



DE GROOTSHEID VAN DE KLEINE HERSENEN MAARTEN A. FRENS

DE GROOTSHEID VAN DE KLEINE HERSENEN

MAARTEN A. FRENS

*Deze publicatie betreft een oratie aan
de Erasmus Universiteit Rotterdam*

ISBN 90-77906-24-X



DE GROOTSHEID VAN DE KLEINE HERSENEN

Oplage 1000
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Leiderdorp

DE GROOTSHEID VAN DE KLEINE HERSENEN

REDE

In verkorte vorm uitgesproken
ter gelegenheid van het aanvaarden
van de leerstoel Systeemfysiologie
aan het Erasmus MC, faculteit van de
Erasmus Universiteit Rotterdam
op 25 april 2006

door

MAARTEN A. FRENS

ISBN 90-77906-24-X

© Maarten A. Frens, oratiereeks Erasmus MC
25 april 2006

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd zonder voorafgaande toestemming van de auteur.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van art. 16h t/m 16m Auteurswet 1912 j°. Besluit van 27 november 2002, Stb. 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (Postbus 3060, 2130 KB).

“Ik hoop dat ik u ervan zal kunnen overtuigen, dat de fysiologie geen rijstebrijberg van feiten en cijfers behoeft te wezen, maar dat dit vak kan worden beschouwd als een levendige, rijk geschakeerde achtergrond, met tal van fascinerende verbindingen naar andere takken van wetenschap.”

Anthonie Marinus Frens, 1965¹

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Mevrouw, mijne heren leden van het College van Bestuur van de Universiteit,
Mijnheer de Decaan,
Mevrouw, Mijne Heren Leden van de Raad van Bestuur van het Erasmus MC,
Leden van het Bestuur van de Vereniging Trustfonds Erasmus Universiteit Rotterdam,
Zeer gewaardeerde ouders, familie, vrienden, collega's, studenten en overige toehoorders,*

Inleiding

2006 is voor mij het jaar dat ik eindelijk een echte vent word: ik word dit jaar 40, wij zijn dit jaar 12,5 jaar getrouwd, ik werk 10 jaar voor dezelfde baas en vandaag aanvaard ik in het ambt van hoogleraar systeemfysiologie.

Wat is dat eigenlijk, een hoogleraar systeem fysiologie? Fysiologie is het vak dat de werking van het leven bestudeert. Mijn grootvader werd zo'n 45 jaar geleden ook hoogleraar fysiologie en ik ben trots dat ik vandaag deze rede mag houden in dezelfde toga die hij toen gedragen heeft. Mijn vader, hoewel farmacoloog, heeft ook een heel aantal fysiologisch getinte publicaties op zijn naam staan. Kennelijk zit het fysioloog zijn ons in het bloed.

Een systeemfysioloog is iemand die de fysiologie op “systeem niveau” bestudeert. Een systeem is bijvoorbeeld een heel organisme (een mens, of een exotisch zeediertje), of een orgaan (het hart of de hersenen), of een groepje cellen, of zelfs een enkele cel. De leeropdracht ‘systeem fysiologie’ is dus eigenlijk een opdracht ‘doe maar waar je zin in hebt, maar probeer daarbij wel een zeker samenhang aan te brengen’.

Voor het onderwijs dat door onze afdeling gegeven wordt is het goed dat er een leerstoel is ingesteld met zo'n brede fysiologische opdracht. Traditioneel geeft de afdeling fysiologie onderwijs in de breedste zin van het woord. Niet alleen hersenen, maar ook bijvoorbeeld hart, nieren, longen. In toenemende mate wordt het onduidelijk

voor de studenten en andere docenten waarom men voor dat type onderwijs bij de afdeling Neurowetenschappen terecht moet. Systeemfysiologie dekt de lading veel beter.

Om te begrijpen hoe ik op onderzoeksgebied mijn leeropdracht ga invullen is het nodig om wat verder te kijken. Daarvoor moet de baret af en gaan we kijken binnenin de hoogleraar systeemfysiologie. De titel van mijn oratie is "De grootsheid van de kleine hersenen" en over hersenen zal het gaan in de komende drie kwartier.

In het afgelopen jaar geleden schreef ik mee aan het boekje: 'Hersenonderzoek Nederland'². Het is een verkenning van de neurowetenschappen in Nederland en bevat aanbevelingen voor de komende 10 jaar. Tijdens het research voor dit werk realiseerde ik me pas echt wat een enorme impact de hersenen hebben op het leven van alledag. Als je alleen al kijkt naar het voorkomen van hersenziekte in Nederland, dan zie je meer dan 5 miljoen mensen lijden aan een hersenkwaal. De directe jaarlijkse medische kosten vormen een astronomisch bedrag. Veel meer dan bijvoorbeeld hart- en vaatziekten of kanker. Daarbij worden dan niet eens de kosten van de gevolgen van een nicotineverslaving gerekend. Deze getallen gaan alleen nog maar stijgen. We worden steeds ouder en het lichaam overleeft het brein.

	Prevalentie	Kosten (M€)
Migraine	2.439.541	2.114
Angststoornissen	1.829.656	2.105
Depressie	715.038	4.255
Verslaving	473.187	3.795
Dementie	207.701	3.098
Epilepsie	96.894	684
Beroerte	30.789	737
Ziekte van Parkinson	28.725	285
Traumatisch hersenletsel	24.711	110
Psychose	21.031	147
Multipele sclerose	12.919	376
Hersentumoren	5.011	204
Totaal	5.885.202	17.913

Tabel 1. Prevalentie en jaarlijkse directe medische kosten van de meest voorkomende hersenaandoeningen in Nederland³

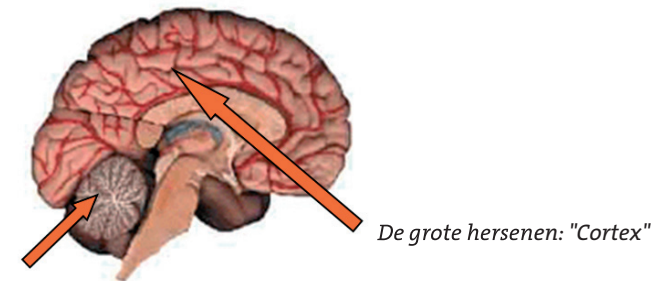
Als je kijkt naar de financiering van hersenonderzoek in Nederland dan staan we er nog geeneens zo slecht voor. Het mag altijd meer zijn natuurlijk, maar NWO bedeedt de Neurowetenschappen traditioneel best goed of in ieder geval vele malen beter dan wat er op Europees niveau beschikbaar is. Het is te hopen dat NWO deze strategie doorzet door ook het op hande zijnde Nationale Research Initiatief 'Hersenen en Cognitie' te ondersteunen.

Wat we echter missen in Nederland is een groot algemeen neurowetenschappelijk collectebus fonds, à la het Koningin Wilhelmina Fonds of het Aidsfonds. De collectebus fondsen zijn jammer genoeg versnipperd en richten zich door de band genomen op specifieke aandoeningen: Daarmee missen we een grote kans om een duidelijk signaal te geven aan de Nederlandse bevolking en de Nederlandse overheid.

Waarom hebben we eigenlijk hersenen?

Maar als die hersenen zo belangrijk zijn dan is de vraag gerechtvaardigd: Waarom hebben we eigenlijk hersenen? Planten hebben ze bijvoorbeeld niet en die zijn buitengewoon succesvol gebleken in de evolutie. De hersenen zijn kennelijk niet essentieel voor het leven.

Ik heb deze vraag vele malen gesteld aan collegezalen met studenten. Vrijwel altijd zijn de antwoorden iets in de trant van 'om na te denken', 'om te praten', of 'om dingen te onthouden'. Zonder uitzondering zijn dit processen die toe te schrijven zijn aan de grote hersenen, ofwel de cortex. Ik wil betogen dat dergelijke corticale processen een bijproduct zijn van het hebben van hersenen en juist omdat ze niet vanzelf gaan krijgen ze buitengewoon veel aandacht.



Figuur 1. Sagittale doorsnede door de menselijke hersenen.

Als ik tien potjes memory speel met mijn dochter Joline, dan verlies ik tien keer. Dat komt niet alleen doordat ik de plek van het juiste kaartje niet meer precies weet. Joline weet ook probleemloos paren van kaartjes te pakken, waarvan ik bijna zeker weet dat ik de afbeelding nog nooit eerder gezien heb. Kennelijk zijn die plaatjes langsgelopen zonder dat ze ook maar een spoor van herinnering bij me achter gelaten hebt. Als je in een filosofische bui memory gaat spelen kan je alleen maar concluderen dat het leven in een grijze mist aan je voorbij glijdt. Ook bij het bekijken van een zogeheten ‘Change Blindness’ stimulus bekruipt je dat gevoel⁴. Je bekijkt een plaat, vervolgens wordt deze gedurende 100 milliseconde weggenomen, waarna hij drastisch veranderd opnieuw getoond wordt. Zo flipt de stimulus steeds heen en weer. Het kan soms minuten duren voordat je de verandering gevonden hebt terwijl je de plaat maar een fractie van een seconde hoeft te onthouden.

Uiteindelijk zijn onze hersenen helemaal niet zo goed in de corticale processen: ze kosten veel moeite, het gaat vaak mis en de hersenen van de meeste diersoorten zijn maar heel beperkt toe in staat. Te zeggen dat de hersenen voor degelijke functies bedoeld zijn is alsof je zegt dat auto’s zijn gemaakt om over een stapel brandende olievaten te springen: ze kunnen het wel en het is vast spectaculair, maar het is maar een bijproduct van waar auto’s eigenlijk voor gemaakt zijn: het kalmpjes toeren over provinciale wegen waarbij de chauffeur blijmoedig voorrang verleent aan iedere fietser of voetganger die zijn pad kruist.

Uiteraard wil ik niet zo ver gaan dat deze oratie evengoed ‘De miezerigheid van de grote hersenen’ had kunnen heten, maar om te begrijpen waar de hersenen echt goed in zijn moeten we toch naar een heel ander domein kijken: het aansturen van motoriek op basis van zintuiglijke informatie.

Waar de hersenen echt goed in zijn

Mijn maatjes Ed en Wim spelen een partij squash. Wim heeft de bal zojuist via de voormuur en de zijmuur zo gespeeld dat hij links achterin valt. Ed slaat de bal een plaatst hem rechts voorin. In een fractie van een seconde kan een squashspeler het traject van een stuiterende bal inschatten en vervolgens een armbeweging in gang zetten die er voor zorgt dat de bal precies de gewenste snelheid en richting krijgt, met inachtneming van zijn positie en snelheid op het moment van slaan, van de elastische eigenschappen van de bal en racket, en het krachtmoment van het racket ten opzichte van de hand.

Zo beschouwd is iedere sensori-motorische handeling een bijna ongelofelijke prestatie: pak een glas op, rijd op een fiets. Iedereen doet het, dag in dag uit. Juist omdat het iedere keer zo onverstelbaar goed gaat zouden we haast vergeten hoe geweldig

goed we het kunnen. Zo’n 20 jaar merkte Prof Wim van de Grind tijdens een van zijn colleges op dat het makkelijker is om een computer te programmeren die beter kan schaken dan 99,9% van de mensheid dan om een robot te bouwen die op eigen gelegenheid kan wandelen over een hobbelig grasveld. In andere woorden: het streven om kunstmatige intelligentie te creëren lijkt op korte termijn haalbaarder dan het streven om kunstmatig te bewegen en te reageren op onverwachte stimulatie. Van de Grind merkte daar nog bij op dat het niet voor niets is dat topvoetballers aanzienlijk meer verdienen dan topwetenschappers of –schakers.

Vandaag zijn deze uitspreken nog even geldig als toen. Ik heb daartoe twee recente citaten gevonden. Het eerste citaat komt van Vladimir Kramnik, die door velen beschouwd wordt als de beste schaker van dit moment. Kramnik wordt geïnterviewd over zijn opponent, de schaakcomputer Fritz.

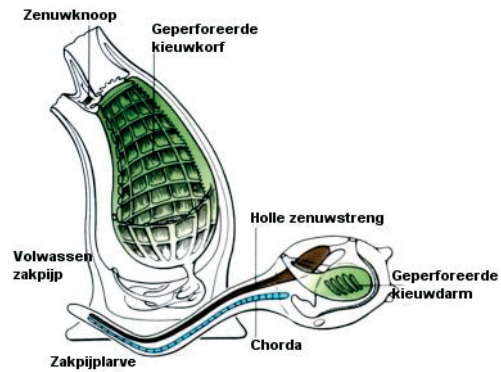
“Tja, het klinkt misschien idioot, maar Fritz speel in veel opzichten, hoe zal ik het zeggen, als een mens. Ik denk dat Fritz beter zal presteren tegen menselijke tegenspelers dan andere programma’s, juist vanwege zijn menselijke kwaliteiten.”⁵

We horen hier dus degene die het het beste kan weten over een schaakprogramma praten en uit zijn woorden klinkt puur ontzag voor hoe goed het gelukt is om softwarematig de menselijke kwaliteit te evenaren. Daartegenover stel ik een verslag over een van de meest ontwikkelde robots van dit moment, de Rabbit.

“De machine <...> die lijkt op een high-tech versie van de tinnen man uit “De tovenaars van Oz” zonder armen is ontwikkeld in een periode van zes jaar <...>. Het is de eerste robot die kan lopen en zijn evenwicht kan bewaren als een mens en eind 2005 is het wetenschappers gelukt om RABBIT zes stappen te laten rennen.”⁶

Ook een citaat vol bewondering, maar nu vooral over het uiterlijk van de robot. Ook een minimale prestatie –zes stappen rennen, poeh hé- wordt gepresenteerd als een spectaculaire doorbraak.

Wie nog niet overtuigd is dat we hersenen hebben om te bewegen zou moeten gaan duiken in de Grevelingen. Daar, op vrijwel ieder basaltblok langs de dijk vind je het diertje dat het doorslaggevende bewijs levert: de zakpijp. Zakpijpen zijn stationair levende dieren. Ze zitten vast op een plek en wachten tot er voedsel voorbij komt drijven. Zakpijpen hebben geen noemenswaardig zenuwstelsel. In het larvestadium bewegen ze wel, ze zwemmen rond op zoek naar de juiste plek. Die larven hebben wel hersenen. Zodra de zakpijplarve een plek gevonden heeft waar hij zich nestelt is ongeveer het eerste wat hij doet het verteren van zijn zenuwstelsel, alsof hij wil zeggen: “Ik stop met rondreizen, ik heb dat brein-ding niet meer nodig.”⁷



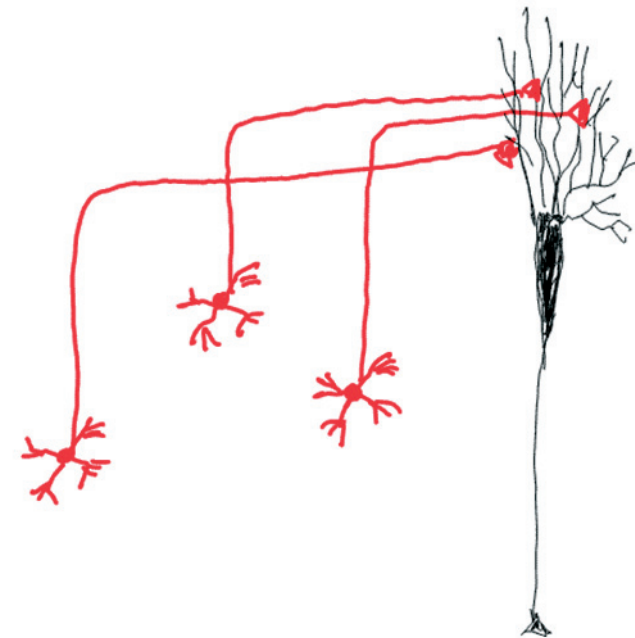
Figuur 2 De zakpijp in volwassen stadium (achter) en in larvestadium (voor). Let op de volledig ontwikkelde zenuwstreng in de larve die gereduceerd is tot een eenvoudige knoop in het volwassen stadium.

Natuurlijk is het appels met peren vergelijken om te zeggen dat het brein beter is in motoriek dan in corticale taken. Toch hoop ik dat ik u ervan heb kunnen overtuigen dat het aansturen van motoriek een minstens zo imposante uitdaging is voor het brein als het denken van de meest briljante gedachte.

Sensori-motoriek is bij uitstek een taak die geassocieerd wordt met de kleine hersenen ofwel het cerebellum. Nou zult u zich misschien afvragen waarom een gebied dat maar 10% van het gehele brein uitmaakt tot zulke grootse daden in staat is. Maar die verwondering is dezelfde als je afvragen waarom Nederland bij het voetbal onveranderlijk van een land als Finland wint met grote cijfers, 3-0 of 4-1. Hoewel Finland grofweg 10 keer zo groot is als Nederland woont er nog geen kwart van het aantal mensen. Marco van Basten kan kiezen uit een veel groter arsenaal van spelers dan zijn Finse collega. Zo is het ook in onze hersenen. Het cerebellum is weliswaar klein, maar het bevat 80% van alle zenuwcellen, zodat de kleine hersenen verreweg het grootste en meest gecompliceerde netwerk vormen dat in de hersenen te vinden is. Het cerebellum is het Nederland van het brein.

Waarom zijn de kleine hersenen zo groot?

Om de bijna paradoxale vraag op te lossen waarom de kleine hersenen dan zo groot zijn, moeten we eerst terug naar de meest basale eigenschappen van de zenuwcellen. In figuur 3 ziet u een Purkinje cel getekend. Purkinje cellen zijn de enige



Figuur 3. Purkinje cel met 3 daarop projecterende zenuwcellen

output cellen van het cerebellum. Ieder signaal dat de kleine hersenen willen doorgeven zal dus via dergelijke Purkinje cellen moeten verlopen. Purkinje cellen ontvangen signalen van andere neuronen in het cerebellum via synapsen. Vrijwel alle cellen in de hersenen zijn digitale elementen. Dat wil zeggen dat ze alleen korte elektrische pulsen kunnen genereren, zogeheten actie potentialen of 'spikes'. Een neuron staat dus aan of uit. Via een synaps krijgt de Purkinje cel digitale informatie binnen. Daarmee lijkt neuronale communicatie precies op een kinderspelletje waarbij je alleen maar 'ja' mag zeggen. Maar ook bij zo'n spelletje zijn verschillende spelregels mogelijk.

Laten we bijvoorbeeld doen alsof ik een Purkinje cel ben en u bent allemaal neuronen die informatie aan mij doorgeven. Ik zou met mijn ogen dicht mijn baret in de zaal kunnen slingeren –wat het protocol verbiedt dus ik doe dat niet echt - en uw taak is om mij samen te vertellen waar de baret is geland. Ieder van u mag daarbij alleen maar 'ja' zeggen. We kunnen dan een paar spelregels afspreken.

1. Een spelregel zou kunnen zijn dat ieder van u, narmate ik dichterbij de baret kom, vaker 'ja' roept. Het wordt dan een soort 'warm-koud' spelletje. U communiceert dan met mij via een 'frequentie code'. De informatie zit in hoe vaak ik per seconde 'ja' te horen krijg.
2. Een ander mogelijk spelletje is dat narmate ik dichterbij kom er meer mensen 'ja' gaan roepen. Ik haal dan mijn kennis over de plek van de baret uit hoeveel mensen er op een gegeven moment roepen. Dit is wat we een populatiecode noemen.
3. De laatste mogelijkheid is dat alleen degene die de baret gevangen heeft 'ja' roept en de rest zich stil houdt. Ik weet dan meteen waar de baret is. Plaatscode is een spelregel die zo efficiënt is dat het spel geeneens meer leuk is. Voor mij als Purkinje cel is dan van belang wie er actief is.

In het squashvoorbeeld van zo-even heeft u gezien dat het voor de kleine hersenen van buitengewoon belang is om snel te kunnen werken. Het zal u dan ook niet verbazen dat er daar een massieve plaatscodering plaatsvindt. Plaatscodering heeft echter ook een relatief nadeel. Om nauwkeurig te zijn heb je veel neuronen nodig. Hoe meer mensen er hier in de zaal zitten, hoe nauwkeuriger ik weet waar de baret is geland. Precies daarom zitten er zo enorm veel neuronen in het cerebellum. Iedere Purkinje cel ontvangt informatie van zeker 100.000 cellen. Alsof ik mijn baret niet hier in de aula zou werpen, maar in de Kuip en dan tweemaal uitverkocht.

Maar hoe verhoudt het werk van mijn onderzoeksgroep zich nou tot deze materie? In wat nu volgt wil ik u kennis laten maken met drie voorbeelden van het werk dat onder mijn hoede gebeurt. Die voorbeelden representeren de drie pijlers onder mijn onderzoek. Die drie pijlers zijn onderzoek naar de motoriek van gezonde mensen, onderzoek naar de motoriek van goed gedefinieerde patiëntengroepen en dierexperimenteel onderzoek.

Fijnmotoriek achter de computer

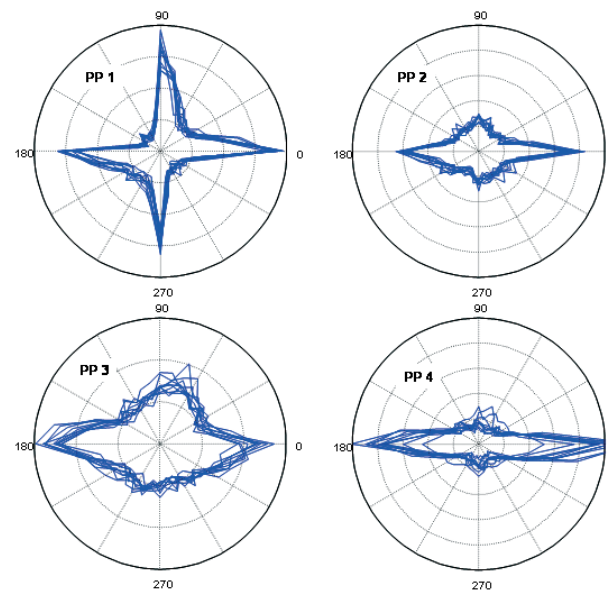
De computer is in de laatste decennia niet meer weg te denken uit ons leven. Dagelijks brengen vele miljoenen en misschien wel miljarden mensen uren door met het bedienen van een PC, zowel thuis als op het werk. Daarbij worden volcontinue fijnmotorische handelingen verricht. Iedere interactie vereist ofwel het aanslaan van de juiste toetsen op het keyboard, ofwel het bewegen en klikken van de muis naar de gewenste positie. Het is bijna verbijsterend dat niemand weet wat mensen nou eigenlijk doen als ze achter de computer zitten. Welke handelingen worden er verricht, hoe vaak, hoelang?

Wij willen dat graag onderzoeken. Daarom hebben we op de computer van inmiddels 1250 mensen een spyware-programma geïnstalleerd dat registreert wat er op die computer gebeurt. Met een precisie van een tiende seconde wordt iedere toetsdruk en

iedere muispositie opgeslagen. Die informatie wordt dagelijks via het internet naar onze centrale server verstuurd. Uiteraard met volledige instemming van de gebruiker en met inachtneming van zijn of haar privacy. Op gezette tijden vult iedere gebruiker ook een vragenlijst in, zodat we de meetgegevens kunnen koppelen aan ieders persoonlijke omstandigheden.

Vanuit onze server kunnen we de werkgegevens van ieder individu bestuderen en er patronen in zoeken. We kunnen bijvoorbeeld kijken naar de werkintensiteit. In een typisch voorbeeld zien we een AIO die de computer aanschakelt om kwart over elf, ongetwijfeld omdat hij al vanaf 8 uur 's morgens heeft zitten pipetteren. Vanaf die tijd zie je dat hij werkt in onregelmatige intervallen van hoge activiteit en pauzes waarin kennelijk ander werk gebeurt. Even voor vijven wordt de computer weer uitgezet.

Figuur 4 vat het bewegen van de muis samen. Ieder paneel laat de verdeling van muisbewegingsrichtingen van een van onze gebruikers zien en iedere curve de verdeling van steeds een andere dag. In de figuur linksboven ziet u bijvoorbeeld



Figuur 4. Richtingsverdelingen van muisbewegingen van 4 proefpersonen. Ieder paneel toont de gegevens van een persoon. Iedere curve is de verdeling van een werkdag. Opvallend is dat de bewegingen reproduceerbaar zijn van dag tot dag, maar veel minder van persoon tot persoon.

een persoon die vrijwel alleen maar horizontale en verticale bewegingen maakt. Wat opvalt is dat de curven vrijwel op elkaar vallen. Dag in dag uit produceert deze persoon hetzelfde patroon. Die reproduceerbaarheid vinden we ook bij de andere voorbeeldgebruikers, maar opvallend is dat hun verdelingen er heel anders uitzien. Wat we hiervan kunnen leren is dat ons computergedrag van dag tot dag constant is, maar dat er grote verschillen bestaan tussen mensen onderling.

Met dit type onderzoek beogen we een heel scala aan vragen te beantwoorden. Vragen die we in de nabije toekomst willen gaan beantwoorden zijn vragen als:

- Waarom krijgt de één wel RSI en de ander niet? Licht dat bijvoorbeeld aan de manier waarop je je computer bedient
- Kan je computergedrag beïnvloeden? Is het mogelijk om een cursus te geven waardoor je bijvoorbeeld meer sneltoetsen gaat gebruiken?
- Hoe richt je software efficiënt in? Kan je programma's zo maken dat ze aansluiten op de optimale bedieningsmogelijkheden van een gebruiker.

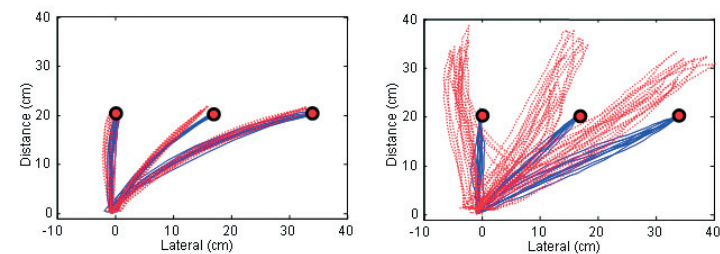
Williams Beuren Syndroom

Iedereen mag dan zijn eigen motoriek hebben, sommige groepen hebben wel degelijk gemeenschappelijke eigenschappen. Als voorbeeld wil ik iets vertellen over patiënten met het syndroom van Williams Beuren (WBS). Als er onderzoek bij patiënten wordt verricht binnen mijn groep, dan moet dat een fundamentele vraag kunnen dienen, meer dan dat we op zoek zijn naar bijvoorbeeld een diagnose of een therapie. Dat stelt eisen aan het soort patiënten dat wij onderzoeken. De groep moet min of meer homogeen zijn en de oorzaak van de aandoening moet in grote lijnen duidelijk zijn. WBS is weliswaar een zeldzame aandoening⁸, maar voldoet wel aan de bovenstaande eisen. Verder moet de groep te vergelijken zijn met een groep van controle personen. Veel collega's zijn al de klos geweest, maar ook bijvoorbeeld mijn dochter Isabelle is regelmatig op komen draven als age-matched control.

Patiënten met WBS hebben een genetisch defect. Er is een heel klein stukje van chromosoom 7 stuk. Daardoor missen deze patiënten een aantal eiwitten. Maar twee van die eiwitten komen in de hersenen voor. Toch hebben deze patiënten duidelijke hersengerelateerde problemen. Hun IQ is bijvoorbeeld niet hoger dan dat van patiënten met Down syndroom. Een van de eiwitten die mensen met WBS missen komt voor in de kleine hersenen. Voor ons reden om te onderzoeken hoe het met hun motoriek is gesteld⁹.

De taak die we gebruikten bij het onderzoek was vergelijkbaar met de bewegingen die u en ik maken als we een computermuis bewegen: over het vlak van de tafel moest een pen van A naar B bewogen worden. De WBS patiënten konden dat even goed als gezonde

controle personen (Figuur 5). Dat betekent dat ze het doel van hun beweging goed konden zien en dat ze in staat waren om een doelgerichte beweging te maken. Maar in een iets andere versie van dezelfde proef bleken er wel degelijk problemen op te treden. Via een slimme constructie zorgden we er voor dat de proefpersonen wel de doelen van hun beweging konden zien, maar niet hun eigen hand. Voor controle personen maakt dit weinig uit, hun hand bereikt het doel zonder problemen. Maar de WBS-groep komt in de problemen: hun bewegingen eindigen nu telkens weer op plekken die veel te ver weg liggen. Kennelijk kunnen zij hun bewegingen allen maar correct uitvoeren als ze er naar kijken. Een vergelijkbaar defect vind je ook in de oogbewegingen. Voordat iemand met WBS zijn ogen op een doel gericht heeft, heeft hij vaak 5 of 6 pogingen nodig.



Figuur 5. Trajecten van doelgericht handbewegingen van een WBS patiënt (rechts) en van een controle persoon (links). De doelen zijn aangegeven door de drie cirkels. De doorgetrokken curven geven bewegingen aan waarbij de proefpersoon zijn eigen hand kon zien. Gestippelde trajecten werden gemaakt zonder visuele controle.

U zult zich voor kunnen stellen dat dit grote consequenties heeft voor het leven van alledag. Stelt u zich voor dat u WBS had. U zou dan veel meer tijd nodig hebben om iets te zoeken met de ogen en als u het dan gevonden had dan moest u er naar blijven kijken om uw hand er naartoe te leiden.

Voor ons is het daarnaast interessant om vragen te beantwoorden als: 'Welke processen zijn er in WBS aangedaan?' en 'Kunnen we de symptomen begrijpen in het licht van wat we weten over de genetica van deze patiënten?'

Ik zou er in het kader van dit verhaal voor willen pleiten dat wat we hierboven gezien hebben een stoornis van 'motorisch leren' is. Het eerste experiment toont aan dat de bewegingen wel gemaakt kunnen worden, maar de patiënten hebben niet geleerd om dat te generaliseren: zonder directe visuele feedback geraakt de beweging niet meer op het doel.

Het leren van motoriek

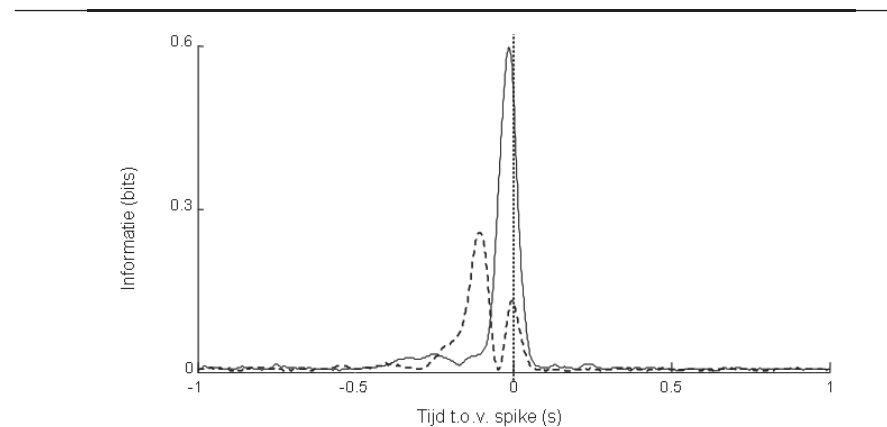
Leren van motoriek en de mechanismen die daar aan ten grondslag liggen zijn het voornaamste onderwerp van het dierexperimentele onderzoek dat in mijn groep gebeurt. Patiënten met WBS mogen problemen hebben met het aanleren van motoriek, maar gezonde mensen komt een adequate motoriek niet aanwaaien. De squashers Ed en Wim konden echt niet al tijdens hun eerste partij de bal plaatsen waar ze wilden. De eerste 5, 10 of 100 keer stuiterde de bal alle kanten op en langzaamaan leerden ze welke motoriek het gewenste resultaat opleverde.

U zult zich kunnen voorstellen dat als een Purkinje cell 100.000 projecterende cellen heeft dat niet iedere cel even relevante informatie zal overbrengen. Als twee keer de Kuip vol mensen 'ja' naar mij roepen, zullen er ongetwijfeld tussen zitten die op het dat op het verkeerde moment doen. 'Leren' voor een Purkinje cel betekent het zwakker maken van de verbindingen met cellen die foutieve informatie geven en dus uiteindelijk tot een incorrecte beweging hebben geleid. Een probleem daarbij is dat de Purkinje cel iemand nodig heeft die hem vertelt dat het mis gegaan is. De Purkinje-cel moet weten of zijn activiteit tot het gewenste resultaat heeft geleid.

Zo 'iemand', of liever zo'n cel bestaat. Iedere Purkinje cel wordt omarmd door een zogeheten klimvezel. Deze klimvezel is iedere keer actief als er een fout gemaakt wordt en als gevolg van zijn activiteit worden alle projecties die tot de fout geleid hebben verzwakt. Het is alsof de mensen in de zaal op gezette tijden 'ja' roepen en de pedel, deus ex machina, steeds 'FOUT' brult op het moment dat ik, de Purkinje cel, op foutieve informatie afa. De mensen die vlak voor het signaal van de pedel geroepen hadden zijn voortaan stil. In het ideale geval zullen er na verloop van tijd geen fouten meer gemaakt worden. In praktijk is motorisch leren een levenslang proces.

Ons onderzoek richt zich op de code van de klimvezel. Wij zijn gefascineerd door het bijna magische: een cel die weet wat goed en fout is. Daarom willen we allereerst onderzoeken wanneer een klimvezel actief is. Wat noemt hij goed en wat noemt hij fout?

Om daar achter te komen meten we klimvezelactiviteit bij Purkinje cellen van konijnen en muizen. De dieren maken op dat moment een reflexmatige oogbeweging in respons op een bewegende omgeving. Het doel van die reflex is om de omgeving op het netvlies te stabiliseren. De oogbewegingen meten we gelijktijdig met de celactiviteit. Een recente bevinding is dat klimvezels niet alleen sensorische gebeurtenissen signaleren (dat wil zeggen beweging op het netvlies), zoals in de literatuur al decennialang gesteld wordt. Wij vinden dat het eigen gedrag van het dier, de oogbeweging, minstens even effectief is in het opwekken van klimvezelactiviteit¹⁰ (Figuur 6)



Figuur 6. Informatie die een enkele actiepotentiaal in de klimvezel doorgeeft aan een Purkinje cel. De gestreepte curve geeft de informatie weer over de beweging op het netvlies, de doorgetrokken lijn is de informatie over de oogsnelheid.

De consequenties hiervan zijn te specialistisch om in een openbaar college te behandelen, maar u moet maar van mij aannemen dat wij hier erg enthousiast over zijn en dat we er van overtuigd zijn dat dit het begin is van een andere visie op de mechanismen die leren tot motorisch leren. De grote vragen voor ons in dit deel van het onderzoek zijn welke informatie je gebruikt om te leren, hoe kritisch die informatie is en hoe deze schakel past in wat we verder weten over leergedrag en cellulaire plasticiteit.

Systeemfysiologie

Ik hoop dat ik u in het voorafgaande duidelijk heb kunnen maken wat in mijn ogen een systeemfysiologische benadering is. Ik heb u drie, wellicht schijnbaar losstaande, onderzoeken laten zien die bij nadere beschouwing duidelijke samenhang vertonen. Om een probleem integraal te benaderen is het nodig om het op verschillende niveaus aan te pakken.

In praktijk heb ik hierdoor de meest gevarieerde baan die ik me kan wensen. Het klassieke beeld van de wetenschapper die dag in dag uit geduldig hetzelfde detail uitpluist gaat voor mij niet op. Een willekeurige dag uit mijn agenda laat dat zien. Maandag 27 maart begon om 8.15 met twee uur onderwijs aan derdejaars geneeskunde studenten. In de ochtend volgden toen nog een wetenschappelijke discussie over WBS

met een van mijn AIO's en het gezamenlijk werken aan een programmeerprobleem: hoe ik je een oogbewegingsmeting met een videocamera bij muizen. Tijdens de lunch samen met twee collega's van psychiatrie nieuwe mogelijkheden voor samenwerking bestudeerd. Daarna aan een opstelling geknutseld met een schroevendraaier in de ene en een rol Duck-tape in de andere hand. De middag beëindigd met het schrijven van een beursaanvraag. In de avond thuis aan de keukentafel tenslotte een businessmeeting gehad, waarbij onderzocht wordt of een deel van het onderzoek ook op een meer bedrijfsmatige manier uitgevoerd kan worden. Als dit is wat een hoogleraar systeemfysiologie kennelijk doet, dan ben ik blij en vereerd dat ik deze functie mag bekleden.

Dankwoord

Aan het eind van dit verhaal is dit nog het moment om een dankwoord uit te spreken.

Allereerst gaat mijn dank uit naar het College van Bestuur van de EUR, naar het bestuur van het Trustfonds van de EUR en naar de Raad van Bestuur van het Erasmus MC voor het in mij gestelde vertrouwen.

Chris de Zeeuw, Gerard Borst en Paul vd Maas wil ik bedanken omdat hun handelen het in concreto mogelijk gemaakt heeft dat ik hier nu sta.

Daarnaast wil ik Chris nog extra loven omdat hij in een paar jaar tijd de afdeling in mijn ogen tot de beste Neurowetenschappelijke afdeling van Nederland heeft weten te maken en in dat proces altijd benaderbaar is gebleven voor advies en kritiek.

Mijn leermeesters bedank ik, in het bijzonder zijn dat John van Opstal en Wim van de Grind, van wie beiden ik het vak geleerd heb en die me op een aantal kritieke momenten in mijn carrière van onmisbaar advies hebben voorzien.

Alle huidige en ex-leden van wat 'groep Frens' is gaan heten voor de prettige manier van werken, waarbij iedereen zich, ondanks de uiteenlopende persoonlijkheden fors voor elkaar inzet en tegelijk niemand een blad voor de mond neemt.

Suzan Markestijn en Ignace Hooge.... Suzan voor het regelen van al het gedoe, en Ignace voor het klankbord zijn bij de voorbereiding van dit verhaal.

Mijn ouders wil ik bedanken voor de prachtige jeugd die ik gehad heb en het daaruit voortvloeiende gevoel van zekerheid en vertrouwen dat ik de rest van je leven niet meer kwijtraak.

Tenslotte, Kathinka, Isabelle en Joline wil ik vooral bedanken voor het feit dat het weliswaar fijn is om het werk te doen dat ik doe, maar dat het iedere dag nog veel fijner is om 's avonds lekker in de trein te stappen en weer thuis te komen.

Ik heb gezegd.

Referenties

- ¹ A.M.Frens “Dierfysiologische schildering voor huishoudelijk gebruik” (1965). Oratie uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar dierfysiologie aan de Rijksuniversiteit Utrecht.
- ² Hersenonderzoek Nederland, strategienota 2005-2015. Redactie: AR Cools, HW Berendse, GJ Boer, MA Frens, M Joëls (downloadbaar op http://www.neurofederatie.nl/PDFs/Strategie_0515.pdf)
- ³ P Andlin-Sobocki, B Jönsson, H-U Wittchen and J Olesen. Cost of disorders of the brain in Europe (2005) Eur J Neurology 12 (Suppl 1) 1-27
- ⁴ zie <http://www.usd.edu/psyc301/ChangeBlindness.htm> voor een paar voorbeelden
- ⁵ <http://www.chessbase.com/newsprint.asp?newsid=255>
- ⁶ <http://www.sciencedaily.com/releases/2005/05/050512101305.htm>
- ⁷ DC Dennett. Consciousness Explained (1991) Little, Brown and Company, Boston, 1991
- ⁸ U Bellugi, L. Lichtenberger, W. Jones, Z. Lai, M. St George The neurocognitive profile of Williams Syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses (2000) J Cogn Neurosci. 12 Suppl 1:27-29
- ⁹ JN van der Geest, GC Lagers-van Haselen, JM van Hagen, E Brenner, LC Govaers, IF de Coo, MA Frens. Visual depth processing in Williams-Beuren syndrome (2005). Exp Brain Res 166:200-209
- ¹⁰ B. Winkelman, MA Frens. Motor coding in floccular climbing fibers (2006) J. Neurophysiol 95:2342-2351