



Universiteit Utrecht

Oratie

Never fear, neuroscience is here? De vertaalslag van zenuwen naar angst



Rede uitgesproken door

Prof. Dr. Joke (J.M.P.) Baas

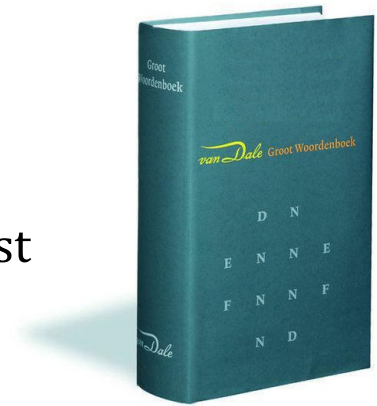
bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar met als leeropdracht

Klinische neurowetenschap van emotie

aan de Faculteit Sociale Wetenschappen, Universiteit Utrecht op 3 juni 2019

Never fear, neuroscience is here?

De vertaalslag van zenuwen naar angst



Mijnheer de Rector Magnificus,

Mijnheer de decaan, mevrouw de vice-decaan,

Geachte aanwezigen,

Zenuwen. Iedereen heeft er weleens last van. En dat is niet altijd slecht. Een gezond niveau van spanning is van belang bij het leveren van een prestatie. Maar als de spanning te hoog wordt, kan de prestatie daaronder leiden.

Dat weten we toch allemaal al lang, denkt u nu misschien. En dat klopt. Deze relatie is beschreven in een van de oudste wetten in de psychologie, die zijn oorsprong vindt in 1908 en sindsdien vaak opnieuw is geformuleerd (Teigen, 1994). Het onderzoek geïnspireerd door deze wet laat zien dat vooral de prestatie op iets moeilijker taken zal verslechteren wanneer de spanning te hoog wordt. Als de situatie zo spannend is gaan er bovendien ook andere motivaties meespelen. Bij sommige mensen zorgt het idee alleen al om voor een groot publiek te staan (zoals ik nu) voor meer dan gezonde spanning, ook wel stress genoemd. Het spanningsniveau wordt te hoog, komt in het rood, en het trillen van je handen en je stem en het bonken van je hart worden ondraaglijk. Op dat moment slaan gezonde zenuwen om in angst.



Hoe erg de zenuwen zijn in een situatie, en wat de kans is dat zenuwen overgaan in angst, hangt af van een aantal factoren. Hoe groot de dreiging feitelijk is, is uiteraard van belang. De situatie bepaalt dus voor een groot deel of het gepast is om te reageren met “gewoon” zenuwen, of juist met angst. Maar de situatie bepaalt niet alles.

De psychologische wetenschap heeft als doel om wetmatigheden in gedrag die universeel gelden bloot te leggen, zoals de relatie tussen spanning en prestatie. Deze wetten worden in de regel gebaseerd op het gedrag dat een onderzochte groep gemiddeld genomen vertoont. Maar individueel gedrag kan daar behoorlijk van afwijken. Dit wordt ook onderstreept in de uitdrukking ‘De gemiddelde mens bestaat niet’.

ze·nuw (*de; v(m)*; meervoud: *zenuwen*)

1. verbindingsdraad tussen het centrale zenuwstelsel enerzijds en zintuigen en spieren anderzijds
2. (*in het meervoud*) psychische gesteldheid: *in de zenuwen zitten* zenuwachtig, onzeker zijn; *stalen zenuwen hebben* goed tegen spanning kunnen

Bron: van Dale online

Individuele verschillen in de reactie op dreiging

Net als allerlei andere psychologische fenomenen is ook angst onderhevig aan individuele verschillen. U kent ze allemaal wel: mensen die ongeacht wat ze tegen komen in het leven niet uit het veld te slaan zijn. De definitie van ‘zenuwen’ in de van Dale online refereert hieraan met het voorbeeld “stalen zenuwen hebben”. Iemand aan de andere kant van het spectrum ziet overal beren op de weg; die noemen we “zenuwpees”. Inderdaad, naast de kenmerken van de situatie, zijn ook kenmerken van de persoon van groot belang. Zo zal de ene persoon meer dan gezonde spanning ervaren in de situatie waarin ik mij nu bevind, terwijl de ander spreken voor publiek vooral als een leuke uitdaging ziet.

Hoe worden deze grote individuele verschillen in hoe mensen reageren verklaard? Dat is een van mijn belangrijkste onderzoeksinteresses. Ik wil het vandaag graag met u hebben over wat inzichten uit de psychologie en de neurowetenschap kunnen bijdragen aan die verklaring.

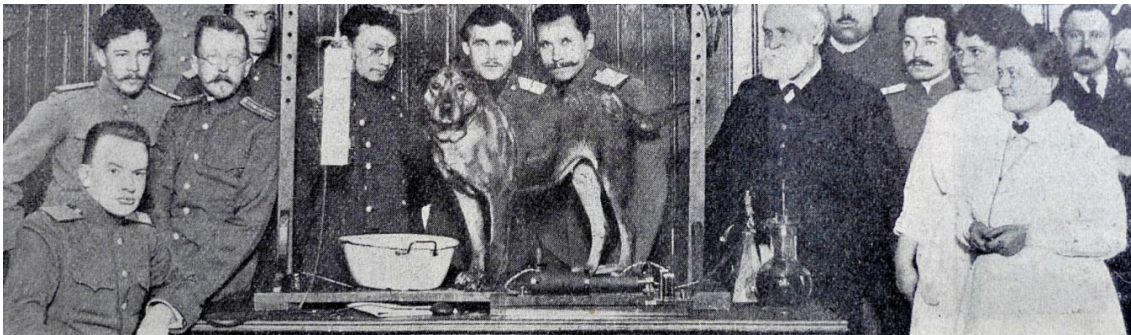
Over de vraag waarom mensen onderling verschillen woedt al sinds het aller vroegste begin van de psychologie het ‘nature/nurture’ debat, waar collega Hamaker zeven weken geleden op deze plek ook aan refereerde: Berust een verschil tussen individuen op *nature*, d.w.z. via de genen doorgegeven eigenschappen, of is *nurture*, d.w.z. allerlei factoren in de omgeving, bepalend? Zit angst in het DNA?

Erfelijkheid – Zit angst in het DNA?

Veel kenmerken zijn overdraagbaar via de genen: haarkleur, lengte, intelligentie. Zo ook mentale stoornissen: iemand met een ouder met een mentale stoornis heeft meer kans om deze ziekte ook te krijgen. Welk deel door *nature*, en welk deel door *nurture* wordt overgedragen kan worden aangetoond met tweelingonderzoek. Dit onderzoek heeft uitgewezen dat erfelijkheid inderdaad een rol speelt. Maar niet 1-op-1: niet alles wordt door

de genen verklaard. De relatie tussen *nature* en *nurture* bij het ontstaan van een mentale stoornis bestaat uit de interactie tussen die twee: aan de ene kant een van nature aanwezige kwetsbaarheid, en aan de andere kant omgevingsfactoren, de zogenaamde “stressoren”. In andere woorden, de interactie tussen gen en omgeving.

In individuele verschillen die samenhangen met genetische overdracht via het DNA zit een duidelijke belofte van de neurowetenschap: De mogelijkheid om meer inzicht te krijgen in waar die kwetsbaarheid zit, en welke fysiologische processen er mee gemoeid zijn. Het kwetsbaarheid-stress model stelt dat de gevoeligheid zit in hoe mensen reageren op stressoren, en wat ze er van leren. Een theorie over het leren van eerdere ervaringen is de *leertheorie*.



Leertheorie

De leertheorie is een fundamenteel paradigma in de psychologie met als bekendste grondlegger Pavlov. Pavlov was een fysioloog die een Nobelprijs kreeg voor onderzoek naar spijsvertering, waaronder de kwijlreflex in reactie op voedsel in de mond. Zijn proefdier was de hond. Hij kwam er bij toeval achter dat de kwijlreflex van de hond ook geactiveerd werd door heel andere gebeurtenissen. Bijvoorbeeld het plaatsen van de hond in de proefopstelling, en zelfs al de voetstappen van de assistent in de gang. Bij systematisch onderzoek bleek dat na enkele aanbiedingen van een willekeurig geluid voorafgaand aan het voer, de hond al ging kwijlen bij het horen van dat nieuwe geluid. Bijvoorbeeld, het geluid van een metronoom. Dit waren duidelijk geen *aangeboren* maar *geleerde* reflexen.

In tegenstelling tot de psychologie in die tijd, die zich vooral met onderzoek door introspectie bezighield, legde Pavlov hiermee de basis voor de natuurwetenschappelijke benadering van de psychologie. Hij hield zich verre van beschrijvingen van het gedrag in termen van mentale (niet rechtstreeks te observeren) processen. Pavlov en zijn navolgers in deze traditie bestudeerden relaties tussen een ‘stimulus’ en de daarop volgende ‘respons’. De term die Pavlov aan dit leerproces gaf wordt nog steeds gebruikt: de hond was *geconditioneerd* (Pavlov, 1927).

Een tijdgenoot van Pavlov was Watson, de grondlegger van het *behaviorisme*. In navolging van Pavlov vroeg hij zich af of andere reflexen ook te conditioneren waren. Zoals de angstreacties die mensen automatisch vertonen bij dreiging met iets naars. Zijn beroemde experiment met Rayner had ‘kleine Albert’ als proefpersoon. Albert, een baby van 9 maanden,

Kleine Albert (1920)



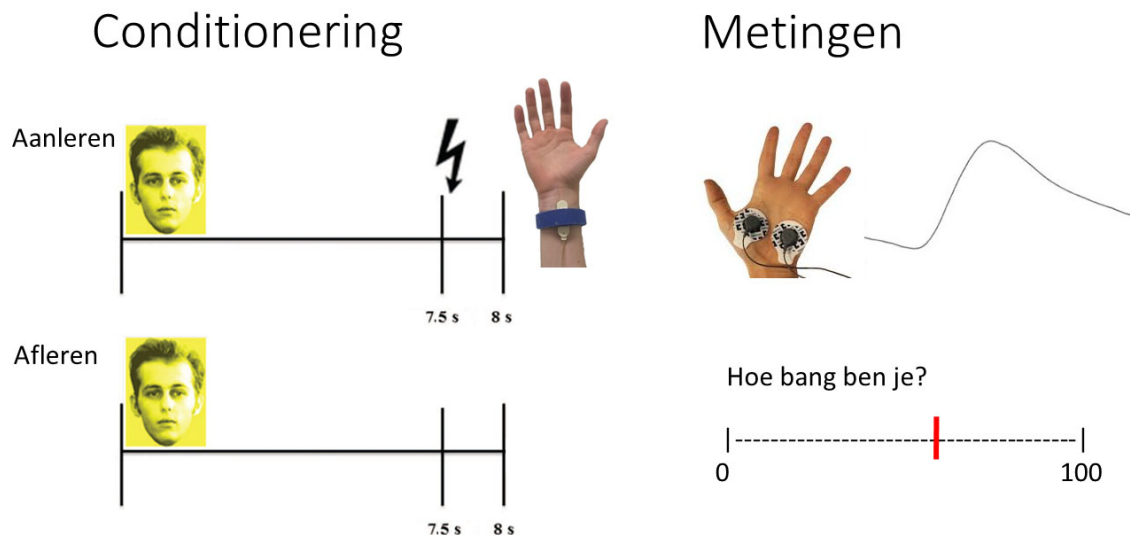
kreeg eerst een aantal stimuli gepresenteerd waar hij met interesse op reageerde: vuur, een aapje, een hond, een konijn, en een witte rat. De witte rat vond Albert het meest fascinerend. Vervolgens maakte Watson een naar hard geluid terwijl Albert de rat kreeg aangeboden. Na een paar herhalingen begon Albert te huilen en weg te kruipen als hij de rat zag, maar ook bij een aantal andere stimuli, zoals het konijn en een bontjas. Albert was geconditioneerd: de schrik en angst die eerst volgden op het nare harde geluid dat Watson liet horen, werd na de leerervaring opgewekt door een heel scala aan dingen. Albert heeft geleerd hier een angstreactie op te vertonen.ⁱ

Angstconditionering is een mechanisme dat ons in veel situaties helpt om vrijwel onbewust gevaren het hoofd te bieden. Een voorbeeld is het oversteken van de busbaan op de Uithof. Wanneer je probeert om die net voor een aankomende bus over te steken, is de kans groot dat de chauffeur op dat moment nog net even gas geeft en daarbij op zijn toeter drukt. Conditionering zorgt ervoor dat je de busbaan in het vervolg voorzichtiger benadert, en dat is goed voor je overleving. Zo zijn er veel voorbeelden te noemen waarin conditionering waarschijnlijk een rol speelt.

Is angstconditionering klinisch relevant?

Uit het experiment met kleine Albert en onderzoek dat daarop volgde kwam het idee voort dat de ontwikkeling van angststoornissen wellicht hun basis hebben in te sterke conditionering. Dat klinkt logisch, maar hier is tegenin te brengen dat veel mensen met een angststoornis geen bewuste herinnering aan die conditionering hebben. Ruim een derde van de Nederlanders heeft spinnenangst en 3% voldoet aan de criteria voor de diagnose spinnenfobie (Oosterink et al., 2009). Die mensen hebben echt niet allemaal een rechtstreekse nare ervaring met een spin gehad. Maar wellicht wel indirect. Onderzoek van Andreas Ollson in Stockholm naar 'sociale conditionering' wijst uit dat indirecte leerervaringen sterke overeenkomsten vertonen met directe conditionering (Olssen & Phelps, 2007). Zo kan spinnenangst van ouder op kind overgaan door modellering waarbij de ouder zelf een angstreactie vertoont bij het tegenkomen van een spin.

Naast het aanleren van de angstreactie, is het proces van afleren ook van belang. Wanneer dit niet goed verloopt, blijven angsten ten onrechte bestaan. Hoe kan onderzocht worden of deze leerprocessen afwijken in patiënten met angststoornissen?



Laboratoriumonderzoek naar angst

Een belangrijk kenmerk van angstconditionering zoals Watson en Rayner het toepasten in hun experiment op kleine Albert, is dat het zeer breed toepasbaar is. Zowel dieren als mensen kunnen op vrijwel dezelfde manier een angstreactie aanleren. En net als in de voorbeelden van Pavlov en Watson kan dit in een laboratorium waar de onderzoeker grote controle heeft over de leersituatie.

In het laboratorium kan conditionering en uitdoving onderzocht worden met een willekeurige neutrale stimulus, bijvoorbeeld een geelgekleurd gezicht op een computerscherm. Dit gezicht laat je herhaaldelijk zien, en steeds als het op het scherm te zien is laat je het volgen door iets vervelends. Bijvoorbeeld een elektrische schok, of een hard geluid, zoals in het experiment met kleine Albert. In de meeste experimenten van dit soort worden elektrische schokken toegediend, bijvoorbeeld op de pols (Lonsdorf et al., 2017). Na een aantal aanbiedingen zal de deelnemer in het experiment tekenen van nervositeit vertonen wanneer het gele gezicht weer op het scherm komt. Dit betekent dat er conditionering optreedt. In het lab meten we die nervositeit op verschillende manieren: door middel van fysiologische metingen, bijvoorbeeld de zweetreactie van de handen of door deelnemers te vragen hoe bang ze zijn als ze het gele gezicht zien.

Het afleren van een angstreactie noemen we het *uitdoven* van de geconditioneerde respons. De procedure hiervoor is heel simpel: het gele gezicht wordt nog een aantal keer getoond, maar nu zonder de elektrische schok. Gemiddeld genomen zal in deze procedure de angst geleidelijk afnemen.

Vertaalslag naar de patiënt

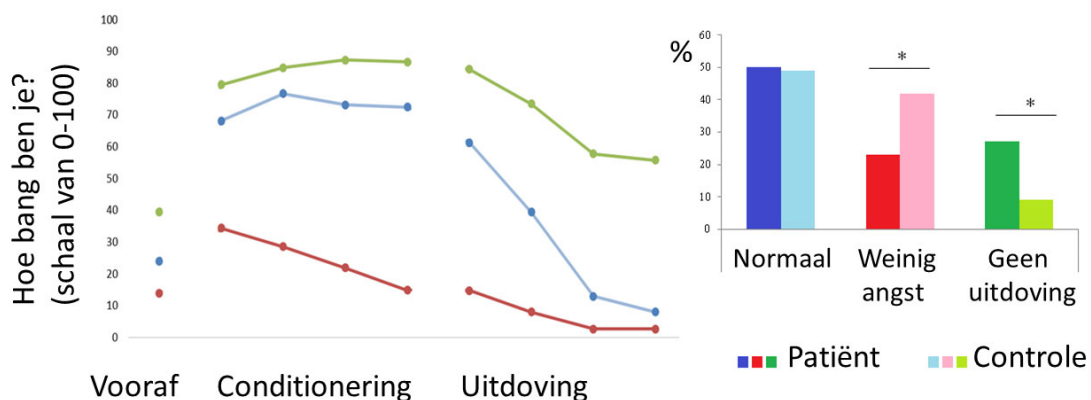
Nu ik u heb uitgelegd hoe leerprocessen rondom angst onderzocht kunnen worden in een laboratorium, kan ik terugkomen op de vraag of deze inderdaad anders verlopen in mensen met angststoornissen. Dit heeft Puck Duits onderzocht in haar promotieproject dat ik heb mogen begeleiden samen met Danielle Cath, Alfons Hamm en Iris Engelhard. Zij heeft een groep van ongeveer 100 patiënten met allerlei angststoornissen vergeleken met een even grote groep mensen zonder angststoornis (Duits et al., 2017), en ze heeft van alle deelnemers bepaald hoe geconditioneerde reacties zich in de loop van het experiment ontwikkelden. Daarbij heeft ze gekeken naar het conditioneren en het uitdoven van angst.

De patiënten in deze studie werden na de meting behandeld met cognitieve gedragstherapie met exposure. Tijdens exposure wordt de patiënt blootgesteld aan de stimulus of situatie die een angstreactie oproept, zodat deze kan uitdoven. Een van de vragen was of uitdoving van angst in het laboratorium gerelateerd was aan het succes van de exposure behandeling.

In haar analyse heeft ze gebruik gemaakt van een statistische techniek die het mogelijk maakt om patronen zichtbaar te maken in de data zonder van te voren aannames te doen over welk patroon dat zouden moeten zijn (Duits et al., submitted).

Over de hele groep proefpersonen vond zij drie te onderscheiden trajecten. De grootste groep liet normale conditionering zien, waarin de angst toeneemt wanneer de schok daadwerkelijk gegeven wordt, en de angst weer afneemt wanneer de schok uitblijft; de blauwe lijn in de grafiek. In deze groep zaten ongeveer de helft van de gezonde controles, en ook de helft van de patiënten. Dit is een belangrijke bevinding, daar kom ik op terug. Dan was er een groep deelnemers die gedurende het hele experiment vrij weinig angst rapporteerden; de rode lijn, voornamelijk deelnemers zonder angststoornis. En dan was er de derde, klinisch relevante groep: deze groep leerde de angst normaal aan, maar het uitdoven gebeurde een stuk minder effectief, zoals duidelijk wordt uit de groene lijn. In deze groep bleken patiënten ruimschoots oververtegenwoordigd.

Angst trajecten



Wat voor implicaties hebben deze bevindingen?

Het idee dat pathologische angst veroorzaakt zou kunnen worden door gebrekkig uitdoven van eenmaal geleerde angst is niet nieuw. Puck's onderzoek zich richtte op *individuele* trajecten in het beloop van angst, en dit staat een belangrijke nieuwe conclusie toe, namelijk dat het overgrote deel van de patiënten hetzelfde leert als de meeste controle deelnemers. Slechts een deel van de patiënten heeft problemen met uitdoving van angst.

Hoewel exposure de meest effectieve behandeling is voor angst, is het niet effectief voor iedereen: ruim een derde is na langdurige en soms intensieve behandeling nog steeds niet voldoende opgeknapt. Omdat exposure therapie het doel heeft uit te doven, zijn het wellicht vooral de slechte uitdovers die niet optimaal van deze therapie kunnen profiteren. En inderdaad: Gemiddeld genomen knapte de groep die slecht uitdoofde minder op door exposure therapie. Helaas konden wij dit in deze studie statistisch nog niet hard maken omdat de steekproef te klein was. Nadia Leen heeft als stagiaire een verkorte versie van dit experiment ontwikkeld (Leen, 2018). Het plan is om dit in verschillende behandelinstellingen te gaan afnemen om de relatie met behandelingsucces in een grotere steekproef te gaan onderzoeken.

Dat we met een simpel experiment een groep individuen met het uitdovings-deficit kunnen identificeren, heeft een aantal belangrijke implicaties. Ten eerste kunnen deze metingen mogelijk in de toekomst gebruikt worden bij het bepalen of de normale exposure therapie kansrijk zal zijn bij een individuele patiënt. Zo niet dan kan er beter direct een andere of intensievere behandeling worden ingezet. Of dit inderdaad bruikbaar zal zijn in de praktijk, is onderwerp van het vervolgonderzoek waar ik net aan refereerde.

Een tweede implicatie is dat we met behulp van dit experiment een specifieke genetische of neurobiologische kwetsbaarheid gerelateerd aan uitdoving kunnen blootleggen. Die kwetsbaarheid geldt voor een deel van de patiënten. Bij andere patiënten speelt waarschijnlijk een heel ander mechanisme. Als je kijkt naar de heterogeniteit in klinisch beeld binnen en tussen de verschillende angststoornissen is het waarschijnlijk dat daar verschillende fysiologische mechanismes aan ten grondslag liggen. In andere woorden: verschillende kwetsbaarheden. Dit verklaart ook waarom grootschalig genetisch onderzoek bij tienduizenden patiënten met angststoornissen nog weinig concreets heeft opgeleverd: de klinische diagnoses in het diagnostische handboek omvatten te diverse groepen patiënten.

De alternatieve benadering is om op het niveau van specifieke onderliggende mechanismes de kwetsbaarheid die ten grondslag kan liggen aan een stoornis te onderzoeken. Dit is het doel van de "klinische neurowetenschap", een term die vooral wordt gebruikt door wetenschappers die in basale (dier)modellen werken. Mijn doel met mijn leerstoel "klinische neurowetenschap van emotie" is mechanistisch onderzoek doen naar angst in de mens, om in de mens neurobiologische kwetsbaarheden die leiden tot verstoorde angst te onderzoeken. De vertaalslag gaat twee kanten op: van neurowetenschap naar angst in de mens, en vanuit daar verder naar de kliniek.

Klinische neurowetenschap van emotie

Neurowetenschap ↔ Psychologie

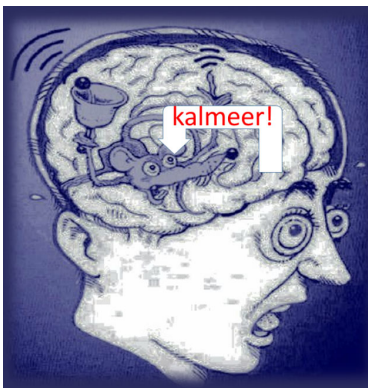


De neurobiologische basis van angst

Een belangrijke vraag die zich nu opdringt, is waar het gebrek in vermogen om uit te doven uit voortkomt. Het bestuderen van gedrag op het niveau van stimulus en respons alleen kan die vraag niet afdoende beantwoorden. Een andere beroemde behaviorist, Skinner, stelde dat het aan fysiologen was om de ruimte daartussen in te vullen. Fysiologische processen zijn tenslotte onderdeel van de keten tussen stimulus en response (Barnes-Holmes, 2003). Dit is precies wat neurowetenschappers hebben gedaan: het conditioneringsmodel is door hen omarmd voor het onderzoek naar de neurobiologische basis van angst (Milad & Quirk, 2012).

Symptomen van angst rekruteren je hele lichaam. Ik noemde al een aantal: bonkend hart, trillen en zweethanden. Deze symptomen zijn terug te voeren op activatie van een systeem dat zijn oorsprong vindt in het brein. Onderzoek met angstconditionering in dieren heeft de neurobiologie van deze reactie in groot detail in kaart gebracht. De kern in het brein die de laatste decennia het meeste aandacht heeft gekregen is de amygdala, maar een heel netwerk van structuren speelt een rol.

De amygdala en gerelateerde structuren maken samen met de hersenschors deel uit van wat het *zoogdierenbrein* wordt genoemd. De structuren die wij mensen ook in ons brein hebben reageren dus op dreiging volgens dezelfde regels als bij kleine knaagdieren. Oftewel: de rat in ons bepaalt voor een deel onze reactie op dreiging.



Overgenomen van de kft van mijn proefschrift (Baas, 2001).
Tekening door Aloys Lurvink, DGV Universiteit Utrecht.

Dit is uiteraard niet het hele verhaal. De delen van de hersenschors die relatief het meest sterk ontwikkeld zijn in de mens zijn betrokken bij hogere orde controleprocessen, zoals doelgerichtheid, planning en de controle van bijvoorbeeld aandacht. Dit betreft vooral de voorste *prefrontale* delen van de hersenschors. Deze oefenen ook rechtstreeks controle uit op structuren als de amygdala.

Deze kennis kan gebruikt worden om individuele verschillen te verklaren. Een voorbeeld ter illustratie. Onderzoek van Gregory Quirk en Mohammed Milad in proefdieren toonde de rol van de prefrontale hersenschors in het uitdoven van angst aan (Quirk et al., 2000), met invasieve technieken die bij de mens niet toegepast kunnen worden. De analoge structuur in de mens zit prefrontaal, midden, onder. Milad en collega's bewezen vervolgens met functionele MRI dat dit deel van de hersenschors betrokken is bij de uitdoving van angst in de mens (Milad et al., 2005; Quirk & Beer, 2006). Bovendien toonden dezelfde onderzoekers aan dat hoe dikker de hersenschors in dat gebied is, hoe beter angst uitdooft (Milad et al., 2005). Dit is ook relevant voor het begrijpen van klinische angst: angstpatiënten activeren dit gebied minder tijdens de uitdovingsfase. Onderzoekers uit Duitsland vonden vervolgens dat hetzelfde gebied actief wordt door een sessie exposure therapie (Schienle et al., 2007). Dit bevestigt ook weer het idee dat eenzelfde mechanisme ten grondslag ligt aan het uitdoven van angst tijdens exposure als in een conditioneringsexperiment in het laboratorium.

Kortom: kennis verkregen uit onderzoek met proefdieren draagt rechtstreeks bij aan het begrijpen waarom angst niet altijd goed uit dooft, namelijk als het deel van het brein dat je 'rattenbrein' onder controle moet houden niet goed werkt.

Dit soort inzicht in de neurobiologie van angst is van belang voor het ontwikkelen van nieuwe behandelinterventies. Een mogelijke interventie is het versterken van de activiteit van controlegebieden. Dit kan op een indirecte manier met transcraniële magnetische stimulatie (TMS). Deze richting van behandelen staat momenteel volop in de belangstelling. De laboratoria van mijn afdeling, Psychologische Functieer, zijn toegerust met een TMS opstelling. Zo voeren wij momenteel studies uit om de inhibitie van angst te beïnvloeden met TMS.

Stofjes in het brein

Er zijn al een aantal mogelijke behandelingen de revue gepasseerd, maar één belangrijke ontbreekt tot nu toe in het verhaal. Ik ben psychologie gaan studeren omdat bepaalde facetten van het menselijk gedrag me mateloos interesseerden. In eerste instantie overwon mijn interesse in bètavakken en ging ik scheikunde studeren, maar al snel merkte ik dat gedrag van mensen me toch meer boeide dan gedrag van stofjes. Maar gaandeweg mijn studie Psychologie kwam ik erachter dat het gedrag van mensen juist weer voor een deel terug te voeren is op stofjes. In het brein. In de jaren '90 was de biologische psychologie net in opkomst. In Leiden waar ik studeerde was er één korte cursus biologische psychologie, gegeven door mijn latere promotor Rien Verbaten. Daarom volgde ik elders vakken, waaronder de cursus cognitieve psychofysiologie in Utrecht, gegeven door Leon Kenemans en Chantal Kemner, werkzaam bij de vakgroep Psychofarmacologie.

Mijn fascinatie voor de mogelijkheid om gedrag te begrijpen in termen van processen in het brein werd verder aangewakkerd door mijn promotieonderzoek bij diezelfde vakgroep. Dit project maakte deel uit van een groter project met als doel het ontwikkelen van een heel nieuw medicijn tegen angst via een stresshormoon in het brein, CRH genaamd. Stoffen die CRH blokkeren remmen angst heel effectief wanneer geïnjecteerd in het brein van een rat of muis.

Waarom ligt dan nu, zo'n 20 jaar later, dat nieuwe medicijn tegen angst nog steeds niet in de schappen van de apotheek? In dit specifieke geval sneuvelde de ontwikkeling omdat orale toediening niet mogelijk bleek vanwege toxiciteit op weg naar het brein en omdat de stoffen moeilijk door de beschermlijn van de hersenen kwamen (de bloed -hersenbarrière).

In de neurowetenschap is ongelooflijk veel detail bekend over hoe angstreacties gegenereerd en gecontroleerd worden, welke zenuwcellen daarbij betrokken zijn, en met welke boodschapperstoffen deze zenuwcellen communiceren. Er is dus ook veel bekend over hoe de communicatie met toediening van farmaca beïnvloed zou kunnen worden. Tegelijk zijn de farmacologische behandelingen voor angst die momenteel gebruikt worden in de kliniek nog steeds erg beperkt. Lang niet iedereen wordt met deze best beschikbare behandelingen geholpen en er is weinig innovatie.

Waarom dringen al die inzichten maar niet door tot de klinische praktijk? Dat wordt voor een deel veroorzaakt door de afstand tussen de verschillende disciplines die zouden moeten samenwerken. De uitdaging in mijn vak is het bouwen van bruggen tussen de experimentele en klinische psychologie, en van psychologie naar de neurowetenschap. Een vakgebied waarin dit laatste gebeurt is de Psychofarmacologie.

De vertaalslag van de zenuwen naar de angst in de mens. Een praktijkvoorbeeld.

Het vakgebied *Psychofarmacologie* bestudeert hoe communicatie tussen zenuwcellen van buitenaf beïnvloed kan worden door het toedienen van stoffen. Deze stoffen, farmaca, kunnen de werking van boodschapperstoffen op verschillende manieren versterken of afremmen.

De eerste vraag die beantwoord moet worden voordat je angst kan gaan beïnvloeden, is welke boodschapperstoffen bij angst betrokken zijn. Eén mogelijke benadering om dat te weten te komen, is het kijken naar effecten van genetische variatie. Ik wil u graag deelgenoot maken van één concreet voorbeeld uit mijn eigen onderzoek. Dit onderzoek is geïnspireerd door een artikel in het toonaangevende tijdschrift Nature in 2002.

The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories

Giovanni Marsicano^{*,†,§}, Carsten T. Wotjak^{†,§}, Shahnaz C. Azad^{‡,§},
Tiziana Bisogno^{||}, Gerhard Rammes[‡], Maria Grazia Cascio^{||},
Heike Hermann^{*}, Jianrong Tang[‡], Clementine Hofmann^{†,§},
Walter Ziegängsberger[‡], Vincenzo Di Marzo^{||} & Beat Lutz^{*}

news and views

Neurobiology

Never fear, cannabinoids are here

Pankaj Sah

Although we understand how fearful memories are stored in the brain, how they are extinguished remains a mystery. The answers may lie with the cannabinoid compounds our bodies produce.

Never fear, cannabinoids are here

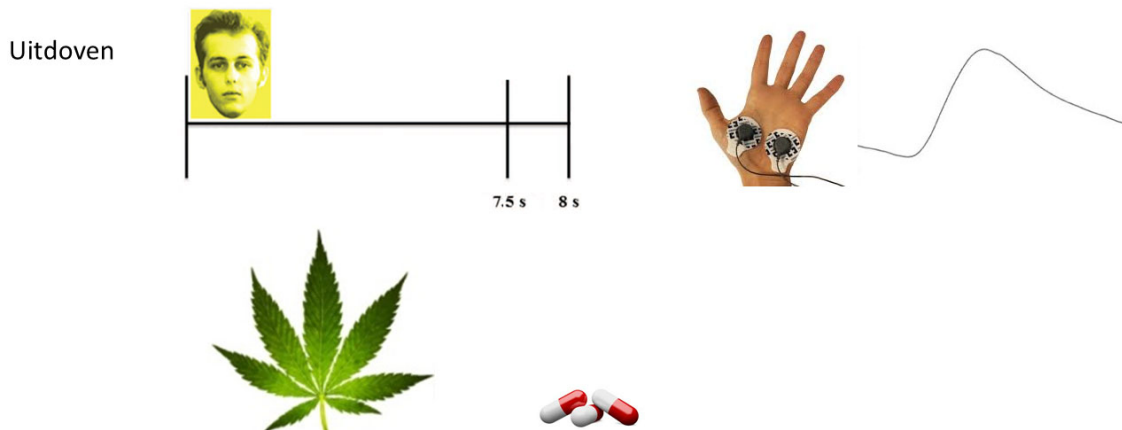
In dat jaar verscheen in Nature een artikel over hoe angst wordt gecontroleerd door hetzelfde systeem in het brein dat ook op cannabis reageert. Dit artikel lokte de volgende nieuwskop in die editie van het tijdschrift uit: 'Never fear, cannabinoids are here'. (Sah, 2002; U begrijpt nu misschien waar de titel van mijn oratie op geïnspireerd is). Marsicano en collega's (2002) hadden het genoom van muizen gemanipuleerd, dusdanig dat de receptor in het brein waar ook cannabis op werkt niet tot uiting kwam. Zij vonden dat de dieren zonder die receptoren normale conditionering, maar veel minder uitdoving van angst lieten zien dan hun niet-genetisch-gemanipuleerde broertjes en zusjes.

Dit effect kwam uiteraard niet door cannabis, maar door verstoring van het lichaamseigen (endogene) cannabinoïde systeem. Endogene Cannabinoïde Systeem is een mond vol; ik kort het af met ECS. Dat het effect op uitdoving inderdaad door het ECS kwam, toonden ze nog onomstotelijker aan met het toedienen van een stofje dat hecht aan diezelfde receptor en zo de werking van het ECS verstoort. Deze farmacologische manipulatie had óók verstoring van uitdoving tot gevolg.

Het ECS werkt doordat het lichaam stoffen aanmaakt die via de receptor in het brein waar cannabis ook op werkt allerlei processen reguleren. Zo is in de laatste decennia dit systeem geïmpliceerd bij een veelheid aan functies, en zijn farmacologische manipulaties met cannabinoïden voorgesteld voor de behandeling van pijn, epilepsie, misselijkheid, zwaarlijvigheid, psychose, stress maar dus ook angst.

De boodschap van dit artikel was dat het ECS van groot belang is bij de uitdoving van geconditioneerde angst. Aan het verstoren van het ECS heeft een angstpatiënt natuurlijk niets, maar het geeft wel aan dat tegenovergestelde manipulatie van deze receptor de mogelijkheid biedt om uitdoving van angst juist te versterken!

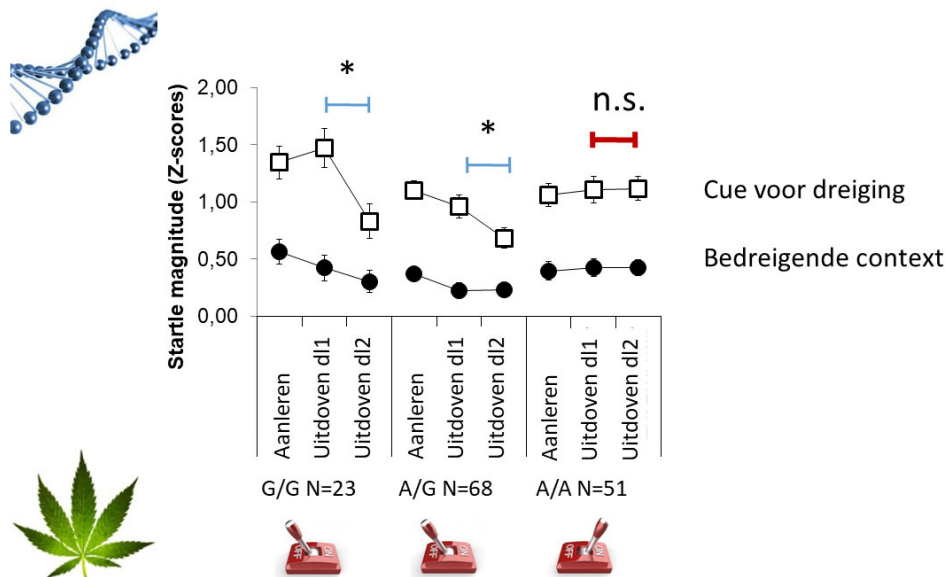
THC en uitdoven van angst



Het eerste experiment in deze onderzoekslijn in mijn lab werd uitgevoerd door toenmalige stagiaires Floris Klumpers en Jasper van der Aart, inmiddels beiden met een succesvolle carrière in de wetenschap. Zij dienden capsules met THC, het belangrijkste bestanddeel van cannabis, toe aan gezonde proefpersonen tijdens de uitdovingsfase na conditionering. Vergeleken met capsules die geen werkzame stof bevatten, had THC allerlei effecten: proefpersonen werden suffig en enigszins high. Ook waren de geconditioneerde huidgeleidingsreacties (toen ook al op gele gezichten) minder sterk tijdens uitdoving. Dit vertaalde zich helaas niet in een beter leerproces want het effect was niet blijvend (Klumpers et al., 2010). We moesten dus een andere benadering zoeken.

Misschien wilden we te snel doorpakken naar een mogelijk werkend medicijn. Een alternatieve eerste stap was het testen of farmacologische blokkade van het ECS in mensen ook uitdoving zou verstoren. Een zogenaamde 'proof of concept' studie, met dezelfde stof als in het muizenonderzoek, rimonabant. Mijn aanvraag hiervoor bij de Hersenstichting werd gehonoreerd, alleen werd rimonabant teruggetrokken voor gebruik in de mens. Het bleek bij langdurig gebruik ernstige psychiatrische bijwerkingen te hebben, zoals suïcidaliteit. Er waren geen vergelijkbare middelen op de markt. Dit illustreert het soort hindernissen waar je mee te maken krijgt bij de poging om dingen die in proefdieren erg succesvol zijn ook bij mensen toe te passen.

De alternatieve benadering voor de 'proof of concept' was dezelfde die in het muizenonderzoek ook toegepast was: het kijken naar genetische variatie. In de mens gaat dit uiteraard niet via genetische manipulatie, maar via de natuurlijke variatie die er tussen mensen bestaat. Deze onderzoekslijn werd ingezet door toenmalig promovendus Ivo Heitland. Hij selecteerde een aantal bekende varianten in het gen dat zorgt voor het bestaan van de betreffende cannabinoïde receptor in het brein. Hij testte bij 150 studenten welke variant van dat gen zij hadden. Ook nam hij een conditioneringstaak bij hen af. En wat bleek: Eén van de twee geselecteerde genetische varianten bleek de uitdoving van angst significant te bepalen.



Bij de deelnemers die variant 'A/A' hadden, rechts in het figuur, was geen significante uitdoving aanwezig. De 'proof of concept' voor de rol van het ECS in de uitdoving van angst in de mens was geleverd (Heitland et al., 2014). Wellicht is het deficit in uitdoving dat we bij een deel van de angstpatiënten observeerden terug te voeren op een deficit in dit systeem. Ook dat wordt onderwerp van vervolgonderzoek.

Inmiddels is er veel belangstelling voor de geneeskrachtige werking van een ander ingrediënt van cannabis: Cannabidiol, of CBD. Over de positieve effecten van CBD zijn in de media allerlei claims te lezen, maar wetenschappelijk zijn veel van deze effecten nog niet aangetoond. CBD heeft als groot voordeel t.o.v. andere medicijnen dat het nauwelijks bijwerkingen lijkt te hebben. In dieren is gevonden dat CBD uitdoving van angst verbetert. Wij hebben momenteel studies lopen in gezonde proefpersonen, waarvan de eerste resultaten wijzen op een verbeterend effect op uitdoving, vooral bij de test een week later, waarin we meten of de uitdoving is onthouden. Op dat moment is de cannabidiol zelf uitgewerkt, wat wijst op een mogelijk blijvend effect op het leerproces.

Steun van het Programma Translationeel Onderzoek van ZonMw en de Hersenstichting heeft een klinische trial op dit onderwerp mogelijk gemaakt (van der Flier et al., 2019). Hierin onderzoeken we of cannabidiol exposure therapie kan versterken wanneer het wordt gegeven voorafgaand aan de behandelsessie. Deze trial wordt uitgevoerd samen met Danielle Cath, Ton van Balkom en Neeltje Batelaan in GGZ instellingen Altrecht, inGeest, Drenthe en psychiatrie in het UMCG. De inclusie wordt deze zomer voltooid, en wij kijken uit naar de resultaten.

Samengevat houdt de vertaling van muis naar mens grote belofte in. Ondanks dat dit soort onderzoek lange adem vergt en te maken heeft met de nodige hindernissen. Een punt van aanhoudende zorg is het financieren van dit soort onderzoek. Vanwege de indeling in domeinen valt dit interdisciplinaire werk buiten de kerndoelen van elk individueel gebied.

Bovendien wordt er nogal eens gesuggereerd dat het aan de farmaceutische industrie is om te investeren in kennis waarmee nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld zouden kunnen worden. Helaas heeft de industrie bijna alle investering in onderzoek in de psychiatrie gestaakt. Ik ben erg dankbaar dat ZonMw en de Hersenstichting hier wel in investeren.

Wat zijn mijn plannen met de leerstoel 'Klinische neurowetenschap van emotie'?

Nu een blik op de toekomst. In het voorgaande heb ik al verschillende richtingen aangegeven die ik met het onderzoek in mijn leerstoel wil nemen. Mijn overkoepelende doel is het blootleggen van mechanismes die ten grondslag liggen aan het ontsporen van angst, en het zoeken naar nieuwe aanknopingspunten voor behandelinterventies. Het onderzoek naar angstconditionering is maar één manier, hoewel dit raakt aan een van de belangrijkste behandelingen op dit moment. Eenzelfde benadering kan toegepast worden op andere mechanismes, zoals die ten grondslag liggen aan EMDR, een onderzoekslijn bij Klinische Psychologie (van den Hout & Engelhard, 2012).

Naast het cannabinoïde systeem zijn er veel andere aanknopingspunten voor angstremsers. Eerder onderzoek uit mijn groep wees uit dat genetische varianten in het serotonine systeem in interactie met het eerder genoemde CRH meetbare impact hebben op angstsystemen in de rat en de mens (Bijlsma et al., 2015; Heitland et al., 2016). Dit is een gedeelde interesse met collega Lucianne Groenink van Farmaceutische Wetenschappen. De belangrijkste farmacotherapie bij angststoornissen op dit moment is behandeling met antidepressiva die op het serotonine systeem inwerken. Over de werkzaamheid van deze middelen, de zogenaamde SSRI's, is in de publieke opinie en ook onder sommige wetenschappers grote twijfel. De negatieve opinie wordt deels veroorzaakt doordat ze voor een deel van de patiënten gewoon niet werken, en dat het nog steeds niet helemaal duidelijk is hoe deze stoffen precies hun effect sorteren. Dat het weken duurt voordat de eerste heilzame effecten merkbaar worden, terwijl de patiënt vanaf het begin meteen vervelende bijwerkingen kan verwachten helpt ook niet (Vinkers & Vis, 2017). Onderzoek naar hoe en op welke angstmechanismen SSRI's echt helpen, en welke niet, kan bijdragen aan het meer gericht voorschrijven van deze middelen aan die patiënten die er hoogstwaarschijnlijk ook baat bij gaan hebben.

Het meten van parameters die een specifiek deficit blootleggen, zoals het niet uitdoven, gebrekkige activiteit van de prefrontale cortex en bepaalde genetische profielen kan in de toekomst tot meer gerichte diagnostiek leiden. Het focussen van onderzoek in de richting van dergelijke kwetsbaarheidsprofielen is ook bepleit door het NIH in de VS in het zogenaamde RdoC initiatief (Cuthbert, 2014). Dit zal in de toekomst moeten leiden tot "precisie geneeskunde" zoals het diagnostische handboek DSM ooit bedoeld is.

De door Puck gebruikte conditioneringstaak is sindsdien in ingekorte versie gevalideerd (Leen, 2018). Deze kan als een diagnostische test van 15 min gebruikt worden om te bepalen of het inzetten van een maandenlange exposure behandeling zin heeft. Dit voorkomt voor de patiënt en de behandelaar veel frustratie, en vergroot uiteindelijk de kans op een succesvolle behandeling, want (ik citeer hier mijn collega, psychiater Danielle Cath): "de eerste klap is een

daalder waard”. Het klinische stuk is uiteindelijk niet aan mij; Ik ben experimenteel psycholoog en psychofarmacoloog. Een voorbeeld van een volgende stap op het vlak van Functieleer is het ontwikkelen van een handzamer test voor prefrontale activiteit die nu in een MRI scanner bepaald wordt. Bijvoorbeeld met EEG. Ik zie uit naar samenwerking met collega’s bij Functieleer op dergelijk onderzoek. Ook vergen complexe datasets met longitudinale klinische data, genetica en EEG innovatieve benaderingen van de analyse. Hierbij zal de kennis uit focusgebieden Applied Data Science en AI waar de UU momenteel in investeert van pas komen.

Wat betreft de bredere onderzoeksagenda van de UU zijn er met het onderzoek naar onderliggende kwetsbaarheden voor angst, kansen om bij te dragen aan het strategische thema Dynamics of Youth. Zeker omdat angststoornissen vaak hun oorsprong hebben in de kindertijd of adolescentie. Ik ben verheugd dat de faculteit heeft besloten te investeren in een aioproject van Estrella Montoya en Lotte Gerritsen. Zij bestuderen de anticonceptiepill als risicofactor voor het ontwikkelen van angst en depressie bij jonge meiden. Onder andere met dit project, maar ook met andere projecten zal de verdere samenwerking met de afdeling Klinische Psychologie op onze faculteit vorm gegeven worden.

Tot slot

Tot slot. Ik heb u in dit verhaal meegenomen in het fascinerende en uitdagende interdisciplinaire veld waarvan ik deel uit maak. Veel dingen kunnen onderzocht worden in dieren, waar het de “rat in ons” betreft. Maar zoals eerder gememoreerd, is de mens vooral op het vlak van de prefrontale cortex de rat ver vooruit (LeDoux & Pine, 2016). Het bouwen aan modellen voor het mechanistische onderzoek naar angst in de mens is een belangrijke stap naar het toepasbaar maken van resultaten uit dieronderzoek in de kliniek.

Naast het onderzoek, waar deze rede vooral over ging, heb ik nóg twee belangrijke taken. Eén is het bijdragen aan de opleiding van nieuwe generaties academici om de uitdagingen van de toekomst aan te gaan, bijvoorbeeld via cursussen als Psychofarmacologie. Het is bijzonder motiverend om elk jaar weer talentvolle studenten enthousiast te zien over hun mogelijke toekomstige bijdrage aan dit vakgebied. Daarnaast ben ik lid van de ethische toetsingscommissie van de faculteit en de METC Utrecht. Deze commissies zijn steeds verder geprofessionaliseerd en zouden het onderzoek met kleine Albert waarschijnlijk nu niet meer goedkeuren.

En dan, als laatste “Never fear, neuroscience is here?” Sowieso is het niet verstandig om alle angst uit te bannen. Het is van levensbelang dat we rekening houden met mogelijke gevaren, zoals bij het oversteken van de busbaan (binnenkort trambaan). Maar de neurowetenschap kan helpen om neurobiologische oorzaken te identificeren die bepaalde mensen gevoelig maken voor het ontwikkelen van een angststoornis en kan bijdragen aan meer op het individu toegespitste diagnostiek en behandeling. Dat maakt het belangrijk, uitdagend en intrigerend om te investeren in het vertalen van zenuwen naar angst.

Dankwoord

Waarde toehoorders, het is tijd om te gaan afsluiten. Ik ben dank verschuldigd aan het College van Bestuur van de Universiteit Utrecht, de decaan, en de beoordelingsadviescommissie die de leerstoel “Klinische neurowetenschap van emotie” en mijn benoeming daarop mogelijk hebben gemaakt.

De voorzitter van de beoordelingsadviescommissie vertelde me dat de commissie verrast was over hoeveel talent er rondliep onder vrouwelijke onderzoekers bij Psychologie. Bij ‘Meet the professor’ dit jaar bleek dat het beeld van ‘de professor’ bij kinderen nog steeds dat is van een man met grijs haar. Ik ben dankbaar dat ik een van de 100 vrouwen ben die is gekozen om dit nog steeds zo wijdverbreide beeld tegen te gaan, ruim 100 jaar nadat de eerste vrouwelijke hoogleraar in Nederland op deze plek haar oratie uitsprak.

Leon, je bent mijn mentor sinds ik vanuit Leiden op zoek was naar een manier om me in het nieuwe veld van de cognitieve neurowetenschap te gaan verdiepen. Ik ben je veel dank verschuldigd voor de kansen die je me hebt gegeven en ik hoop dat onze samenwerking nog veel in petto heeft.

Een van de mooiste dingen van de wetenschap is dat je in je werk zoveel bevlogen andere wetenschappers tegenkomt. Veel dank aan alle mensen met wie ik samen heb mogen en nog ga werken, in het bijzonder mijn collega’s in Utrecht en alle samenwerkingen die ik in mijn rede heb genoemd en die van groot persoonlijk en inhoudelijk belang zijn.

Mijn vader heeft dit moment helaas niet meer kunnen meemaken. Hij was de verpersoonlijking van de zenuwen de baas met als motto “klein maar dapper”. Moeilijk te zeggen of het nature of nurture is geweest maar ik prijs mezelf gelukkig dat ik ook maar een beetje kan zijn zoals hij. Zijn vertrouwen, en dat van mijn moeder die heeft laten zien wat veerkracht en levenslust is, wil ik doorgeven aan mijn meiden Milou en Veerle. Dat kleine gaat er bij hen in rap tempo af maar ik hoop ze te kunnen helpen om desondanks dapper en zichzelf te blijven.

Als laatste mijn grote dank voor degenen die mijn leven leuker maken door stress- verlagende activiteiten als klimmen, zingen, wijntjes en gezelligheid.

Muito obrigada a todos.

Ik heb gezegd.

Referenties

- Baas, J.M.P. (2001). Startle, drugs, and brain waves: A human model for fear and anxiety. Proefschrift, Universiteit Utrecht.
- Barnes-Holmes (2003). For the radical behaviorist biological events are not biological and public events are not public. *Behavior and Philosophy*, 31, 145-150.
- Bijlsma, E.Y., Hendriksen, H., Baas, J.M.P., Millan, M.J., Groenink, L. (2015). Lifelong disturbance of serotonin transporter functioning results in fear learning deficits: Reversal by blockade of CRF1 receptors. *European Neuropsychopharmacology*, 25(10), 1733-43.
- Cuthbert, B. (2014). The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology *World Psychiatry*, 13, 28–35.
- Duits, P., Richter, J., Baas, J.M.P., Engelhard, I.M., Limberg-Thiesen, A., Heitland, I., Hamm., A.O., Cath, D.C. (2017). Enhancing effects of contingency instructions on fear acquisition and extinction in anxiety disorders. *Journal of Abnormal Psychology*, 126(4), 378-391.
- Duits, P., Baas, J.M.P., Engelhard, I.M., Richter, J., Huisman - van Dijk, H.M., Limberg-Thiesen, A., Heitland, I., Hamm., A.O., Cath, D.C. (submitted for publication). Fear conditioning trajectories in patients with anxiety disorders: do they predict treatment outcome?
- Heitland, I., Klumpers, F., Oosting, R.S., Evers, D.J., Kenemans, J.L., Baas, J.M.P. (2012). Failure to extinguish fear and genetic variability in the human cannabinoid receptor 1. *Translational Psychiatry*, 2;2:e162.
- Heitland, I., Groenink, L., van Gool, J.M., Domschke, K., Reif, A., Baas, J.M.P. (2016). Human fear acquisition deficits in relation to genetic variants of the corticotropin releasing hormone receptor 1 and the serotonin transporter - revisited. *Genes, Brain & Behavior*, 15(2), 209-220.
- Klumpers, F., Denys, D., Kenemans, J.L., Grillon, C., van der Aart, J., Baas, J.M.P. (2012). Testing the effects of Δ^9 -THC and D-cycloserine on extinction of conditioned fear in humans. *Journal of Psychopharmacology*, 26(4), 471-478
- LeDoux, J.E., Pine, D.S. (2016). Using Neuroscience to Help Understand Fear and Anxiety: A Two-System Framework. *American Journal of Psychiatry*, 173(11), 1083-1093.
- Leen, N.A. (2018). Fear conditioning trajectories in healthy participants and their predictive value on intrusions and the return of fear. Thesis masterprogramma Neuroscience & Cognition, Universiteit Utrecht.
- Lonsdorf, T.B., Menz, M.M., Andreatta, M., Fullana, M.A., Golkar, A., Haaker, J., Heitland, I., Hermann, A., Kuhn, M., Kruse, O., Meir Drexler, S., Meulders, A., Nees, F., Pittig, A., Richter, J., Römer, S., Shibani, Y., Schmitz, A., Straube, B., Vervliet, B., Wendt, J., Baas, J.M.P., Merz, C.J. (2017). Don't fear 'fear conditioning': Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 247-285.
- Marsicano, G., Wotjak, C.T., Azad, S.C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M.G., Hermann, H., Tang, J., Hofmann, C., Zieglgänsberger, W., Di Marzo, V., Lutz, B. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418(6897), 530-534.
- Milad, M.R., Quinn, B.T., Pitman, R.K., Orr, S.P., Fischl, B., Rauch, S.L. (2005). Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 102, 10706–10711.
- Milad, M.R., Quirk, G.J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annual Review of Psychology*, 63, 129-151.
- Olsson, A., Phelps, E.A. (2007). Social learning of fear. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1095-1102.

- Oosterink, F.M.D., de Jongh, A., & Hoogstraten, J. (2009). Prevalence of dental fear and phobia relative to other fear and phobia subtypes. *European Journal of Oral Sciences*, 117(2), 135-143.
- Pavlov, I.P., 1927. Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. Volledige tekst van de lezingen zijn op internet beschikbaar, bv. [hier](#) of [hier](#).
- Quirk, G.J., Russo, G.K., Barron, J.L., Lebron, K. (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *Journal of Neuroscience*, 20(16), 6225-6231.
- Quirk, G.J., Beer, J.S. (2006). Prefrontal involvement in the regulation of emotion: convergence of rat and human studies. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), 723-727.
- Sah, P. (2002). Never fear, cannabinoids are here. *Nature*, 418(6897), 488-489.
- Schienle, A., Schäfer, A., Hermann, A., Rohrmann, S., Vaitl, D. (2007). Symptom provocation and reduction in patients suffering from spider phobia An fMRI study on exposure therapy. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257(8). 486-493.
- Skinner, B.F. (1974). *About behaviorism*. London: Jonathan Cape.
- Teigen, K.H. (1994). Yerkes-Dodson: A Law for all Seasons. *Theory & Psychology*, 4(4): 525-547.
- van den Hout, M.A., Engelhard, I.M. (2012). How does EMDR work? *Journal of Experimental Psychopathology*, 5, 724–738.
- van der Flier, F.E., Kwee, C.M.B., Cath, D.C., Batelaan, N.M., Groenink, L., Duits, P., van der Veen, D.C., van Balkom, A.J.L.M., Baas, J.M.P. (2019). Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with phobias - study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 19(69).
- Vinkers, C. & Vis, R.R. (2017). *Even slikken: De zin en onzin van antidepressiva*. Uitgeverij Prometheus.

ⁱ Er is veel op te merken m.b.t. de methodologie en ethiek van dit experiment. De invloed van dit ene experiment moet niet overschat worden maar het illustreert de leertheoretische benadering van angstconditionering.