

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/119439>

Please be advised that this information was generated on 2019-12-04 and may be subject to change.

Neurologie en Neuro-ismen

AFSCHEIDSREDE DOOR PROF. DR. G.W.A.M. PADBERG

Radboud Universiteit Nijmegen



AFSCHEIDSREDE

PROF. DR. G.W.A.M. PADBERG



In de afgelopen twintig jaar heeft de neurologie zich ontwikkeld van een esoterisch vak met relatief weinig therapeutische mogelijkheden naar een herkenbaar vakgebied met steeds minder belastende diagnostiek en met prominente behandel-mogelijkheden. Bovendien is het onderdeel geworden van een samenwerkend net-

werk van neurospecialisten. Twee grote trends hebben daaraan bijgedragen. *Imaging* van hersenstructuur en -functie met behulp van CT- en MRI-scan, waardoor ook de alfa- en gammavakken in het domein van de cognitieve neurowetenschappen werden getrokken. De tweede trend is gevoed door de enorme ontwikkelingen in de genetica en moleculaire biologie, waardoor het brein kon worden beschreven als een alles overziende regulator van inwendige organen en als centrale homeostaat tussen externe en interne wereld. Dit leidde tot het samenbrengen van veel specialistische vakken in neurospecialistische deelgebieden. Zo is een rijk en veelbelovend landschap ontstaan van klinische neurowetenschappen.

Prof. dr. George Padberg (Wassenaar, 1948) studeerde geneeskunde aan de Universiteit Leiden en promoveerde daar in 1982 op onderzoek naar de neuromusculaire aandoening facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD). In 1993 werd hij benoemd tot hoogleraar en hoofd van de afdeling Neurologie van het Radboudumc. Prof. Padberg is medisch adviseur van de werkgroep FSHD bij de Vereniging Spierziekten Nederland, bestuurslid de FSHD Stichting en lid van de Raad van Toezicht Internationale Stichting Alzheimer Onderzoek (ISAO). Hij heeft zitting in het Wetenschappelijk Bestuur van de FSHD Vereniging in de Verenigde Staten. Prof. Padberg is tevens afgevaardigde van de World Federation of Neurology (WFN). In 2008 werd hij benoemd tot Officier in de Orde van Oranje Nassau.

NEUROLOGIE EN NEURO-ISMEN

Neurologie en Neuro-ismen

*Rede uitgesproken bij het afscheid als hoogleraar Neurologie aan het Radboudumc/
de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 13 september 2013*

door prof. dr. G.W.A.M. Padberg

Vormgeving en opmaak: *gloedcommunicatie*, Nijmegen
Fotografie omslag: Bert Beelen
Drukwerk: Van Eck & Oosterink

ISBN 978-90-9027965-7

© Prof. dr. G.W.A.M. Padberg, Nijmegen, 2013

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

Mijnheer de rector magnificus, dames en heren,

Sinds dertien dagen ben ik toegelaten tot de loge van de emeriti. Ik mag u nu toespreken vanaf het balkon (figuur 1). Ik wil wat ik u ga vertellen ook liever dan een afscheid beschouwen als een inauguratie in mijn nieuwe rol.

Ik zal proberen te schilderen hoe de neurologie in de veertig jaar dat ik mij erin heb verdiept is veranderd van een wat esoterisch vak met beperkte behandelmogelijkheden naar een prominent vak, met patiëntvriendelijke diagnostiek en veel therapeutische opties, en heeft leren samenwerken in een netwerk van neurospecialismen.

Twintig jaar geleden was de titel van mijn inaugurele rede: 'Een vak apart' (1). Op dit moment staan de neurowetenschappen in de schijnwerpers. Dat komt vooral omdat wij in staat zijn om hersenactiviteit zichtbaar te maken in een plaatje. Veel zichzelf respecterende academische vakgebieden hebben voor een deelgebied van hun vak 'neuro' voor hun naam geplaatst en weten zich verzekerd van belangstelling in de serieuze en populaire pers.

Als het om cognitieve processen gaat zijn die vakken het best te groeperen als cognitieve neurowetenschappen. Ook binnen medische specialismen zijn steeds meer vakken ontstaan met deelgebieden met het 'neuro' voorvoegsel: voor al deze neuro-minnaars mijn term 'neuro-ismen'. Die vele halfbroertjes en -zusjes van de neurologie dragen bij aan een belangrijke discussie: die van de maakbaarheid van de gezondheidszorg. Wat u ook wilt verstaan onder het begrip *personalized medicine*, vroeg of laat loopt u aan tegen de vraag wat ziekte is, waar ziekte eindigt en waar ongemak begint. Ik zal deze vraag enkele keren aanroeren.

De grote veranderingen in de neurologie van de afgelopen decennia worden gedragen door technologische ontwikkelingen en daaronder vooral ICT-ontwikkelingen, waarvan u het voorlopige eindresultaat in de vorm van een *smartphone* waarschijnlijk bij u draagt. Uw communicatie is uitgebreider geworden, sneller geworden en veel werk is efficiënter geworden. U zou zeeën van tijd gekregen moeten hebben, maar niemand ervaart dat zo: het leven lijkt jachtiger geworden. Tijd is ons meest waardevolle goed geworden (2). Ik ben daarom zeer vereerd dat u in groten getale bent gekomen en ik wil u danken voor dat waardevolle goed, voor uw tijd om hier aanwezig te zijn en mij te willen aanhoren.

En nu ik dit welgemeende woord van dank heb uitgesproken zou ik graag op dezelfde wijze waarop vele academische proefschriften gesavoureed worden – namelijk van achteren naar voren – door willen gaan met enkele woorden van dank.



Figuur 1: het balkon der emeriti

Mijn dank gaat uit naar het college van bestuur van de Radboud Universiteit voor het in mij gestelde vertrouwen toen het mij in 1993 benoemde tot hoogleraar Neurologie, op een leerstoel die bezet is geweest door spraakmakende voorgangers.

De diverse raden van bestuur van het Radboudumc die ik heb meegemaakt wil ik danken voor het in mij gestelde vertrouwen door mij bij herhaling impliciet of expliciet te benoemen tot afdelingshoofd. De afgelopen jaren was het een pijnlijke ervaring om te moeten constateren dat het beoogde marktmechanisme in de gezondheidszorg nog niet zo functioneerde dat een voortreffelijke neurologische afdeling extra gehonoreerd werd. De afgelopen jaren is ook de functie van afdelingshoofd veranderd van faciliterend en meewerkend voorman naar sturende herder vanuit de achterhoede. Vijftig kuddes vergen een andere aansturing, meer op helikopterhoogte: raad van bestuur, ik bewonder uw *span of control*.

Ik heb in verschillende clusterbesturen gewerkt. De samenwerking was zonder uitzondering plezierig en constructief. Ik wil geen afzonderlijke namen noemen maar eenieder weet wie bedoeld is als ik zeg dat ik hen allen zeer dankbaar ben voor die goede en vruchtbare samenwerking. Ook de ondersteuning die ik van de clusterbureaus mocht ontvangen was voortreffelijk, waardoor ik mij altijd een zeer verwend man heb gevoeld. En datzelfde geldt voor de afdeling; het stafsecretariaat heeft tot de laatste dag ervoor gezorgd dat ik niet verdrongen ben in mijn hamsterwoede van papier.

De afdeling heb ik altijd als een abstractie gezien, vooral ook omdat de afdeling fysiek in verschillende locaties was ondergebracht. De afdeling is het podium waarop vele sterren hebben kunnen schitteren. Ik zal u niet vermoeien met de prijzen die de diverse geledingen de afgelopen jaren in de wacht hebben gesleept. Het podium wordt gedragen door velen: door verpleging, administratie, laboranten en door ondersteuners en dokters van diverse soort. Zonder dit tableau had geen ster kunnen schitteren. Ik ben eenieder dankbaar voor zijn en haar bijdrage.

Het gebouw van de neurospecialismen, als historisch overblijfsel ook wel het neurogebouw genoemd, is gebouwd in 1970 vanuit het concept paviljoenbouw. Vanuit de huidige visie op ziekenhuisbouw is het geïsoleerd geraakt in een hoek van het ziekenhuisterrein en hunkert het om opgenomen te worden in het nieuwe ziekenhuis.

Ik laat u een paar getallen zien om te illustreren hoe de afdeling Neurologie is veranderd in de periode 1994 tot 2012 (tabel 1). Het volume van de staf is hetzelfde gebleven. Tegenover de toename van twee neurologen staat de afname van twee laboratoriumspecialisten. Het aantal poliklinische patiënten is meer dan verdrievoudigd en laat zien dat de neurologie steeds meer een poliklinisch vak is geworden. Wij zijn ook meer patiënten gaan opnemen met heel veel minder verpleegkundigen, omdat ook de gemiddelde ligduur van opgenomen patiënten drastisch bekort kon worden. Dit werd mogelijk door een betere logistieke organisatie, doordat onze onderzoeken voor patiënten minder belastend zijn geworden, en doordat onze zorgprocessen steeds intensiever op hun kwaliteit gemonitord worden.

	1994	2012
Neurologen	17	19
Opnamen	1510	1770
Gemiddelde ligduur	18,6	3,4
Polikliniek nieuwe patiënten	3550	11150
Publicaties	81	230
Onderzoeksprojecten	33	74
Studenten	165	330
Assistenten	12	22

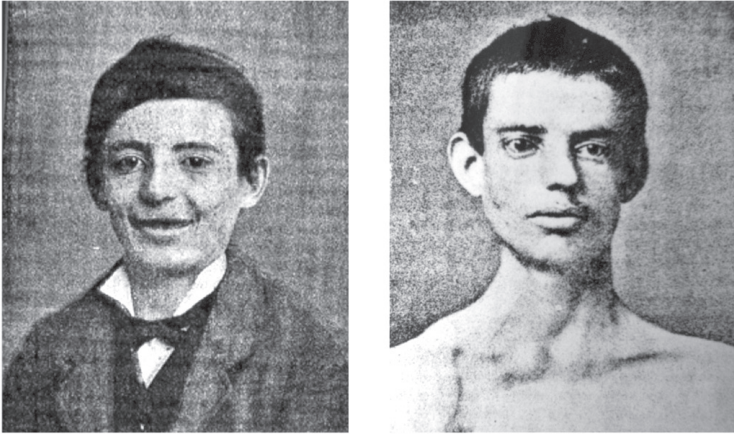
Tabel 1: kengetallen afdeling Neurologie Radboudumc

Het aantal publicaties en onderzoeksprojecten is gegroeid. Ook het aantal studenten en co-assistenten dat wegwijs gemaakt moet worden in de neurologie is toegenomen. Bij dat alles leidt de neurologie meer assistenten op tot neuroloog.

De manager in mij zal zeggen dat er veel efficiënter, harder en beter gewerkt wordt. De bestuurder zal vragen: is het resultaat ook effectiever, is de kwaliteit ook beter? Het korte antwoord is: bij de meeste ziekten 'ja'. Bovendien zijn wij anders naar ziekten gaan kijken en is de maatschappij andere eisen gaan stellen. Als illustratie voor alle oudere dokters die nog een somber idee hebben van de therapeutische mogelijkheden van de neurologie toon ik u mijn blauwe therapieboekje uit het begin van mijn opleiding, naast de twee dikke boeken die de huidige generatie assistenten gebruiken en die in de gedaante van een *smartphone* of een *iPad* mini nog tien maal meer informatie kan bevatten.

De opleiding van de arts-assistenten heb ik altijd een van de leukste aspecten van mijn functie gevonden. Ik ben hen dankbaar voor hun tolerantie voor mijn verhalen over de neurologie van vroeger, en voor de illusie die ze me gaven dat je altijd jong blijft. Zij leren een ander vak dan het vak dat ik geleerd heb, maar zij blijven de smeerolie van de afdeling die de samenwerking tussen de diverse raderen bevordert en bijdraagt aan de goede sfeer binnen de afdeling. Voor de goede sfeer en samenwerking die ik over de vele jaren in de afdeling heb aangetroffen ben ik eenieder zeer dankbaar.

Ik wil het niet zozeer hebben over alle technische kennis die de neurologie in de loop der jaren in deze therapieboeken heeft neergelegd. Die kunt u zelf *google-loeren*. Wij zijn anders gaan kijken naar neurologische ziekten en ziek zijn. Om u dat uit te leggen, neem ik u mee naar Arthur (figuur 2). Deze foto werd gemaakt in 1884 in Parijs. Arthur was vijftien jaar oud. Mijn vraag aan u zou zijn: wat ziet u aan dit portret? (3) Arthur heeft een erfelijke spierziekte die begint in de gezichtsspieren, en wel in de spieren die



Figuur 2: Arthur en Eugène: Facioscapulohumerale spierdystrofie

voor de mimiek zorgen. De spieren die zijn mondhoeken omhoog trekken en zijn ogen doen sluiten zijn niet krachtig. Hij wordt hier gevraagd te lachen; dat lukt niet echt en zijn lach wordt een horizontale lach, een grijns. Dokters zagen dit als een krachtprobleem en kracht was lang het enige perspectief dat dokters bij spierziekten hadden. Geleidelijk aan zijn dokters het patiëntenperspectief beter gaan zien. Zij zijn ook gaan letten op het communicatieaspect. Als je lach verkeerd wordt begrepen, of zelfs niet wordt herkend, stoort dat het sociale contact, zo vertelden patiënten.

Hoe is die verandering van perspectief zo gekomen? Toen ik begon met mijn opleiding werden de hersenen beschouwd als een *black box*. Wij wisten niet goed wat daarin omgaat. Erin gaan de vijf zinnen: zien, horen, ruiken, proeven, voelen en eruit komt uitsluitend beweging. Hoe beweging tot stand komt, werd vooral afgeleid uit onderzoek na de dood, gekoppeld aan gedetailleerde ziektebeschrijvingen en uit vergelijkingen met dieronderzoek. Beweging werd vooral mechanisch gezien: spieren trekken samen en doen botten via gewrichten verplaatsen. De zintuigspecialisten maakten zich meester van de voorkant van het model, de orthopeden namen de botten voor hun rekening en het middenstuk, de *black box* waar geen behandeling voor leek, werd aan de, wat toen heette, zenuwarts overgelaten. Over de latere, wat artificiële verdeling tussen neurologie en psychiatrie zal ik het nu niet hebben.

Lang geleden ben ik een keer kritisch ondervraagd door een Amerikaanse immigratie-ambtenaar die mij vroeg of ik een prothese had. Ik ontkende, enigszins verbaasd, waarop hij vroeg: wat staat er op uw neus? En inderdaad, mijn bril is een prothese.

Zonder die prothese ben ik enorm gehandicapt en als neanderthaler zou ik niet overleefd hebben. Deze prothese werd mij op achtjarige leeftijd aangemeten door een statige dokter in een witte jas. Mijn ziekte is bijziendheid, een aandoening met een belangrijke erfelijke component, waar tot nu toe minstens zo'n 18 genen bij betrokken lijken (4). Een ziekte met een grote maatschappelijke impact. Zo'n 60 procent van de Aziaten en 40 procent van de West-Europeanen is bijziend. Maar langzaam schuiven we deze aandoening uit het medische circuit. Nu gaat u zelf direct naar de opticiens en krijgt u de keuze tussen lens of bril, Armani of Prada. De vraag is dus ziekte, of ongemak waarvoor een cosmetische aanpassing nodig is.

Nog duidelijker ligt die vraag er voor uw andere prothese, uw leesbril, die zo onafwendbaar voor bijna iedereen noodzakelijk wordt, dat niet alleen de opticiens maar ook de Hema leverancier is geworden. U hebt die bril niet constant nodig, u moet een routine ontwikkelen om hem niet kwijt te raken en omdat kwijtraken toch gebeurt, mag de prothese niet te duur zijn. Wilt u hem nooit kwijtraken, moet u de leesbril uit de routine halen en onder uw permanente aandacht brengen. Dat kunt u doen door hem met diamanten te beplakken. De prijs hiervoor is, dat u zich voortdurend bewust bent van uw handicap die eigenlijk niet meer dan een ongemak mag zijn.

De gehoorprothese gaat dezelfde kant op, mede door technologische ontwikkelingen die gehoorapparaten steeds beter maken: uw audiciens wil u graag helpen. Voor het geval u niet goed kunt ruiken, geeft uw kruidenier de houdbaarheidsdatum aan. Niet kunnen ruiken is vaak onderdeel van een groter ziektebeeld. Toch hoort u weinig over niet ruiken. U hoort eerder iets over het achteruitgaan van de reuk op oudere leeftijd, meestal van iemand met een talent: een goede neus. Neustalenten vind je bij een parfumeur, sommelier of kok. Niet kunnen ruiken zouden we dan een dystalent kunnen noemen en minder goed kunnen ruiken op oudere leeftijd een ongemak. Eenzelfde discussie voert de orthopeed aan de andere kant van dit schema. Is, wat wij zo oneerbiedig slijtage noemen, ziekte of ongemak? In ieder geval heeft deze specialist prothesen om uw klachten te verlichten. Het klimmen der jaren komt dus met ongemakken van reuk, smaak, zien en horen, botten en gewrichten.

Wat is er de afgelopen jaren gebeurd met de *black box* van de neurologie? Deze box wordt langzaam open gemaakt, niet alleen door neurologen en psychiaters, maar door een leger van neurowetenschappers. Ik wil twee grote trends wat verder toelichten. Beide hebben te maken met de digitale revolutie.

De eerste trend is het zichtbaar maken van levende hersenen, wat wij in goed Nederlands *imaging* zijn gaan noemen. De tweede trend gaat over de interacties tussen hersenen en de rest van het lichaam.

Neurologen hebben veel te danken aan de Beatles. Overigens was een deel van het succes van de Beatles gebaseerd op de ontwikkeling van de elektrische gitaar, die weer afhankelijk is geweest van de ontwikkeling van versterkers, die weer mogelijk zijn geworden door de uitvinding van de transistor, en zo verder. Door het succes van de Beatles

was hun platenmaatschappij EMI (*Electric and Musical Industries*) in staat om grote investeringen te doen in de ontwikkeling van de computertomograaf, de CT-scan; een CT-scan berekent de absorptie van röntgenstralen op het snijpunt van twee kleine stralenbundels. De eerste CT-scan gebruikte tachtig bundels in twee richtingen. De computer die nodig was om de tachtig vergelijkingen met tachtig onbekenden uit te rekenen, paste in een paar grote kasten. Het maken van de eerste scan duurde meer dan een half uur, het uitrekenen en reconstrueren van het plaatje duurde uren en werd 's nachts gedaan. De huidige scanners scannen het hele hoofd in minder dan één seconde en de plaatjes komen *online* beschikbaar.

De CT-scan maakte mogelijk dat wij tijdens het leven in de hersenen kunnen kijken. Veel pijnlijke en belastende onderzoeken raakten obsoleet. De CT-scan maakte bijvoorbeeld duidelijk dat sommige gebieden in de hersenen verantwoordelijk zijn voor het willekeurig optrekken van de mondhoek en andere gebieden voor de emotionele input in een lachende mond. Op zichzelf alleen voor neurowetenschappers interessant omdat de beelden iets zeggen over bouw en werking van de hersenen. Voor dokters is de context van belang, omdat dit verschijnsel bijvoorbeeld kan wijzen op een herseninfarct. De verdere ontwikkeling van de CT-scan heeft de behandeling van herseninfarcten toegankelijk gemaakt. Wij kunnen nu met een kleine hoeveelheid contrastmiddel de bloedvaten in de hersenen zichtbaar maken en kunnen in sommige gevallen bloedstolsels in de hersenvaten oplossen of stolsels verwijderen. De afdeling heeft een succesvol programma voor de acute behandeling van herseninfarcten opgezet en een effectief preventieprogramma om recidief risico's te reduceren.

De CT-scan heeft ook het denken over hersenziekten veranderd. In het verleden werd altijd gezocht naar die ene plaats in de hersenen die alle uitvalverschijnselen kon verklaren. We hebben door de CT-scan leren zien dat hersenfuncties tot stand komen door de samenwerking van diverse hersengebieden. We spreken van netwerken, waarbij groepen zenuwcellen, traditioneel kernen genoemd, en de verbindingen tussen die kernen, het netwerk uitmaken.

Het hersennetwerk van Parkinsonverschijnselen (5) maakt duidelijk dat verstoringen op verschillende plaatsen Parkinsonachtige verschijnselen kunnen geven die subtiel verschillend kunnen zijn, afhankelijk van de belangrijkste plaats van de verstoring. En die plaats bepaalt mede de reactie op medicijnen. Ik noem u dit voorbeeld, omdat de afdeling een belangrijk Parkinsoncentrum heeft ingericht voor diagnostische en therapeutische adviezen. Dit centrum legt de nadruk op de context die voor iedere patiënt anders kan zijn. Het advies wordt op maat gemaakt en alle hulp wordt geboden om de patiënt onder andere via het beheer van zijn eigen dossier de regie te geven over zijn ziekte en de behandeling ervan.

Kennis over CT-scans werd gebruikt om de volgende technologische stap te maken naar de MRI-scan. MRI maakt in essentie de waterhoudendheid van weefsels zichtbaar. Omdat die waterhoudendheid verschillend is, kunnen weefsels van elkaar onderscheiden

worden. Weefseldoorstroming kan zichtbaar gemaakt worden, waardoor ingrijpende vaatfoto's veel minder nodig zijn. Actieve hersendelen worden meer doorbloed. Zo kan hersenactiviteit in de scanner zichtbaar gemaakt worden. We spreken dan van een functionele MRI. Een functionele MRI laat verschil zien tussen hersenactivatie als iemand glimlacht in een humorvolle situatie en hersenactivatie als iemand glimlacht om andere redenen. Door het zichtbaar kunnen maken van actieve hersengebieden kregen taalkundigen, psychologen, orthopedagogen en sociologen belangstelling voor MRI. Het college van bestuur van onze universiteit heeft een aantal jaren geleden met visie het Donders Centrum voor Cognitieve Neuroimaging opgericht, waar deze wetenschappers hun onderzoeksterrein dat de verzamelnaam 'cognitieve neurowetenschappen' heeft, tot een groot Nijmeegs succes hebben gemaakt.

Functionele MRI rakelde een oude discussie op: horen cognitieve dystalenten in het medische domein thuis of niet? Ik wil u één voorbeeld geven: dat van dyslexie. Neurologen wisten uit het onderzoek van herseninfarcten dat er een paar gebieden in de hersenen zijn die betrokken zijn bij het kunnen lezen. Orthopedagogen wisten ook dat bij aangeboren dyslexie aan de hersenen meestal geen bijzonderheden zichtbaar zijn. Functionele MRI toonde aan dat bij het lezen de hersenen van dyslectici anders werken dan die van niet-dyslectici (6). In deze studie ziet u dat bij dyslectici andere gebieden met andere verbindingen geactiveerd worden dan bij niet-dyslectici. Dyslexie komt herkenbaar vaker voor bij meerdere leden in één familie en wordt naar schatting voor 60 tot 80 procent door erfelijke factoren bepaald; 5 tot 10 procent van de Nederlandse bevolking zou dyslectisch zijn en het hanteren van grote hoeveelheden tekst is voor hen een opgave. Ziekte of dystalent? Ziekte of dystalent, daar worstelde ook de overheid mee toen zij zich in 1997 afvroeg of, en welke therapieën betaald moesten worden uit collectieve middelen, en vervolgens een groot onderzoeksprogramma financierde.

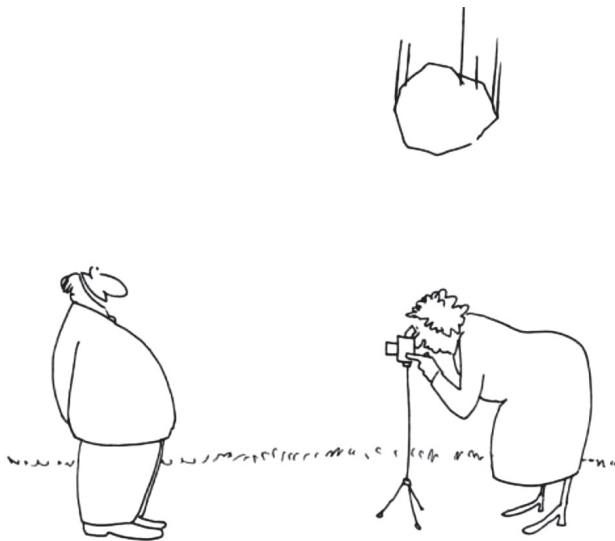
Ondertussen worden er meer dan tien genen betrokken geacht bij het al dan niet ontstaan van dyslexie. Deze genen hebben bijna allemaal te maken met ontwikkeling van de hersenschors en met het maken van goede verbindingen tussen hersencellen. Net als de genen voor bijziendheid, zijn de vermoede genen voor dyslexie te groeperen in een moleculair netwerk (7). Dit netwerk laat een nieuwe laag van immense complexiteit zien en brengt mijn twijfel tot uiting dat wij ooit met farmaca dyslexie kunnen behandelen. Je kunt je ook afvragen of de veranderde hersenactivatie bij dyslexie niet betekent dat de hersenen een enorm adaptatievermogen hebben. Hersenen schakelen wellicht andere gebieden in en creëren nieuwe verbindingen om het dystalent zo goed mogelijk te compenseren. Misschien zit daar ook enig effect van *remedial teaching* bij.

Ik ken een man met twee ernstig dyslectische kinderen. Met enige moeite door de middelbare school geloodst, gingen zij naar Delft voor een technische studie. Zij kregen geen extra tijd voor hun tentamens, zoals ze dat op de middelbare school wel hadden gehad. De vader wilde de decaan daarover spreken. Het antwoord was: aan extra tijd kunnen we niet beginnen; de helft van onze studenten is dyslectisch. En ja, er is enige

discussie of dyslectici niet wat talentvoller zijn in mathematica, ruimtelijk inzicht en creativiteit.

Er zijn nog andere dystalenten: moeite met rekenen (dyscalculie) of moeite met ruimtelijke oriëntatie, of moeite met gezichtsherkenning bij de persoon die zich twintig keer aan je voorstelt, of de toondoofheid van de verblinde amateur die via *Idols* een zangcarrière wil maken. In afnemend maatschappelijk ongemak staat toondoofheid onderaan. Voor veel van deze dystalenten hebben wij aanpassingen gezocht. Voor een ruimtelijke disoriëntatie bestaat een Tom Tom, voor de dyscalculie een rekenmachine en voor de gezichtsherkenning straks misschien de *Google*-bril. Ook al vindt u een dystalent geen ziekte, de neurologie heeft ondertussen wel verwante onderzoekers en behandelaars gekregen die zich soms met het prefix 'neuro' tooien.

De cognitieve psychologen zijn nog een stapje verder gegaan. Zij waren en zijn geïnteresseerd in wat de menselijke hersenen nu menselijk maken. Wat onderscheidt de mens nu van de aap. Zij kwamen uit op *Theory of Mind*. Dat houdt in dat alleen een mens zich een voorstelling kan maken van wat er in het hoofd van een ander mens zou kunnen omgaan. Wij kunnen bedenken wat een ander misschien over ons zou kunnen denken. Wij activeren dan specifieke delen in de hersenen, iets wat bij een aap niet gebeurt als je hem dit plaatje laat zien (8)(Figuur 3).



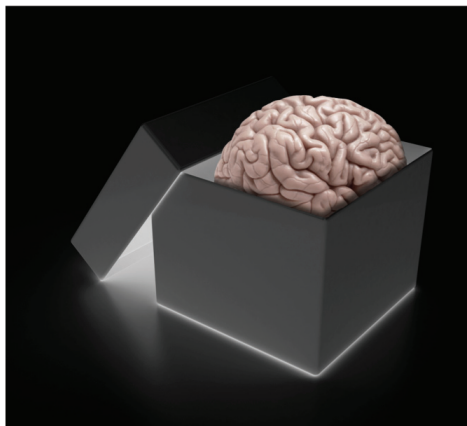
Figuur 3: Theory of Mind

U lacht omdat u denkt te weten dat de man lacht om een andere reden dan waarom zijn vrouw denkt dat hij lacht. Dat is *Theory of Mind*. Misschien lacht u omdat u zich voorstelt hoe het plaatje er twee seconden later uitziet. Dat is in de toekomst kijken, ook een cognitie die uniek menselijk wordt geacht. Misschien lacht u niet en heeft dat niets met uw gevoel voor humor te maken, maar heeft dit plaatje voor u een andere betekenis. Zo iets heeft te maken met de context die niet voor iedereen dezelfde is. Een glas koud water heeft in de Sahara een andere betekenis dan hier in de kerk. Daarom leidt eenzelfde proefopstelling bij verschillende proefpersonen niet altijd tot hetzelfde plaatje en leiden vergelijkbare proefopstellingen soms tot heel verschillende plaatjes. Omgekeerd weten we ook dat bijvoorbeeld de amandelkern in de hersenen geactiveerd wordt door proeven die angst of boosheid testen, maar ook door proeven die gelukzaligheid of plezier onderzoeken.

Het lijkt veilig te concluderen dat wij de organisatie van de hersenfuncties in ieder geval nog niet in genoeg detail kennen. Maar de vraag doet zich voor of gezien het aanpassingsvermogen van de hersenen dat u zag bij dyslexie, of meer detail, het inzicht en de oplossing brengt. President Obama vond het in ieder geval de moeite waard om dit uitgezocht te hebben en stelde in mei dit jaar voor dit onderzoek honderd miljoen dollar beschikbaar. Dit besluit werd mede ingegeven doordat een groot deel van de humaniora zich op hersenonderzoek heeft gestort (tabel 2). Neuro-economie houdt zich bezig met speltheorie, het ontstaan van vertrouwen en het nemen van beslissingen. Neuro-finance

Neuro-ismen

Neuro-psychologie
 Neuro-sociologie
 Neuro-linguïstiek
 Neuro-criminologie
 Neuro-economie
 Neuro-financiën



Neuro-marketing
 Neuro-politiek
 Neuro-ethiek
 Neuro-theologie
 Neuro-musicologie
 Neuro-aesthetiek

Tabel 2: Neuro-ismen

kijkt naar de hersenfuncties bij het nemen van risico, beslissingen en bij gokverslaving. Neuro-ethiek onderzoekt hersenfuncties bij morele dilemma's. Musicologie bestudeert de hersenen bij het waarderen, creëren en uitvoeren van muziek. Neuro-marketing onderzoekt hoe u kiest en of u daar hersenfuncties voor aanspreekt.

Deze cognitieve deelspecialisaties zijn een inspiratiebron voor populair wetenschappelijke simplificaties die vanzelf weer een tegenreactie oproepen (9). Neuro-sceptici verwijten neurocentristen dat zij aan neurocratie doen. De basis van het verwijt is de suggestie dat wij ons gedrag causaal zouden begrijpen als wij de functionele organisatie van onze hersenen zouden kennen (10). De achterliggende gedachte dat onze hersenen voor onze adaptatie aan onze omgeving zorgen, wordt echter niet bestreden.

En dat brengt mij naar de tweede trend van het neurowetenschappelijk onderzoek van de afgelopen decennia die ik wilde aanroeren. De hersenen zijn eveneens coördinator en aanpasser van alle inwendige organen en zijn daarmee aanpasser van ons lichaam aan onze omgeving en omgekeerd. Dit inzicht is de basis voor uitspraken als: 'wij zijn ons brein', met mijn aantekening dat dit neurocentrisme niet uitlegt of mijn hersenactivatie tijdens mijn spreken ook garandeert dat mijn verhaal door u wordt begrepen.

Om die coördinatie van alle inwendige organen duidelijk te maken wil ik het plaatje van het autonome zenuwstelsel, zoals u dat in uw middelbare schooltijd gezien heeft, bij u oproepen. De uitleg was als volgt: de hersenen werken uitsluitend op zuurstof en suiker. Boven het middenrif zorgen hart en longen voor de zuurstof naar de hersenen. De organen onder het middenrif zorgen voor de suiker. De inwendige organen werden voorgesteld als zelfsturende systemen die dienen om het organisme in stand te houden met een beperkte sturing vanuit het zenuwstelsel. Hoe die sturing tot stand kwam was niet duidelijk. Wat aan het plaatje ontbrak is het inzicht hoe die centrale computer geïnformeerd werd over de stand van zaken in de interne organen (11) (12).

Ik zal u niet vermoeien met verhalen over technische hoogstandjes over hoe de vraag werd opgelost. Het enige wat gezegd moet worden is dat dit onderzoek veel geprofiteerd heeft van het programma dat president Bush sr. in 1990 heeft gelanceerd onder de naam *Decade of the Brain*, en dat wereldwijd bijval en navolging heeft gekregen. Wat het opgeleverd heeft voor onze discussie is dat er twee systemen van dunne zenuwvezels werden gevonden die informatie uit de organen terugvoeren naar de hersenen. Bovendien werden diverse hormoonsystemen ontdekt die vanuit het lichaam hersenkernen beïnvloeden; en omgekeerd werd gevonden dat diverse hersenkernen ook hormonen produceren die via de bloedbaan inwendige organen bereiken en voor een langer werkende aansturing zorgen.

Het gebied in de hersenen waar al deze informatie bij elkaar komt werd in de zeventiger jaren nog benoemd met één verzamelnaam. Nu kennen we dit centrale gebied als een verzameling van diverse zenuwkernen, in complexe netwerken met elkaar, en met de grote hersenen verbonden. Elk van deze kerngebieden bestaat vaak maar uit enkele duizenden cellen. Hun functie is van eminent belang: het regelen van de ademhaling,

bloeddruk, hartfrequentie, lichaamstemperatuur, lichaamsgewicht, slaap, dorst, mictie en honger. Behalve dat deze kernen een regelfunctie hebben voor inwendige organen, geven zij ook informatie door naar de hersenschors, leidend tot een bewuste gewaarwording, van bijvoorbeeld slaperigheid of honger.

Bij voorbeeld, en misschien spreekt het u aan, als uw maag leeg is trekken spiervezels in de maagwand samen, maagsappen hebben geen functie en prikkelen uw maag, luchtbellen kunnen zich vrij verplaatsen: u heeft een knorrende maag en u rammelt van de honger. Uw maag maakt ook een hormoon. Het hormoon en de zenuwinformatie over de conditie van uw maag induceren een complex en aangeleerd gedrag op zoek naar voedsel. De gewaarwording van uw maag en de gewaarwording van de intentie van uw gedrag is wat wij geleerd hebben als bewustzijn van honger. Als de maag vol is, ontspannen de spiervezels in de maag en wordt een ander hormoon gemaakt. Informatie over ontspannen spiervezels in de maag en dat hormoon zijn uiteindelijk gezamenlijk verantwoordelijk voor de bewuste gewaarwording van verzadiging. Behalve het kortwerkend systeem van honger en verzadiging is er ook een regelsysteem dat over een langer tijdsbeloop het lichaamsgewicht constant houdt. Hier zijn genetische en metabole maar ook culturele factoren van invloed, zodat ook bij obesitas de vraag kan rijzen: ziekte of dystalent van complex gedrag.

Lichamelijke gewaarwordingen zijn ook onderdeel van onze emoties. Alle emoties gaan gepaard met een activering van ons autonome zenuwstelsel, of dit nu blozen, huilen, geluksgevoel of extase is. Natuurlijk is weer de context van groot belang. Als hier een tijger binnenwandelt zal dit bij iedereen een gevoel van paniek geven, bij een muis is dat niet zo.

Het autonome zenuwstelsel prepareert het lichaam voor een adequate reactie en geeft een extra laag van flexibiliteit in onze aanpassing aan de buitenwereld (15). Deze voor de overleving zeer belangrijke functies, die in het medische vak alle aandacht vragen, hebben ertoe geleid dat wij zeer veel collegae uit andere specialismen kennen die neuro en de neurologie zo'n warm hart toedragen dat ook zij hun aandachtsgebied gesierd hebben met het voorvoegsel 'neuro'. Deze neuro-ismen onderstrepen dat (tabel 3). Neurologie is geen vak apart meer maar het hoort thuis midden in het ziekenhuis, figuurlijk en ook letterlijk.

Voordat ik afsluit wil ik kort twee zijpaden bewandelen. Het eerste gaat over ziektebeelden van de hersenstam. Het zijn er vele. Ik wil er één uitlichten die ik persoonlijk belangrijk acht omdat ook hier mimiek en communicatie in het geding zijn: het syndroom van Moebius.

Bij het syndroom van Moebius is het onderste deel van de hersenstam in de embryonale fase onvoldoende ontwikkeld. Ademhaling en bloeddrukregulatie zijn vaak enige tijd na de geboorte ontregeld. De aangezichtszenuw is niet aangelegd. Deze kinderen hebben geen mimiek en het gezicht is onbeweeglijk en zij kunnen niet zichtbaar lachen. Het is moeilijk voor hen om hun emoties aan anderen duidelijk te maken. Door de ernst van

Medische Neuro-ismen

Neuro-anatomie		Neuro-paediatrie
Neuro-biologie		Neuro-geriatrie
Neuro-fysiologie		Neuro-psychiatrie
Neuro-pathologie		Neuro-chirurgie
Neuro-genetica		Neuro-anaesthesie
Neuro-immunologie		Neuro-revalidatie
Neuro-chemie		Neuro-ophthalmologie
Neuro-virologie		Neuro-endocrinologie
Neuro-oncologie		Neuro-pulmonologie

Tabel 3: Medische Neuro-ismen

de aangezichtsverlamming aarzelen weinig mensen om dit een ziekte te noemen. Toch is het geen progressieve ziekte; maar het vraagt wel aanzienlijke medische aandacht en zorg. Voor de patiënt is de communicatieve handicap groot.

De meest geaccepteerde verklaring voor het Moebius syndroom was een doorbloedings-stoornis van de hersenstam bij de zich ontwikkelende vrucht. Wij hebben deze hypothese nooit onderschreven en met redenen verondersteld dat er een genetische oorzaak moet zijn. Om het Moebius syndroom beter te begrijpen hebben wij al enige tijd, samen met de afdeling Genetica en onder leiding van professor Van Bokhoven, een onderzoeksprogramma naar de oorzaken van deze ziekte. Het genetisch onderzoek bleek uitermate complex. Het doet mij groot plezier u vandaag te mogen vertellen dat wij het eerste gen voor het Moebius syndroom hebben gevonden. Ik kan u de naam nog niet noemen omdat het artikel nog niet is gepubliceerd. De verwachting is dat er nog meer genen gevonden gaan worden die alle tot het Moebius syndroom kunnen voeren. Over toekomstperspectieven zal ik niet speculeren.

Mijn tweede zijpad is wat gevaarlijker, omdat ik mij wil begeven in enkele speculaties. Het brengt mij terug bij Arthur. Arthur ontwikkelde toen hij ouder werd dezelfde erfelijke spierziekte als zijn broer Eugene: facioscapulohumerale spierdystrofie ofwel FSHD (Figuur 2).

Zeer waarschijnlijk is dit de meest frequent voorkomende spierziekte. De meesten van u zullen deze spierziekte niet kennen. De kans is überhaupt klein dat u in uw directe omgeving iemand kent met een spierziekte, maar de kans is groot dat uw directe omgeving iemand kent met een spierziekte.

In de zestiger jaren kenden we nog maar een twintigtal spierziekten. Wel was toen al duidelijk dat de meeste erfelijke aandoeningen zijn. Uiterlijk lijken ze veel op elkaar. Het was wachten op aanzienlijke ontwikkelingen van het microscopisch, biochemisch en genetisch onderzoek. Maar nu kennen we meer dan vierhonderd spierziekten en tot nu toe meer dan driehonderd genen die daarvoor verantwoordelijk zijn. Moleculaire kennis van al deze spierziekten moet bij elkaar een gedetailleerd beeld gaan geven over de bouw en werking van spieren. Ontwikkeling van deze kennis is een van de onderwerpen van het Neuromusculair Expertise- en Consultatie Centrum (NECC) van onze afdeling.

Het spieronderzoek heeft enorm geprofiteerd van het humane genoomproject dat onder president Reagan werd voorbereid en in 1990 van start ging en in vijftien jaar de precieze volgorde moest vaststellen van de drie miljard basen die de menselijke genetische code bepalen. De kosten werden ook geraamd op drie miljard dollar. De planning van dit project rustte op twee aannames: de snelheid waarmee stukken DNA geanalyseerd konden worden moest jaarlijks exponentieel toenemen evenals de computercapaciteit om alle data te analyseren. Beide aannames werden bewaarheid en het genoomproject werd twee jaar eerder dan gepland voltooid. Voor het eerste genetische onderzoek dat ik in 1980 deed werd het *mainframe* van het rekeninstituut in Leiden een weekend afgehuurd. Nu worden nog complexere berekeningen op een laptop gedaan. In 1992 vond dr. Ciska Wijmenga, nu professor Wijmenga, onder leiding van professor Frants het gen verantwoordelijk voor FSHD (16). Het onderzoek naar de functie van dit gen wordt thans met veel succes voortgezet door professor Van der Maarel en dr. Lemmers (17).

Van professor Van Engelen heb ik geleerd om op een andere manier naar deze spierziekte te kijken. Hij benadrukt de communicatieve consequenties van de spierzwakte en van de aangezichtsverlamming en de impact die dit heeft voor de kwaliteit van leven voor de FSHD-patiënten. Hij belichaamt daarmee de reflexieve omslag die de gezondheidszorg heeft gemaakt: van probleemgeoriënteerd, eigenlijk gezegd doktergecentreerd, naar patiëntgeoriënteerd.

Bij FSHD herbergen alle spieren in het lichaam de aanleg voor de spierziekte. Toch begint de ziekte herkenbaar in het gezicht en in de schoudermusculatuur. Kennelijk zijn andere spieren wat beter bestand tegen het schadelijk mechanisme. Het onderzoek van al die spierziekten maakt duidelijk dat de spieren in ons lichaam genetisch en waarschijnlijk metabool niet identiek zijn. Bij FSHD nemen de spieren in omvang af. De kracht gaat achteruit en ook de duurprestatie neemt af. Het is immers een progressieve spierdystrofie. De toekomstige behandeling zal zich willen richten op het vertragen van het verlies van kracht en spiermassa. Behandelingen zullen niet voor alle spierziekten dezelfde zijn. Bovendien zijn de spieren van gezonde mensen niet bij iedereen identiek: ook spieren

lenen zich voor talenten. De gewichtheffer en de succesvolle marathonloper hebben een genetisch en metabool niet gemiddeld profiel. Ook bestaan er dystalenten, spieren die aan een ondergrens van een prestatieschaal functioneren, maar die wij niet als ziekte herkennen. De voor de hand liggende vraag waar de ondergrens van normale spierprestatie ligt laat ik graag open, al kent u ongetwijfeld in uw omgeving spiertechnische dystalenten.

Behalve als generator van kracht- en duurprestaties, communicatiemediator en groot eiwitreservoir, waar in hongersnood uit geput moet worden, zijn spieren de laatste jaren ook ontdekt als een signaalstoffen producerend orgaan. Die stoffen worden bij elkaar *myokines* genoemd (18). Waarschijnlijk gaat het om een groot aantal hormoonachtige stoffen en signaalstoffen waarvan we vele nog niet kennen, en van de bekende myokines kennen we nog niet alle functies. Deze myokines hebben zeer waarschijnlijk eenzelfde soort terugkoppelende functie als ik u geschetst heb bij de autonome regulatie van honger en verzadiging. Myokines worden onder normale omstandigheden verantwoordelijk geacht voor spierpijn en moeheid. Zij beschermen, zo wordt gedacht, spieren op spier- en ruggenmergniveau tegen overbelasting en schadelijke activiteit. Myokines circuleren in het bloed en hebben zo waarschijnlijk een effect op het autonome zenuwstelsel en op de hersenen.

Mijn speculatie nu is dat myokines bij FSHD door het genetische defect spontaan en in abnormale hoeveelheden geproduceerd worden en dat zij zo verantwoordelijk zijn voor de spierpijn en moeheid die 70 procent van de patiënten rapporteren, zonder dat zij zich excessief inspannen. Een tweede speculatie is dat myokines door effecten in het centrale zenuwstelsel verantwoordelijk zijn voor de slaapstoornissen die ook veel FSHD-patiënten rapporteren. En de derde speculatie is dat de overmaat aan myokines en de pijn- en moeheidperceptie bijdragen aan de wanverhouding tussen planning en control van motoriek, leidend tot het asymmetrisch volumeverlies in de frontale hersenschors van FSHD-patiënten (19). Misschien is dit laatste een onderdeel van de verklaring voor effecten van cognitieve gedragstherapie bij FSHD waar professor Van Engelen binnenkort over zal rapporteren (20). En dan dringt zich de analogie op met dyslexie en *remedial teaching*: misschien kunnen we het genetisch defect niet op moleculair niveau geheel corrigeren, maar we kunnen wel op een ander niveau de klachten op een belangrijke manier beïnvloeden.

Het was niet mijn bedoeling om mijn opvolgers een agenda op te leggen. Integendeel, maar het is een excuus voor mij om nog even op het balkon te blijven (Figuur 1). Ik heb slechts enkele van de duizenden neurologische beelden genoemd die om opheldering vragen. Het was uitsluitend mijn bedoeling om u allen te laten zien hoe inspirerend het neuro-vak is en dat het geen eenzame activiteit meer is. De bloeiende neuro-ismen in het Radboudumc rechtvaardigen hun bundeling in een centrum voor klinische neurowetenschappen. Ik hoop niet dat ik alle niet-neuro-isten tot neuroseptici heb gemaakt

en ik hoop dat ik iedereen geïnspireerd heb tot een zeker neuro-relativisme. Zij kunnen zich dan scharen aan de zijde van mijn inspirator, Noppo, zonder wie ik hier niet gestaan had.

Ik dank u voor uw aandacht.

REFERENTIES

1. Padberg G, Een vak apart. 1994. Universitair Publicatiebureau KUN, ISBN 2037302432.
2. Ridley M, The rational optimist, Harper Collins, 2010.
3. Landouzy L, Dejerine J. De la myopathie atrophique progressive. *Revue de Médecine* 1885, 5, 81-117.
4. Verhoeven VJM et al, Genome-wide meta-analysis of multiancestry cohorts identify multiple new susceptibility loci for refractive error and myopia. *Nat. Genetics* 2013, 45, 314-318.
5. Alexander GE, Crutcher MD, Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, 1990 13, 266-271.
6. Sung YF et al, Brain imaging finding in dyslexia. *Pediatr. Neonatol* 2010;51(2): 59-96.
7. Poelman G, et al, A theoretical molecular network for dyslexia: integrating available genetic findings. *Mol. Psychiatry*, 2011, 16, 365-382.
8. Amodio DM, Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat.Reviews Apr* 2006, Vol. 7; 268-277.
9. Satel S, Lilienfeld S, *Brainwashed: The seductive appeal of mindless neuroscience*. Basic Books 2013, ISBN 0465018777.
10. Aamodt S, Rise of neurocrats. *Nature*, 2013, 498, 298.
11. Craig AD, How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat. Rev. Neuroscience* 2002, 3, 655-666.
12. Craig AD, How do you feel – now? The anterior insula and human awareness. *Nat. Rev. Neuroscience* 2009, 10, 59-70.
13. Benarroch EE, Periaqueductal gray: an interface for behavioral control. *Neurology* 2012 Jan17;78:210-217.
14. Benarroch EE, Circumventricular organs: receptive and homestatic functions and clinical implications. *Neurology* 2011, 77:1198-220-4.
15. Damasio A, Carvalho GB, The nature of feelings: evolutionary and neurobiological origins. *Nat. Rev. Neuroscience* 2013, 14, 143-152.
16. Wijmenga, C et al, Chromosome 4q DNA rearrangements associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy, *Nat. Gen.* 2, 26-30 (1992).
17. Lemmers R et al, A unifying genetic model for facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Science* 2010, 329, 1650-1653.
18. Pedersen BK, Muscles and their myokines. *Journal of Exp. Biol.* 2011, 214, 337-342.
19. Quarantelli, M et al, Modifications of brain tissue volumes in facioscapulohumeral dystrophy. *Neuroimage* 2006, Sep;32(3):1237-1242.
20. Voet NB et al, Effect of aerobic exercise and cognitive behavioural therapy on reduction of chronic fatigue in patients with facioscapulohumeral dystrophy: protocol of the FACTS-2-FSHD trial. *BMC Neurol.* 2010 Jun 30;10:56-66.