

PROF.DR. S.T. NIEUWENHUIS



1997	Doctoraal Experimentele Psychologie, Rijksuniversiteit Groningen
1997	Visiting researcher, University of Cambridge
2001	Promotie Universiteit van Amsterdam (<i>Control failures, error processing, and cognitive aging</i>)
2002-2003	Post-doc, Princeton University
2003-2006	Post-doc, Vrije Universiteit Amsterdam
2006-2008	Universitair docent, Cognitieve Psychologie, Universiteit Leiden
2009-2012	Universitair hoofddocent, Cognitieve Psychologie, Universiteit Leiden
2012	Benoeming tot hoogleraar Cognitieve Neurowetenschap, Universiteit Leiden

Sander Nieuwenhuis is hoogleraar Cognitieve Neurowetenschap in de sectie Cognitieve Psychologie aan de Universiteit Leiden. Tijdens zijn promotietraject (1997-2001) aan de Universiteit van Amsterdam begon hij zijn onderzoek naar de rol van de prefrontale cortex in cognitieve controle. Hij was *visiting research fellow* aan de University of Cambridge en post-doc aan Princeton University en de Vrije Universiteit Amsterdam alvorens hij in 2006 werd aangesteld aan de Universiteit Leiden. In Princeton startte hij zijn tweede onderzoekslijn, naar de rol van het noradrenerge systeem in menselijke cognitie. Hij publiceerde ruim 60 internationale publicaties, inclusief enkele veel geciteerde reviews en meerdere publicaties in *Science* en *Nature Neuroscience*. Zijn bijdragen aan cognitief neurowetenschappelijk onderzoek zijn beloond met VENI- en VIDI-beurzen van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek, een Starting Independent Investigator Grant van de European Research Council, en drie prestigieuze internationale *young investigator awards*. Van 2009 tot 2011 was Nieuwenhuis executive board member van het Leiden Institute for Brain and Cognition.

Prof.dr. S.T. Nieuwenhuis

Het brein: een bron van onzekerheid



Universiteit
Leiden



Universiteit
Leiden

Bij ons leer je de wereld kennen

Het brein: een bron van onzekerheid

Oratie uitgesproken door

Prof.dr. S.T. Nieuwenhuis

bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar op het gebied van
Psychology, in particular Cognitive Neuroscience of Decision Making
aan de Universiteit Leiden
op vrijdag 5 september 2013

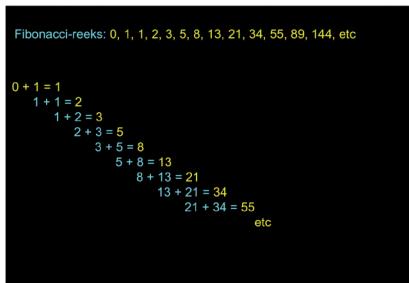


Universiteit
Leiden

Mijnheer de Rector Magnificus, zeer gewaardeerde toehoorders,

Op zoek naar de bron van complexe verschijnselen

Ingewikkelde patronen in de natuur komen soms voort uit een simpel principe.



Figuur 1

Kent u deze getallenreeks (Figuur 1)? De Fibonacci-reeks: ieder getal is de som van z'n twee voorgangers. Bijvoorbeeld:

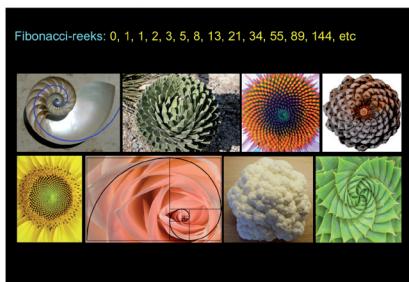
$$1 + 1 = 2$$

$$1 + 2 = 3$$

$$2 + 3 = 5$$

$$3 + 5 = 8$$

Enzovoorts, enzovoorts.

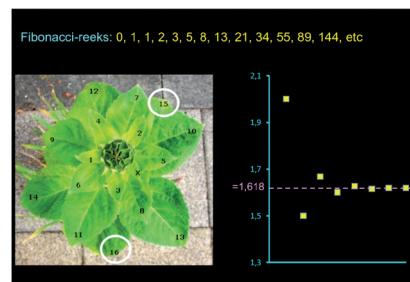


Figuur 2

Bekijkt u nu eens deze bloemen, planten en vruchten (Figuur 2). Als u goed kijkt ziet u overal spiralen, soms op meerdere niveaus. Al lang geleden is het biologen opgevallen dat het aantal spiralen bijna altijd een getal is uit de Fibonacci-reeks.

In dennenappels, bijvoorbeeld, vaak 8 of 13. In zonnebloemen vaak 34 en 55. De bloemblaadjes van een roos laten nog hogere getallen zien. Bloemkool, cactussen: je kunt het zo gek niet bedenken.

Dit lijkt magie of een samenzwering van de natuur. Maar biologen weten nu dat die alom in de natuur aanwezige Fibonacci-getallen helemaal niet zo gek zijn; nee, het zou veel gekker zijn als die getallen niet overal waren. Die getallen komen namelijk voort uit het gegeven dat opeenvolgende blaadjes altijd in een vaste hoek tot elkaar staan: ongeveer 222° (Figuur 3, links). Als het 15^e blaadje dat ontlukt hier uit de steel groeit, komt het 16^e blaadje er 222° verder uit.



Figuur 3

Om meer precies te zijn is die hoek $360^\circ/\varphi$. Wat is φ ? Als je de verhoudingen tussen twee op elkaar volgende getallen in deze reeks neemt, dan convergeren die naar een waarde van ongeveer 1,618 (maar het aantal decimalen is oneindig) (Figuur 3, rechts).

$$2/1 = 2$$

$$3/2 = 1,5$$

$$5/3 = 1,66$$

$$8/5 = 1,6$$

Steeds dichter naar die waarde toe, en die waarde is φ , een verhouding die we al eeuwen de gulden snede noemen.

Voor een plant is het heel prettig dat ieder nieuw blaadje dat ontlukt $360^\circ/\varphi$ verder zit dan het vorige blaadje. Die hoek

leidt ertoe dat de overlap tussen alle blaadjes zoveel mogelijk beperkt wordt, en dat betekent meer licht! Dus alles wat een plant moet doen om aantallen spiralen uit de Fibonacci-reeks te vormen, is nieuwe blaadjes vormen met een 222° hoek ertussen. Dan komt het vanzelf goed.

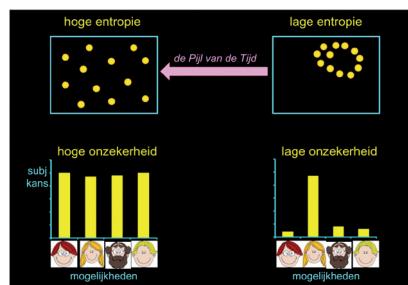
Maar we zijn er nog niet. Als we hier zouden stoppen met onze zoektocht naar het kernprincipe, dan zouden we aannemen dat een plant op een of andere manier die vaste hoek kent. Een beetje vergelijkbaar met het homunculusprobleem in de psychologie. Nee, biologen moesten nog een stapje verder teruggaan en ontdekten toen dat die consistente hoek van $360^\circ/\varphi$ volgt uit één hele simpele regel: elk nieuw blaadje groeit dáár uit de steel, waar z'n voorgangers het meeste groeihormoon hebben achtergelaten: auxine heet dat hormoon. Dat blijkt ook als je een computermodel maakt van de competitie tussen blaadjes voor auxine: het meeste auxine is beschikbaar $360^\circ/\varphi$ van het vorige blaadje. Dus het is niet vreemd dat planten Fibonacci-getallen laten zien: dat ogen schijnlijk complexe patroon volgt uit één simpel principe: een plant groeit waar auxine vloeit.

Neemt u me dit uitstapje naar de biologie niet kwalijk. Ik vind dit voorbeeld buitengewoon inspirerend, want het is een illustratie van waarom ik wetenschapper ben geworden: om dat soort elementaire principes achter complexe patronen te begrijpen. Dat is óók de reden waarom mijn onderzoek zó fundamenteel van aard is. Dat heeft natuurlijk met mijn opvoeding te maken: mijn vader is wiskundige en vroeg altijd "Maar hoe werkt dat dan?". Het is 'm zeker gelukt om die liefde voor exacte wetenschap door te geven aan mij. Of het mij lukt om dat weer door te geven aan mijn dochter, van 7, is maar helemaal de vraag. Elke keer als ik thuis zoets vraag als "Maar hoe zit dat dan?" zegt mijn dochter "Papa, je hoeft toch niet álles te weten!?".

Onzekerheid als bron van complex gedrag en cognitie

De verklaring voor die Fibonacci-getallen in de natuur komt uit de computationele biologie. Maar het vinden van de elementaire principes achter complexe patronen, dat wil ik ook in de psychologie! Genoeg complexe patronen, zou je zeggen, op mijn vakgebied, de psychologie, of meer in het bijzonder de cognitieve neurowetenschap, waar brein en cognitieve functies elkaar ontmoeten. En het blijkt gelukkig niet naïef, die wens van mij: De gevilde Britse neurowetenschapper Karl Friston en andere wetenschappers hebben in de afgelopen 10 jaar laten zien dat de weinige wiskundige wetmatigheden die we in de cognitieve neurowetenschap kennen (over perceptie, geheugen, patronen van hersenactiviteit), bijna allemaal te relativeren zijn aan één natuurkundige wet, de tweede wet van de thermodynamica.

Verrassend misschien - maar toch niet écht verbazingwekkend, want ons lichaam, inclusief ons brein, is een thermodynamisch systeem, een systeem dat energie uitwisselt met z'n omgeving. En waarom zou een brein, en daarmee: cognitie, zich onttrekken aan die natuurkundige wet? De publicaties die daarover verschenen zijn, waaronder die van Karl Friston, zijn heel erg moeilijk, met veel wiskunde, waardoor vooral de details moeilijk toegankelijk zijn, ook voor mij. Maar ik zal proberen die thermodynamicawet, en met name het belang voor de psychologie, aan u uit te leggen; en het begrip onzekerheid speelt daarin een grote rol. Via dat verhaal kom ik dan vanzelf uit bij mijn eigen onderzoek en het brein.



Figuur 4

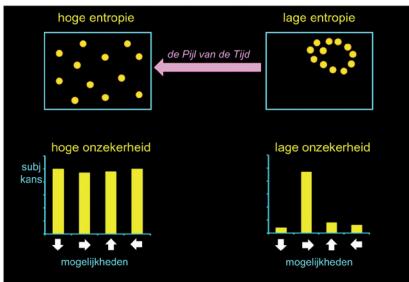
De tweede wet van de thermodynamica stelt dat elk gesloten systeem dat aan zichzelf wordt overgelaten onvermijdelijk geneigd is om over te gaan van orde tot chaos, wanorde (Figuur 4, boven). Een huis dat niet wordt onderhouden, stort op een gegeven moment in elkaar. Daarentegen zal een stapel stenen nooit vanzelf een huis worden. Koffiemelk door de koffie roeren is makkelijk. Maar de melk van de koffie scheiden, dus organisatie aanbrengen, is heel moeilijk. De koffie geeft ook z'n warmte af aan de omgeving, zodat ook de organisatie van temperatuur verdwijnt. Een gas zal zich altijd proberen te verspreiden door de hele ruimte, terwijl gasmoleculen nooit netjes bij elkaar gaan zweven. De mate van wanorde kan worden uitgedrukt in een grootheid die *entropie* heet. Hoe meer wanorde, hoe hoger de entropie. En de voortdurende toename van entropie wordt vaak "de Pijl van de Tijd" genoemd.

Voor biologische systemen, zoals planten en dieren en mensen, is die tweede wet natuurlijk een enorm probleem. Denk alleen maar aan de neiging van ons lichaam om warmte te verliezen: hoe houden we de lichaamstemperatuur op peil? Ook ons lichaam is een complexe organisatie van moleculen die uiteindelijk gedoemd is in wanorde te veranderen: tot stof zult gij wederkeren. Maar levende wezens zoals wij, en ook dieren en planten, zijn zo gemaakt dat ze zich lange tijd, een leven lang, kunnen verzetten tegen die verwoestende kracht, door te proberen die pijl om te keren. Dat kunnen we alleen door voortdurend energie op te nemen uit de omgeving: mensen en dieren doen dat met name door te eten; en planten (zoals die cactus en zonnebloem) door zonlicht op te nemen. En er zijn mechanismen nodig om die energie om te kunnen zetten in nieuwe bouwstenen die bijdragen aan de organisatie: bijvoorbeeld fotosynthese voor planten, en spijsvertering voor mensen en dieren. Alles wordt in het werk gesteld om te zorgen dat de entropie laag en stabiel blijft.

Karl Friston en anderen hebben betoogd dat ook het brein als basisprincipe heeft het minimaliseren van entropie; het brein levert een cruciale bijdrage aan dat doel. En omdat het brein de bron is van cognitie, mentale processen, zou ook cognitie dat basisprincipe moeten volgen. En inderdaad, dat lijkt ook zo te zijn. Maar in de psychologie wordt het concept entropie vertaald in het concept onzekerheid, het woord uit de titel van mijn oratie.

Eén belangrijke vorm van onzekerheid is onzekerheid over waarneming, perceptie. Stel, je ziet iemand lopen in je ooghoeken en je vraagt jezelf: "welke collega zag ik daar net in een glimp langslopen?". Gebieden voor visuele herkenning in je hersenen proberen met de mogelijke antwoorden te komen. Dit is één scenario (Figuur 4, linksonder): er zijn 4 collega's die ongeveer even goed passen bij de beperkte informatie die in je ooghoeken binnengewaard. Dit zijn de 4 mogelijkheden en voor elk de kans dat het deze collega was, gegeven de beperkte visuele informatie. Dit is een scenario met grote onzekerheid over de waarneming: er zijn meerdere mogelijkheden en de kansen zijn gelijk verdeeld. Het is niet zo moeilijk om de analogie te zien met het plaatje voor hoge entropie en de moleculen die gelijk verdeeld zijn over de ruimte.

Dit is een alternatief scenario (Figuur 4, rechtsonder): je hersenen vinden weliswaar 4 collega's die aan het signalement voldoen, maar de kans is wel heel groot dat het collega 2 is. Dit is een scenario met lage onzekerheid over de waarneming: er zijn weliswaar meerdere mogelijkheden maar de kansen zijn zeer ongelijk verdeeld en je kan redelijk veilig aannemen dat je collega 2 langs zag lopen. Hier is de analogie met het plaatje voor lage entropie en de moleculen die ongelijk verdeeld zijn over de ruimte. Dus: hoe meer mogelijkheden, hoe groter de onzekerheid. En hoe gelijker de kansen op die mogelijkheden, hoe groter de onzekerheid - waarbij onzekerheid slechts een psychologische term is voor entropie.



Figuur 5

6

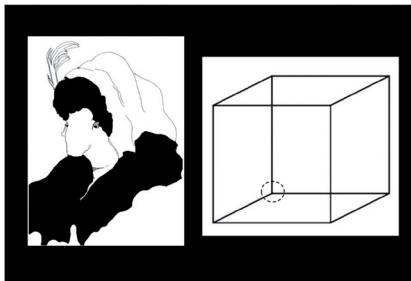
De andere primaire vorm van onzekerheid is onzekerheid over actie: welke handeling moet ik in deze situatie uitvoeren om mijn doel snel en efficiënt te bereiken? Stel, je bent beland op een viersprong in een bos waar je nog nooit eerder bent geweest (Figuur 5, linksonder); en je hebt geen reden om te denken dat 1 van die 4 paden je eerder bij je doel brengt (naar huis) dan anderen: een situatie van grote onzekerheid, zeker als het donker begint te worden en je je doel dus snel wilt bereiken. Staat er op die viersprong in het bos een ANWB-paddenstoel, dan ziet de verdeling van kansen er plotseling heel anders uit (Figuur 5, rechtsonder). Dan is de kans heel groot dat je door rechtsaf te slaan je doel snel bereikt, en heb je lage onzekerheid. Let wel, het gaat hier steeds om subjectieve kansen, de kansen die het brein inschat. En bij actie gaat het om de subjectieve kans dat je met die handeling je doel snel en efficiënt zult bereiken.

Als je in een bekende omgeving bent, raak je makkelijk in een efficiënte modus van lage onzekerheid: de dingen waar je op let en de dingen die je doet zijn gebaseerd op betrouwbare gewoontes. Er zijn thuis maar een paar mensen die je tegen kunt komen, en die ken je zo goed, die kun je nog aan hun voetstappen herkennen. Rijd je van je werk naar huis, dan zijn er weliswaar veel wegen die je in kunt slaan, maar je hebt die route al zo vaak gereden, dat je zonder nadenken de juiste kiest. Situaties van minimale onzekerheid.

In andere situaties kan de onzekerheid plotseling snel stijgen. Een lekke band bijvoorbeeld: geen onzekerheid wat betreft perceptuele interpretatie, maar wel wat betreft actie, want wat nu te doen? Lopen of de bus pakken? Fiets laten staan of mee aan de hand? Eerst nog langs de fietsenmaker? Een aardbeving, om een extreem voorbeeld te geven, zal beide vormen van onzekerheid oproepen: wat gebeurt er en wat moet ik doen? Je hebt geen gewoontes of schema's die geactiveerd worden in zo'n situatie en dus een tamelijk vlakke verdeling van kansen. Gedrag in zo'n situatie wordt gekenmerkt door een periode van onvoorspelbare acties, exploratie van mogelijkheden, uiteindelijk gevolgd door het settelen in een stabiel gedragspatroon van lage entropie.

Vermijden van onzekerheid als kernprincipe van cognitieve systemen

Om een toename van entropie te voorkomen, zullen mensen onzekerheid zoveel mogelijk moeten voorkomen of mijden. En inderdaad, als je vanuit dit perspectief kijkt, blijkt de psychologieliteratuur vol met voorbeelden van dat principe. Op het meest elementaire niveau is dat al duidelijk. Zo zijn onze hersengebieden voor visuele waarneming zo gebouwd dat ze op elk moment maar één interpretatie kunnen hebben van dit soort ambiguë figuren (Figuur 6). Je kunt, als je goed kijkt, in deze figuur een jonge vrouw zien of een heks, maar nooit beiden tegelijk. De omcirkelde hoek van deze kubus kan naar voren wijzen of naar achteren, beide interpretaties zijn mogelijk, maar niet tegelijkertijd, ook al is alle benodigde visuele informatie constant beschikbaar voor je brein. In de motorische hersenschors geldt een vergelijkbaar principe: Als je in een keuzesituatie bent waarbij je met je linkerhand ofwel met je rechterhand moet reageren, dan gaat het activeren van het ene motorische hersengebied gepaard met het onderdrukken van het andere motorische hersengebied, zodat je over het algemeen maar 1 respons geeft: links of rechts. Het voorkomen van onzekerheid is dus voor een deel al ingebouwd in de fysiologie van onze hersenen.



Figuur 6

Wat minder basaal dan onzekerheid over waarneming of handeling is onzekerheid over de stand van zaken in de wereld. Maar daar geldt hetzelfde principe: we zijn wens van onzekerheid. Daar is zelfs een specifiek woord voor in onze taal: nieuwsgierigheid. Althans, één vorm van nieuwsgierigheid is: wens van onzekerheid over de stand van zaken in de wereld. Een voorbeeld dat velen van u zullen herkennen is de drang om email te checken: we doen het vele keren per dag, zelfs in de vakantie, ook al valt de angst vaak tegen of komt er alleen email binnen die stress veroorzaakt. Mijn collega, sociaal psycholoog Eric van Dijk, heeft laten zien dat de drang om onzekerheid op te heffen (nieuwsgierigheid te bevredigen) vaak sterker is dan de drang om spijt te voorkomen. "When curiosity killed regret" heet het artikel. Genoeg voorbeelden uit het dagelijks leven. Denk bijvoorbeeld aan al die nieuwe bedrijven die volledige body scans verkopen aan gezonde mensen. Gezondheidsexperts raden over het algemeen dat soort onderzoeken af, onder andere omdat je sommige dingen beter niet kunt weten; mensen kunnen spijt krijgen van de kennis die ze opdoen. Toch laten steeds meer mensen zo'n volledige body scan uitvoeren, vermoedelijk deels om onzekerheid over hun gezondheid weg te nemen.

De meest typische vorm van onzekerheid is die waar we het woord meestal voor gebruiken: sociale onzekerheid: wat vinden mensen van me, van m'n uiterlijk, van m'n verhaal? Ik hoeft niet aan u uit te leggen dat mensen dat type onzekerheid graag zo laag mogelijk willen houden. Mijn

collega, ontwikkelingspsycholoog Michiel Westenberg, doet veel onderzoek naar ergere vormen van sociale onzekerheid bij kinderen.

Die afkeer van onzekerheid geldt niet alleen in een negatieve context, maar óók wanneer er een grote keuze aan positieve opties is. Veel onderzoek laat dat zien: mensen hebben liever een beperkte keuze dan geen keuze, maar een groot aantal positieve keuzealternatieven is geen zegen, zeker niet als de alternatieven verschillen op meerdere dimensies. Denk aan de menukaart in restaurants: is het niet veel prettiger om te kiezen uit 10 gerechten, dan uit 10 bladzijden aan hoofdgerechten? - zoals bij de Chinees. In dat soort situaties ervaren mensen onzekerheid en hebben ze de neiging om hun oude gewoonte te volgen (gewoon maar weer die babi pangang), anderen de keuze voor hen te laten maken (OK, ik neem gewoon hetzelfde als jij), een deel van de alternatieven niet te overwegen (ik kies alleen uit de kipgerechten), of de keuze uit te stellen. En in dit voorbeeld gaat het nog om een tamelijk triviale beslissing; andere beslissingen met een groot aantal positieve alternatieven hebben meer invloed op je leven, bijvoorbeeld je vakantie- of studiekeuze. Daar zal de onzekerheid nog groter zijn.

Als ik mijn krant moet geloven is een hele generatie aan jonge mensen in Nederland opgegroeid met "keuzestress". De Amerikaanse psycholoog Barry Schwartz beschrijft het als een belangrijk probleem in de huidige westerse wereld, en noemt het de 'tyranny of choice', die leidt tot minder geluk en soms zelfs verlamming. Ik behoor zelf niet tot die keuzestress-generatie, maar ik ken het verschijnsel wel: Ik vermoed bijvoorbeeld dat het een reden is waarom ik graag op vakantie ga naar een Waddeneiland: er is nauwelijks keuze en dus weinig onzekerheid.

Als we een grote mate van onzekerheid ervaren, dan voelt dat subjectief als angst. Met angst bedoel ik wat in het Engels

'anxiety' wordt genoemd, niet het Engelse 'fear'. I'm anxiously waiting for the medical test results; ik ben in grote onzekerheid over mijn gezondheid. Situaties met de minste beperkingen (of constraints) kunnen de grootste angst oproepen, vanwege het grote aantal mogelijkheden, waarvan geen enkele beter lijkt dan de andere. Verdwaal je in een onbekend bos, dan zal de grote onzekerheid snel gepaard gaan met angst. Meer fundamenteel nog is de onzekerheid die ten grondslag ligt aan existentiële angsten, dus onzekerheid over het leven in het algemeen. Wat wacht er op me als ik dood ga? Maar ook: wat moet ik doen met m'n leven? - een soort ultieme vorm van keuzestress. Ik denk dat ik die zelf heb ervaren in het eerste jaar dat ik psychologie studeerde, net op kamers. Er waren niet meer dan 8 contacturen per week, en wat moest ik doen met de rest van de tijd, daar op die studentenkamer? Ik voelde me daar zo unheimisch bij dat ik in m'n tweede jaar een extra studie ben gaan doen (klassiek gitaar aan het conservatorium), waarvan ik zeker wist dat die al mijn tijd overdag zou vullen en op die manier de existentiële angst zou wegnemen. Ik ben pas gestopt met de gitarstudie toen psychologie mijn tijd begon te vullen, toen de stage begon.

Mensen doen er ook alles aan om dít soort fundamentele onzekerheid te minimaliseren. Er zijn in elk geval twee verschillende manieren van coping met dit soort onzekerheid. Eén manier is het stellen van concrete doelen, dat maakt keuzes makkelijker. Dat wil zeggen: je legt jezelf een duidelijk pad op en laat je niet meer afleiden of uit evenwicht brengen door andere opties. Als je een olympische medaille op de 100 meter vrije slag wilt winnen, dan heb je geen ruimte om existentiële onzekerheid te ervaren, wordt het een stuk makkelijker om te kiezen wat je eet in een restaurant, wat je 's avonds gaat doen, waar je heen gaat op vakantie, etc. etc. Hoe sterker en concreter het doel, hoe meer beperkingen het oplegt aan het aantal acceptabele keuzes en mogelijkheden.

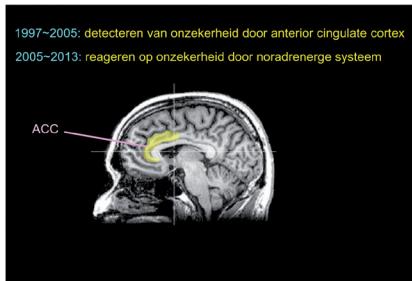
Een andere manier waarop mensen omgaan met existentiële onzekerheid is het aannemen van sterke overtuigingen of

ander soort wereldvisie, bijvoorbeeld een geloof. Ja, een belangrijke rol van de wetenschap is of was: existentiële angst wegnemen door volgens de strakke set van regels van de empiristische wereldvisie mogelijke verklaringen te toetsen en uit te sluiten, en dus onzekerheid te verminderen. Het versterken van overtuigingen ter bestrijding van onzekerheid kan ook ongemerkt gebeuren. Travis Proulx, een psycholoog uit Tilburg, heeft in vele experimenten laten zien dat als proefpersonen met een onverwachte, onzekere situatie worden geconfronteerd, ze daarop reageren door hun overtuigingen te versterken met betrekking tot volledig ongerelateerde onderwerpen. Dus proefpersonen compenseerden het gebrek aan zekerheid in één domein door meer zekerheid uit te dragen in een ander domein.

Ingewikkelde patronen in de natuur komen soms voort uit een simpel principe. Ik heb u diverse voorbeelden gegeven waaruit blijkt dat mensen onzekerheid proberen te vermijden. En hoewel de voorbeelden niet alleen uit de cognitieve psychologie maar ook uit andere disciplines van de psychologie komen, passen ze allemaal bij het idee van, onder anderen, Karl Friston, dat veel van ons gedrag voortkomt uit hetzelfde kernprincipe: minimaliseren van onzekerheid. Sommigen van u zullen vast al uitzonderingen hebben bedacht, typische menselijke gedragingen die niet bij dat principe lijken te passen. Exploratie bijvoorbeeld: in saaie situaties of als de huidige situatie geen bevrediging biedt, dan hebben mensen en dieren de neiging om op zoek te gaan naar iets anders, iets beters, en worden ze in die exploratie met onzekerheid geconfronteerd. Maar er is een tegenargument: in veel van dat soort gevallen kiezen mensen voor korte-termijnonzekerheid op één niveau om daarmee lange-termijnonzekerheid op een ander, meer belangrijk, niveau te verminderen. Ik denk daarbij aan mijn verhuizing van de VU naar Leiden in 2006: Ik koos voor tijdelijke onzekerheid (een nieuwe werkplek, nieuwe collega's) om uiteindelijk meer zekerheid te hebben over belangrijke zaken zoals carrièreperspectief.

Er zijn ook mensen die van nature geneigd zijn om onzekerheid op te zoeken: mensen die weinig angst kennen en door psychologen bijvoorbeeld 'sensation seekers' worden genoemd - hoe zit dat dan? In ons onderzoek naar onzekerheid en het brein proberen mijn collega's en ik altijd dit soort eigenschappen van proefpersonen in kaart te brengen om deze belangrijke vraag te proberen te beantwoorden.

OK, nu eindelijk naar het neurogedeelte van de cognitieve neurowetenschap, het domein van mijn leerstoel. Want de volgende vraag die zich aandient ligt op dat gebied: Wat heeft een organisme dat onzekerheid wil vermijden nodig? Wat voor hersenfuncties zouden mensen moeten hebben ontwikkeld, gegeven dat zoveel van ons gedrag bestaat uit onzekerheid-management? Twee functies, is het simpele antwoord: Ten eerste moet het brein in staat zijn om onzekerheid te detecteren, te berekenen. En ten tweede moet het brein zichzelf en de rest van het lichaam op een zinvolle manier reguleren, afhankelijk van hoeveel onzekerheid het ervaart. Deze twee taken behoren tot de belangrijkste functies van ons brein. En laten die functies nou precies samenvallen met mijn twee belangrijkste onderzoekslijnen!



Figuur 7

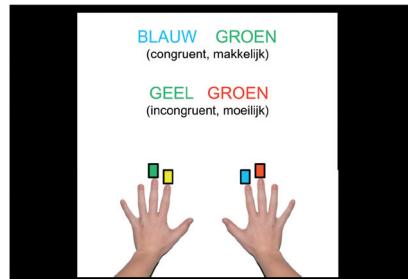
In ruwweg de eerste 8 jaar van mijn carrière, inclusief mijn promotieproject, heb ik me bezig gehouden met een hersenstructuur, de anterior cingulate cortex, die cruciaal is voor het detecteren/berekenen van onzekerheid (Figuur 7). Veel van dat onderzoek heb ik gedaan onder de bezielende leiding van met name Richard Ridderinkhof. In ruwweg de

tweede 8 jaar van mijn carrière, vanaf mijn komst naar Leiden, heb ik een ander hersensysteem onderzocht, het noradrenerge systeem, dat reageert en reguleert op basis van onzekerheid. En ik moet meteen benadrukken dat het in mijn onderzoek gaat om meer basale, elementaire vormen van onzekerheid en reacties daarop, dus niet over sociale of existentiële onzekerheid. Ik zal nu over beide onderzoekslijnen wat vertellen.

Onzekerheid en de anterior cingulate cortex

Allereerst over de anterior cingulate cortex of ACC. Het detecteren van onzekerheid is behalve een taak van het brein ook een typisch voorbeeld van een cognitieve functie. Dat wil zeggen: het gaat niet om waarneming en niet om actie, maar om het deel van de informatieverwerking daartussenin. De term 'decision making' in de titel van mijn leerstoel verwijst, in algemene zin, naar dat middelste deel, dat het moeilijkste aan de buitenkant te observeren is. En daarom is het zo mooi dat we in deze tijd technieken als EEG en MRI hebben, waarmee we activiteit in het brein kunnen bepalen.

Als je linker- en rechterhelft van het brein van elkaar scheidt, dan kun je aan de binnenkant de ACC zien liggen. Dit is een MRI-plaatje van de rechter hersenhelft, en de geel gekleurde structuur is de ACC (Figuur 7). De ACC is zeker niet het enige deel van de hersenen dat onzekerheid detecteert, maar misschien wel het belangrijkste. Allerlei soorten onzekerheid activeren dit gebied, en ik zal u enkele voorbeelden geven, sommige uit mijn eigen onderzoek.



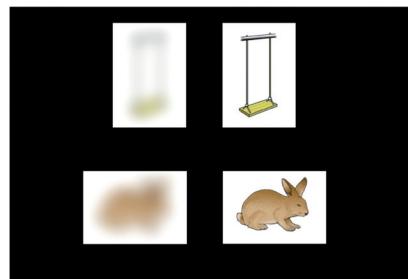
Figuur 8

Eerst een paar voorbeelden van onzekerheid over actie. Eén manier om dat in het laboratorium te bestuderen is proefpersonen onder druk zetten om zo snel mogelijk te reageren op Stroopstimuli (Figuur 8), kleurenwoorden die in een congruente of incongruente kleur zijn afgedrukt. De instructie aan de proefpersoon is: zodra er een Stroopstimulus op het scherm verschijnt, bepaalt u zo snel mogelijk de kleur van het woord door de bijbehorende toets in te drukken: groen, geel, blauw of rood. Congruente stimuli zijn makkelijk om snel op te reageren, want het woord en de kleur zijn hetzelfde: blauw, groen in deze voorbeelden. Incongruente stimuli zijn daarentegen erg lastig, omdat lezen zo'n sterk automatisme is en proefpersonen dus de neiging hebben om het woord te lezen (geel, groen) in plaats van op de kleur te reageren (groen, rood). Als we de proefpersoon opjagen om snel te reageren, gebeurt het daarom regelmatig dat die, min of meer tegelijkertijd, twee vingers activeert: die bij de juiste knop en die bij de knop van het woord. Soms weet de proefpersoon die onjuiste vinger nog net op tijd in toom te houden, soms gaat het mis en wordt de foute knop ingedrukt, mogelijk direct gevolgd door de juiste knopindruk, een correctie van de fout. In beide gevallen is er gedurende een fractie van een seconde onzekerheid in het motorische systeem: respons conflict noemen we dat meestal. Die onzekerheid kun je zelfs kwantificeren, door de spieractiviteit in beide vingers te meten en die waarden met elkaar te vermenigvuldigen.

Als we tijdens deze taak de hersenactiviteit meten, en dan moeilijke en makkelijke stimuli met elkaar vergelijken, dan vind je dat moeilijke (incongruente) stimuli gepaard gaan met veel hogere activatie van de ACC. Dat kunnen we meten zowel met EEG (elektroden op het hoofd) als met een MRI-scanner. Een andere mogelijkheid is om alleen naar de moeilijke stimuli te kijken en dan foute knopindrukken met correcte knopindrukken te vergelijken. Zoals ik zei, bij foute reacties is de mate van onzekerheid erg groot, want terwijl de foute knop wordt ingedrukt is de proefpersoon meestal al bezig om de correcte respons in te zetten. En inderdaad, we vinden dat

foute reacties gepaard gaan met een hoge activiteit in de ACC. Een groot deel van mijn proefschrift ging hierover: wat is precies de rol van de ACC bij het detecteren van fouten?

Een andere manier om onzekerheid over actie te bestuderen is om proefpersonen een verb generation taak te laten uitvoeren: proefpersonen zien zelfstandige naamwoorden zoals boot en brood, één woord per keer. En hun taak is om binnen een seconde een werkwoord te noemen dat goed bij het zelfstandige naamwoord past. Voor sommige zelfstandige naamwoorden, zoals boot, is er één werkwoord dat bijna iedereen als eerste te binnen schiet, namelijk varen. Sterke alternatieven zijn er niet. Voor andere zelfstandige naamwoorden, zoals brood, zijn er wél meerdere voor de hand liggende alternatieven: eten, bakken, kopen, smeren; en we weten dat in zo'n geval meerdere van die werkwoorden geactiveerd worden in het brein, ook al mag de proefpersoon er maar één noemen. Een typisch geval van onzekerheid over actie: meerdere respons-alternatieven, allen ongeveer even sterk geassocieerd met de stimulus. En ja, in deze MRI-studie vonden de onderzoekers dat de ACC, en alleen de ACC, meer actief was tijdens het genereren van werkwoorden bij woorden zoals brood (hoge onzekerheid) dan tijdens het genereren van werkwoorden bij woorden zoals boot (lage onzekerheid). (Met dank aan Nomi Olsthoorn voor het boot-broodvoorbeeld.)



Figuur 9

Mijn voormalige promovenda Marieke Jepma heeft voor haar proefschrift een MRI-studie uitgevoerd naar onzekerheid over de waarneming, een soort nieuwsgierigheid. Zij liet

proefpersonen wazige plaatjes zien van een ding of dier - hier twee voorbeelden (Figuur 9) - met het doel om grote onzekerheid te creëren: de plaatjes waren zo wazig dat proefpersonen niet zeker wisten wat het was, maar nog wel duidelijk genoeg om meerdere mogelijkheden op te roepen. Een proefpersoon zou kunnen denken "is dit een raamkozijn, een beschuitbus of ... een schommel? En, ja, dit is een dier, maar wat voor dier?". Uit de resultaten bleek dat deze wazige plaatjes de ACC sterker activeerden dan plaatjes die proefpersonen meteen scherp te zien kregen. Dat mensen niet van dit soort onzekerheid houden bleek ook uit een andere analyse. In de helft van de gevallen werd een wazig plaatje na 5 seconden gevolgd door het corresponderende scherpe plaatje. In die gevallen, waarin de nieuwsgierigheid werd bevredigd, zagen we in het brein van de proefpersonen een duidelijke activatie van beloningsgebieden, zoals de nucleus accumbens. Dit wijst erop dat proefpersonen het opheffen van de onzekerheid als een beloning ervaarden.

Andere onderzoekers hebben laten zien dat de ACC ook geactiveerd wordt door minder basale vormen van onzekerheid. Bijvoorbeeld wanneer mensen cognitieve dissonantie ervaren: een tegenstrijdigheid tussen twee of meer eigen opvattingen of tussen een eigen opvatting en eigen gedrag. De onzekerheid heeft dus betrekking op de vraag 'wat moet ik nou vinden?' Een ander voorbeeld is een studie waarin de ratio en emotie van proefpersonen met elkaar in conflict werden gebracht. De proefpersonen kregen in de scanner een serie morele dilemma's, bekend uit de filosofie, te verwerken. Zo lazen ze een scenario waarin de hoofdpersoon door één mens te doden 10 mensen van een gewisse dood zou kunnen redden. En proefpersonen werd gevraagd: 'Als u die hoofdpersoon zou zijn, zou u dat dan doen of niet? Een typisch voorbeeld waarin de ratio iets anders kan suggereren dan het gevoel of moreel besef. De onderzoekers vonden dat dit soort moeilijke morele dilemma's gepaard gingen met sterke ACC activatie, vooral die dilemma's waar proefpersonen lang over na moesten denken alvorens ze een beslissing namen.

Onzekerheid en noradrenaline

De ACC speelt dus een belangrijke rol in het detecteren en berekenen van onzekerheid. Maar dat gebied is niet in een goede positie om in reactie op die onzekerheid de rest van het brein en het lichaam te reguleren, onder andere omdat het te weinig verbindingen heeft met andere hersengebieden. Nee, we zoeken een hersensysteem dat informatie ontvangt van de ACC, dat vervolgens razendsnel in actie kan komen, dat verbonden is met het hele brein en het autonome zenuwstelsel, en dat in staat is om die systemen op een fundamentele manier te beïnvloeden om zo de stijging van entropie ongedaan te maken. En ja, zo'n hersensysteem is er en dat heet het noradrenerge systeem (Figuur 10). Dat systeem bestaat uit een kleine celkern, de locus coeruleus, die informatie ontvangt van de ACC en die zelf signalen verstuur aan alle andere hersengebieden. Die signalen worden verstuurd door middel van een stofje, noradrenaline, dat een grote invloed heeft op hersencellen.



Figuur 10

We weten uit dierstudies dat de locus coeruleus meteen reageert op allerlei vormen van onzekerheid. Binnen 100 msec na een stijging in onzekerheid gaat de activiteit van de locus coeruleus omhoog en wordt er meer noradrenaline afgegeven in het brein. In de afgelopen jaren is er vergelijkbaar bewijs opgebouwd in studies met menselijke proefpersonen, bij wie we geen elektrodes in het brein kunnen steken. Hoe weten we dat dan, gegeven dat de locus coeruleus te klein is voor MRI? Onder andere door pupildiameter te meten terwijl proefpersonen worden blootgesteld aan onzekerheid. Mijn

collega's en ik hebben aangetoond dat pupildiameter een goede afspiegeling is van activiteit van de locus coeruleus. Een andere mogelijkheid is om een specifieke component van het EEG te meten, de P300. Ik heb aangetoond, aan de hand van een uitgebreide literatuurstudie, dat die component samenhangt met de afgifte van noradrenaline in het brein. Hoe groter de onzekerheid, hoe groter de activiteit van de locus coeruleus, hoe groter de P300 component in het EEG.

Noradrenaline heeft drie belangrijke effecten die bijdragen aan het reageren op onzekerheid. Ten eerste gaat afgifte van noradrenaline altijd gepaard met een oriëntatieres reflex: een verzameling van reflexmatige lichamelijke reacties zoals pupilverwijdning, verhoogde spierspanning en een kordurende hartslagvertraging. Dat is zo in dieren en dat is zo in mensen, zoals ik in mijn onderzoek heb laten zien. Het doel van die oriëntatieres reflex is om het lichaam voor te bereiden om snel in actie te kunnen komen, als dat nodig is. Denk maar aan het spitsen van de oren en de verhoogde staat van paraatheid als een hond of kat een onbekend geluid hoort. Denk maar aan je eigen lichamelijke reacties bij schrik of angst. De oriëntatieres reflex is een aangeboren reactie, een staat van paraatheid die mensen en dieren kan redden in situaties van onzekerheid, wanneer er mogelijk gevaar op de loer ligt.

Het tweede belangrijke effect van noradrenaline is op het geheugen. Gebeurtenissen die leiden tot verhoogde afgifte van noradrenaline worden later beter onthouden. Het mechanisme dat daaraan ten grondslag ligt, is uitvoerig onderzocht, zowel bij dieren als bij mensen. Zo weten we bijvoorbeeld dat emotionele stimuli beter onthouden worden dan neutrale stimuli omdat ze tot meer noradrenaline-afgifte leiden; en dat dit zogenaamde emotional superiority effect voorkomen kan worden als proefpersonen vóór de leerfase een beta-blocker hebben geslikt, een middel dat noradrenaline blokkeert. Mijn collega's, klinisch psychologen Marieke Tollenaar, Bernet Elzinga en Philip Spinhoven hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan dat onderzoek. Ook het effect van noradrenaline

op geheugen is belangrijk voor het reguleren van onzekerheid: onzekerheid is vaak het gevolg van te weinig kennis en ervaring en daarom is het belangrijk dat het geheugen op zo'n moment alles goed opslaat. De volgende keer zal dezelfde situatie dan minder onzekerheid oproepen. Zo worden nieuwe gewoontes gevormd.

Het meeste onderzoek van mijn groep gaat over een derde effect van noradrenaline, een effect op informatieverwerking. Want bij hoge onzekerheid staat niet alleen het lichaam paraat en wordt het geheugen versterkt, maar wordt ook de informatieoverdracht tussen hersencellen veranderd. Noradrenaline werkt als het omhoog draaien van de gain-knop op een radio- of elektrische gitaarversterker. Het zorgt dat hersencellen informatie versterkt doorgeven aan hun buren en dat versnelt de verwerking van informatie in het brein. Die gain-knop moet niet altijd op een hoge stand staan, want je wilt niet dat onbelangrijke informatie of ruis versterkt wordt doorgegeven. Het is net als bij een gitaarversterker: die gain-knop wil je alleen omhoog draaien als je de snaren goed raakt, niet als je zit te rommelen. Maar in onzekere situaties is het wél van belang dat hersencellen de informatie versterkt doorgeven en daar zorgt noradrenaline voor.

Toen ik dit schreef schoot me ineens een andere analogie te binnen, iets van vroeger. Mijn broertje en ik speelden vaak tafeltennis met onze vader. Die was heel goed in dat spel omdat hij in die tijd op de universiteit waar hij werkte elke pauze fanatiek ging tafeltennissen met z'n collega's. Mijn broertje en ik waren maar beginners vergeleken bij hem. En mijn vader had altijd een duurder en beter tafeltennisbatje dan wij, zo één met dikke rubbers - onze batjes leken een beetje op een plankje, u kent dat wel. Ik wilde ook zo'n dik batje, ik dacht dat ik daarmee beter zou spelen en begreep dan nooit waarom mijn vader zei: "dat heeft pas zin als je wat beter bent". En nu pas denk ik dat ik het antwoord begrijp: een dik rubber heeft een hogere gain en geeft signalen extra versterkt door. En dat wil je natuurlijk alleen als je de bal een beetje goed kunt raken,

als er zinvolle input is, anders vliegt het balletje alle kanten op. (...) Dat moeten trouwens mooie tijden zijn geweest op de universiteit, de jaren '80: niet *publish or perish* maar *publish or pingpong!*

Om het verhaal helemaal rond te maken en het belang van het noradrenerge systeem nog eens te benadrukken: Veel van de medicijnen voor de behandeling van angst, dat sterke gevoel van onzekerheid, werken door hun effecten op het noradrenerge systeem. Mijn groep maakt gebruik van éénmalige toediening van dit soort medicijnen om het noradrenerge systeem van proefpersonen tijdelijk te beïnvloeden en het effect daarvan te bestuderen op hun informatieverwerking en hersenactiviteit.

Conclusie en vooruitblik

Zo, ik heb u veel verteld. Ik heb u voorbeelden uit de psychologie en uit de neurowetenschap gegeven waaruit blijkt dat veel menselijk gedrag als doel heeft het vermijden of verminderen van onzekerheid. En dat mensen deze ingeboren neiging hebben om verzet te bieden aan de tweede wet van de thermodynamica, de uiteindelijk onvermijdelijke toename van entropie met het verstrijken van de tijd. Ik vind dat een inspirerend voorbeeld van hoe ingewikkelde patronen in menselijk gedrag soms voortkomen uit een simpel principe, net zoals de Fibonacci-getallen in de natuur voortkomen uit zoets simpels als de beschikbaarheid van een groeihoormoon.

De afdeling Cognitieve Psychologie waar ik werk, en het Leiden Institute for Brain and Cognition waar ik deel van uit maak, spelen een rol van betekenis in het fundamentele onderzoek dat ten grondslag ligt aan dit soort kennis. Mijn inzet is om die rol nog verder te versterken. Naar mijn mening ligt de grootste uitdaging wat dit betreft op het gebied van onderwijs. De cognitieve neurowetenschap is al een uitdagend vakgebied, maar zal nog veel uitdagender worden naarmate de raakvlakken met wis- en natuurkunde groter worden. En dan moet je als afgestudeerd cognitief psycholoog goed

beslagen ten ijs komen, anders zal je niet in staat zijn het werk van mensen zoals Karl Friston te begrijpen, laat staan bij te dragen aan het front van die wetenschap. Daarom is het belangrijk dat cognitief psychologen tijdens hun studie meer in aanraking gaan komen met formele methoden zoals complexe signaalanalyse, *reinforcement learning* en andersoortige beslismodellen en, misschien wel het meest belangrijk gezien de huidige ontwikkelingen, Bayesiaanse modellen van cognitie. Ook daar wil ik graag een bijdrage aan leveren.

Dankwoord

Ik ben bijna aan het einde van mijn verhaal. Ik wil graag besluiten met het bedanken van een aantal mensen die het mogelijk hebben gemaakt dat ik hier nu sta.

Voor het instellen van deze leerstoel, het in gang zetten van de benoemingsprocedure, en dus voor het vertrouwen in mij, wil ik graag bedanken: voorzitter van de afdeling Cognitieve Psychologie Bernhard Hommel, instituutdirecteur Michiel Westenberg, voormalig decaan Philip Spinhover, en het College van Bestuur. Naomi Ellemers en Eveline Crone bedank ik voor hun goede raad en steun gedurende dit proces.

Ik bedank Tobias Donner, Eric-Jan Wagenmakers, Chris Olivers, Heleen Slagter, Birte Forstmann, Nick Yeung en vele collega's en studenten in Leiden die mijn geest hebben gescherpt in de afgelopen jaren.

Mijn vader en moeder wil ik graag bedanken, want zij hebben mij al vroeg geënthousiasmeerd voor de wetenschap.

En ik dank Céline en Camille voor de vreugde in huis. Zij zorgen er elke dag weer voor dat ik uit m'n hoofd kom en het belang van werk kan relativieren. Want zoals mijn dochter al zei: "Papa, je hoeft toch niet álles te weten!?"

Ik heb gezegd.

Bronvermelding

De beschrijving van de Fibonacci-getallenreeks en de relatie met de natuur is gebaseerd op

- YouTube videos van Khan Academy coach Vi Hart. De videos zijn hier te zien:
<http://www.khanacademy.org/math/recreational-math/vi-hart>
- Pennybacker, M. & Newell, A.C. (2013). Phyllotaxis, pushed pattern-forming fronts, and optimal packing. *Physical Review Letters*, 110, 248104.

Voor de beschrijving van de tweede wet van de thermodynamica, een door mij niet eerder betreden terrein, heb ik dankbaar gebruik gemaakt van teksten op meerdere websites, waaronder <http://www.verzwegenwetenschap.nl/h3.html>. Af en toe heb ik een mooie zin of een treffend voorbeeld direct overgenomen.

De claims over het werk van Karl Friston zijn voornamelijk gebaseerd op:

- Friston, K.J. & Stephan, K.E. (2007). Free-energy and the brain. *Synthese*, 159, 417-458.
- Friston, K. (2009). The free-energy principle: a rough guide to the brain? *Trends in Cognitive Sciences*, 13, 293-301.

Veruit de belangrijkste bron van inspiratie voor de oratie, en in het bijzonder de delen over minimaliseren van entropie (onzekerheid) als centrale drijfveer van cognitieve systemen is:

- Hirsh, J.B., Mar, R.A. & Peterson, J.B. (2012). Psychological entropy: a framework for understanding uncertainty-related anxiety. *Psychological Review*, 119, 304-320.

Andere geraadpleegde bronnen over omgaan met onzekerheid:

- Van Dijk, E. & Zeelenberg, M. (2007). When curiosity killed regret: Avoiding or seeking the unknown

in decision-making under uncertainty. *Journal of Experimental Social Psychology*, 43, 656-662.

- Heine, S.J., Proulx, T. & Vohs, K.D. (2006). The meaning maintenance model: on the coherence of social motivations. *Personality and Social Psychology Review*, 10, 88-110.
- Iyengar, S.S. & Lepper, M.R. (2000). When choice is demotivating: can one desire too much of a good thing? *Journal of Personality and Social Psychology*, 79, 995-1006.
- Schwartz, B. (2004). The tyranny of choice. *Scientific American*, 290, 70-75.
- Vidal, F., Grapperon, J., Bonnet, M. & Hasbroucq, T. (2003). The nature of unilateral motor commands in between-hand choice tasks as revealed by surface Laplacian estimation. *Psychophysiology*, 40, 796-805.
- Yalom, I.D. (1980). *Existential Psychotherapy*. New York: Basic Books.

Onderzoeken over de ACC waar ik naar verwijst en waar ik niet bij betrokken was:

- Barch, D.M., Braver, T.S., Sabb, F.W. & Noll, D.C. (2000). Anterior cingulate and the monitoring of response conflict: evidence from an fMRI study of overt verb generation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 298-309.
- Greene, J.D., Nystrom, L.E., Engell, A.D., Darley, J.M. & Cohen, J.D. (2004). The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment. *Neuron*, 44, 389-400.
- Van Veen, V., Krug, M.K., Schooler, J.W. & Carter, C.S. (2009). Neural activity predicts attitude change in cognitive dissonance. *Nature Neuroscience*, 12, 1469-1174.

Eigen onderzoeken over de ACC en het noradrenerge systeem waar ik naar verwijst:

- Gilzenrat, M.S., Nieuwenhuis, S., Jepma, M. & Cohen, J.D. (2010). Pupil diameter tracks changes in control state predicted by the adaptive gain theory of locus coeruleus function. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 10, 252-269.

- Jepma, M. & Nieuwenhuis, S. (2011). Pupil diameter predicts changes in the exploration-exploitation trade-off: Evidence for the adaptive gain theory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23, 1587-1596.
- Jepma, M., Verdonschot, R.G., Van Steenbergen, H., Rombouts, S.A. & Nieuwenhuis, S. (2012). Neural mechanisms underlying the induction and relief of perceptual curiosity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6:5.
- Nieuwenhuis, S. (2011). Learning, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. In: R. Mars, J. Sallet, M. Rushworth & N. Yeung (eds) *Neural Basis of Motivational and Cognitive Control*. Oxford University Press, p. 209-222.
- Nieuwenhuis, S., Aston-Jones, G. & Cohen, J.D. (2005). Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychological Bulletin*, 131, 510-532.
- Nieuwenhuis, S., De Geus, E.J. & Aston-Jones, G. (2011). The anatomical and functional relationship between the P3 and autonomic components of the orienting response. *Psychophysiology*, 48, 162-175.
- Nieuwenhuis, S. & Jepma, M. (2011). Investigating the role of the noradrenergic system in human cognition. In T. Robbins, M. Delgado, & E. Phelps (eds), *Decision making. Attention & Performance, Vol. XXIII*. Oxford: Oxford University Press, pp. 367-385.
- Ridderinkhof, K.R., Ullsperger, M., Crone, E.A. & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, 306, 443-447.

