en vermindering van

---

bijwerkingen. Dit kan bijvoorbeeld door ze zo te ontwerpen dat ze specifiek op bepaalde receptoren aangrijpen of dat ze de aanmaak van bepaalde pathogene eiwitten blokkeren op DNA of RNA-niveau. Ook zal de mogelijkheid toenemen om de keuze van een geneesmiddel af te stemmen op de genetische kenmerken van het individu (farmacogenetica), zodat er een betere verhouding ontstaat tussen gewenste en ongewenste effecten.

Veel onderzoek is gericht op het begrijpen van fundamentele processen van celgroei en celdood als onderdeel van het ziekteproces en op de moleculaire basis van regel- en communicatiesystemen in de hersenen. De termijn waarop het voortschrijdend inzicht hierin kan leiden tot fundamenteel nieuwe, veilige geneesmiddelen, is langer dan men zou wensen, maar, door de stroomversnelling waarin de genomica terechtgekomen is, wellicht korter dan we denken. Op dit moment is een schatting van tien tot twintig jaar niet pessimistisch.

## Psychotherapie

De mogelijkheden van psychotherapie zullen naar verwachting groter worden. Beeldvormend onderzoek en andere vormen van biomedisch onderzoek zullen vaker worden ingezet om iemands gevoeligheid voor psychotherapie te bepalen. Het resultaat van de therapie wordt beter meetbaar en ook zou de effectiviteit ervan kunnen toenemen als men de therapie bijtijds kan bijsturen als de uitkomst te wensen overlaat. Betere vormen van therapie zullen kunnen voortkomen uit het experimentele onderzoek naar het werkingsmechanisme van psychotherapie. Voortgaande protocollering, vooral van de cognitieve gedragstherapie, zal er wellicht toe leiden dat een deel van het werk niet meer door gespecialiseerde psychotherapeuten hoeft te worden uitgevoerd. Ook leken – bijvoorbeeld ouders, leerkrachten of partners – zullen zich bepaalde technieken eigen kunnen maken. Volledig gecomputeriseerde toepassing van bepaalde vormen van psychotherapie, met behulp van expertsystemen, zou tot de mogelijkheden kunnen gaan behoren.

## Hersenstimulatie

Transcraniële magnetostimulatie lijkt enig effect te sorteren bij mensen met depressie. Het is onduidelijk of een beter resultaat haalbaar is, omdat het door TMS gestimuleerde hersengebied nooit kleiner dan enkele kubieke centimeters zal kunnen zijn, wat vermoedelijk niet klein genoeg is.

Belangwekkende nieuwe behandelingen zijn eerder te verwachten van elektrische stimulatie. Door het directe contact tussen elektrode en hersenen is een grote ruimtelijke precisie mogelijk. Implantatie van een elektrode in de hersenen vindt al met succes

toepassing bij patiënten met de ziekte van Parkinson, bij andere ziekten die met onwillekeurige spieractiviteit gepaard gaan en bij chronische pijnsyndromen. *Neuro-electronic interfaces* maken contact mogelijk tussen elektroden en één of enkele neuronen. Prikkeling van de oogzenuw om bij bepaalde vormen van blindheid het gezichtsvermogen – tot op zekere hoogte – te herstellen is veelbelovend. Het besturen van armen en benen via *neuro-electronic interfaces* om verlammingen op te heffen is volop in ontwikkeling en al incidenteel toegepast. *Brain-computer interfaces* zijn al tot stand gebracht bij enkele totaal verlamde personen, die hierdoor in staat zijn te communiceren via een cursor op een computerscherm. Elektrostimulatie is in de toekomst wellicht ook bruikbaar bij de bestrijding van bepaalde vormen van epilepsie, ernstige, overigens onbehandelbare eetstoornissen en obsessief-compulsieve stoornissen.

## Implicaties

De nieuwe mogelijkheden tot beïnvloeding van de hersenen brengen onvermijdelijk nieuwe verantwoordelijkheden met zich mee, met talrijke implicaties. Veel van de implicaties die in de voorafgaande hoofdstukken aan het licht kwamen zijn niet specifiek voor de nieuwe mogelijkheden die in *De toekomst van ons zelf* ten tonele verschenen. De meeste worden al geruime tijd bediscussieerd, onder andere in adviezen van de Gezondheidsraad.

Zo is daar de noodzaak tot bescherming van de privacy en het voorkómen van maatschappelijk nadelige gevolgen van voorspellend geneeskundig onderzoek, zoals ondermijning van maatschappelijke solidariteit, stigmatisering, discriminatie en grotere ongelijkheid tussen groepen in de samenleving, ook wat betreft de (kansen op) gezondheid. Dit geldt voor mensen die participeren in op preventie van ziekte gerichte programma's, voor degenen van wie genetische informatie verzameld is om hen effectiever te kunnen behandelen, maar ook voor de mensen die besluiten om van de geboden mogelijkheden geen gebruik te maken. De overheid dient op dit punt waakzaam te zijn en bereid een belangrijke rol te blijven spelen.

Het bestaan van nieuwe mogelijkheden noodzaakt mensen om keuzen te maken voor of tegen het gebruik van die mogelijkheden. Mensen, als burger en als patiënt, moeten niet alleen vakkundig geïnformeerd worden, maar ook de mogelijkheid hebben om een weloverwogen en persoonlijke beslissing te nemen over de hun voorgehouden keuzes. Dat is gemakkelijker gezegd dan gedaan: de te verwerken informatie is ingewikkeld en concrete, belastende zaken nu moeten worden afgewogen tegen een toekomstige winst, die vaak enigszins abstract zal blijven, hoezeer het streven naar het voorkómen van dementie of chronische depressie ook tot de verbeelding spreekt. Het ondervinden van drang zal tot op zekere hoogte onvermijdelijk zijn. Keuzen worden nu

eenmaal nooit in een sociaal vacuüm gemaakt. Er dient zorgvuldig voor gewaakt te worden dat drang niet ten onrechte overgaat in dwang.

Een vergroting van keuzemogelijkheden leidt niet noodzakelijk tot een verbetering van de levenskwaliteit. Mensen worden voor nieuwe en moeilijke keuzes geplaatst. Het kan lijken of een onbezorgd leven er niet meer in zit. Paradoxaal genoeg kan verruiming van keuzemogelijkheden tot gevolg hebben dat het vermogen van mensen om zelf structuur en zin aan hun leven te geven juist kleiner wordt. Vergroting van hun autonomie is in ieder geval geen vanzelfsprekendheid. Maar ook als dat wel zo zou zijn, valt de vraag te stellen of dat inderdaad de richting is die we op willen. Willen we ons leven zoveel mogelijk zelf kunnen bepalen en beheersen, of is het leven ons gegeven en aanvaarden we het zoals het komt?

### Kansen voor de toekomst van ons zelf

Wat betekent dit alles voor de toekomst van ons zelf? De komende decennia zal de opkomst van de voorspellende geneeskunde ons leven waarschijnlijk ingrijpend veranderen. De neurowetenschappen zullen hieraan een actieve bijdrage leveren. De nieuwe mogelijkheden van de voorspellende geneeskunde zullen er in zekere zin op gericht zijn ons te helpen, ook in de toekomst, ons gezonde zelf te blijven. Functieverbetering is een andere belangrijke trend, die voor een deel juist voortkomt uit het streven naar een verandering van het zelfgevoel.

Welke invloed deze algemene ontwikkelingen zullen hebben op wat wij beschouwen als ons zelf, is een filosofische vraag die uitgaat boven het primair gezondheidskundig perspectief van dit advies. Het antwoord is afhankelijk van onze visie op ons zelf. Tot hoever beleven we veranderingen als bevestiging van ons zelf en wanneer als verstoring? Wat beschouwen we als kans, wat als beperking? Voor zover het zelfgevoel in de jeugd gevormd wordt, neemt het nieuwe ontwikkelingen als vanzelfsprekend aan. Wie zal zeggen of daarmee ons zelf veranderd is of niet, en wie zal het oordeel daarover vellen?

Eén ding lijkt echter zeker: de neurowetenschappen hebben niet de potentie om, vanwege de beïnvloeding van de hersenen, zomaar, achter onze rug om, onze wereld en ons zelf dwingend en drastisch te veranderen. Met deze relativering in het achterhoofd kunnen we de blik richten op de reële zorgen én de hoopvolle ontwikkelingen waarvan in dit advies er enkele zijn geschetst.

---

## Literatuur

- 
- Aer98 JMFG Aerts, van Gool WA. Inleiding over vrouwziekten. In: Borst P, van Everdingen JJE, van Gool WA, red. *Vouwfouten. Prionziekten als model*. Amsterdam, Overveen: Uitgeverij Boom/Belvédère, 1998.
- Agi00 Agid O, Kohn Y, Lerer B. Environmental stress and psychiatric illness. *Biomed Pharmacother* 2000; 54: 135-41.
- And00 Andringa G, Cools AR. The neuroprotective effects of CGP 3466B in the best in vivo model of Parkinson's disease, the bilaterally MPTP-treated rhesus monkey. *J Neural Transm Suppl* 2000; 60: 215-25.
- And01 Anderson DA, Maloney KC. The efficacy of cognitive-behavioral therapy on the core symptoms of bulimia nervosa. *Clin Psychol Rev* 2001; 21: 971-88.
- Ash01 Ashe PC, Berry MD, Boulton AA. Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001; 25: 691-707.
- Ash01 Asherson PJ, Curran S. Approaches to gene mapping in complex disorders and their application in child psychiatry and psychology. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 122-8.
- Aur02 Auranen M, Vanhala R, Varilo T, e.a. A genomewide screen for autism-spectrum disorders: Evidence for a major susceptibility locus on chromosome 3q25-27. *Am J Hum Genet* 2002; 71(4).
- Bar02a Barton C, March S, Wittert GA. The low dose dexamethasone suppression test: effect of time of administration and dose. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: RC10-2.
- Bar02b Barlow J, Coren E, Stewart-Brown S. Meta-analysis of the effectiveness of parenting programmes in improving maternal psychosocial health. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 223-33.
- Bas01 Bassarath L. Neuroimaging studies of antisocial behaviour. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 728-32.
- Bea01 Beauchaine T. Vagal tone, development, and Gray's motivational theory: Toward an integrated model of autonomic nervous system functioning in psychopathology. *Development and Psychopathology* 2001; 13: 183-214.
-

- Bin01 Binder EB, Kinkead B, Owens MJ, Nemeroff CB. The role of neurotensin in the pathophysiology of schizophrenia and the mechanism of action of antipsychotic drugs. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 856-72.
- Bla01 Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol* 2001; 13: 1009-23.
- Bla86 Blackburn IM, Eunson KM, Bishop S. A two-year naturalistic follow-up of depressed patients treated with cognitive therapy, pharmacotherapy and a combination of both. *J Affective Disorders* 1986; 10: 67-75.
- Bow73 Bowlby J. Attachment and Loss. Volume II. Separation; Anxiety and Anger. New York: Basic Books, 1973.
- Bre01 Bremner JD, Vermetten E. Stress and development: behavioral and biological consequences. *Dev Psychopathol* 2001; 13: 473-89.
- Bri93 Brittlebank AD, Scott J, Williams JMG, e.a. Autobiographical memory in depression: State or trait marker? *Br J Psychiatry*, 1993; 162: 118-21.
- Bro98 Brody AL, Saxena S, Schwarts M, e.a. FDG-PET predictors of response to behavioral therapy and pharmacotherapy in obsessive compulsive disorder. *Psychiatry Research* 1998; 84: 1-6.
- Bro01 Brody AC, Saxena S, Stoessel P, e.a. Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 631-40.
- Bro02a Brockman J. The next fifty years. Science in the first half of the twenty-first century. New York: Vintage Books, 2002.
- Bro02b Brown P. Drug therapy in human and experimental transmissible spongiform encephalopathy. *Neurology* 2002; 58: 1720-5.
- Bry99 Bryant RA, SackvilleT, Dang ST, e.a. Treating acute stress disorder: An evaluation of cognitive behavior therapy and supportive counseling techniques. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1780-86.
- Buc02 Bucciantini M, Giannoni E, Chiti F, e.a. Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. *Nature* 2002; 416: 507-11.
- Bun00 Bunney WE, Bunney BG. Molecular clock genes in man and lower animals: possible implications for circadian abnormalities in depression. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 335-45.
- Can02a van Cann J. Eerste hersenstimulatie voor Gilles de la Tourette patiënt. *Select* 2002; 42: 3-5.
- Can02b Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, e.a. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder. Results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 449-56.
- Can02c Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1080-92.
- Cas01 Castro MG, David A, Hurtado-Lorenzo A, e.a. Gene therapy for Parkinson's disease: recent achievements and remaining challenges. *Histol Histopathol* 2001; 16: 1225-38.
- Cha01 Champagne F, Meaney MJ. Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsivity. *Prog Brain Res* 2001; 133: 287-302.
- Chr01 Christensen MV, Kessing LV. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in major affective disorder: a review. *Nord J Psychiatry* 2001; 55: 359-63.
- Cla98 Clark DM, Salkovskis PM, Hackmann A, e.a. Two psychological treatments for hypochondriasis. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 218-25.
-



- Col99 Collier TJ, Sortwell CE. Therapeutic potential of nerve growth factors in Parkinson's disease. *Drugs Aging*. 1999; 14: 261-87.
- Cun95 Cunningham CE, Bremner R, Boyle M. Large group community-based parenting programs for families of preschoolers at risk for disruptive behaviour disorders: utilization, cost effectiveness and outcome. *J Child Psychol Psychiat* 1995; 36: 1141-59.
- Cuy01 Cuypers P, ten Kortenaare G, Korff de Gidts S. Preventie van psychische en gedragsproblemen bij kinderen en jeugdigen. *TSG* 2001; 79: 471-2.
- Dad97 Dadds MR, Spence SH, Holland DE, e.a. Prevention and early intervention for anxiety disorders: a controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1997; 65: 627-35.
- Dad99 Dadds MR, Holland DE, Laurens KP, e.a. Early intervention and prevention of anxiety disorders in children: Results at two-year follow-up. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1999; 76: 145-50.
- Dan00 Daniels N. Normal functioning and the treatment-enhancement distinction. *Camb Q Healthc Ethics* 2000; 9: 309-22.
- Deg00 Degrazia D. Prozac, enhancement and self-creation. *Hastings Center Report* 2000; 30(2): 34-40.
- DeL02 DeLisi LE, Shaw SH, Crow TJ, e.a. A genome-wide scan for linkage to chromosomal regions in 382 sibling pairs with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 803-12.
- Dif00 Diforio D, Walker E F, Kestler LP. Executive functions in adolescents with schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Res* 2000; 42: 125-34.
- Dob01 Dobson CM. The structural basis of protein folding and its links with human disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356:133-45.
- Duf02 Duffy RA, Varty GB, Morgan CA ea. Correlation of neurokinin (NK) 1 receptor occupancy in gerbil striatum with behavioral effects of NK1 antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 536-542.
- Ehl01 Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychol* 2001; 57:141-52.
- Ell98a Ellenbroek BA, Cools AR. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: Clinical evidence and animal models. *Neurosci Res Comm* 1998; 22: 127-136.
- Ell98b Ellenbroek BA, van den Kroonenberg PTJM, Cools AR. The effects of an early stressful life event on sensorimotor gating in adult rats. *Schizophr Res* 1998; 30: 251-260.
- Ell02 Ellis RJ, Pinheiro TJ. Medicine: danger - misfolding proteins. *Nature* 2002; 416: 483-4.
- Enn97 Enns MW, Cox BJ. Personality dimensions and depression: review and commentary. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 274-84.
- Ezz02 Ezzell C. Proteins rule. *Sci Am* 2002; 286(4): 40-7.
- Foa00 Foa EB. Psychosocial treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 43-8.
- For00 Foresight. *Health Care 2020*. UK Office of Science and technology, 2000.
- Fra01 Frank Y, Pavlakis SG. Brain imaging in neurobehavioral disorders. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 278-87.
- Fry99 Frye CA, Vongher JM. GABA(A), D1, and D5, but not progesterin receptor, antagonist and anti-sense oligonucleotide infusions to the ventral tegmental area of cycling rats and hamsters attenuate lordosis. *Behav Brain Res* 1999; 103: 23-34.
-

- Fuk02 Fukuyama F. Our posthuman future. Consequences of the biotechnology revolution. New York: Farrar, Strauss and Giroux, 2002.
- Fur02 Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, e.a. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 425-33.
- Gaa99 van der Gaag M. Cognitieve therapie bij psychotische stoornissen. In: Bögels SM, van Oppen P, red. *Cognitieve therapie: theorie en praktijk*. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 1999: 305-329.
- Gab02 Gabbard GO, Gunderson JG, Fonagy P. The place of psychoanalytic treatments within psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 505-10.
- Gil00 Gilliam TC, Kandel ER, Jessell TM. Genes and behavior. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, red. *Principles of neural science*. 4e druk. New York: McGraw-Hill, 2000: 36-62.
- Glo98 Gloagen V, Cottraux J, Cucherat M, e.a. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *J Affective Disorders* 1998; 49: 59-72.
- Glo02 Glover V, O'Connor TG. Effects of antenatal stress and anxiety. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: 389-91.
- Gom99 Gomart E, Hennion A. A sociology of attachment: Music amateurs, drug users. In: Law J, Hassard J, red. *Actor Network Theory and After*. *The Sociological Review* 1999: 220-247.
- Gom00 Gomart E. Ode aan de methadon. *Krisis* 2000; 1(4): 54-76.
- Goo01 van Gool WA. Dementie en misverstand (Inaugurele rede). Amsterdam: Vossiuspers UvA, 2001.
- Gor00 Gorman J, Kent JM, Sullivan GM, e.a. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 493-505.
- GR89 Gezondheidsraad: Commissie Erfelijkheiddiagnostiek en genterapie. *Erfelijkheid: maatschappij en wetenschap*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1989; publicatie nr 1989/31.
- GR94 Gezondheidsraad: Commissie Screening erfelijke en aangeboren aandoeningen. *Genetische screening*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1994; publicatie nr 1994/22.
- GR95 Gezondheidsraad: Commissie Dyslexie. *Dyslexie. Afbakening en behandeling*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1995; publicatienr 1995/15.
- GR95-01 Gezondheidsraad. *Diverse adviezen in het kader van de Wet Bevolkingsonderzoek*. Gezondheidsraad: Den Haag; 1995/22, 1996/02;09;20, 1997/06;09;11;17;22;24, 1998/01-06WBO, 1999/01;03;05;06WBO, 2000/02;04;05WBO, 2001/01WBO.
- GR96a Gezondheidsraad: Commissie Ethische en juridische aspecten van TBC-bestrijding. *Dwang en drang in de tuberculosebestrijding*. Den Haag: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/07
- GR96b Gezondheidsraad: Commissie Prionziekten. *Prionziekten*. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1996; publicatie nr 1996/25.
- GR97a Gezondheidsraad: Commissie Genterapie. *Genterapie*. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/12.
- GR97b Gezondheidsraad: Beraadsgroep Geneeskunde en Beraadsgroep Gezondheidsethiek en Gezondheidsrecht. *Transplantatie van foetaal weefsel. Gronden voor heroverweging van een verbodsbepaling*. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1997; publicatie nr 1997/31.
- GR98a Gezondheidsraad: Commissie DNA-diagnostiek. *DNA-diagnostiek*. Rijswijk: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/11.
-

- GR98b Gezondheidsraad. Naar een doelmatig gebruik van benzodiazepines. Den Haag: Gezondheidsraad, 1998; publicatie nr 1998/20.
- GR99 Gezondheidsraad. Opsporing en behandeling van adolescenten met schizofrenie. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publikatienr 1999/08.
- GR00a Gezondheidsraad. Farmacogenetica. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000; publicatie nr 2000/19.
- GR00b Gezondheidsraad. Diagnostiek en behandeling van ADHD. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000, publikatie nr 2000/24.
- GR01a Gezondheidsraad. Variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob en bloedtransfusie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/02.
- GR01b Gezondheidsraad. Doelmatigheid van langdurige psychotherapie. Gezondheidsraad: Den Haag, 2001; publicatie nr 2001/08.
- GR01c Gezondheidsraad. Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routineechoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/11.
- GR01d Gezondheidsraad. Cochleaire implantatie bij kinderen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publikatienr 2001/21
- GR02a Gezondheidsraad. Dementie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/04.
- GR02b Gezondheidsraad. Behandeling van drugsverslaafde gedetineerden. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publikatie nr 2002/08.
- GR02c Gezondheidsraad. Stamcellen voor weefselherstel; onderzoek naar therapie met somatische en embryonale stamcellen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/09.
- GR02d Gezondheidsraad. Medicamenteuze interventies bij drugverslaving. Den Haag: Gezondheidsraad, 2002; publicatie nr 2002/10.
- Gra99 Grafman J, Wassermann E. Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia* 1999; 37: 159-67.
- Gre02 Greist JH, Marks IM, Baer L, e.a. Behavior therapy for obsessive-compulsive disorder guided by a computer or by a clinician compared with relaxation as a control. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:138-45.
- Gri94 Griffith RR, Mumford GK. Caffeine – A drug of abuse? In: Bloom FY, Kupfer DJ, red. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress*. New York: Raven Press, 1994.
- Gro00 Grodin MA, Laurie GT. Susceptibility genes and neurological disorders: learning the right lessons from the human genome project. *Arch Neurol* 2000; 57: 1569-74.
- Gur02 Gur RE. Functional imaging is fulfilling some promises. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 693-4.
- Har01a Harris T. Recent developments in understanding the psychosocial aspects of depression. *Br Med Bull* 2001; 57: 17-32.
- Har01b Harrison PJ, Eastwood SL. Neuropathological studies of synaptic connectivity in the hippocampal formation in schizophrenia. *Hippocampus* 2001; 11: 508-19.
- Har02 Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297: 353-6.
- Hee01 van Heertum RL, Drocea C, Ichise M, e.a. Single photon emission CT and positron emission tomography in the evaluation of neurologic disease. *Radiol Clin North Am* 2001; 39: 1007-33.

- Hei00 Heim C, Newport DJ, Heit S, e.a. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA* 2000; 284: 592-97.
- Hei02 Heimberg RG. Cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder: current status and future directions. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 101-8.
- Her98 Hermanns JJM. Family risks and family support: an analysis of concepts. In: Hermanns JJM. Family risks and family support. Delft: Eburon, 1998.
- Her01 Hermanowicz N. Management of Parkinson's disease. Strategies, pitfalls, and future directions. *Postgrad Med* 2001; 110:15-28.
- Hof02a Hoffman RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1093-1102.
- Hof02b Hoffner G, Djian P. Protein aggregation in Huntington's disease. *Biochemie* 2002; 84: 273-8.
- Hol93 Hollon SD, Shelton RC, Davis D. Cognitive therapy for depression: conceptual issues and clinical efficacy. *J Consulting and Clinical Psychology* 1993; 61: 270-5.
- Hol01 Holsboer F. Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy. *J Affect Disord* 2001; 62: 77-91.
- Hon00 de Hon OM, Hartgens F. Denksport en doping. Een verkennend onderzoek naar farmacologische stoffen die de prestatie bij denksporten kunnen verbeteren. Nederlands Centrum voor Dopingvraagstukken, 2000.
- Hoo01 Hoogendijk WJG, Meynen G, Feenstra MG, e.a. Increased activity of stress-regulating systems in Alzheimer disease. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2001; 32: 17-23.
- Hor99 Horstman K, de Vries GH, Haveman O. Gezondheidspolitiek in een risicocultuur: Burgerschap in het tijdperk van de voorspellende geneeskunde. Den Haag: Rathenau Instituut, 1999.
- Hor01 Hornig M, Lipkin WI. Infectious and immune factors in the pathogenesis of neurodevelopmental disorders: epidemiology, hypotheses, and animal models. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 200-10.
- Hsi02 Hsich G, Sena-Esteves M, Breakefield XO. Critical issues in gene therapy for neurologic disease. *Hum Gene Ther* 2002; 13: 579-604.
- Hun93 The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosome. *Cell* 1993; 72: 971-983.
- Ima01 Imaizumi K, Miyoshi K, Katayama T, e.a. The unfolded protein response and Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Acta* 2001; 1536: 85-96.
- Jaf02 Jaffee SR, Moffitt TE, Caspi A, e.a. Differences in early childhood risk factors for juvenile-onset and adult-onset depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 215-2.
- Jan02 Janicak PG, Dowd SM, Martis B, e.a. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 659-67.
- Joh01 Johnston MV, Nishimura A, Harum K, e.a. Sculpting the developing brain. *Adv Pediatr* 2001; 48: 1-38.
- Jon01 Jones SH. Circadian rhythms, multilevel models of emotion and bipolar disorder - an initial step towards integration? *Clin Psychol Rev* 2001; 21: 1193-209.
- Kan99 Kandel ER. Biology and the future of psychoanalysis: a new intellectual framework for psychiatry revisited. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 505-24.
-

- Kan00 Kandel ER, Schwartz JH, Jessel ThM. Principles of Neural Science. 4e druk. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Ker02 Kernberg OF. Psychoanalytic contributions to psychiatry. Arch Gen Psychiatry 2002; 59: 498-8.
- Kin99 Kindt M, Arntz A. Cognitieve verwerking en psychopathologie: theorie en praktijk. In: Bögels SM, van Oppen P, red. Cognitieve therapie: theorie en praktijk. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 1999: 1-24.
- Kun01 Kunugi H, Nanko S, Murray RM. Obstetric complications and schizofrenia:prenatal underdevelopment and subsequent neurodevelopmental impairment. Br J Psychiatry 2001; 178(suppl 40): s25-9.
- Las87 Last CG, Hersen M, Kazdin AE, e.a. Psychiatric illness in the mothers of anxious children. Am J Psychiatry 1987; 144: 1580-3.
- Lev99 Levin P, Lazrove S, van der Kolk B. What psychological testing and neuroimaging tell us about the treatment of posttraumatic stress disorder by Eye Movement Desensitization and Reprocessing. J Anxiety Disorders 1999; 13: 159-72.
- Lew97 Lewandowski LM, Gebing TA, Anthony JL, e.a. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatment studies for bulimia. Clin Psychol Rev 1997; 17: 703-18.
- Li02 Li H, Qian ZM. Transferrin/transferrin receptor-mediated drug delivery. Med Res Rev 2002; 22: 225-50.
- Lin94 Linszen DH, Dingemans PM, Lenior ME. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. Arch Gen Psychiatry 1994; 51: 273-9.
- Lin01 Lindvall O, Hagell P. Cell therapy and transplantation in Parkinson's disease. Clin Chem Lab Med 2001; 39: 356-61.
- Lin02a Lindauer RJL, Carlier IVE, Gersons BPR. Neurobiologie van de posttraumatische stresstoornis: een literatuuronderzoek. Tijdschrift voor Psychiatrie 2002; 44: 19-27.
- Lin02b Lindauer RJL. Post-traumatic stress disorder. New Engl J Med 2002; 346: 1496.
- Liu97 Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, e.a. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. Science 1997; 277: 1659-62.
- Loe01 Loeb GE, Peck RA, Moore WH, e.a. BION system for distributed neural prosthetic interfaces. Med Eng Phys 2001; 23: 9-18.
- Low02 Lowenstein PR. Immunology of viral-vector-mediated gene transfer into the brain: an evolutionary and developmental perspective. Trends Immunol 2002; 23: 23-30.
- Lyn02 Lynch DR, Farmer JM, Balcer LJ, e.a. Friedreich ataxia: effects of genetic understanding on clinical evaluation and therapy. Arch Neurol 2002; 59: 743-7.
- Mac02 Maciag CM, Dent G, Gilligan P, e.a. Effects of a non-peptide CRF antagonist (DMP696) on the behavioral and endocrine sequelae of maternal separation. Neuropsychopharmacology 2002; 26: 574-582.
- Mar00 Marks I, Dar R. Fear reduction by psychotherapies. Br J Psychiatry 2000; 176: 507-11.
- Mar01 Martin SD, Martin E, Rai SS, e.a. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or Venlafaxine Hydrochloride. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 641-8.
- Mar02 Marks IM. The maturing of therapy. Some brief psychotherapies help anxiety/depressive disorders but mechanisms of action are unclear. Br J Psychiatry 2002;180: 200-4.
- May01 Maynard TM, Sikich L, Lieberman JA, e.a. Neural development, cell-cell signaling, and the "two-hit" hypothesis of schizophrenia. Schizophr Bull 2001; 27: 457-76.
-

- May02 Mayberg HS, Arturo Silva J, Brannan SK, e.a. The functional neuroanatomy of the placebo effect. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 728-37.
- Maz00 Mazziotta JC. Imaging. Window on the brain. *Arch Neurol* 2000; 57: 1413-21.
- McI01 McInnes LA, Service SK, Reus VI, e.a. Fine-scale mapping of a locus for severe bipolar mood disorder on chromosome 18p11.3 in the Costa Rican population. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 11485-90.
- McM02 McMahan BM, Boules M, Warrington L, e.a. Neurotensin analogs. Indications for use as potential antipsychotic compounds. *Life Sciences* 2002; 70: 1101-1119.
- McN99 McNamara JO. Emerging insights into the genesis of epilepsy. *Nature* 1999; 399(suppl): A15-22.
- Mil02 Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism* 2002; 51: 5-10.
- Mog02 Mogilner YA, Benabid AL, Rezai AR. Brain stimulation: current applications and future prospects. *Thalamus & Related Systems* 2002; 255-67.
- Mou02 Mouradian MM. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58:179-85.
- Mur02 Murphy RM. Peptide aggregation in neurodegenerative disease. *Annu Rev Biomed Eng* 2002; 4: 155-74.
- Nak00 Nakagawa A, Marks IM, Park JM, e.a. Self-treatment of obsessive-compulsive disorder guided by manual and computer-conducted telephone interview. *J Telemed Telecare* 2000; 6: 22-6.
- Nak01 Nakazato, Murakami N, Date Y, e.a. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194-8.
- NDM99 Nationale Drug Monitor. Fact sheet Harddrugbeleid XTC, update 1999. Utrecht: Trimbos-instituut, 1999.
- Nem98 Nemeroff CB. The neurobiology of depression. *Sci Am* 1998; 278(6): 42-9.
- Nic99 Nicholas B, Broadstock M. Effectiveness of early interventions for preventing mental illness in young people. *NZHTA-Report* 1999; 2(3): 31-41.
- Nic01 Nicoletis MAL. Actions from thoughts. *Nature* 2001; 409: 403-7
- Os99 van Os J, Seltén JP. Prenatal exposure to maternal stress and subsequent schizophrenia. The May 1940 invasion of the Netherlands. *Br J Psychiatry* 1999; 172: 324-326.
- Pal02 Palfi S, Leventhal L, Chu Y, e.a. Lentivirally delivered glial cell line-derived neurotrophic factor increases the number of striatal dopaminergic neurons in primate models of nigrostriatal degeneration. *J Neurosci* 2002; 22: 4942-54.
- Par98 Parens E. Is better always good? The enhancement project. *Hastings Center Report* 1998; S1-17.
- Par01a Parker G, Roy K. Adolescent depression: a review. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 572-80.
- Par01b Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001; 31: 1331-45.
- Par02a Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, e.a. A novel prednisolone suppression test for the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 922-30.
- Par02b Park KI, Ourednik J, Ourednik V, e.a. Global gene and cell replacement strategies via stem cells. *Gene Ther* 2002; 9: 613-24.
- Par02c Parker E, van Heek M, Stamford A. Neuropeptide Y receptors as targets for anti-obesity drug development: perspective and current status. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 173-87.
- Pay01 Paykel ES. Stress and affective disorders in humans. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001; 6: 4-11.
-

- Ped01 Pedersen WA, Wan R, Mattson MP. Impact of aging on stress-responsive neuroendocrine systems. *Mech Ageing Dev* 2001; 122: 963-83.
- Pep02 Pepys MB, Herbert J, Hutchinson WL, e.a. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis. *Nature* 2002; 417: 254-9.
- Pet02 Petricoin EF III, Ardekani AE, Hitt BA, e.a. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359: 572-7.
- Pil02 Pilz D, Stoodley N, Golden JA. Neuronal migration, cerebral cortical development, and cerebral cortical anomalies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 1-11.
- Plo98 van der Ploeg I. Prosthetic bodies. Female embodiment in reproductive technologies (Proefschrift). Maastricht: Universiteit van Maastricht, 1998.
- Plo01 Plomin R. Genetic factors contributing to learning and language delays and disabilities. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am* 2001; 10: 259-77.
- Por01 Porter AC, Felder CC. The endocannabinoid nervous system: unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacol Ther* 2001; 90: 45-60.
- Pou00 Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, e.a. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder. A 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1053-1058.
- PSG02 Parkinson Study Group. Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs Levodopa on parkinson disease progression. *JAMA* 2002; 287: 1653-61.
- Rad01 Radant A, Tsuang D, Peskind ER, e.a. Biological markers and diagnostic accuracy in the genetics of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 2001; 102: 203-14.
- Rap01 Rapoport JL, Castellanos FX, Gogate N, e.a. Imaging normal and abnormal brain development: new perspectives for child psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 272-81.
- Ray01 Ray KL, Hodnett ED. Caregiver support for postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD000946.
- Ren01 Reneman L. Investigating the potential neurotoxicity of Ecstasy (MDMA); an imaging approach (Proefschrift). Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 2001.
- Ris02 Riso LP, Miyataken RK, Thase ME. The search for determinants of chronic depression: a review of six factors. *J Affect Disord* 2002; 70: 103-15.
- Ros00 Rosenberg DR, Hanna GL. Genetic and imaging strategies in obsessive-compulsive disorder: Potential implications for treatment development. *Biol Psychiatry* 2000; 48:1210-22.
- Ruf99 Ruffin MP, Nicolaidis S. Electrical stimulation of the ventromedial hypothalamus enhances both fat utilization and metabolic rate that precede and parallel the inhibition of feeding behavior. *Brain Research* 1999; 846: 23-9
- Rut01 Rutten W, Mouveroux JM, Buitenweg J, e.a. Neuroelectronic interfacing with a cultured multielectrode arrays toward a cultured probe. *Proceedings of the IEEE* 2001; 89: 1013-29.
- Rut02 Rutten WLC. Selective electrical interfaces with the nervous system. *Annual Review of Biomedical Engineering* 2002; 4: 407-52.
- Sal01 Saleban EL, Kreetnansky R. Stress-triggered activation of gene expression in catecholaminergic system: dynamics of transcriptional events. *Trends in Neurosciences* 2001; 24(2): 91-8.
-

- San00 Sanders CR, Nagy JK. Misfolding of membrane proteins in health and disease: the lady or the tiger? *Curr Opin Struct Biol* 2000; 10: 438-42.
- San01a Sanchez MM, Ladd CO, Plotsky PM. Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. *Dev Psychopathol* 2001; 13: 419-49.
- San01b Sanberg PR, Willing AE, Cahill DW. Neurosurgery for the 21st century. What does neurobiology justify for repairing neurodegenerative disorders? *Clin Neurosurg* 2001; 48: 113-26.
- Sap97 Sapolsky RM. The importance of a well-groomed child. *Science* 1997; 277: 1620-1.
- Saw01 Sawa A. Alteration of gene expression in Down's syndrome (DS) brains: its significance in neurodegeneration. *J Neural Transm Suppl* 2001; 361-71.
- Sch00a Schultz RT, Gauthier I, Klin A, e.a. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 331-40.
- Sch00b Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PMM, e.a. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *New Engl J Med* 2000; 342: 461-86.
- Sch01 Schutter DJLG, Honk J van, Alfonso AAL d', e.a. Effects of slow TMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood. Motivation, emotion, feeding, drinking. *Neuroreport* 2001; 12: 445-7.
- See99 Seeman MV, Seeman B, Eng B. E-Psychiatry: the patient-psychiatrist relationship in the electronic age. *CMAJ* 1999; 161: 1147-9.
- Sha00 Sharp PA. View of life sciences in the 21st century. *J Dermatol Sci* 2000; Suppl 1: S1-14.
- Sim86 Simons JD, Murphy GE, Levine JL, e.a. Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: sustained improvement over one year. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 43-8.
- Sol00 Sollmann WP, Laszig R, Marangos N. Surgical experiences in 58 cases using the Nucleus 22 multichannel auditory brainstem implant. *J Laryngol Otol Suppl* 2000; 27: 23-6.
- Sot00 Soto C, Saborio GP, Permanne B. Inhibiting the conversion of soluble amyloid-beta peptide into abnormally folded amyloidogenic intermediates: relevance for Alzheimer's disease therapy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2000; 176: 90-5.
- Ste02 Steindler DA, Pincus DW. Stem cells and neurogenesis in the adult human brain. *Lancet* 2002; 359: 1047-54.
- Sto00 Stoll AL, Renshaw PF, Yurgelin-Todd DA, e.a. Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned? *Biol Psychiatry* 2000; 48: 505-17.
- Sto01 Stoessl AJ. Assessing the integrity of the dopamine system in Parkinson's disease: how best to do it? *Mov Disord* 2001; 16: 804-6.
- Sto02 Storosum JG. Methodological issues in studies of major depression and schizophrenia (Proefschrift). Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 2002.
- Str85 Strupp BJ, Levitsky DA. A mnemonic role for vasopressin: the evidence for and against. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9: 399-411.
- Suz00 Suzuki A, Mihara K, Kondo T, e.a. The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the Taq1 A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 335-41.
-



- Suz01 Suzuki A, Kondo T, Otani K, e.a. Association of the TaqI A polymorphism of the dopamine D(2) receptor gene with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1714-6.
- Swa00 Swaab DF, Fliers E, Hoogendijk WJG, Zhou ZN, e.a. Interaction of prefrontal cortical and hypothalamic systems in the pathogenesis of depression. In: Uylings HBM, van Eden CG, de Bruin JPC, e.a., red. *Progress in Brain Research* 2000; 126: 369-96.
- Tal02 Talwar SK, Xu S, Hawley ES, e.a. Behavioural neuroscience: Rat navigation guided by remote control. *Nature* 2002; 417: 37-8.
- Tau01 Tauscher J, Kapur S. Choosing the right dose of antipsychotics in schizophrenia: lessons from neuroimaging studies. *CNS Drugs* 2001; 15: 671-8.
- Tay02a Taylor DM, Helms Tillery SI, Schwartz AB. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 2002; 296: 1829-32.
- Tay02b Taylor EM. The impact of efflux transporters in the brain on the development of drugs for CNS disorders. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 81-92.
- Tay02c Taylor JP, Hardy J, Fischbeck KH. Toxic proteins in neurodegenerative disease. *Science* 2002; 296: 1991-5.
- Tho01 Thorne RG, Frey WH. Delivery of neurotrophic factors to the central nervous system: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 907-46.
- Tow01 Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol* 2001; 11: 1968-74.
- Tus96 Tuszyński MH, Roberts J, Senut MC, e.a. Gene therapy in the adult primate brain: intraparenchymal grafts of cells genetically modified to produce nerve growth factor prevent cholinergic neuronal degeneration. *Gene Ther* 1996; 3: 305-14.
- Van99 Vanderschuren LJMJ, Donné Schmidt E, de Vries TJ, e.a. A single exposure to amphetamine is sufficient to induce long-term behavioral, neuroendocrine, and neurochemical sensitization in rats. *J Neuroscience* 1999; 19: 9579-86.
- Van01 Vanitallie TB. Stress: a risk factor for serious illness. *Metabolism* 2002; 51: 40-5.
- Ver98 Veraart C, Raftopoulos C, Mortimer JT, e.a. Visual sensations produced by optic nerve stimulation using an implanted self-sizing spiral cuff electrode. *Brain Res* 1998; 813: 181-6.
- Vol02 Volkmann J, Benecke R. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and evaluation. *Movement Disorders* 2002; 17: 112-5.
- Wan00 Wanker EE. Protein aggregation in Huntington's and Parkinson's disease: implications for therapy. *Mol Med Today* 2000; 6: 387-91.
- War96 Warwick HMC, Clark DM, Cobb AM, e.a. A controlled trial of cognitive-behavioural treatment of hypochondriasis. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 189-95.
- Was00 Wassink TH, Piven J. The molecular genetics of autism. *Curr Psychiatry Rep* 2000; 2: 170-5.
- Was01 Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1367-77.
- Web98 Webster-Stratton C. Preventing conduct problems in head start children: Strengthening parenting competencies. *J Consulting Clinical Psychol* 1998; 66: 715-30.
-

- Wes00 Wessberg J, Stambaugh CR, Kralik JD, e.a. Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* 2000; 408: 361-65.
- Whi97 Whitehouse PJ, Juengst E, Mehlman M, e.a. Enhancing cognition in the intellectually intact. *Hastings Center Report* 1997; 27(3):14-22.
- Wil00 Wilson T D, Lindsey S, Schooler TY. A model of dual attitudes. *Psychological Rev* 2000; 107: 101-26.
- Wit01 Wittchen HU, Holsboer F, Jacobi F. Met and unmet needs in the management of depressive disorder in the community and primary care: the size and breadth of the problem. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 26): 23-8.
- Yeh01 Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 17): 41-6.
- Zhu02 Zhu S, Stavrovskaya IG, Drozda M, e.a. Minocycline inhibits cytochrome c release and delays progression of amyotrophic lateral sclerosis in mice. *Nature* 2002; 417: 74-8.

---

A De opdracht

---

B De commissie

---

## Bijlagen



---

## De opdracht

---

Op 25 juni 2001 schreef de Voorzitter van de Gezondheidsraad, prof. dr JJ Sixma, aan de Commissie Implicaties van nieuwe mogelijkheden tot beïnvloeding van de hersenen een brief die luidde als volgt:

De viering van het honderdjarig bestaan van de Gezondheidsraad, in oktober 2002, zal voor een deel in het teken van de toekomst staan. Om die reden heb ik uw commissie ingesteld: een bijzondere commissie die ik wil vragen wat verder vooruit te blikken dan in adviezen van de Gezondheidsraad gebruikelijk is. Het gaat mij om het volgende.

De hersenen vormen ons meest complexe en minst begrepen orgaan. Ze verschaffen ons gewaarwordingen en herinneringen, gedachten en gevoelens, voorstellingen en vaardigheden en, dat alles integrerend, ons zelf. Talloos zijn de middelen die in de loop der tijd ontwikkeld zijn om het functioneren van de hersenen te beïnvloeden. Koffie, nicotine, alcohol, cannabis, cocaïne, opium, valium, prozac en ritaline: de psychoactieve middelen zijn zelden onomstreden, juist vanwege de gewenste en gevreesde effecten op stemming en bewustzijn, gecombineerd met hun vaak verslavende eigenschappen en al of niet vermeende gezondheidsrisico's. Ook de niet-chemische methodes om de hersenfuncties te beïnvloeden, van hersenspoeling tot psychotherapie, van electroshock tot psychochirurgie, wekken bij tijden veel publieke belangstelling. Ze intrigeren, waarschijnlijk deels omdat ze raken aan ons zelf.

De vorderingen van wetenschappen als moleculaire biologie en cognitieve psychologie, de ontwikkeling van moderne beeldvormende technieken en de toenemende integratie van uiteenlopende wetenschappelijke disciplines hebben de afgelopen twee decennia een schat aan nieuwe inzichten opgeleverd in de werking van ons brein. Ook de kennis van de werkingsmechanismen van de chemische,

---

fysische en psychische beïnvloedingswijzen van de hersenen is aanzienlijk toegenomen. De verwachting lijkt gewettigd dat de jaren die voor ons liggen nieuwe toepassingen zullen brengen van bekende en minder bekende mogelijkheden, waaronder electrostimulatie en neurotransplantatie. Verschillende wijzen van beïnvloeding zullen waarschijnlijk vaker en met betere resultaten naast elkaar kunnen worden toegepast. Het lijkt aannemelijk dat de 'biologische' en de 'psychosociale' benaderingen, die in de voorbije eeuw vaak als onverenigbaar werden gezien, steeds meer zullen integreren.

De hersenen vormen het substraat van een grote variëteit aan aandoeningen, waaronder ziekten als schizofrenie en manische depressiviteit, die mensen tot het uiterste kunnen belasten. Angststoornissen, depressies, verslavingen, dementie en beroerte behoren tot de meest vóórkomende ziektebeelden in ons land. Psychische aandoeningen alleen al zijn, volgens schattingen van de Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997, verantwoordelijk voor twintig tot veertig percent van de ziektelast in Nederland. Ook in de stress-gerelateerde aandoeningen spelen de hersenen een belangrijke rol. Het is van groot belang dat nieuwe en betrouwbare beïnvloedingswijzen van de hersenen inderdaad beschikbaar zullen komen. Ze zullen hopelijk kunnen leiden tot betere preventie- en behandelwijzen van stoornissen in het functioneren van de hersenen en wellicht tot welkome verbeteringen van de gezonde hersenfunctie. Maar de mogelijk verstrekkende implicaties hiervan moeten onder ogen worden gezien: de toepassing van nieuwe beïnvloedingswijzen blijft vrijwel nooit beperkt tot de context waarvoor ze oorspronkelijk ontwikkeld werden, gezondheidsrisico's op de lange termijn zijn zelden uit te sluiten. Bovendien zullen zowel de medische als de niet-medische toepassingen van de nieuwe mogelijkheden fundamentele vragen oproepen, ook over de invloed op ons zelf.

Het bovenstaande overwegend leg ik uw commissie de volgende vragen voor:

- welke nieuwe wijzen van beïnvloeding van de hersenen liggen de komende decennia in het verschiet?
- welke implicaties zullen deze nieuwe mogelijkheden hebben voor gezondheidszorg en maatschappij?

Een commissie van de Gezondheidsraad bepaalt zelf welke benaderingswijze past bij de haar voorgelegde vraagstelling, rekening houdend met de taak en positie van de Raad. Dit geldt ook voor uw commissie. Vanwege de aard van de door mij aan u gestelde vragen - open, veelomvattend, toekomstgericht - en de bijzondere, feestelijke aanleiding voor het door u op te stellen advies, kunt u zich naar mijn mening grote creatieve vrijheid gunnen. Niet alleen zullen uw uitspraken onvermijdelijk tot op zekere hoogte speculatief zijn, bovendien kan het op gang brengen van de mijns inziens op dit gebied noodzakelijke maatschappelijke gedachtevorming gebaat zijn bij een enigszins avontuurlijke benadering.

U veel succes en genoeg toewensend bij uw beraadslagingen,

hoogachtend,  
w.g. prof. dr JJ Sixma

---

## De commissie

- 
- dr WJG Hoogendijk, *voorzitter*  
psychiater; Geestelijke Gezondheidszorg Buitenzorg en Vrije Universiteit, Amsterdam
  - dr RJ Benschop  
theoretisch psycholoog; Universiteit Maastricht
  - prof. dr JGG Borst  
neurofysioloog; Erasmus Universiteit Rotterdam
  - dr BA Ellenbroek  
psychofarmacoloog; Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
  - dr DF Fischer  
moleculair bioloog; Nederlands Instituut voor Hersenonderzoek, Amsterdam
  - prof. dr WA van Gool  
neuroloog; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
  - dr SHM van Goozen  
psycholoog; Universitair Medisch Centrum, Utrecht
  - prof. dr GJM Hutschemaekers  
psycholoog; Katholieke Universiteit Nijmegen
  - dr M Kindt  
psycholoog; Universiteit Maastricht
  - drs RJL Lindauer  
psychiater i.o., filosoof; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
-

- dr NF Ramsey  
psycholoog; Universitair Medisch Centrum Utrecht
- dr WLC Rutten  
biomedisch fysicus; Universiteit Twente, Enschede
- dr MHN Schermer, arts  
ethicus; Universiteit van Amsterdam
- drs PR Schuurman  
neurochirurg i.o.; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr M Verhage  
moleculair bioloog; Vrije Universiteit, Amsterdam
- dr JND de Neeling, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag
- drs DCM Gersons-Wolfensberger, arts, *secretaris*  
Gezondheidsraad, Den Haag

S Uithol, student Wijsbegeerte van Wetenschap Technologie en Samenleving, Universiteit Twente en stagiair bij het secretariaat van de Gezondheidsraad, had een belangrijk aandeel in de wording van de hoofdstukken 4 en 6. Stimulerende bijdragen leverden voorts dr WJ Dondorp, dr YA van Duivenboden, MA Goppel en drs EJ Schoten, allen secretaris bij de Gezondheidsraad. Hun collega's mr A Bood en dr ASAM van der Burght waren betrokken bij de voorbereiding van het project. Dr P Slot en dr M de Waal, redacteuren bij de Gezondheidsraad, gaven redactionele adviezen.