

## University of Groningen

### Bewegen in ontwikkeling

Gramsbergen, A.

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2006

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Gramsbergen, A. (2006). *Bewegen in ontwikkeling*. s.n.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# **BEWEGEN IN ONTWIKKELING**

## **AFSCHEIDSCOLLEGE**

uitgesproken op 14 februari 2006

door

Dr A.Gramsbergen

bijzonder hoogleraar in de Ontwikkelingsneurowetenschappen  
aan de RijksUniversiteit Groningen  
vanwege het Groninger Universiteits Fonds,

eerder bijzonder hoogleraar Ontwikkelingsneurologie  
aan de Vrije Universiteit Amsterdam  
vanwege Het Vrije Universiteitsfonds,

## *Inleiding, het klinische probleem*

In dit college vraag ik uw aandacht voor aandoeningen van het centraal zenuwstelsel als gevolg van complicaties omstreeks de geboorte. Het gaat daarbij om aandoeningen die leiden tot motorische beperkingen. De beperkingen kunnen variëren van een extreme onhandigheid in een gunstig geval tot zodanige bewegingsbeperkingen dat de getroffen personen voor hun leven aangewezen zijn op een rolstoel en intensieve verzorging. De motorische beperkingen worden samengevat onder termen als *cerebrale parese*, *infantiele cerebrale parese*, of in het engels *cerebral palsy*. Het beeld is al sinds de oudheid bekend maar tot vandaag zijn er raadsels en problemen gebleven rond het ontstaan, het verloop, en de juiste behandeling ervan.

De aandoeningen vinden hun oorsprong in complicaties rond de geboorte maar de diagnose is in die periode nog niet te stellen. Soms worden dan afwijkingen in de spierspanning waargenomen zoals een *hypotonie*, of een asymmetrie in bewegingspatronen. Maar vaak komen moeders pas na maanden bij de huisarts omdat het ene armpje van hun kind opvallend minder beweegt, of dat de ontwikkeling van het zitten of staan vertraagd is en pas tegen het einde van het eerste levensjaar ontwikkelen zich de specifieke symptomen.

Het woord *parese* duidt, letterlijk vertaald, op een verlamming, maar moet in dit verband begrepen worden als een meer of minder ernstige bewegingsbeperking. *Cerebraal* verwijst naar de grote hersenen, maar ook afwijkingen aan de kleine hersenen of de hersenstam kunnen ten grondslag liggen aan een cerebrale parese. Volgens de internationaal aanvaarde definitie van *cerebral palsy* gaat het om een chronische niet progressieve stoornis van bewegingen en houding ten gevolge van een hersenbeschadiging rond de geboorte<sup>10</sup>.

Schattingen over het aantal personen met een mildere of ernstiger vorm van cerebrale parese schommelen rond de 1 à 2 promille. Wanneer men zich realiseert dat deze personen levenslang in meer of mindere mate in hun bewegingen beperkt blijven en dat de aandoening nogal eens gecompliceerd wordt door mentale retardatie of secundair ontstane psychische problemen moge het duidelijk zijn dat een cerebrale parese zowel medisch, maatschappelijk als ook economisch gezien een buitengewoon belangrijk probleem vormt.

Verschillende factoren kunnen leiden tot de hersenbeschadigingen. Vóór de geboorte kunnen infectieziekten of een niet optimale bloedvoorziening een rol spelen; rond de geboorte kunnen dat sterke fluctuaties in de bloeddruk zijn die bloedingen tot gevolg kunnen hebben of kortdurende verstoringen in de zuurstofvoorziening, en ook een premature geboorte is een risico voor het centraal zenuwstelsel.

Met moderne beeldvormende technieken is veelvuldig onderzoek gedaan naar de aard van de hersenbeschadigingen en soms zijn die duidelijk waarneembaar, maar in andere gevallen zijn het maar minieme afwijkingen. Er is dus niet een éénduidige relatie tussen de plaats en de grootte van de hersenbeschadiging en de ernst en de aard van de aandoening.

## *Beschadigingen van het zich ontwikkelende zenuwstelsel*

Ons onderzoek heeft aangetoond dat er over het algemeen sprake is van ingewikkelde relaties tussen het tijdstip van de hersenbeschadigingen en de effecten daarvan op het motorisch gedrag. Met name een beschadiging, of, een *laesie* op een moment waarop nog niet alle verbindingen tussen de zenuwcellen aangelegd zijn kan grote consequenties hebben. Het onderzoek aan proefdieren werd gedaan samen met *Jos Ijkema, Hans Vos, Leo van Eykern*, een aantal studenten en mijzelf. Laesies van de kleine hersenen op leeftijden die te vergelijken zijn met respectievelijk twee maanden vóór de geboorte bij de mens of omstreeks de geboorte bleek veel ernstiger effecten te hebben op het motorisch gedrag dan overeenkomstige laesies op oudere of volwassen leeftijd. In neuroanatomisch en neurofysiologisch onderzoek bleek dat na laesies op die *vroege* leeftijden, de nog aanwezige zenuwcellen verbindingen gemaakt hadden met hersengebieden waarmee ze normaal niet verbonden zijn. Bovendien constateerden we in een aantal gebieden een toegenomen aantal zenuwcellen als gevolg van een vermindering van de celdood. Bij beschadigingen op *oudere* of op volwassen leeftijd traden dergelijke reorganisaties daarentegen niet op. Deze bevindingen hebben belangrijke inzichten opgeleverd over de effecten van hersenbeschadigingen op vroege leeftijd en ze illustreren de complexe relaties tussen de aard van de laesie en de ernst van de motorische handicaps in verband met een cerebrale parese.

## *De ontwikkeling van het zenuwstelsel, twee fasen*

In het licht van het voorgaande is het van belang de ontwikkeling van de hersenen aan een nadere beschouwing te onderwerpen. De hersenontwikkeling begint al heel vroeg<sup>4,5</sup>. Op het moment dat het zich ontwikkelende embryo nog maar uit 200 tot 300 cellen bestaat, dat is kort na de bevruchting, beginnen de voorlopers van de latere hersencellen zich te onderscheiden van de andere cellen. Deze voorloper-cellen groeperen zich rond het zogenaamde centrale kanaal en vanuit die zone ontwikkelt zich het zenuwstelsel. De cellen delen zich, ze migreren naar hun plaats van bestemming, en daar aangekomen ontwikkelen zich de uitlopers waarmee de neuronen verbindingen maken met andere zenuwcellen of met de spieren. De vorming van hersencellen gaat bij de mens door tot één à anderhalf jaar na de geboorte.

Van de hersengebieden en vezelsystemen die bij de motoriek betrokken zijn ontwikkelen sommigen zich vroeg en anderen laat. Het ruggenmerg en gebieden in de hersenstam, die betrokken zijn bij de sturing van de spieren in de romp en bij de houdingscontrole ontwikkelen zich vroeg. De hersenschors die onder meer betrokken is bij de sturing van de arm- en beenbewegingen ontwikkelt zich veel later tijdens de zwangerschap, en de kleine hersenen die een rol spelen bij de coordinatie van bewegingen ontstaan zelfs voor een belangrijk gedeelte pas na de geboorte. Aangezien de hersengebieden tijdens de fase van hun snelste groei het meest kwetsbaar zijn, geeft deze globale indeling aan dat het tijdstip waarop de geboorte plaatsvindt een belangrijke factor is bij de aard van beschadiging en de functionele gevolgen ervan.

De functionele verbindingen tussen de hersenschors en de arm- en beenspieren (ik doel op het *corticospinale systeem*), ontwikkelen zich pas in de loop van het eerste jaar en

dat wordt gezien als een belangrijke verklaring voor het pas in de loop van dat eerste jaar tot uiting komen van de specifieke symptomen van de cerebrale parese.

In de afgelopen vijftien jaren is er dankzij nieuwe technieken een fascinerend beeld ontstaan van de genetische grondslagen van de bouw en de eigenschappen van het zenuwstelsel. De meesten van de ongeveer 30.000 genen waaruit het menselijk genoom bestaat, komen tot expressie in het centraal zenuwstelsel. Door de in- en uitschakeling van bepaalde genen op specifieke tijdstippen worden ingewikkelde cascades in de productie van eiwitten en gen-expressies gerealiseerd die tot de aanleg van het zenuwstelsel leiden. Het volwassen zenuwstelsel bestaat naar schatting uit  $10^{11}$  neuronen of zenuwcellen en daarnaast nog uit ongeveer 9 maal zoveel gliacellen. Maar, meer nog dan die onvoorstelbare aantallen cellen imponeert de precisie van de verbindingen tussen zenuwcellen onderling en daarbij speelt een veelheid aan zogenaamde tropische en trofische factoren een rol.

De ontwikkeling van het zenuwstelsel is echter niet voltooid met de aanleg van de laatste verbindingen. In 1949 ontdekte Viktor Hamburger samen met Rita Levi-Montalcini dat in het verloop van de normale ontwikkeling van het zenuwstelsel gemiddeld de helft van de aanvankelijk aangelegde cellen doodgaan en verdwijnen<sup>8</sup>. Pas 10 – 15 jaar na de publicatie van deze bevindingen drong het besef door dat deze secundaire celdood of, *apoptosis*, een heel essentieel element is van de normale ontwikkeling<sup>9</sup>. Het meest verbazingwekkende daarbij is dat de zenuwcellen, die te gronde gaan, niet op zoek waren naar verbindingen, maar dat ze al verbindingen gemaakt hadden met andere zenuwcellen of met spieren. Daarmee houdt het niet op. Recenter bleek dat in een latere fase van de ontwikkeling bovendien nog eens veel aanvankelijk aangelegde verbindingen tussen zenuwcellen afgebroken worden. In deze tweede fase blijven de zenuwcellen intact.

Sinds de ontdekking van Hamburger is veel onderzoek gedaan naar de betekenis van deze afbraak processen. We weten nu dat de functionele activiteit in verbindingen en in circuits van doorslaggevende betekenis is voor deze regressieve processen. Bij het experimenteel stilleggen van de informatie-overdracht tussen neuronen komen de afbraakprocessen tot stilstand. Dat demonstreert dat functionele activiteit de bepalende factor is. Die functionele activiteit leidt enerzijds tot het instandhouden van de essentiële verbindingen en anderzijds tot een afbraak van het overschot aan niet noodzakelijke cellen en verbindingen. In onderzoek bij katten is ontdekt dat het opgroeien gedurende de eerste paar maanden na de geboorte, in een omgeving met uitsluitend verticale strepen ertoe leidt dat het visuele systeem daarna alleen gevoelig is voor verticale strepen. Alleen die cellen en verbindingen blijven over die verticale strepen detecteren en daarom herkennen deze katten alleen verticale strepen.

Globaal gezien zijn er dus twee fasen te onderscheiden in de ontwikkeling van het zenuwstelsel. De eerste is de *opbouwfase*, een fase die sterk onder invloed staat van erfelijke, genetische factoren; een fase waarin het zenuwstelsel in grote lijnen aangelegd wordt en waarin een overmaat aan cellen en verbindingen tot stand komt. In de tweede fase, de *stabilisatiefase*, worden die verbindingen afgebroken die niet noodzakelijk zijn voor het functioneren van het zenuwstelsel terwijl de wel functionele verbindingen blijven bestaan en zich stabiliseren (zie bijvoorbeeld: <sup>4</sup> ).

De enorme overmaat aan connecties in het jonge zenuwstelsel biedt perspectieven voor de behandeling van de cerebrale parese. Immers, verbindingen die normaal zouden verdwijnen kunnen wellicht bij een juiste en effectieve interventie blijven bestaan en bijdragen aan de beperking van de schade na een perinataal letsel. Onderzoek in de Ontwikkelingsneurologie richt zich daarop. Een nieuwe fysiotherapeutische methode is ontwikkeld waarbij gericht gepoogd wordt de nog aanwezige mogelijkheden van het zenuwstelsel maximaal te stimuleren. Deze nieuwe methode wordt momenteel geëvalueerd door *Mijna Hadders* en haar groep.

Uiteraard dient dan geprofitteerd te worden van dat vroege ontwikkelingsstadium, wanneer er nog die overmaat aan verbindingen is. Eerder heb ik gesteld dat de diagnose cerebrale parese met het standaard neurologisch onderzoek over het algemeen pas in de loop van het eerste levensjaar gesteld kan worden en dat zou te laat kunnen zijn. Recent is het mogelijk gebleken de diagnose al vroeger te stellen en wel op een gecorrigeerde leeftijd van omstreeks drie maanden na de geboorte. Op deze methode wil ik niet dieper ingaan. Maar, de beoordeling van de zogenaamde *General Movements*, de aard en kwaliteit van de spontane bewegingen van babies maakt het mogelijk met een redelijke kans van zekerheid te voorspellen of een cerebrale parese zich zal gaan ontwikkelen. Deze methode werd ontwikkeld door *Heinz Prechtl* in Groningen<sup>14, 15</sup> en wordt nu op diverse plaatsen in de wereld toegepast; in Groningen door *Mijna Hadders* in de Ontwikkelingsneurologie en *Arie Bos* van de Beatrix Kinderkliniek van het UMCG.

Een vroegtijdige diagnose en anderzijds nieuwe en specifieke fysiotherapeutische interventies bieden mijns inziens belangrijke perspectieven voor een veelbelovende behandeling van een cerebrale parese.

### *De ontwikkeling van de houdingsregulatie*

In het tweede deel van dit college wil ik ingaan op een ander aspect van de cerebrale parese en dat betreft een verstoorde houdingscontrole. Onderzoek van diverse onderzoeksgroepen heeft telkens weer aangetoond dat een verstoorde houdingscontrole een belangrijk kenmerk is<sup>1</sup> en het behandelen van die verstoorde houdingscontrole is een belangrijk element in de therapieën.

De eerste bewegingen van de menselijke foetus komen al voor vanaf de 7<sup>e</sup> week van de zwangerschap, maar dan is er nog geen sprake van een voorkeursoriëntatie ten opzichte van de zwaartekracht. Dat is maar goed ook, want anders zou de ongeboren foetus in de buik van een zwangere moeder voortdurend de houding moeten aanpassen bij bewegingen van de moeder. Vóór de geboorte wordt het functioneren van het evenwichtsorgaan geremd en misschien speelt daarbij de lage zuurstofspanning in de foetale circulatie een rol.

Kort na de geboorte begint het evenwichtsorgaan te functioneren en ook de houdingscontrole begint zich dan te ontwikkelen. Dat blijkt bijvoorbeeld wanneer de baby het hoofd rechtop kan houden. Het duurt daarna nog geruime tijd voordat jonge kinderen ook hun houdingsspieren in romp en benen zodanig beheersen dat ze kunnen zitten en later staan. Het spreekt vanzelf dat naast de neurale ontwikkeling ook de ontwikkeling van spieren daarbij van belang is. *Bert Touwen* in Groningen, heeft veel onderzoek gedaan naar de motorische ontwikkeling<sup>17</sup> en zijn onderzoek toonde onder

andere aan dat kinderen gemiddeld genomen rond de 16 maanden - met een spreiding van enkele maanden - in staat zijn te lopen zonder steun.

*Mijna Hadders* en haar groep hebben in Groningen en Zweden electromyografisch onderzoek gedaan naar de activiteit in de arm- en houdingspijeren van jonge kinderen die reik- en grijpbewegingen maken<sup>7</sup>. Op vroege leeftijd steken de kinderen eerst hun arm uit en pas daarna volgen correcties door de houdingspijeren. Dat resulteert in een onregelmatige beweging. Met het ouder worden is de activiteit in de houdingspijeren en ook de fasering daarvan steeds beter afgestemd op de armbeweging en dat leidt uiteindelijk tot één vloeiende beweging. De heel precies gedoseerde en geprogrammeerde activiteit in de houdingspijeren is dus voorwaarde voor het maken van vloeiende armbewegingen. Dergelijke bewegingen ontwikkelen zich in de loop van het tweede levensjaar.

In ons eigen onderzoek, ik spreek over dierexperimenteel onderzoek van *Johan Westerga*, *Hildegard Geisler*, *Jos IJkema*, *Valentine Bouet* een aantal studenten en ikzelf, hebben wij de motorische ontwikkeling bestudeerd (bijvoorbeeld: <sup>2,3</sup>). Bij gedragsobservaties bleek op een heel bepaalde leeftijd het onhandige en hortende looppatroon, dat kenmerkend is voor jonge leeftijden, te veranderen in het vloeiende en volwassen lopen. Dan ook verandert het patroon van de elektrische activiteit in de beenspieren en in de rugspieren, en in neuroanatomische onderzoek vonden wij op datzelfde moment een reorganisatie van de neuronen die bij de aanspanning van de houdingspijeren betrokken zijn, door de vorming van *dendrietbundels*.

Onderzoek van *Hildegard Geisler* toonde aan dat wanneer op vroege leeftijd de informatie vanuit een deel van het evenwichtsorgaan stil gelegd wordt dit leidt tot een vertraagde ontwikkeling van de houdingscontrole<sup>2</sup>. Dat was misschien te verwachten, maar het interessantste resultaat van dit onderzoek is, dat de vertraagde ontwikkeling van de houdingscontrole - op zijn beurt - een vertraging teweegbrengt in de ontwikkeling van het volwassen looppatroon en dat geldt ook voor de EMG-ontwikkeling. Kennelijk wachten de neurofysiologische en neuroanatomische ontwikkelingen die betrokken zijn bij het lopen op een bepaald stadium in de houdingsontwikkeling.

Het aantonen van dit oorzakelijk verband brengt ons terug bij de problemen in de houdingscontrole bij kinderen met een cerebrale parese. Er is dus een sterke relatie tussen houdingscontrole en de bewegingen van armen en benen.

### *Houdingsregulatie en arm- en beenbewegingen, vanuit een evolutionair perspectief*

Het lijkt kunstmatig om de houdingsregulatie te onderscheiden van arm- en beenbewegingen. Toch is dit onderscheid belangrijk omdat de houdingsregulatie en de sturing van arm- en beenbewegingen door verschillende systemen in de hersenen uitgevoerd worden (bijvoorbeeld<sup>6</sup>). Dat verschil heeft zijn oorsprong in de evolutie. Onze lichaamsbouw is het product van een lange evolutionaire ontwikkeling en datzelfde geldt ook voor de hersenen (zie bijvoorbeeld<sup>16</sup>).

Vissen, de oudste gewervelden bestaan alleen uit een kop en een romp en ze bewegen zich voort in het water door ritmische en golfachtige rompbewegingen. De modernere amfibieën kunnen zich zowel in het water als op het land voortbewegen. Bij

het lopen tillen ze hun romp wat op met hun poten om zo naar een rijkere voedselbron te kruipen, maar de voortbeweging geschiedt vooral door rompbewegingen. Bij zoogdieren zijn het daarentegen vooral de pootbewegingen die voor een snelle voortbeweging zorgen. In de evolutie zien we dus een transitie in de rol van de rompspieren. Aanvankelijk zijn ze de “motor” bij voortbewegingen en later een steun bij arm- en beenbewegingen.

De mens onderscheidt zich van andere zoogdieren door rechtop te lopen. Mary Leaky en haar groep hebben in Tanzania voetafdrukken gevonden van 5 – 8 miljoen jaren geleden<sup>12</sup>. Uit de lengte en de stand van de tenen concludeerden zij dat het ging om mensachtigen. Zowel deze *homo australopithecus* van miljoenen jaren geleden alsook de moderne mens zijn bij het staan en bij het lopen voortdurend in een wankel evenwicht. Het rechtop lopen vereist veel functionele hersencapaciteit maar het voordeel van deze transitie in de evolutie was dat de mens al sinds enkele miljoenen jaren de handen vrij heeft, bijvoorbeeld om gereedschappen te gebruiken.

Deze evolutie vindt zijn weerslag in de bouw van de hersenen. De oude systemen die zich met de houdingsregulatie bezighouden zijn in de hersenstam rond het middenvlak gelocaliseerd, de vezels verlopen mediaal en projecteren bilateraal en qua structuur en opbouw vertonen ze gelijkenis met de analoge structuren bij vissen. De sturing van arm-, vinger- en beenbewegingen vindt daarentegen voor een belangrijk deel plaats in de schors van de grote hersenen<sup>11, 13</sup>. De vezelsystemen verlopen aan de zijkant en *contralateraal* in het ruggenmerg. Deze gebieden en met name ook de directe verbindingen van deze zenuwvezels met de *motorneuronen* in het ruggenmerg, die de spieren activeren, zijn pas heel laat in de evolutie ontstaan.

### *Het cerebellum; het coördineren van bewegingen en houdingsregulatie*

Gezien enerzijds een heel oud en anderzijds een heel nieuw systeem in de hersenen betrokken zijn bij de sturing van respectievelijk de houdingsregulatie en de bewegingen van armen en benen is de voor de hand liggende vraag hoe beide systemen samenwerken in het bewerkstelligen van één vloeiende beweging. De structuur die daarbij een sleutelrol vervult is het *cerebellum* of de kleine hersenen. Het cerebellum is door immense aantallen zenuwvezels verbonden zowel met het oude houdingssysteem als met het nieuwe systeem in de schors van de grote hersenen dat arm en beenbewegingen stuurt. Beschadigingen van de kleine hersenen, bijvoorbeeld door degeneratieve aandoeningen of een tijdelijke vergiftiging zoals door een overmatige alcohol-inname laten zien dat uitschakeling van het cerebellum een ontkoppeling van de houdingsregulatie en bewegingssturing teweeg brengt. Naast deze coördinatie-functie vervullen de kleine hersenen waarschijnlijk ook een belangrijke rol bij het leren van ingewikkelde bewegingspatronen, zogenaamde *motor skills*; en daarbij doel ik op bewegingspatronen zoals bijvoorbeeld fietsen, volleyballen of schaatsen.

Gezien de betekenis van de kleine hersenen voor het coördineren van houding en beweging en ook het *leren* van bewegingen, is het in verband de behandeling van een cerebrale parese van groot belang inzicht te hebben in de functie en de structuur van het cerebellum. Het lopende onderzoek van *Han van der Want, Jerome Swinny, Natasha Gounko, Sonja Janmaat, Anita Wiersema, Rob Bakels*, en mijzelf, richt zich daarop. Het



onderzoek richt zich op de ontwikkeling van de verbindingen van de twee vezelsystemen die het cerebellum binnenkomen, de *climbing fibres* en de *parallel fibres*, met de Purkinje cellen. De grote Purkinje cellen zijn om het modern uit te drukken de *processoren* van het cerebellum en de output van het cerebellum komt van deze cellen. Onze aandacht richt zich dus op de synaptische verbindingen van *climbing fibres* en *parallel fibres* met de Purkinje cellen en hoe die verbindingen door activiteit, of, door leerprocessen gemodificeerd worden. In weefselcultures met moleculair-biologische technieken, in genetisch gemodificeerde muizenstammen, met geavanceerde kleuringstechnieken, met de electronen microscoop en middels electrofysiologische afleidingen wordt in kaart gebracht hoe die verbindingen zich ontwikkelen en op welke wijze ze kunnen veranderen. Ook wordt gepoogd door het inspuiten van zogenaamde *stamcellen* degenererende Purkinje cellen te herstellen. Vertaald naar de werkvloer proberen wij dus het probleem te ontrafelen op welke manier nieuwe bewegingen in samenhang met een betere houdingsregulatie vastgelegd worden in neurale circuits in het cerebellum.

Samengevat, de voortgang bij de ontwikkeling van nieuwe fysiotherapeutische interventies en het toenemende inzicht in de aard van plastische processen met name in het cerebellum zijn belangrijke elementen op grond waarvan we – op termijn – een betere behandeling van cerebrale parese mogen verwachten.

In het voorgaande heb ik u een heel korte schets gegeven van een deel van het onderzoek in de Ontwikkelingsneurologie. Andere onderzoekingen, zoals onderzoek naar het herstel van perifere zenuwletsels dat verricht werd samen met de Plastische Chirurgie, met *Marcel Meek* en *Sjef Copray* van de Medische Fysiologie; onderzoek naar de effecten van corticosteroiden op de hersenontwikkeling samen met *Edu Mulder* van de Obstetrie en Gynaecologie van het Academische Ziekenhuis in Utrecht; en onderzoek naar de effecten van een verhoogde zwaartekracht op de ontwikkeling van de houdingscontrole, samen met *Valentine Bouet* en onderzoeksgroepen in Marseille en Amsterdam - moesten in verband met de tijd buiten beschouwing blijven.

### *Tot slot, een paar algemene opmerkingen*

*De eerste opmerking betreft de samenstelling van onderzoeksgroepen.*

De thuisbasis voor mijn onderzoek was de Ontwikkelingsneurologie. Het Instituut voor Ontwikkelingsneurologie bestond tot een aantal jaren geleden uit een groep van onderzoekers van verschillende disciplines: naast Heinz Prechtel die van huis uit etholoog is, waren dat kinderneurologen, kinderartsen, psychologen, fysici en ikzelf als neurofysioloog. Onderzoekers van heel verschillende pluimage om gezamenlijk problemen rond de ontwikkeling van het zenuwstelsel op te lossen; een groep bestaande uit 6 – 9 onderzoekers en ongeveer zo groot als een tutorgroep in het Gronings curriculum. In het Instituut voor Ontwikkelingsneurologie is altijd zeer sterk de nadruk gelegd op het begrijpen van elkaars wetenschappelijke “taal”, of, begrippenkader. Dat maakte het mogelijk dat bijvoorbeeld de fysicus met zijn expertise - de psycholoog de verrassende oplossing voor een probleem kon bieden, en omgekeerd. De multidisciplinaire groep werd hierdoor een *interdisciplinair* team, waarvan het wetenschappelijke momentum groter is dan de som van dat van elk van de onderzoekers

afzonderlijk. Het concept lijkt in te gaan tegen de huidige trend om hele grote onderzoeksgroepen op te richten. Ik meen dat het concept van de Ontwikkelingsneurologie één van de condities is geweest op basis waarvan die groep wereldwijd een vooraanstaande rol is gaan spelen.

*Mijn tweede opmerking betreft de basis voor medeverantwoordelijkheid en medezeggenschap in de Universiteit en het Universitair Medisch Centrum in Groningen.*

Wetenschappelijk onderzoek wordt vrijwel zonder uitzondering door *groepen* onderzoekers gedaan. De onderzoekers werken vaak samen met andere onderzoekers die verspreid kunnen zijn over de hele wereld. Het resultaat van het onderzoek in de vorm van manuscripten wordt vóórafgaand aan het drukken beoordeeld door anonieme collega's. Kortom, het resultaat van wetenschappelijk onderzoek is het product van een brede samenwerking en discussies in verband met een gemeenschappelijk wetenschappelijk probleem. Hierarchische relaties mogen daarbij geen rol spelen: argumenten tellen en niet de autoriteit. Hetzelfde geldt ook voor het wetenschappelijk onderwijs. Een onderwijsprogramma komt tot stand na afwegingen in de eigen faculteit, in landelijke en in internationale verbanden. Het wordt vastgesteld na discussies over wat de afgestudeerde moet weten en kunnen en ook over de toekomstperspectieven in het vakgebied.

Onderzoeksland en onderwijsland zijn elk naar hun aard "*horizontaal*" georganiseerd en dat brengt per definitie een medeverantwoordelijkheid van de onderzoekers en docenten met zich mee en als consequentie daarvan medezeggenschap.

Kortgeleden werd de vorming van een Universitair Medisch Centrum in Groningen gerealiseerd en dat opent geweldige perspectieven voor het opzetten van nieuwe en belangrijke onderzoeksprojecten op het grensvlak van kliniek en basiswetenschappen. Bij de onderhandelingen over het samengaan van het Academisch Ziekenhuis en de Faculteit der Medische Wetenschappen waren er aanvankelijk enige aarzelingen in de Faculteitsraad met betrekking tot dit samengaan. Er was nogal wat zorg in hoeverre de faculteit met zijn typisch horizontale, universitaire organisatie en cultuur zich zou kunnen voegen naar de organisatie van het Academisch Ziekenhuis. Immers, in een ziekenhuis gaat het om de patiënt. De behandelend arts en zijn team zijn direct en persoonlijk verantwoordelijk voor de patiënt. Een ziekenhuis is daarom veel meer "*verticaal*" georganiseerd, een vorm die in beginsel de afgeleide is van de arts-patient relatie. Daarnaast prevaleert in het ziekenhuis noodzakelijkerwijs een bedrijfsmatige organisatie.

Het UMCG is thans op een haar na totstandgekomen en de spannende tijd is nu aangebroken waarin het samengaan van de twee verschillendsoortige organisaties met hun verschillende culturen gestalte moet krijgen. Naar mijn mening is een effectieve medezeggenschap die recht doet aan de aard van elk van de primaire processen: onderzoek, onderwijs en patientenzorg een essentieel element voor het welslagen en de bloei van het UMCG.

*Mijn derde opmerking betreffen het onderwijs en de studenten.*

In Groningen waren *Herman van Rossum, Dirk Sleijfer, Albert Manting, Rein Zwierstra, John Degener*, een aantal studenten en ikzelf betrokken bij de opzet van het curriculum C2000. In dit curriculum en ook in het nieuwe curriculum G2010 worden de studenten vanaf de eerste dag geconfronteerd met klinische problemen en de opzet is dat de studenten getraind worden in het zelfstandig oplossen van deze problemen. In diverse rollen ben ik actief betrokken geweest bij het onderwijs en geregeld ben ik onder de indruk geraakt van de vaak diepgaande interesse en de kritische instelling van studenten. Het scharnierpunt van deze vorm van onderwijs is de uitdagende formulering van klinische problemen waarbij de studenten maximaal geprikkeld worden niet alleen de klinische maar ook de wetenschappelijke aspecten indringend te bestuderen. Het komt mij voor dat dit enigszins onderbelichte aspect grote en voortdurende aandacht behoeft.

De universitaire medische centra worden de laatste jaren geconfronteerd met sterke externe krachtenvelden. In verband met een dreigend artsentekort is enige jaren geleden op politieke instigatie de instroom van studenten geneeskunde sterk verhoogd; in Groningen met ongeveer 100%. Die maatregelen kwamen enkele jaren te laat en ze waren wat al te draconisch waardoor als gevolg hiervan er over enige tijd een overschot aan artsen zal ontstaan. De extre inspanningen die de sterk verhoogde instroom van studenten vergt van de docenten, de ziekenhuizen en de onderwijsorganisatie zijn zeer aanzienlijk. Daarnaast worden belangrijke veranderingen aangebracht in de ziekenhuisorganisatie die ingegeven zijn door de wens naar een effectievere patientenzorg en daarnaast door de financiële druk vanwege de zorgverzekeraars. Deze veranderingen trekken een enorme wissel op de spankracht van het UMCG, maar zonder twijfel zal de organisatie deze aanpassingen glansrijk te boven komen.

Onderwijs dienen de primaire processen niet uit het oog verloren worden. Naast patientenzorg van het hoogste niveau, en wetenschappelijk onderzoek naar processen die ten grondslag liggen aan gezondheid en ziekten is dat het onderwijs. Studenten vormen het grootste kapitaal dat de universteiten binnen hun poorten bergen. Zij zullen in de toekomst het wetenschappelijk onderzoek gaan uitvoeren, zij zullen in de toekomst de gezondheidszorg gaan verrichten en organiseren, en zij zullen meewerken aan het vormgeven van de maatschappij van morgen. Met het investeren in onderwijs van het hoogste niveau in dit enorme potentieel draagt onze universteit en ons UMCG op cruciale wijze bij aan de toekomst.

Ik heb gezegd.

## Referenties

1. Aicardi, J., Bax, M., Cerebral Palsy. In: Aicardi J, (ed), *Diseases of the nervous system in childhood*. Clin. Dev. Med. 115 – 118 Oxford Blackwell Scientific Publishers Ltd 1992; 330 – 374
2. Geisler, H.C., Gramsbergen, A., Motor development after vestibular deprivation in rats. *Neuroscience and BioBehav. Rev.*, 1998; 22 565 - 569.
3. Gramsbergen A. Posture and locomotion in the rat: independent or interdependent development. *Neurosci BioBehav Rev* 1998; 22: 547 - 554.
4. Gramsbergen A., Neuro-ontogeny of motor behaviour in the rat. In: *Brain and Behaviour in Human Development, a source book* (A.F. Kalverboer and A. Gramsbergen eds), Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, The Netherlands, 2001; 467 - 512.
5. Gramsbergen A., Brain and Behavior development: subcortical. In: *Cambridge Encyclopedia of Child Development*, Cambridge Un Press, 2004; 287 – 295.
6. Gramsbergen A., Postural control in man, the phylogenetic perspective, *Neural Plasticity*, 2005; 12: 77 – 88.
7. Hadders-Algra, M. Brogren E., Forssberg, H., Ontogeny of postural adjustments during sitting in infancy. *J. Physiol.*, 1996; 493: 273 – 288.
8. Hamburger V., Levi-Montalcini, R., Proliferation, differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions. *J. Exp Zool* 1949; 111: 457 – 502.
9. Hamburger V., Ontogeny of neuroembryology. *J Neurosci* 1988; 8: 3535 - 3540
10. Ingram, T.T.S., The neurology of cerebral palsy. *Arch. Dis. Childh.*, 1966; 41: 337 – 375.
11. Lawrence, D.G., Kuypers, H.G.J.M., The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain*, 1968; 91: 1 – 14
12. Leakey, M.G., Feibel, C.S., McDougall, I., Walker, A. New four-million-year-old hominid species from Kanapoi and Allia bay, Kenya. *Nature*, 1995; 376: 565 – 571,
13. Porter R., Lemon, R., *Corticospinal function and voluntary movement* . Clarendon Press, Oxford, 1993, 428 pp
14. Prechtl, H.F.R., Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infants are a marker of neurological dysfunction, *Early Human Developm.* 1990; 23: 151 – 159.
15. Prechtl, H.F.R. (ed), *Spontaneous motor activity as a diagnostic tool. Functional assessment of the young nervous system*. Special issue of *Early Human Development*, 1997; 147 pp
16. Romer, A.S., Vertebrate history with special reference to factors related to cerebellar evolution. In: *Neurobiology of cerebellar evolution and development* (R. Llinás, ed), AMA, 1969; 1 – 18.
17. Touwen, B.C.L., *Neurological development in infancy*. Clinics in Developmental Medicine, Vol 58. London: Heinemann Medical Books, 1976.