

HET ZENUWSTELSEL:
EEN NETWERK VAN NEURONEN,
EEN DOOLHOF
VAN GEDACHTENGANGEN.

PROF.DR. M.W. VAN HOF

The logo for Erasmus University Rotterdam, featuring a stylized, cursive script of the word "Erasmus" in white. The letter 'E' is particularly large and decorative, with a long horizontal stroke that extends to the left and curves upwards. The rest of the word "rasmus" is written in a fluid, handwritten style.

ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM

HET ZENUWSTELSEL: EEN NETWERK VAN NEURONEN,
EEN DOOLHOF VAN GEDACHTENGANGEN.

Rede
uitgesproken ter gelegenheid
van zijn afscheid als
hoogleraar in de Fysiologie
aan de Erasmus Universiteit
Rotterdam

op 25 Juni 1992

door

Prof. Dr. M.W. van Hof

Mijnheer de Rector Magnificus,

Mijnheer de Voorzitter van het College van Bestuur,

Dames en Heren,

Een afscheidscollege begint vaak met een terugblik, zo ook het mijne. Op de eerste donderdag na 3 oktober 1954, gaf ik mijn eerste officiële college. Als ik het zó zeg begrijpt iedereen waar dat plaats vond. Het geven van zo'n eerste college kwam in die dagen overigens formeler tot stand dan tegenwoordig, want zelfs een eenvoudige onderwijsopdracht, niet te verwarren met een leerstoel, was in een Koninklijk Besluit vastgelegd.

Het Leidse Fysiologisch laboratorium was toen nog gelegen aan de Zonneveldstraat, maar voor de colleges werd gebruik gemaakt van de grote zaal van het Kamerlingh Onnes laboratorium aan de Steenshuur. Mijn promotor, Professor Duyff, droeg mij op gedurende een half jaar, om de twee weken een tweetal colleges te geven over "ruggemerg en hersenstam". Ondanks de toen nog zeer lange academische vakanties kwam dit toch nog neer op een totaal van zesentwintig college-uren. Let wel, het betrof een onderwerp dat maar een gering gedeelte vormde van de totale stof die vereist was voor het grote tentamen Fysiologie op het kandidaats-examen. Dergelijke capita colleges gingen over een beperkt onderwerp dat met behoorlijke diepgang behandeld werd en hadden primair tot doel aan te geven hoe men de studie in het betreffende vakgebied diende aan te pakken. De student kon, aldus de toen

vigerende opvatting, een "à la carte" college-pakket samenstellen uit het vele dat de Series Lectionum bood. Althans, dat was de theorie. Voor de betere studenten was het een prachtig systeem. Er moet echter direct bij gezegd worden dat de minder geïnteresseerde studiosi vaak snel de weg naar de repetitor vonden om daar iets te vinden dat veel overeenkomst vertoonde met de rendementsbevorderende, hapklare brokken die tegenwoordig door velen zo verkieslijk geacht worden. Als ik het zo formuleer, begrijpt U dat ik zowel aanhangers als veroordelaars van het huidige onderwijssysteem gelijk wil geven, om vooral niemand die zo vriendelijk is geweest vanmiddag hier naar toe te komen voor het hoofd te stoten. Vast staat echter dat voor een jong docent het capita systeem een uitdaging was. Men moest zich in de diepte en de breedte oriënteren om zoveel college-uren op verantwoorde wijze te vullen en de stof te kunnen plaatsen in het complex van eigen en omringende vakgebieden. Deze hardhandige en grondige kennismaking met de Neurofysiologie is niet zonder gevolgen gebleven en heeft er toe geleid dat dit terrein altijd mijn eerste belangstelling heeft behouden binnen het geheel van het vakgebied der Fysiologie. Het is door die intensieve kennismaking in het begin van de jaren vijftig dat het mij niet zo moeilijk valt U een beeld te schetsen van de gedachtengangen die ten grondslag lagen aan het handelen van zowel fysiologen, als onderzoekers uit andere disciplines, die zich in die dagen aangetrokken voelden tot het bestuderen van de werking van het zenuwstelsel. Dat beeld wil ik, zo goed en zo kwaad als dat in drie kwartier gaat, trachten te bezien vanuit onze inzichten van vandaag.

Bij dit relaas zal ik mij beperken tot relaties tussen hersen-processen enerzijds en uitwendig waarneembaar gedrag in zo ruim mogelijke zin,

anderszijds. Met dien verstande echter dat ik mij verre zal houden van de aan de wijsgeer voorbehouden begrippen als "dualisme", "mind-body", "reductionisme" en dergelijke. Niet dat die begrippen onbelangrijk zouden zijn, in tegendeel, ze raken immers bij uitstek het wezenlijke van ons bestaan, maar vallen buiten mijn competentie.

Aangezien gebruik van diapositieven in deze zaal, in deze maand van het jaar, alleen goed mogelijk is met gesloten gordijnen, heb ik afgezien van het gebruik van projectie en gekozen voor het doen van een ernstig beroep op uw voorstellingsvermogen. Voor de vakbroeders zal ik in de noten van de gedrukte uitgave sommige uitspraken nader specificeren en onderbouwen.

TWEE BENADERINGSWIJZEN

Zowel toen als nu waren er in beginsel twee benaderingswijzen die in het jargon van vandaag aangeduid worden als: "bottom-up" en "top-down" (1). Er stilzwijgend van uitgaand dat menselijk en dierlijk gedrag stoelt op interacties tussen zenuwcellen, kan men enerzijds die zenuwcellen en hun verbindingen bestuderen en van daar uit trachten het gedrag, het geheugen, de perceptie en wat al niet meer, te leren begrijpen. Anderzijds kan men het uitwendig waarneembaar gedrag van mens en dier bestuderen en trachten vandaar uit de eigenschappen van zenuwcellen en van de netwerken die zij onderling vormen, af te leiden. Gebruik makend van totaal verschillende methodieken gaat men als het ware uit van beide kanten van de problematiek betreffende hersenen en gedrag, in de tot nu toe meestal onvervulde hoop, elkaar eens, als het ware ergens in het midden, over een breed front tegen te komen.

BOTTOM-UP 1954

Eerst nu "de bottom-up" benadering. Hoe stond die er in 1954 voor? In die tijd waren de leerboeken mijns inziens aanzienlijk meer achter bij de stand van zaken in de wereld van het onderzoek dan vandaag. Dat mag niet echt verbazen want de meeste courante leerboeken uit die dagen waren in feite enigszins bewerkte vooroorlogse uitgaven. Uit die dagen is er echter wel een uitstekende monografie, van niemand minder dan de latere Nobelprijswinnaar Eccles, gebaseerd op een serie lezingen in 1952 in Cambridge gehouden, die een helder beeld geeft van de reeds toen aanwezige kennis betreffende de bouwstenen van het zenuwstelsel. De titel van het boekje was nogal ambitieus: "The Neurophysiological Basis of Mind" (2).

In de eerste plaats zien we in dat boekje hoe hecht doortimmerd de inzichten in impulsgeleiding langs de zenuwvezel, zowel wat rust- als actiepotentiaal betreft, toen reeds waren, dankzij het werk van Hodgkin en Huxley grotendeels gepubliceerd in het begin van de jaren vijftig (3). Daar zij nog aan toegevoegd dat die inzichten verworven waren aan reuzezenuwvezels van de inktvis. Opvallend was in die tijd dat ook mensen die vrijwel uitsluitend in het zenuwstelsel van zoogdieren geïnteresseerd waren zonder aarzelen deze kennis, opgedaan aan zulke laag ontwikkelde dieren, impliciet generaliseerden naar het zenuwstelsel van de mens. Zoals later zou blijken: grotendeels terecht.

Wat betreft de motoire eindplaat, d.w.z. de plaats waar zenuwvezels met spiervezels contact maken en waar een zenuw-actiepotentiaal uiteindelijk via een aantal tussenstappen omgezet wordt in een spiercontractie, waren de inzichten reeds bepaald indrukwekkend te noemen, zowel wat

electrische- als chemische processen betreft (4). Trouwens, de in de tweede wereldoorlog niet gebruikte zenuwgassen stoelden op diepgaande kennis omtrent de processen aan de motoire eindplaat.

De overdracht aan de synaps vormt een apart verhaal. Aan het begin van deze eeuw had de Engelse fysioloog Sherrington in uiterst ingenieuze experimenten aan het geïsoleerde ruggemerg, de processen van excitatie en inhibitie aan de synaps herkend (5). De electrofysiologische basis van die twee processen was in 1954 in feite reeds door Eccles geanalyseerd.

In verband met datgene wat er later gebeurde is het van belang ons te realiseren dat het beeld dat men in 1954 van de motoire voorhoorn cel had, namelijk dat van binaire cellen die aan de ene zijde signalen ontvangen en aan de andere zijde signalen in een alles of niets code afgeven, gegeneraliseerd werd naar vrijwel alle hersencellen. Daarmee bedoel ik dat men, zij het meestal niet scherp uitgesproken, meende dat neuronen kleiner van afmetingen dan die voorhoorn cel, in feite net zo werkten. Zoals U straks zult zien heeft die generalisatie van het polaire "alles of niets" neuron, geen stand gehouden.

Diegenen die mijn belangstelling kennen zal het niet verbazen dat ik bij de vergelijking van "toen en nu" ook nog een voorbeeld wil geven dat betrekking heeft op het visuele systeem. In 1952 verscheen er een publicatie in de Revue Neurologique, van de Duitse onderzoekers Von Baumgarten en Jung (6) waarin voor het eerst een classificatie werd gegeven van de reacties van enkele zenuwcellen in de visuele hersenschors van de kat op lichtprikkelers toegediend aan het netvlies. Het is een publicatie die vrijwel vergeten is, maar die desalniettemin laat zien

hoe relatief ver het onderzoek van het visuele systeem toen reeds was gevorderd. Het werk dat in die jaren in Freiburg van de grond kwam zou later het begin blijken van een ware triomftocht in de Neurofysiologie die onder andere uitmondde in de Nobelprijs van Hubel en Wiesel uit Boston in 1981 (7). De gedachte die achter dit onderzoek lag, was dat men door het bestuderen van de reacties van enkele zenuwcellen het proces van patroonherkenning zou leren begrijpen. In feite stoelde dat idee op het vele onderzoek dat Gordon Holmes had gedaan bij patienten met hersenschors-letsel tijdens de eerste wereldoorlog (8) en waarbij gebleken was dat er een nauwkeurige, schematische representatie van de visuele wereld bestond in de achterhoofdshersenen van de mens. Tot zover de "bottom-up" methode, anno 1954.

TOP-DOWN 1954

Zoals gezegd, wanneer men er vanuit gaat dat menselijk en dierlijk gedrag stoelt op interacties tussen zenuwcellen, laat zich nog een tweede benadering denken en wel "top-down". Het komt hier op neer dat men bij mensen of dieren, met al dan niet intact zenuwstelsel, het gedrag bestudeert en op grond van aldus gevonden wetmatigheden postulaten opstelt betreffende de interactie van zenuwcellen. Dus precies het tegenovergestelde van de "bottom-up" benadering waarvan ik U zojuist wat liet zien. Twee voorbeelden zal ik geven, beide naar ik meen in 1992 nog steeds van belang.

DE "FYSILOGIE VAN HET STAAN"

Het Leidse Fysiologisch laboratorium, in het begin van de jaren vijftig, vertoonde veel tekenen van een roemrucht verleden. Er waren zelfs nog personeelsleden die onder Eindhoven, de grondlegger van de Electrocardiografie, hadden gewerkt. Veel apparatuur die U nu in het Museum Boerhaave kunt zien, zoals bijvoorbeeld de daar opgestelde val-camera, was toen nog gewoon in gebruik. Daarnaast droeg het laboratorium nog vele sporen van de vorige hoogleraar in de Fysiologie: Rademaker. Ook waren er nog talloze ingenieuze constructies op de zolders te vinden die in de dertiger jaren, door de bij de ouderen onder ons zo gewaardeerde Ter Braak, ontwikkeld waren.

Rademaker's dissertatie uit 1931 droeg de titel : "Das Stehen" en omvatte 600 pagina's. In 1980 werd het werk, integraal vertaald in het Engels, door de universiteit van Minnesota heruitgegeven (9). Het werk was bij uitstek een voorbeeld van de "top-down" benadering in de Neurofysiologie. Met weinig andere hulpmiddelen dan filmapparatuur analyseerde Rademaker het gehele complex van kop- en rompoprichtreflexen dat betrokken is bij het ingewikkelde proces van het handhaven van de lichaamshouding van viervoeters. Ook omvatte het een scherpzinnige analyse van de cerebellaire ataxie. Zoals gezegd, het was een goed voorbeeld van de "top-down" benadering waarbij door observaties, al dan niet uitgevoerd na het aanbrengen van hersenlaesies, getracht werd uitspraken te doen over aard en localisatie van neuronale processen.

MASS-ACTION

Nog een tweede voorbeeld van de "top-down" benadering wil ik U geven. Het stamt uit de jaren twintig en dertig. In 1954 bestond het nog in sommige leerboeken die, onvoldoende herzien, waren heruitgegeven (10). Waar ik op doel is Lashley's concept "Mass action". Sommige insiders zullen schrikken dat ik dit concept van stal haal maar dat houdt hen in ieder geval wakker. Ik meen dat het concept "mass action" nog steeds onze aandacht verdient. Met haast ontoelaatbaar voorbijgaan aan details komt dit concept op het volgende neer. Lashley en zijn school deden jarenlang zeer uitvoerige en nauwgezette experimenten waarbij ratten hun weg leerden vinden in een doolhof. Men registreerde dagelijks de tijd die het de dieren kostte om het eindpunt te bereiken. Een andere methode bestond hieruit dat men, het aantal malen dat het dier bij de dagelijkse oefening een verkeerde gang in sloeg, telde. Gedurende een aantal dagen werd het experiment herhaald en de gemeten tijden, dan wel de gemaakte fouten, werden tegen de rangorde van de dagen uitgezet. Het bleek dat in de loop van de dagen, afhankelijk van de complexiteit van de doolhof, de prestatie uitgedrukt in een van beide grootheden, verbeterde. Tot zover geen meningsverschillen. Die kwamen pas toen men hetzelfde ging onderzoeken bij dieren waarbij laesies van de hersenschors waren gemaakt. De uitkomst was, althans in grote lijnen, dat de vermindering van het prestatievermogen in de doolhof een eenvoudige functie was van de grootte van de hersenschorslaesie en niet in relatie stond met de localisatie van de laesie. Daarbij moeten diegenen onder U die méér vertrouwd zijn met het menselijk zenuwstelsel dan met dat van de rat, bedenken dat ratten weliswaar een motoire schors hebben, maar dat laederen hiervan niet leidt tot een eenvoudig

waarneembare parese, laat staan een paralyse. Was dit wel het geval, dan zouden dit soort experimenten niet mogelijk zijn. Deze wetmatigheid betreffende omvang van de laesie en kwaliteit van de prestatie kon ook door vrijwel een ieder aanvaard worden. Echter, eensgezindheid over de interpretatie ervan was ver te zoeken. Het meningsverschil kwam hierop neer: Lashley kende aan het feit dat de massa van het nog aanwezige hersenschorsweefsel en niet de localisatie van de laesie een rol speelde, grote theoretische waarde toe betreffende de aard van het functioneren van de hersenen. Anderen meenden dat Lashley's bevindingen eigenlijk triviaal waren. De redenering was, overigens op goede gronden (11), dat in de doolhof zowel de visuele, acoustische, tactiele, vestibulaire en proprioceptive modaliteit een rol speelden en dat vergroten van de laesie eenvoudig leidde tot grotere, gesummeerde sensorische defecten. Dat localisatie van de laesie geen betekenis leek te hebben kwam, in de gedachtengang van de critici, doordat in het ene geval bijvoorbeeld de visuele en in het andere geval bijvoorbeeld de acoustische hersenschors wat meer was aangedaan maar dat, gezien de veelheid van modaliteiten die bij het proces betrokken waren, het resultaat onafhankelijk van de localisatie kon schijnen.

Zo zag "mass-action" er in 1954 uit. Het concept leek geruisloos te zullen verdwijnen. Zo dadelijk kom ik daar nog op terug.

Als we nu terug zien op dat jaar 1954 dan valt op dat de resultaten van de "bottom-up" en de "top-down" benadering mijlen ver van elkaar af lagen. Immers, Rademaker's scherpzinnige analyse van de mechanismen van het staan was blijven steken in een vrij grove plaatsbepaling van de neuronale structuren die de stabiliteit van de lichaamshouding veroorzaakten en Lashley's "mass action" leek te verdwijnen en geen

wezenlijke bijdrage te zullen leveren aan het leggen van relaties tussen hersenen en gedrag.

In overdrachtelijke zin had de situatie in 1954 veel weg van datgene wat C.P.Snow ons vijf jaar later zou beschrijven in zijn "Two Cultures".

1954-1992

Tot zover de situatie in 1954. Wat ik nu met U wil bespreken is in hoeverre de verschillende aspecten van de "bottom-up" en "top-down" benadering zoals die er in 1954 uitzagen er nu in 1992 voor staan. Daarna wil ik met U de cruciale vraag onder ogen zien of het integreren van de resultaten van beide benaderingswijzen, dus het leggen van relaties tussen hersenen en gedrag, na alle inspanningen van de afgelopen jaren, enigszins geslaagd genoemd mag worden.

BOTTOM-UP 1992

Zo juist begon ik met U iets te vertellen over de overdracht aan de synaps zoals die in 1954 gezien werd. Op neuronaal niveau is er gigantisch veel veranderd. In de eerste plaats was er in 1954, vergeleken bij nu, nauwelijks iets van neurotransmitters bekend. Dat is nu geheel anders en het is duizelingwekkend wat er op dit gebied gegroeid is. De kennis van de chemische overdracht aan de synaps is in zo'n overweldigende mate toegenomen, dat andere veranderingen van inzichten daarbij soms relatief weinig publieke aandacht krijgen. Ik zei het daarstraks al, vroeger generaliseerde men wat bekend was van de motorische voorhoorn-cellen naar alle zenuwcellen. Hierin kwam vrij plotseling verandering doordat in 1976 een artikel in Science verscheen

dat voor ieder duidelijk maakte dat de opvattingen radicaal gewijzigd waren (12). Was het aanvankelijk zo dat men dendrieten als passieve structuren zag die van vele plaatsen signalen ontvingen, die dan aan de axon-hillock geïntegreerd werden, en waarbij men alleen dacht aan éénrichtingsverkeer, nu brak het inzicht door dat die dendrieten ook wel degelijk pre-synaptisch konden zijn en dat dendrito-dendritische synapsen regel en geen uitzondering waren. Het hele denken in termen van éénrichtingsverkeer in de zenuwcel stond te wankelen. Ook kreeg men "weer" oog voor elektrische overdracht naast humorale overdracht.

Er gebeurde op cellulair niveau nog veel meer. Zojuist heb ik U al verteld dat er reeds in 1952 in het visuele systeem zulke bijzondere dingen gevonden werden in de achterhoofdshersenen.

Dat soort onderzoek kreeg een geweldig momentum in de loop van de jaren. Het bleek dat vele neuronen in de achterhersenschors heel specifieke "trigger-features" bezaten. Bijvoorbeeld was een bepaalde cel alleen dán tot ontladen te brengen wanneer op het netvlies, op een bepaalde plaats, een zwart-wit contour met een bepaalde helling en met een bepaalde snelheid heen en weer bewoog. Het begon haast een beetje te lijken op de zenuwcellen in een bepaald stuk van de hersenen van de kikker die alleen reageren op donkere voorwerpjes, die bewegen tegen een lichte achtergrond en die om goede redenen "vliegen-detectoren" genoemd werden (13). Het mag dan ook niet verbazen dat men wel gekscherend zei dat er wellicht eens "grootmoeder cellen" en "rode Volkswagen cellen" zouden blijken te bestaan. Dat was als grapje bedoeld, maar het werd ernst. Het bleek namelijk dat in de temporaalkwab van de aap cellen voorkomen die specifiek reageren op gezichten gezien onder een bepaalde hoek (14). Ook het schaap liet zich niet onbetuigd (15), daar bleken cellen te bestaan die vooral reageren op

het aangezicht van gehoornde diersoorten, al dan niet met naar boven of beneden gebogen horens.

TOP-DOWN 1992

Dit is dan een goed moment om terug te keren naar de "top-down" benadering.

DE FYSIOLOGIE VAN HET STAAN (1992)

In 1958 verscheen er in het vooraanstaande *Journal of Neurophysiology* een uiterst ongewone boekbespreking (16). Deze ging over een toen juist verschenen boekje van het echtpaar Benesh, waarin een methode beschreven werd waarmee het mogelijk zou worden voor choreografen dansbewegingen in een sterk symbolische notatie vast te leggen (17). Dat dit boek in een Neurofysiologisch tijdschrift besproken werd, was geen vergissing. De referent stelde dat door gebrek aan een symbolische notatie van bewegingen, de stilstand van de Utrechtse school van Magnus, waar Rademaker een van de belangrijkste afstammelingen van was, verklaard kon worden en dat hij daarom met deze boekbespreking aandacht wilde vragen voor een analogie van het neurofysiologische probleem in de wereld van het ballet. Het heeft niet mogen baten. Men kan zich in gemoede afvragen of een symbolische notatie wel had kunnen bijdragen tot het op één noemer brengen van neuronale interactie enerzijds en houdingsregulatie anderzijds. Het was een boeiende gedachtengang, maar de betreffende boekbespreking heb ik, althans in de wereld van de Neurofysiologie, nooit meer genoemd gezien. Een feit is het dat een stuk Neurofysiologie wat in de beginjaren

vijftig nog zoveel toekomst leek te hebben, ondanks een reddingspoging in de vorm van het vertalen en heruitgeven in 1980 van een zeshonderdbladvige dissertatie uit 1931, waarschijnlijk door de intrinsieke moeilijkheden van de materie, uit de belangstelling is verdwenen.

MASS ACTION (1992)

Met het begrip "mass action" ging het iets anders dan men in 1954 verwacht zou hebben. Toen leek dit begrip eigenlijk zo dood als een pier te zijn. Daar kwam enigszins verandering in toen Zangwill, in een bundel te boek gestelde colloquium voordrachten uit Cambridge, het probleem weer eens aan de orde stelde (18). Alle voor en tegens nog eens overziend kwam ook hij, evenals Lashley destijds, tot de conclusie dat de prestatie van een rat in een doolhof in hoge mate samenhang met de omvang van de laesie en niet met de localisatie daarvan in de hersenschors. Echter, eveneens bleek de kritiek op het concept "mass action" overeind gebleven, en bleef de zeer reële mogelijkheid open dat de wetmatigheden berustten op het principe van de "gesummeerde sensorische defecten", dat ik U zo juist reeds noemde. Toch komt er in Zangwill's voordracht een belangrijk element naar voren dat vaak over het hoofd is gezien. Namelijk dat in Lashley's zienswijze, gesteund door experimenten die ik hier niet verder zal bespreken, er wel degelijk ruimte bestaat voor de mogelijkheid dat het concept "mass action" niet op de hele hersenschors slaat maar dat het wel degelijk van toepassing kan zijn op gedeelten daarvan, die slechts bij één modaliteit, bijvoorbeeld het zien, een rol spelen. Met andere woorden, zo betoogde Zangwill, localisatie en "mass action" sluiten elkaar niet uit.

Deze gedachte werd bevestigd in onderzoek van geheel andere aard, betreffende de vibratiezin in de huid van de aap (19). Uit gedragsonderzoek is nauwkeurig bekend hoe de verbanden zijn tussen gewaarwording van vibratie in relatie tot vibratiefrequentie en vibratieamplitude. Het bleek dat er in de afferente vezels van de huid geen enkele vezel te vinden was waarin het gehele traject van de relatie tussen gewaarwording en prikkelparameters gecodeerd in actie potentialen terug te vinden was. De conclusie van het onderzoek was dan ook dat de perceptie van de vibratie gecodeerd werd in een onbekende parameter van een grote populatie van zenuwvezels. Neemt U van mij aan, dat er diverse voorbeelden te geven zijn waaruit blijkt dat we niet moeten denken aan de activiteit van enkele cellen, maar aan parameters van populaties: in de noten van de gedrukte uitgave zal ik er wat noemen (20).

Het is dit omgaan met grote populaties van neuronen dat waarschijnlijk de oorzaak is van de moeilijkheden bij het tot elkaar brengen van de resultaten van de twee benaderingswijzen die ik U reeds enkele malen noemde. Denkt U even terug, ik had het zojuist over die hypothetische "rode Volkswagen cellen" en die "grootmoeder cellen" en de reële "gezichtscellen" van de aap. In zo'n geval is men intuïtief geneigd te denken dat het discriminatieproces stoelt op de activiteit van één cel terwijl het ook daar ongetwijfeld zal gaan om parameters van een grote populatie van zenuwcellen. Zelfs bij een eenvoudige gedrags situatie als de hellingsdetectie van lijnstukken in het visuele systeem van het konijn, is het al zo dat het dier slechts dán twee lijnstukken van verschillende helling kan onderscheiden wanneer een belangrijk percentage van de hellingsgevoelige zenuwcellen in de hersenschors van het dier in het

discriminatie-proces participeert (21).

Het ziet er naar uit dat "mass action", wellicht niet geheel in dezelfde zin waarin het Lashley voor ogen stond, het meest complexe vraagstuk is waar de Neurofysiologie voor staat.

Bedenkt U eens, een veel gehoorde schatting van het aantal zenuwcellen bij de mens bedraagt tien tot de macht elf, een getal ongeveer twintig maal dat van alle mensen op aarde.

HEBBIAN SYNAPS

Dat de pogingen zenuwcellen en gedrag aan elkaar te smeden niet bij voorbaat gedoemd zijn te falen laat zich goed illustreren aan de hand van het postulaat van de Canadese onderzoeker Donald Hebb (22). Om de betrekkelijke duurzaamheid waarmee mensen en dieren dingen kunnen onthouden te verklaren stelde hij in 1949 de volgende hypothese op. Stel een uitloper van cel A is verbonden met cel B. Stel de verbinding draagt bij herhaling bij tot het exciteren van cel B, dan zal een of ander groeiproces of een metabole verandering optreden in een of beide cellen, die de relatieve bijdrage van die verbinding in het excitatieproces van cel B vergroot. Als men de oorspronkelijke publicatie van de hypothese uit 1949 leest, was het pure speculatie op grond van gedragsexperimenten. In de afgelopen jaren is gebleken dat in de hippocampus dergelijke cellen inderdaad voorkomen. Het is een bemoedigende ontwikkeling die suggereert dat het op één noemer brengen van hersenen en gedrag geen utopie is (23). Helaas moeten we toegeven dat dit voorbeeld een grote uitzondering is, waarvan in de toekomst nog zal moeten blijken of het daadwerkelijk stand houdt. Verder moeten we bedenken dat, hoe

bemoedigend deze ontdekking ook moge schijnen, we er bij lange na niet zijn. Immers, aannemend dat het menselijk en dierlijk geheugen op de werking van dergelijke synapsen berust, zullen ze niet alléén werken en lopen we weer eens tegen de problematiek van de grote getallen op.

Overziend wat er zo tussen 1954 en nu allemaal ontdekt is betreffende de werking van het zenuwstelsel is dit natuurlijk indrukwekkend. We kunnen er echter de ogen niet voor sluiten dat er, behoudens enkele uitzonderingen, nauwelijks echte bruggen geslagen zijn tussen de resultaten die de "top-down" en "bottom-up" benadering hebben opgeleverd. In dat opzicht is er niet zo heel veel verschil tussen 1954 en 1992.

UNIFICERENDE PRINCIPES IN DE FYSIOLOGIE

Het wil mij voorkomen dat er een zekere analogie bestaat met een situatie die zich momenteel schijnt te ontwikkelen op een heel ander gebied uit de Fysiologie, namelijk rondom Claude Bernard's concept van het milieu interieur. Om nu te zorgen dat buitenstaanders de draad van het verhaal niet verliezen, zeg ik nadrukkelijk dat ik het centraal zenuwstelsel in mijn betoog even verlaat. Straks, ik zal het moment nauwkeurig aangeven, gaan we weer terug naar het centraal zenuwstelsel. Claude Bernard's concept van het milieu interieur houdt in dat lichaamscellen ondermeer functioneren dankzij het feit dat de extracellulaire vloeistof, dat is de vloeistof waar nagenoeg alle cellen in leven, zeer constant is. De fysische, fysisch-chemische en chemische eigenschappen van die vloeistof veranderen maar zeer weinig, zelfs onder de sterk uiteenlopende omstandigheden waar het lichaam aan

blootgesteld wordt. Het "constante milieu interieur" is een van de centrale leerstukken in de Fysiologie en de regelmechanismen die voor dit alles verantwoordelijk zijn, vormen een bron van veel onderzoek.

Een kleine twee jaar geleden gaf mijn Groningse collega Professor Zijlstra zijn afscheidscollege (24). Met betrekking tot Claude Bernard's "interne milieu" constateerde hij dat bij het fysiologisch onderzoek op dit gebied in de laatste jaren veel technieken uit andere disciplines aan het arsenaal van de Fysioloog zijn toegevoegd. Hij vroeg zich af of bij velen de hoofdlijnen van de vraagstellingen van de klassieke Fysiologie niet uit het oog worden verloren door een eenzijdige toename van de belangstelling voor subcellulaire processen. Hij vreesde, nu citeer ik: "een afwenden van de klassieke Fysiologie, die gekarakteriseerd is door zijn unificerende principes, waarmee men probeert om het complexe samenspel van vele functies in consistente modellen te beschrijven". Hij sprak verder van: "de klassieke fysiologische benadering waarin wordt getracht het totale functioneren van het organisme of belangrijke delen of aspecten ervan vanuit één conceptie te begrijpen".

Nu keer ik weer terug tot het onderwerp van dit afscheidscollege. Die tendens "unificerende principes" van de Fysiologie te verwaarlozen, die Zijlstra zag rondom het concept van Claude Bernard, zagen we in wellicht nog sterkere mate in de afgelopen jaren met betrekking tot het op één noemer brengen van fysiologische eigenschappen van enkele zenuwcellen enerzijds en uitwendig waarneembaar gedrag van mens en dier anderzijds. Belangstelling voor die unificerende principes met betrekking tot de resultaten van de "bottom-up" en "top-down" benadering is bij veel Fysiologen, die zich met het zenuwstelsel

bezighouden, maar beperkt ontwikkeld.

Toch lijkt het er op of er iets staat te gebeuren. Niet zo lang geleden verscheen er een boekje getiteld "What mad pursuit", waarin niemand minder dan Francis Crick beschrijft hoe hij zo rond 1966 zijn interesse wat begon te verleggen en zich onder meer ging verdiepen in het zenuwstelsel (25). Hij geeft in dat boekje een boeiende beschrijving van de indruk die de bestaande kennis omtrent de werking van het zenuwstelsel op hem maakte. Zo ontdekte hij dat er heel veel bekend was over het gedrag van enkele zenuwcellen in alle mogelijke delen van het centrale visuele systeem, maar dat bij het onderwijs aan studenten niet benadrukt zal worden dat het een raadsel is hoe de hersenen, uit de gegevens gecodeerd in de activiteit van al die cellen, ons een subjectief beeld opleveren dat wij als een eenheid ervaren. Hij vergelijkt de inzichten in de kennis van de werking van het zenuwstelsel dan met die van de moleculaire Biologie uit de jaren dertig: veel interessante dingen waren ontdekt, maar de belangrijkste vragen moesten nog beantwoord worden.

Zowel Crick (26) als de de wetenschapsfilosofe Patricia Churchland (27), eveneens werkzaam aan het Salk Institute, betogen dat hypothese en theorievorming wanneer het gaat over interdisciplinariteit met betrekking tot het zenuwstelsel onvoldoende belangstelling krijgt. In haar belangrijke boek "Neurophylosophy" probeert Churchland dit probleem te benaderen vanuit het standpunt van een jong onderzoeker die zijn of haar weg wetenschappelijk en maatschappelijk nog moet zien te vinden en gewapend met een poster naar een wetenschappelijke bijeenkomst gaat. Stel, de poster heeft betrekking op één of ander aspect van deze of gene bijzondere zenuwcel, voorkomend in één of andere structuur in het

zenuwstelsel van bijvoorbeeld een zoetwaterkreeft. Wat zegt nu zo iemand als hij geconfronteerd zou worden met de vraag hoe zijn bevinding paste in het onderling functioneren van een grote groep van neuronen, betrokken bij een bepaald aspect van het uitwendig waarneembaar gedrag. Churchland somt een aantal mogelijke reacties op van de jonge onderzoeker die "het nog moet maken". Een vriendelijke reactie zou kunnen zijn dat de tijd voor theorievorming nog niet aangebroken is, om de eenvoudige reden dat er nog te weinig over structurele details bekend is. Een tweede antwoord zou kunnen zijn dat wat er aan theorievorming mogelijk is te abstract en te weinig experimenteel benaderbaar is om van betekenis te zijn. Een derde antwoord, waarschijnlijk het meest realistische vanuit het standpunt van een beginnend iemand, zou kunnen zijn : "you cannot get a grant for that sort of monkey business".

Deze gelegenheid leent zich er niet voor U de concrete wegen die zowel Crick als Churchland hebben aangegeven omtrent de vorming van toetsbare interdisciplinaire hypothesen met betrekking tot hersenen en gedrag te beschrijven. Laat ik volstaan U de problematiek aan te geven met een voorbeeld dat laat zien dat dit streven naar gedegen hypothesevorming niet een aardigheid is voor fysiologen die met de Geneeskunde weinig te maken hebben. Het zal velen van U wel bekend zijn dat "functioneel herstel na hersenletsel" een onderwerp is dat op vele congressen die met hersenen en gedrag te maken hebben een voornaam thema vormt. Toch wil het met de verdieping van de inzichten maar niet vlotten. Er zijn op dit gebied vele diermodellen ontwikkeld waarmee in beginsel de aard van deze herstelprocessen bestudeerd kan worden. Wat mij het meest opvalt in dergelijke studies is dat de resultaten vrijwel altijd,

hoe interessant ook, zuiver fenomenologisch blijven. De bestaande hypothesen zoals Von Monakow's "diaschisis" dan wel "denervatie-overgevoeligheid" en "sprouting" zijn te vaag omschreven om als uitgangspunt van zeer doelgerichte experimenten te dienen en het solide krachtenspel van inductie en falsificatie op te roepen.

Wij kunnen natuurlijk niet in de toekomst kijken, wel in de geschiedenis van andere vakgebieden die zich eens in analoge situaties bevonden. We hebben een goed voorbeeld dicht bij huis.

Ieder die het voorrecht geniet de stad Rotterdam een beetje te kennen, heeft vanuit de tunneltraverse het grote standbeeld aan de 's-Gravendijkwal wel eens op afstand gezien. Ik denk dat velen van U dat beeld nog nooit van dichtbij bekeken hebben. Het zijn eigenlijk drie aparte beelden. Twee vrouwen figuren, één peinzend naar beneden kijkend, op het voetstuk staat "rede"; de ander kijkt naar boven en op het voetstuk staat "verbeeldingskracht"; daar achter staat het grootste beeld, het is dat van de Nobelprijswinnaar van J.H. van 't Hoff. Op het voetstuk staat de titel van zijn in 1878 in Amsterdam uitgesproken oratie vermeld (28). Die titel luidt: "De verbeeldingskracht in de wetenschap". Vermoedelijk de enige hoogleraar wiens beeltenis samen met de titel van zijn oratie in steen uitgehouwen werd. In die oratie geeft hij een samenvatting van welke bewerkingen de verbeeldingskracht een essentieel onderdeel is: de hypothesevorming is er één van. Hoe vruchtbaar dit geweest is, blijkt ondermeer uit zijn gestalte geven van de stereochemie.

Enerzijds realiseer ik mij dat ik voor niet-vakgenoten misschien weinig concreet ben geweest, maar ik hoop dat U iets hebt geproefd van het soort van problemen die mij na aan het hart liggen. Anderzijds hoop ik dat ik sommige vakbroeders heb kunnen attenderen op enkele

aanwijzingen van mensen die ons vakgebied van buiten bezien hebben en wellicht indirect bezig zijn een aanzet te geven tot het integreren van de twee benaderingswijzen waarvoor ik in het begin van dit afscheids college de aandacht vroeg.

De problematiek waar ik U over heb gesproken is mij als het ware met de paplepel ingegoten in het wetenschappelijk nest waarin ik opgegroeid ben. Ik noemde reeds mijn promotor. Daarnaast was het Leidse Fysiologisch laboratorium bemand met twee conservatoren, een rang die men tegenwoordig niet meer kent. De een was Walter, later hoogleraar in de Fysiologie te Groningen. Hij was qua promotor-promovendus Genealogie een geestelijke kleinzoon van Pavlov. De ander was de helaas zo jong overleden Van Gemert. Van oorsprong een fysicus die aan kosmische straling werkte en die mijn belangstelling wekte voor de Hebbian synaps. Het was een heel bijzonder klimaat, al zag ik dat toen niet altijd zo duidelijk. Veel later genoot ik het voorrecht een paar jaar te verblijven bij C.A.G. Wiersma in Pasadena, de man van het concept "command neuron" (29). Kortom, mensen die mijn belangstelling voor de gedragsfysiologie deden ontwikkelen.

Ik begon mijn verhaal met mijn eerste college in 1954. Er was in het laboratorium een student-assistente die meeliep om te horen hoe het zou gaan. Jacomijn, ik ben je dankbaar voor veel. Ik wil mij hier beperken tot het werk. Ik ben zeer dankbaar voor de wijze waarop je de Fysiologie zo nauw hebt weten te betrekken bij de - deels klinische - problemen van het zien bij pasgeborenen en waarvoor je zo veel erkenning hebt gekregen.

Dan tenslotte mijn collega proximus, Professor Collewijn. Han, wij leerden elkaar goed kennen in Pasadena en zijn vrijwel vanaf het begin samen in Rotterdam geweest. Als de tekenen niet bedriegen, zal je werk in stijgende lijn blijven gaan. Ik wens je veel geluk en vooral bevrediging in het uitdragen en verdedigen van het erfgoed van Claude Bernard.

NOTEN

1. J.M. Smith, *The problems of biology*, Oxford university press, 1986. Of deze auteur de eerste is die de terminologie "bottom-up" en "top down" gebruikte, weet ik niet. Dit bijzondere heldere boekje heeft in ieder geval het gebruik van deze termen sterk bevorderd.
2. J.C. Eccles, *The neurophysiological basis of mind. "The principles of neurophysiology"*. Oxford, Clarendon press, 1953.
3. A.L. Hodgkin, *The conduction of the nervous impuls*. Liverpool University press, 1965. Dit boekje geeft een goed beeld van de historische ontwikkelingen aan het begin van de jaren vijftig.
4. In het onder 2 vermelde boekje van Eccles is ook de stand van zaken met betrekking tot de motoire eindplaat goed weergegeven.
5. C. Sherrington was medeauteur van de zevende editie van M. Foster's *Textbook of physiology* (1897). Sherrington schreef hierin het hoofdstuk over het ruggemerg. Het woord "synapsis" wordt waarschijnlijk daar voor het eerst gebruikt, en wel min of meer in de betekenis die we er nu aan toekennen. Later postuleerde Sherrington de "central excitatory" en "central inhibitory state" (zie: C. Sherrington, *The integrative action of the nervous system*, Yale University Press, 1906). Deze twee verschillende toestanden aan de synaps waren reeds in 1953, voornamelijk door Eccles en zijn school, herkend als resp. depolarisatie en hyperpolarisatie van de post-synaptische membraan.
6. R. von Baumgarten and R. Jung, *Microelectrode studies on the visual cortex*. *Revue Neurolog.* 87, 151-155, 1952.
7. D.H. Hubel, Nobel lecture 1981, *Evolution of ideas on the primary visual cortex 1955-1978: A biased historical account*. Bioscience

Reports, 2, 435-469, 1982.

T.N. Wiesel, Nobel lecture 1981, Postnatal development of the visual cortex and the influence of the environment. *Nature*, 299, 583-591, 1982.

8. C.G. Phillips, Selected papers of Gordon Holmes, Oxford University Press, 1979.
9. G.G.J. Rademaker, *Das Stehen*, Springer, 1931.
G.G.J. Rademaker, *The physiology of standing*, University of Minnesota Press, 1980.
10. De hieronder weergegeven bundel artikelen geeft een goede weergave van de voornaamste publikaties waar het concept op steunde: *The Neuropsychology of Lashley*, selected papers of K.S. Lashley, edited by Beach, Hebb, Morgan and Nissen. McGraw-Hill 1960, pp 240-245, 492-496.
11. D.H. Honzik, in: C.T. Morgan and E. Stellar, *Physiological Psychology*, McGraw-Hill, 1950.
12. F.O. Schmitt, P. Dev, B.H. Smith, Electrotonic processing of information by brain cells. *Science*, vol 193, 114-120, 1976.
13. J.Y. Lettvin, H.R. Maturana, W.S. McCulloch and W.H. Pitts, What the frog's eye tells the frog's brain, *Proc. of the IRE*, vol. 47, No 11, 1940-1959, 1959.
14. D.I. Perret, P.A.J. Smith, D.D. Potter, A.J. Mistlin, A.S. Head, A.D. Milner and M.A. Jeeves. Visual cells in the temporal cortex sensitive to face view and gaze direction. *Proc. R. Soc. Lond. B223*, 293-317, 1985.
15. K.M. Kendrick and B.A. Baldwin, Cells in temporal cortex of conscious sheep can respond preferentially to the sight of faces. *Science*, 236, 448-450, 1987.

16. G.H. Wang, *J. Neurophysiol.* 22, 130, 1959.
17. R. and J. Benesh, *An introduction to Benesh dance notation*, Adam and Charles Black, 1956.
18. O.L. Zangwill, Lashley's concept of cerebral mass action, in: *Current problems in animal behaviour*, edited by W.H. Thorpe and O.L. Zangwill, Cambridge Univ. Press, 1961.
19. K.O. Johnson, Reconstruction of population response to a vibratory stimulus in quickly adapting mechanoreceptive afferent fiber population innervating glabrous skin of the monkey. *J. of Neurophysiology*, 37, 48-72, 1973.
20. R.P. Ericsson, Parallel "population" neural coding in feature extraction. *The Neurosciences Third study program*, 155-169, 1974.
A.P. Georgopoulos, A.B. Schwartz, R.E. Kettner, Neuronal population coding of movement direction. *Science*, 233, 14-16, 1986.
V.B. Mountcastle, The problem of sensing and the neural coding of sensory events, *The Neurosciences Third study program*, 393-395, 1974.
21. M.W. van Hof and G.C. Lagers-van Haselen, *Pflügers Arch.* 419 R6, 1991.
22. D.O. Hebb, "The organization of Behavior: a neuropsychological theory" Hebb, Wiley, 1949.
23. Zie voor een moderne zienswijze op de" Hebbian synaps": "Principals of neural Science", 3rd edition E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell, pag. 1020.
24. W.G. Zijlstra, *Fysiologie en Kliniek, dertig jaar later*, Afscheidscollege Groningen 1990, Rodopi, Amsterdam, 1990.
25. F.H.C. Crick, *What mad pursuit*, Weidenfeld and Nicolson, London, 1988.

26. F.H.C. Crick, Function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis. *Nat. Acad. of Sc. of the U.S.A. Proc. Biol. Sc.* 81, 4586-4590, 1984.
27. P. Churchland, *Neurophilosophy*. M.I.T. Press, 1986.
28. J.H. van 't Hoff, *Verbeeldingskracht en wetenschap, Oratie Amsterdam 1878*, Heruitgegeven : Vereniging voor Onderwijs, Kunst en Wetenschap, Elsevier, Amsterdam 1984.
29. I. Kupfermann and K.R. Weiss, The command neuron concept. *The behavioral and brain sciences*, 1, 3-39, 1978.