

OP DE TRAP VAN ERASMUS

“DE VRIJHEID VAN NEURONEN”

FRANS G.A. VAN DER MECHÉ

OP DE TRAP VAN ERASMUS

“DE VRIJHEID VAN NEURONEN”

Oplage 1300
Omslagfoto Levien Willemse, Rotterdam
Ontwerp Ontwerpwerk, Den Haag
Drukwerk Demmenie Grafimedia, Alphen aan den Rijn

ISBN 97-8907790-66-51

© Frans van der Meché, afscheidsrede Erasmus MC
8 januari 2010

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).

OP DE TRAP VAN ERASMUS

“DE VRIJHEID VAN NEURONEN”

REDE

Afscheidsrede Frans van der Meché
Hoogleraar Neurologie
Erasmus Universiteit Rotterdam

Uitgesproken 8 januari 2010

door

FRANS VAN DER MECHÉ

Op de Trap van Erasmus



“De Vrijheid van Neuronen”

Prelude

Het cortège treedt binnen; twee jonge musici, Ella (16) en Nicolas (18) van Poucke zitten op het podium. De Rector Magnificus heet de aanwezigen welkom en introduceert het afscheidscollege met een kort curriculum vitae.

Dan klinkt een cellosolo van Bach. Bij het wegsterven van de laatste toon gevolgd door een pianosolo, wederom van Bach. In de korte tijdspanne dat een applaus zou kunnen opklinken, starten de eerste woorden van het college....

*Mijnheer de Rector Magnificus,
Alle andere gewaardeerde aanwezigen.*

Bij het horen van de muziek zijn er gedachten bij u op gekomen. Die gedachten konden over van alles gaan, maar vaak zullen ze te maken hebben gehad met de zojuist gehoorde muziek. Misschien dacht u: waarom muziek aan het begin; misschien ook, waarom spelen ze apart en niet samen, of: wat zijn de musici jong. Mijn vraag is.....: hoe kwam u aan die gedachten?Hebt u zelf besloten ze te denken?Hebt u ze bewust gewild?Nee, dat is niet zo!Ze kwamen van zelf.

Maar.....wanneer je niet zelf beslist wat je denkt..... wié of wát gaat er dan wel over het eigen dénken?.....

U was zojuist onderdeel van een collectief experiment!

Uw gedachten ontstaan buiten een vrije wil om, u gaat niet over uw eigen gedachten!..... Zoals Nietzsche al sprak: "Ik denk niet, Het denkt".Dat zegt iets over de vrije wil, uw vrije wil.

In de loop van het verhaal gaat duidelijk worden, dat er niet iets als een "vrije" wil bestaat, maar wel een "eigen" wil. Een wil die niet vrij is, maar het resultaat is van de activiteit van onze neuronen en die beleefd wordt als de eigen wil. De Vrijheid dus van onze Neuronen (fig.1).

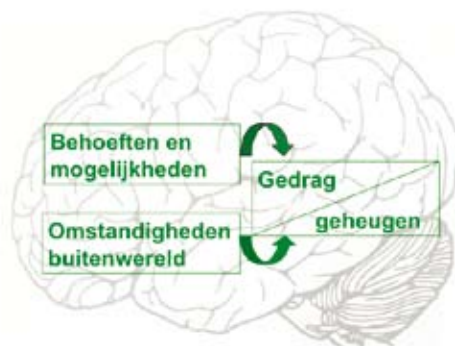
De komende veertig minuten ga ik met u door de verschillende fasen van mijn academische carrière heen en probeer de relatie te leggen met een visie op het zenuwstelsel. Ook kom ik daarbij terug op de muziek en de musici.

Na mijn promotie startte ik de opleiding tot neuroloog met een jaar kinderpsychiatrie. Daar drong zich mij, als jonge neurowetenschapper, de mogelijkheid op een relatie te leggen tussen het zenuwstelsel en gedrag¹.

In de afgelopen decennia is veel meer detail bekend geworden hoe op moleculair niveau zenuwcellen met elkaar verkeren; hier moeten de nieuwe therapeutische mogelijkheden uit voort komen. Voor het begrip van de hersenen als systeem is evenwel het “algemene bouwplan” van de hersenen belangrijker. Het denken over het bouwplan is in de afgelopen decennia veel minder veranderd; je zou kunnen zeggen dat het met veel meer detail is ingevuld. Via de weg van het bouwplan wil ik komen tot enkele evolutionaire uitgangspunten voor samenwerking en leidinggeven.

In essentie zijn de hersenen het analysesysteem en besturingsorgaan van het individu (fig.2). Het analyseert de behoeften en mogelijkheden binnen het individu via diverse informatiekanalen én het analyseert de omstandigheden in de buitenwereld met alle beschikbare zintuigen. Het integreert beide informatiebronnen, van de binnenwereld en de buitenwereld, en neemt een besluit, al of niet tot actie over gaan en slaat de ervaringen op in het geheugen.

Het zenuwstelsel van de verschillende diersoorten ziet er nog al verschillend uit (fig.3). Toch hebben alle soorten evolutionair gezien dezelfde opdracht: overleven door voldoende voedsel en veiligheid om daarmee de voortplanting te waarborgen. Kijkend naar de afbeeldingen heeft een vis (de haai linksboven) eigenlijk alleen maar een basissysteem: ruggenmerg en hersenstam, waar hij alles mee kan. De mens (rechtsonder) heeft daar boven op enorm uitgegroeide kleine hersenen en nog opvallender grote hersenen, onderdelen die veel later in de evolutie zijn ontwikkeld.

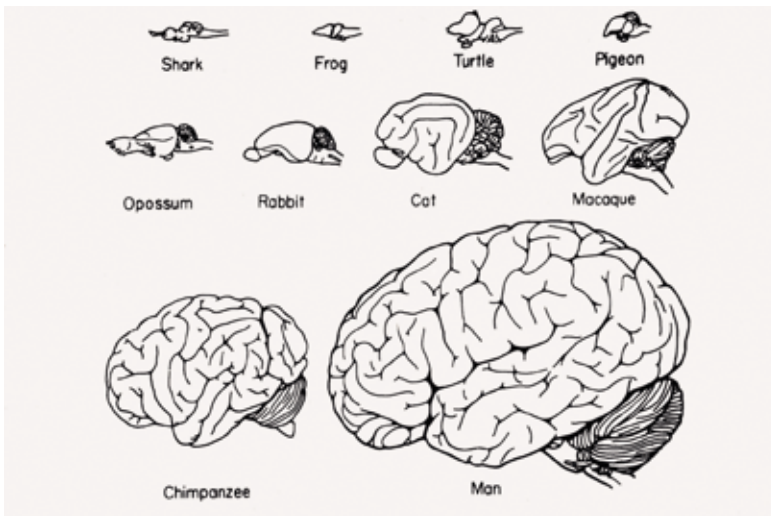


Figuur 2

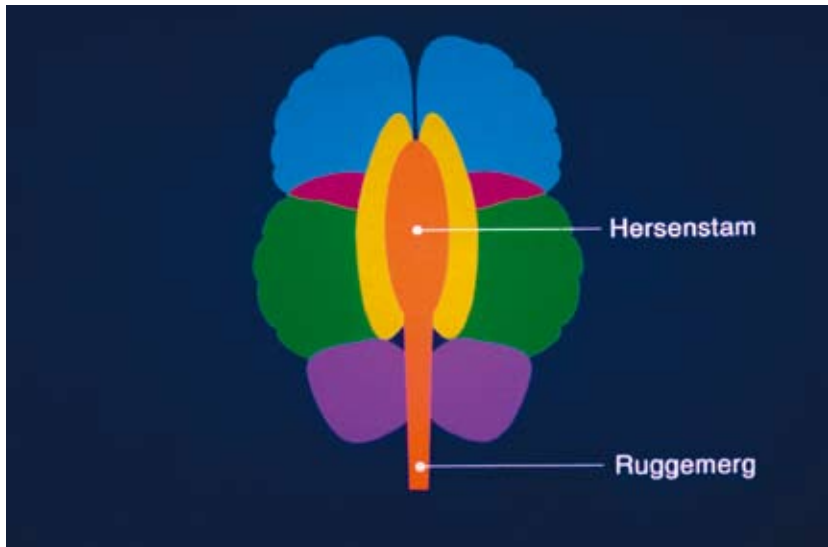
Ondanks gelijke evolutionaire opdracht, zijn er natuurlijk wel grote verschillen in uitvoering tussen de soorten. Op college hield ik de studenten altijd voor dat een vis die honger heeft in het water rond kijkt en hapt naar wat hem bevalt, maar zei ik vervolgens: “..... jullie zitten hier om een moeilijk vak te leren, om later binnen een heel complex zorgsysteem je geld te verdienen om daarmee 's-avonds naar Albert Heijn te gaan, een bedrijf met een ingewikkelde wereldwijde logistiek, om daar je eten te kopen. De noodzaak van eten is voor jullie niet anders, maar voor de complexe verwerving, daar heb je wel al dat extra hersenweefsel voor nodig!”

Ik wil een paar dingen zeggen over het basissysteem – ruggenmerg/hersenstam – en over de vier moderne, complexe systemen. Het basissysteem (fig.4) is in staat tot slapen en waken, lopen, ademen, drinken en eten, aanval en vlucht, en seksuele activiteit. Daarbij genereert het, en dat is de essentie, positief gevoel of negatief gevoel. Dat goed voelen is nauwkeurig gelokaliseerd in de hypothalamus, het voorste deel van de hersenstam. Stimulatie daar beloont zo goed dat elk gedrag daarmee kan worden aangeleerd. Ook onderzoek bij mensapen toont dat aan.

Uitgangspunt is dat ook bij de mens dit beloningssysteem sturend is; het gaat er bij een echt belangrijke beslissing uiteindelijk om of iets een goed gevoel geeft. En dat is iets anders dan het optellen van de rationele argumenten.



Figuur 3



Figuur 4

De menselijke hersenen kunnen los van het basissysteem informatie via drie kanalen parallel verwerken om tot snelle besluitvorming te komen (fig.5).

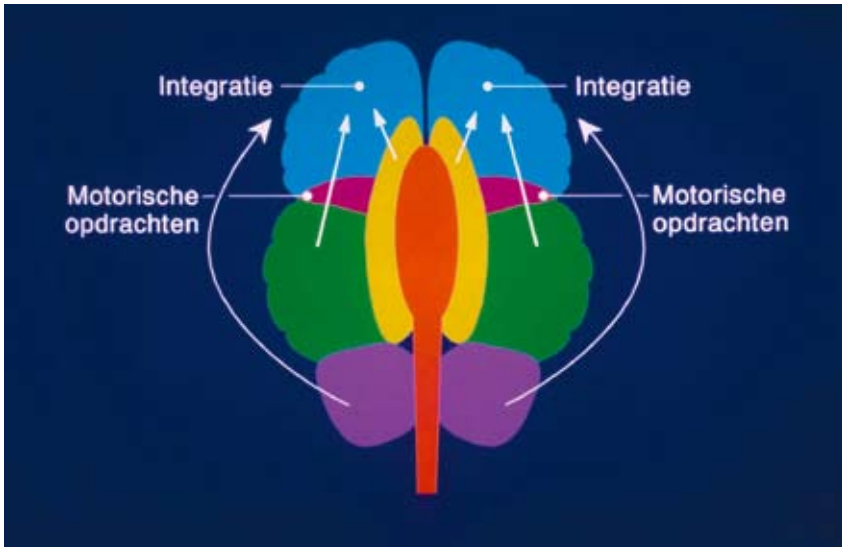
Het eerste kanaal is het limbische systeem, gelegen aan de binnenzijde van de grote hersenen (geel in figuur 5). Dit is geschikt om de behoeften van het individu in de sociale context te analyseren;

Het tweede kanaal, gelegen in het achterste, buitenste deel van de grote hersenen analyseert de buitenwereld middels zien, horen en voelen (groen in figuur 5);

Het derde kanaal, voor de aansturing van de motoriek wordt gevormd door de kleine hersenen (paars in figuur 5).

Die drie kwaliteiten worden geïntegreerd in het voorste deel van de grote hersenen, de frontale schors, waar alles bij elkaar komt en “besluitvorming” kan leiden tot gedrag, nu of in de toekomst (blauw in figuur 5).

Anatomische en fysiologische gegevens leidden in de zestiger en zeventiger jaren al tot het concept dat het basissysteem sterk sturend is ten opzichte van deze complexe, moderne systemen. Grofweg kun je stellen dat het basissysteem bepaalt dat iets gebeurt en het moderne systeem hóé het gebeurt, aanpast aan de eisen van de buitenwereld. Dat resulteert in subtiele sociale samenwerking en een balans tussen externe regels



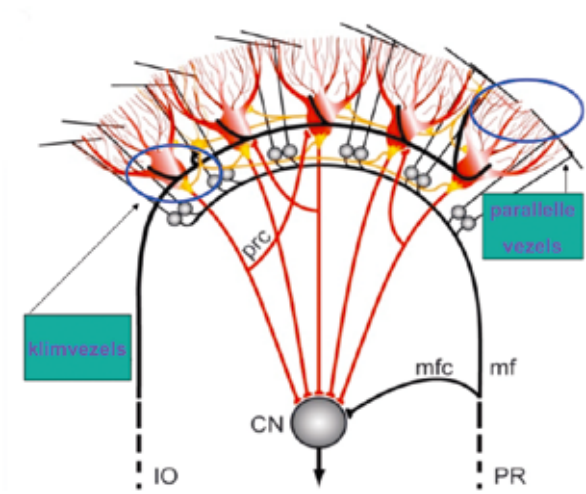
Figuur 5

en ruimte voor eigen keuzes. Wanneer de balans tussen groepen mensen ontbreekt, gaat het mis. Je ziet dan direct de basale drijfveren vanuit het basissysteem de overhand nemen: hebzucht, macht, agressie en seksualiteit; voorbeelden beheersen vaak genoeg de media.

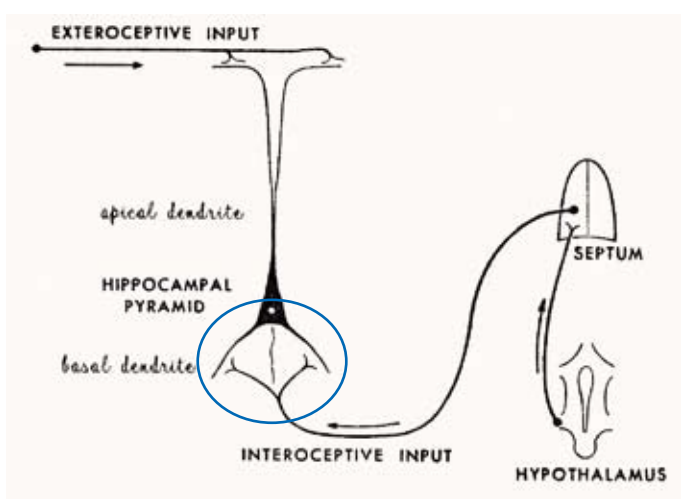
Het concept van het meer sturende basissysteem kwam voort uit onderzoek naar de functionele verbindingen. De basale systemen hebben door het type verbinding een veel krachtiger invloed. Als eerste voorbeeld de klein hersenen. Chris de Zeeuw, hoogleraar Neurowetenschappen, heeft er in de Lof der Geneeskunst afgelopen oktober fraaie voorbeelden van geïllustreerd (fig.6).

Schematisch wordt dit in zijn figuur geïllustreerd (fig.6). Informatie uit het basale systeem (via de klimvezels) komt dichtbij het cellichaam aan en heeft daardoor een groot effect. De complexe informatie (via de parallelle vezels) komt ver van de cel op de vertakkingen aan en leidt alleen gezamenlijk tot enige impact.

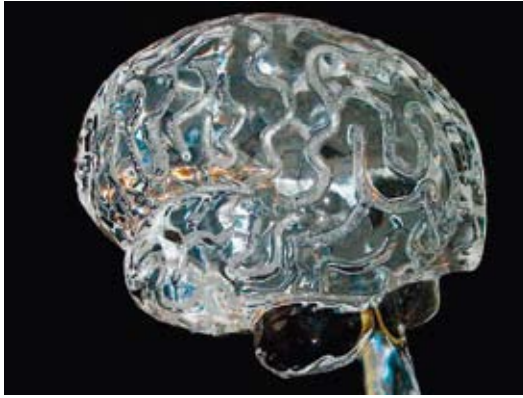
In het limbische systeem is het niet anders (fig.7). Al in de late zestiger jaren werd dit functionele schema ontworpen op basis van fysiologische bevindingen². Ook hier vanuit de hypothalamus, voor in de hersenstam, een sterk effect op de belangrijkste neuronen van de limbische hersenschors.



Figuur 6



Figuur 7: Maclean, 1970

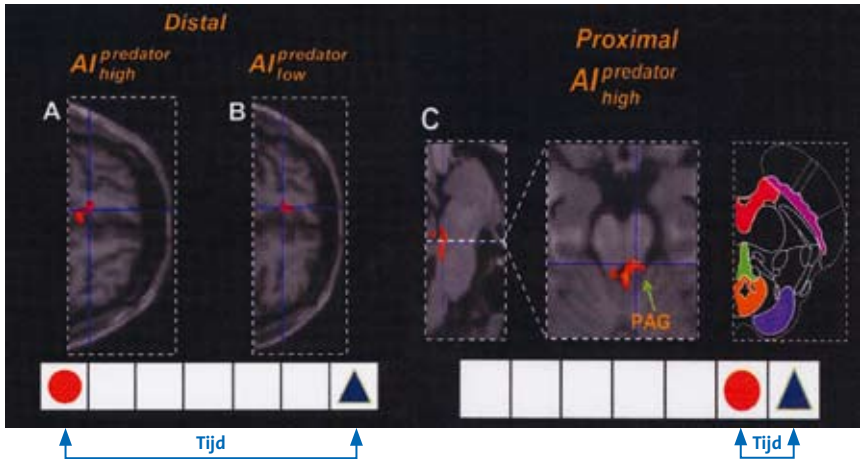


Figuur 8

Anders is het in de frontale hersenschors, waar de hoogste integratie plaats vindt, de plek waar wordt nagedacht (fig.8). Daar is een meer gelijke strijd gaande tussen wat de wens is en wat er mogelijk is. Zowel de basale als de complexe informatie komt aan in de vertakkingen van de zenuwcellen¹. De gelijke strijd kan leiden tot wikken en wegen wanneer de richting niet vanzelfsprekend is. Soms moet je er een nachtje over slapen om het goede gevoel bij een beslissing te vinden!

Terug naar mijn opmerking dat wanneer de balans ontbreekt de mens ontspoot. Ik toon u een experiment in de functionele MRI (fig.9; ²). Daarbij wordt zichtbaar gemaakt welk deel van de hersenen actief is bij de uitvoering van een bepaalde taak. Hier een doolhof doorlopen op het computerscherm met een strikte tijdslimiet. Wanneer die overschreden wordt, volgt een stevige elektrische schok. Wanneer het gevaar nog ver weg is, blijkt dat er constructief over een oplossing wordt nagedacht in de frontale schors (rood in figuur 9 links), maar wanneer het gevaar – de schok in dit geval – heel dichtbij komt, houdt het denken op – het licht dooft in de frontale schors – en het gaat aan in de hersenstam! In het periaqueductale grijs, een structuur die nauw betrokken is bij primitieve emoties en drijfveren (rood in figuur 9 rechts). De evolutionair primitieve drijfveren nemen het heft in handen!

Terug naar de vraag over de vrije wil: U besliste niet zelf over uw eigen denken. Ú dacht niet; hét dacht, namelijk uw hersenen. Wat ik duidelijk heb proberen te maken is, dat wij in de evolutie met de groei van onze hersenen in een heel complex evenwicht van samenwerking zijn gekomen, waarin voortdurend de balans moet



Figuur 9: Mobbs et al. Science 2007

worden gevonden tussen onze oorspronkelijke primitieve drijfveren en de complexe samenleving waar het gaat om samenwerking en delen van de macht, tussen basissysteem en frontale schors. Een evenwicht dat in het ene uiterste de basis is voor ons persoonlijk geluksgevoel en in het andere uiterste de basis voor totalitaire regimes.

De vrije wil is door de geschiedenis heen een belangrijk onderwerp van discussie geweest. Daarmee kom ik bij Erasmus en ook bij Luther, zijn tijdgenoot. Erasmus was priester en een humanist in de betekenis dat hij terugging naar de klassieken. In Leuven werd daartoe in 1517 op zijn instigatie het drietaleninstituut opgericht (fig.10).

Het gebouw bestaat nog steeds en op deze trap (fig.11) heeft Erasmus in die jaren zelf vaak gelopen, de Trap van Erasmus.



Figuur 10

De trap van Erasmus



Figuur 11

Wat is het belang van dit drietaleninstituut? Het leidde er toe dat de bijbel niet alleen in het Latijn werd gelezen, maar vergeleken werd met de Hebreeuwse en Griekse teksten. Daardoor kwamen verschillen aan het licht en werd de bijbel voor het eerst interpreteerbaar. Zij was niet langer de onomstotelijke waarheid. Dit was een belangrijke stap in het verder wetenschappelijk kunnen benaderen van de wereld om ons heen. De scheiding van geloof en wetenschap werd mogelijk.

Ook werd mede daardoor de beoordeling van kerkelijke gebruiken kritischer bespreekbaar. In dat zelfde jaar 1517 deed Luther dat heel expliciet met zijn 95 stellingen op de kerkdeuren van Wittenberg. Erasmus was het weliswaar grotendeels met Luther eens, maar heeft op een bepaald moment toch gekozen om als priester binnen de kerk van Rome te blijven, hij was rekkelijker. Hij heeft afstand genomen van Luther en wel op het punt van, hoe kan het in dit verhaal anders, de vrije wil.

Erasmus volgde Augustinus. Die concludeerde in de vierde eeuw dat de vrije wil bestond. De mens moest immers kunnen kiezen tussen goed en kwaad, want daar werd je in het hiernamaals op beoordeeld. Luther, daarentegen, concludeerde dat binnen de almacht van god geen plaats is voor de vrij wil, in ieder geval niet voor geestelijke zaken. De ongepubliceerde vertaling van deze disputen heb ik kunnen inzien bij de Rotterdamse uitgeverij Ad Donkers⁴⁵.

Door de verwijdering tussen boegbeelden als Erasmus en Luther ontstond direct ook een verdere verwijdering tussen de kerk van Rome en de Reformatie. Door de ontwikkeling van meerdere kerken kalfde de religieuze en daarmee ook de wereldlijke macht van de kerk van Rome aanzienlijk af. De macht werd herverdeeld; een stapje passend in het concept dat ik zojuist beschreef vanuit de evolutie van het zenuwstelsel.

Vervolgens, na de zestiende eeuw gaan filosofen zich bezig houden met de vrije wil. Daarbij komen zij steeds weer tot de conclusie dat de vrije wil niet bestaat. Spinoza is daarin belangrijk⁶. Hij leefde in de zeventiende eeuw en is de naamgever van de belangrijkste Nederlandse wetenschappelijke prijs, de Spinozapremie van NWO (fig.12)

Spinoza



Figuur 12

In zijn Ethica vat hij het voorgaande perfect samen:

“...de menselijke vrijheid waarop allen zo pochen maar die slechts daarin bestaat dat men zich bewust is van zijn eigen wens, maar onwetend van de oorzaken waardoor die wens bepaald is”.

Dit is waar het over gaat; we zijn ons wel bewust, maar kennen de achtergronden van onze keuzes niet.

Klinisch wetenschappelijk onderzoek

Zo kende ik ook niet precies de achtergronden waarop ik koos voor een wetenschappelijke klinische carrière, wel realiseer ik me achteraf dat ik steeds voor het samenwerkingsmodel heb gekozen. Daarmee kom ik op mijn volgende fase, de volgende tree op mijn trap van Erasmus: de kliniek en met name de Neurologie.

In mijn oratie, getiteld “Over Patiëntgebonden onderzoek in de Neurologie” heb ik aangegeven hoe het onderzoek door intensievere samenwerking een krachtige impuls kon krijgen (fig.13, [7]). Dat is destijds met groot enthousiasme van velen op de afdeling gebeurd en tot mijn grote genoegen is dat na mijn vertrek naar de Raad van Bestuur in 2001 niet anders geworden onder leiding van Peter Sillevius Smitt. Stevige samenwerking bestaat lokaal en internationaal. Het heeft er in hoog tempo toe geleid dat de Neurologie in de rangorde van het interne flexibele financieringssysteem nu al in lengte van jaren in de hoogste regionen verkeert.

Niet alleen de Neurologie heeft zich zo ontwikkeld. Mede door beleidsinstrumenten als het Revolving fund is samenwerking en het verwerven van onderzoekssubsidies gestimuleerd. De klap op de vuurpijl kwam afgelopen jaar, toen Het Erasmus MC de nummer één in Europa bleek met haar klinisch-wetenschappelijk onderzoek (fig.14).



Figuur 13



Times
Higher
Education

Erasmus MC nummer EEN in Europa in clinical medicin in periode 1997-2007

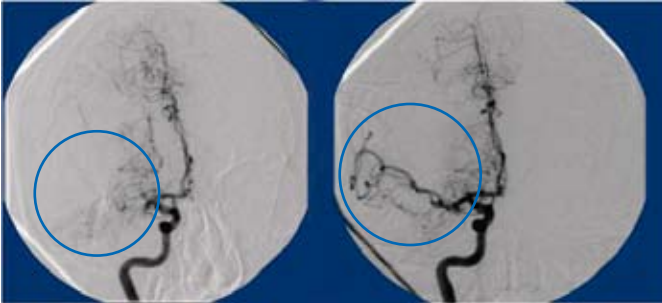
Figuur 14



Figuur 15

Klinisch-wetenschappelijk onderzoek kent twee pijlers (fig.15): enerzijds goed naar de patiënt kijken d.m.v. anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend laboratoriumonderzoek en anderzijds het translatieel onderzoek, onderzoek dat de vertaling is van fundamenteel onderzoek naar de kliniek. Vier grote groepen ziekten die in alle vakgebieden voorkomen, zijn: vaatafwijkingen, ontstekingen, oncologie en veroudering. Ik bespreek voorbeelden hiervan uit het actuele onderzoek van de afdeling Neurologie. Realiseert u zich dat die voorbeelden steeds in samenwerking tot stand gekomen zijn, zowel intern als extern.

Afgesloten arteria cerebri media



Open na endovasculaire trombusoplossing

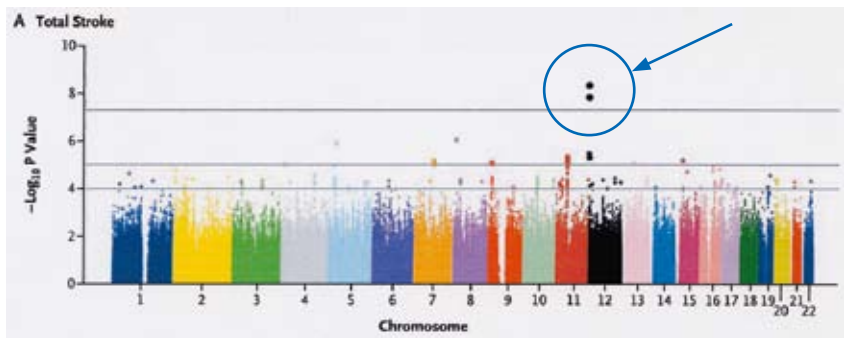
Figuur 16: Met dank aan Dr.Diederik Dippel

Het begrip “TIA” is in Nederland vrij algemeen ingeburgerd als een kleine of voorbijgaande beroerte met uitval zoals een halfzijdige verlamming. Er zijn echter ook klachten die niet passen bij de TIA, in de praktijk “afgekeurde TIA’s”. Door goed te kijken naar de circa 6000 deelnemers in het epidemiologisch onderzoek in Ommoord werden in totaal 550 incidenten ontdekt, waarvan 280 echte TIA’s en 270 afgekeurde TIA’s, bijna evenveel dus. De eerste groep gedroeg zich in de periode daarna voorspelbaar: meer beroertes en hartziekten. De “afgekeurde TIA’s” bleken ook een verhoogd risico te hebben en wel vooral op hartproblemen en dementie⁸. Hiermee is dus een nieuwe patiëntengroep gedefinieerd, waar gericht onderzoek naar kan worden verricht met het oog op betere preventie en behandeling.

Intravasculaire interventies met katheters die via de huid worden ingebracht, breiden zich uit in de Neurologie. Recent is opnieuw gestart om interventies te plegen in de zeer vroege fase na een vaatafsluiting, een infarct in de hersenen. Door intravasculaire trombolysie, het oplossen van het stolsel te bewerkstelligen in de hyperacute fase na een herseninfarct wordt de schade zo veel mogelijk beperkt. In figuur 16 ziet u dat in het rechter plaatje het vat weer zichtbaar is na inspuiten van het oplossende middel. Hiermee wordt langzaam geknabbeld aan de geweldige ziektelast die beroertes met zich meebrengen.

In de tussentijd werd in het laboratorium in een wereldwijde samenwerking de erfelijke samenstelling geanalyseerd van 27.000 personen om de relatie te vinden tussen het optreden van beroertes en specifieke genen, een zogenaamde Genome Wide Association study (fig.17, ¹⁹). Twee genen op chromosoom 12 bleken met kop en schouders boven de anderen uit te steken. Deze hebben dus van doen met het optreden van beroertes. Interessant is dat deze genen betrokken zijn bij neuronaal herstel. Een interessant vervolgonderzoek dringt zich nu op naar de activiteit van de door deze genen geproduceerde eiwitten en de mogelijkheid daar therapeutisch op in te haken.

Genomewide association study in CVA

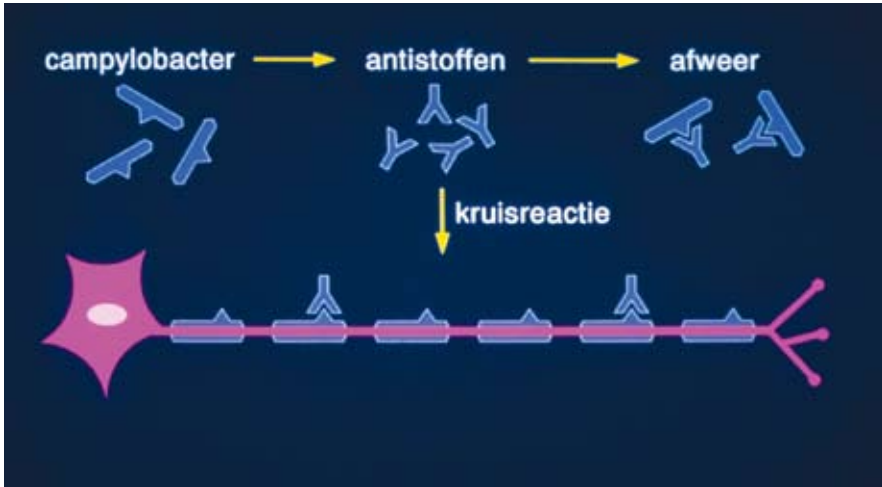


Figuur 17: Met dank aan Prof. Dr. Peter Koudstaal



Figuur 18

Ontstekingsachtige aandoeningen zijn jarenlang mijn eigen onderwerp van onderzoek geweest (fig.18). Het Guillain Barré syndroom en multipale sclerose, MS, waren de belangrijke onderwerpen. In die periode werd de aanzet gegeven tot het nu zo succesvolle Rotterdamse MS-centrum onder leiding van Rogier Hintzen.



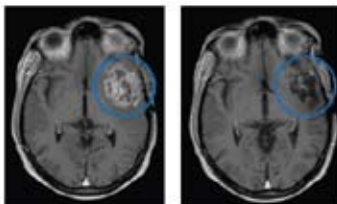
Figuur 19

Het Guillain Barré Syndroom, mijn hoofdonderwerp over de jaren, is een aandoening met snel optredende verlammingen door ontsteking en afbraak van de zenuwen in armen en benen. Met bewondering heb ik gezien hoe na mijn vertrek het onderzoek een grote vlucht heeft genomen onder leiding van Pieter van Doorn en Bart Jacobs, gesteund door Jon Laman van de afdeling Immunologie. Wij zijn nu echt hét centrum op de wereld voor Guillain Barré.

Een infectie met een virus of bacterie gaat er aan vooraf (fig.19). Door ons onderzoek is in moleculair detail veel bekend geworden over de interactie tussen die voorafgaande infectie en de immunologische aanval op de zenuwen. Het is een proces van moleculair mimicry. Daarbij lijken moleculen op de zenuw en de bacterie of het virus op elkaar. Het gevolg is dat de zenuw net als de infectie wordt bestreden en dus afgebroken met een verlamming als gevolg.

De therapie, het toedienen van hoge doseringen afweerstoffen, immuunglobulinen, werd door ons al in 1992 in de New England Journal of Medicin beschreven en is nog steeds de standaardtherapie in de wereld; iets waar ik uiteraard trots op ben!¹⁰

Oligodendroglioom Vóór therapie



**Een jaar later:
Veel minder actief**

Figuur 20: Met dank aan Prof. Dr. Peter Sillevius Smitt

Door recente analyse is gebleken dat patiënten bij wie de concentratie afweerstoffen snel afneemt veel minder goed herstellen. In de groep met een hoge concentratie kon 90% na een half jaar weer ongesteund lopen en in de groep met een lage concentratie slechts 70%, 20% verschil¹¹. Zo'n verschil geeft alle aanleiding om verder te onderzoeken of patiënten met een lage concentratie beter af zijn met een hogere dosering.

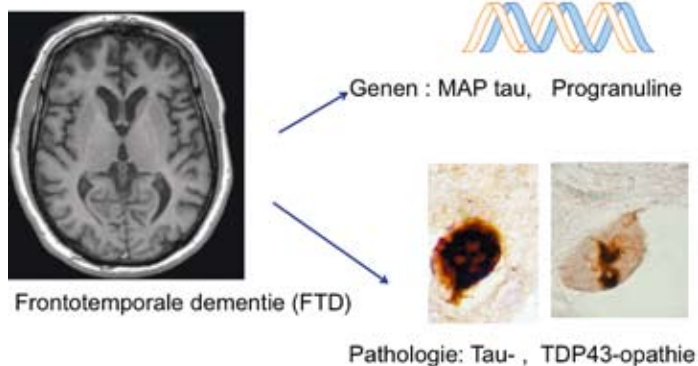
Oncologie. Tumoren ontstaan doorgaans doordat individuele cellen schade aan hun genmateriaal niet meer herstellen. Daardoor verandert hun functie en kan woekering ontstaan. Zo ook bij de kwaadaardige hersentumoren, de gliomen. Analyse van de genetische veranderingen levert genprofielen op per individuele tumor¹². Deze profielen blijken het klinisch beloop beter te voorspellen dan de traditionele pathologie, waarbij met diverse kleuringen het weefsel door de microscoop wordt bekeken. Patiënten kunnen op grond van deze profielen dus beter worden begeleid.

In een speciale groep, de oligodendrogliomen werd onderzocht in hoeverre het genprofiel het effect van chemotherapie bepaalt¹³. Ook hier werd een profiel gevonden dat voorspellend was voor een veel beter therapeutisch effect. Daarmee kan de behandeling dus per patiënt worden aangepast. U ziet op de MRI in figuur 20 een voorbeeld vóór en ná behandeling, waarbij wit de tumormassa is.

Onder verouderingsziekten is dementie de belangrijkste. De frontotemporale dementie of de ziekte van Pick is een wat zeldzamere vorm die vaak erfelijk is (fig.21). Het wordt klinisch onderscheiden van andere vormen o.a. door vroeg optredende gedragsveranderingen, taalstoornissen en karakteristieke afname van de frontale en temporale hersenkwabben.

Ondanks de klinische overeenkomsten zijn er in de genetica verschillen. In dit schema kunt u de relatie zien tussen genafwijkingen en de stapeling van de bijbehorende eiwitten. Door onderzoek naar de effecten van de eiwitten verplaatst het genetisch onderzoek zich naar de eiwitfysiologie. Dat is een noodzakelijke stap om inzicht te krijgen in de ziekmakende mechanismen en nieuwe therapie mogelijk te maken.

Ziekte van Pick of FTD en subtypes



Figuur 21: Met dank aan Dr. John van Swieten

Kennisvalorisatie

Dit was slechts een greep uit het neurologisch onderzoek. U moet zich realiseren dat in alle orgaandisciplines gelijksoortige onderzoeken gaande zijn, waarbij een exponentiële toename van de kennis plaats vindt. Toch gaat de ontwikkeling in de therapie veel trager; de immunoglobulinetherapie bij het Guillain Barrésyndroom is immers al 18 jaar de standaard!

De kennis komt als een gazelle (fig.22), maar de therapie als een schildpad! De weg waarlangs dat versneld kan worden heet Kennisvalorisatie; voor mij als bestuurder van de Holding weer een trede op de trap van Erasmus. Kennisvalorisatie betekent dat een onderzoeker iedere keer weer bedenkt of een wetenschappelijke vondst wellicht ook kan leiden tot betere technische diagnostiek of een nieuw geneesmiddel, kortom, een nieuw product. Daarbij ligt de nadruk *niét* op geld verdienen, zoals vaak wordt geïmpliceerd, maar op de maatschappelijke kant, het naar de maatschappij brengen van nieuwe diagnostiek en therapie.

Veel moet worden uitgezocht en gecontroleerd voor een nieuw product op de markt kan worden toegelaten. Voor diagnostiek bedragen de investeringen miljoenen, voor medicijnen honderden miljoenen! Dergelijke investeringen worden door derden niet gedaan zonder een redelijke verwachting dat het kan worden terugverdiend. Dáár is het patentsysteem voor bedacht. Willen we onze kennis die kan leiden tot een product voor de patiënt, benutten, dan zullen we tijdig moeten patenteren en samenwerking zoeken met bedrijven en investeerders. Dat gaat over verbeteren van de zorg en is dus onze publieke taak. Daar komt een tweede publieke taak bij. In de afspraken van de Europese Unie in Lissabon wordt gemikt op de intensivering van de kenniseconomie. In het aanjagen van de kenniseconomie wordt voor de universiteiten een grote taak gezien. Wij moeten mede zorgen voor de welvaart van morgen.



Figuur 22

Beleidslijnen Facilitering:

- Kennis
- leningen
- Seed fund
- Incubator



Figuur 23

Ook vanuit het recente onderzoek op de afdeling Neurologie zijn patenten aangevraagd. Er is een patent op een genetische variant bij MS. Bij het Guillain Barré onderzoek is samen met de Universiteit van Wageningen een patent op een techniek om ziekmakende factoren uit het bloed te zeven. Het genetische profiel van de oligodendroglomen die beter op chemotherapie reageren is gepatenteerd zodat de benodigde kostbare diagnostische test naar de markt kan worden gebracht; in dit geval ondergebracht bij Skyline, een bedrijf dat hier werd opgericht op basis van gelijksoortige bevindingen bij leukemiepatiënten. Zo bestaan er binnen het Erasmus MC meer dan 100 patenten en 10 bedrijven waar aan gewerkt wordt volgens een proces dat ik kort zal noemen.

Het idee wordt gepatenteerd en uitgewerkt in een businessplan. Vervolgens kan het in licentie gegeven worden, verhuurd worden, aan een bestaand bedrijf. Ook kan het verder ontwikkeld worden in een nieuw, door ons zelf op te richten bedrijf. In iedere vervolgstap van het bedrijf is dan wel steeds weer nieuwe financiering nodig. Dit proces moet verlopen als een glijbaan (fig.23).

Beleidslijnen geven de ruimte aan binnen welke grenzen dit proces kan plaatsvinden. Onderzoekers worden door deskundigen binnen de afdeling Kennistransfer begeleid en diverse financieringsmogelijkheden zijn gerealiseerd. Startende bedrijfjes kunnen een plek krijgen in de incubator, onze kraamkamer. Dit alles is een ontwikkelingsproces waar we in 2002 binnen het Erasmus MC systematisch mee zijn gestart.

Toch zijn er nog steeds verbetermogelijkheden en ook risico's (fig.24).

Binnen het Erasmus MC kan de alertheid, de awareness op de mogelijkheden van valorisatie nog steeds veel beter. Pro-actief moet bedacht worden of er uit het onderzoek iets kan rollen dat een nieuw product kan opleveren.

Verworven kennis is formeel van de instelling, dus van het Erasmus MC, maar iedere onderzoeker laat het maar langzaam los. Ofschoon dat natuurlijk is, wreekt zich dat bij valorisatie. Het losmaakproces moet versneld. Dat pijnlijke proces gebeurt onder druk van de markt, meestal de investeerders. De onderzoeker heeft in dat proces uiteindelijk maar twee keuzes: óf loslaten, óf meegaan in het bedrijf!

Awareness
Losmaken
Markttucht

Financiering
Verwachtingen



Figuur 24

De eerste echte investering is veelal vanuit het Erasmus MC Biomedical Fund. Dit fonds is een samenwerking tussen RABO Bank, de gemeente Rotterdam en het Erasmus MC. Het onafhankelijke management daarvan stuurt in hoge mate de ontwikkeling van de bedrijven vanuit hun zetel in de betreffende Raad van Commissarissen.

Twee zaken vragen hier de aandacht: de eerste is het vervolg op het Biomedical fund. Voor een vervolgfonds zullen naast de huidige ook nieuwe partners moeten worden geïnteresseerd. In ieder geval zullen alle toekomstige opbrengsten uit het huidige fonds bestemd moeten blijven voor de toekomst. Het tweede punt is, dat er toch nog een overbrugging nodig is vóór een starter in aanmerking komt voor een investering uit het Biomedical fund. Ik pleit hier dan ook voor een eigen Erasmus MC Validatiefonds, waarmee de waarde van de vinding een stap verder kan worden gebracht. Hiermee kunnen de starters beter aansluiten op de eisen van de externe investeerders. Het Erasmus MC zou hiervoor elk jaar middelen uit moeten trekken vanuit haar valorisatieopbrengsten.

Dit leidt als slot van dit onderwerp naar het managen van de verwachtingen. Universiteiten en dus ook onderzoekers worden zelden rijk van Kennisvalorisatie. De top-100 universiteiten in de Verenigde Staten verdienen maar drie tot vier procent van hun wetenschapsbudget met valorisatie. Kennisvalorisatie is daarmee geen cash cow voor kennisinstellingen. Het is overigens wel zaak na te denken over verbetering van de opbrengsten, met name door ook bij zelf op te starten bedrijven meer aandacht te geven aan royalty's. Maar zoals mijn uitgangspunt luidde: het is en blijft primair een publieke taak! De winst ligt in de maatschappij bij verbeterde zorg en economische bedrijvigheid.

Besturen

Juist bij het in 2001 toetreden tot de Raad van Bestuur heb ik me afgevraagd of ik dat Juit vrije wil deed. Het feit dat ik op het korte lijstje stond van Rien Meijerink en ik wel eens nadacht over de volgende tien jaar, bracht mij er toe met de selectiecommissie te praten. Ik besepte toen nog niet dat ik binnen het uur gebeld zou worden met de mededeling dat ik uitgenodigd werd om op deze trede van de trap van Erasmus te stappen.

Samenwerking wordt dan nog belangrijker. In tegenstelling tot een afdelingshoofd werkt een bestuurder helemaal niet meer in het primaire proces. Alles gebeurt in samenwerking. Met een knipoog heb ik vaak gezegd dat ik bij het besturen veel heb gehad aan het jaar Kinderpsychiatrie. Ik leerde op de Kinderpsychiatrie dat ruimte geven binnen grenzen het beste resultaat geeft in de ontwikkeling van het opgroeiende kind.

Toen ik Frank Verhulst, hoogleraar Kinderpsychiatrie, vroeg of daar nog verder onderzoek naar werd verricht stuurde hij me dit boekje (fig.25), waarin tabel 9.1 de opvoedingsvarianten grof weergeeft. In ander bewoordingen herhaalt het kwadrant linksboven mijn tekst; het kwadrant met de meest optimale resultaten¹⁴.

Ik maak daarmee de cirkel van mijn verhaal bijna rond: vanuit het zenuwstelsel gezien ging het aan het begin van dit betoog om de balans tussen de primaire eigen drijfveren en de terecht eisen stellende omgeving; het basissysteem en de moderne systemen. In het bestuur gaat het daar ook om: zoveel mogelijk ruimte creëren binnen in redelijkheid te handhaven grenzen. Van belang is dat in ons soort professionele organisatie het leiderschap je wordt gegund. Dat bedenkend zijn er voor mij bij belangrijke beslissingen een paar overwegingen (fig.26).



Figuur 25

Overtuiging Urgentie Lef Vertrouwen



Figuur 26

Is het wat ik voor ogen heb echt belangrijk voor de organisatie en geloof ik er zelf echt in? En als tweede: is er ook voldoende urgentie te creëren, is de olifant aan het dansen te brengen¹⁵? Als derde: heb ik het lef om de risico's te nemen, voor de troepen te staan en het uit te leggen? Tenslotte, wellicht de belangrijkste vraag: is er over en weer voldoende vertrouwensbasis om dat pad op te gaan? Vertrouwen is in organisaties immers één van de belangrijkste waarden voor leiderschap, waarbij vertrouwen en betrouwbaar dicht tegen elkaar aan liggen. Voor ons wetenschappers is dat op een herkenbare manier onderbouwd: Dirks en Ferrin beschreven in 2002 in *Applied Psychology* een zéér uitgebreide meta-analyse over vertrouwen in het leiderschap¹⁶. Wat iedereen belangrijk vindt en wat ook werd gevonden: er is verband tussen vertrouwen en resultaat. Veel substantiëler is het verband tussen vertrouwen en betrokkenheid van de medewerkers bij de organisatie en ook tussen vertrouwen en medewerkertevredenheid; met vertrouwen krijg je dus ruimte voor verandering.

Op basis van vertrouwen heb ik een paar dingen veranderd binnen het Erasmus MC. In 2002 wijzigde ik de begrotingsopzet; de eerder gedecentraliseerde budgetten vormden vanaf dat moment de basis en, wat eerder wel de regel was, overschrijdingen werden niet meer begroot. Dat gaf nog al wat tumult in 2003, maar er is één simpele regel: alleen wanneer de financiën op orde zijn, is er ruimte voor innoverend beleid.

Hetzelfde vertrouwen in de samenwerking leidde ook tot het programma "Ruimte voor Nieuw". Uniek waren de organisatiebrede opzet en dat werkelijk gewerkt werd vanuit de professionals op de werkvloer. Dat daarmee meer dan 8% ruimte werd gevonden voor nieuw kwaliteitsbeleid is heel bijzonder. Het is ook een compliment aan Erik Booden als programmaleider en zijn club.



Figuur 27

Zorgorganisaties zullen in het algemeen meer terug moeten naar de professionals; daar begint de organisatieverbetering, daar is ook de kennis van het dagelijkse werk en ook hoe het beter kan. Brink& is de oorspronkelijke initiatiefnemer om met de medewerkers terug te gaan naar de vraag: wat was je oorspronkelijke drijfveer om voor de zorg te kiezen en wat is er van geworden? De aanpak die we in het Erasmus MC met Brink& en Twijnstra Gudde samen met onze eigen mensen hebben ontwikkeld vindt langzaam zijn weg naar elders en dat is iets waar we óók trots op zijn.

In de toekomst zullen er veel te weinig medewerkers in de zorg zijn. Simpel vraag en aanbod extrapolierend moet 25% van de beroepsbevolking in 2025 in de zorg werken, een onmogelijkheid. Anders dan vaak wordt gehoopt zal naar mijn mening efficiency maar een klein deel kunnen oplossen. Het moet rigouzeuzer; werkzaamheden moeten worden verlegd, verlegd van medewerkers in de zorg naar ons zelf, de al of niet toekomstige patiënt: zelfmanagement in de zorg. De Economic Development Board Rotterdam, de EDBR, heeft hierover een advies uitgebracht, dat ik mocht trekken: "Rotterdam op Kop in Zorg" (fig.27, |¹⁷). Hierin wordt het scenario geschetst waarin iedere patiënt zelf veel meer taken verricht. Ik heb dat steeds vergeleken met het thuisbankieren. Thuis doen we met goed gevoel allemaal werk dat vroeger op de bank gebeurde. Ook in de zorg kunnen we onze eigen informatie beheren en het zorgproces mee aan sturen. Burgemeester en wethouders hebben ons advies overgenomen om een publieke informatieportal te ondersteunen. Binnen die portal moet de burger straks eenduidig zijn weg gaan vinden binnen zorgland en zijn informatie-uitwisseling kunnen organiseren.

De care-sector gaat mogelijk nog een stapje verder. Vraag en aanbod gaan daar nog eerder knellen. Vanuit de Raad van Toezicht van Laurens ben ik hier bij betrokken (fig.28). Zij heeft door goede spreiding voldoende “zorgdichtheid” bereikt om nu op buurtniveau met kleinschalige teams te gaan werken. Van hieruit zie ik ontwikkelingsmogelijkheden. Wanneer de personeelskrachte écht gaat knellen keert de wal het schip. Ouderen gaan samenwerken in het leveren van zorg gecoacht door professionals.

Of dit zo uit komt is een tweede. Het belangrijkste is vertrouwen te hebben dat de stappen van nu in de toekomst onverwachte nieuwe mogelijkheden kunnen opleveren. Gedachten die nu nog niet gedacht kunnen worden.....



Figuur 28

Muziek

Ik ga richting afronding. Veel heb ik gesproken over samenwerking als oplossing voor het in onze complexe samenleving tegemoetkomen aan onze eigen drijfveren. De muziek is vandaag het symbool voor de meerwaarde van samenwerking. Nicolas en Ella van Poucke zullen straks laten horen dat hun samenspel nog mooier is dan de solo's. Beiden zijn bijzonder getalenteerd en hebben eerste prijzen op het Prinses Christina concours behaald. Na mijn dankwoord kunt u van hun samenwerking genieten.

Dankwoord

Maar eerst een woord van dank. Ik dank het College van Bestuur van de Erasmus Universiteit voor het in mij gestelde vertrouwen bij mijn benoeming in 1991.

In het bijzonder dank ik alle medewerkers die met mij samen de trap van Erasmus zijn opgelopen. Met elkaar op weg naar een doel was geweldig. Een mooi symbool hiervan is deze foto (fig.29); u ziet hier de Erasmus MC medewerkers die meededen aan mijn initiatief om met elkaar de Rotterdamse halve marathon te lopen. Het hele parcours langs de Maas de blauwe truitjes van het Erasmus MC om me heen was een warme ervaring.

Op de trap heb ik genoten van de opbouwende samenwerking en ben de lastige momenten allang weer vergeten. Met collega's van de afdelingen Neuro-anatomie, Revalidatie, Kinderpsychiatrie en uiteraard vooral van alle geledingen van de afdeling Neurologie. Later de medewerkers van de Directies Financiën, Patiëntenzorg en Facilitair Bedrijf en uiteindelijk de medewerkers van Kennistransfer.

Bijzondere collega's in de Raad van Bestuur waren Rien Meijerink, Willem Geerlings en Paul van der Maas, later gevolgd door Hans Büller, Charlotte Insinger en Huib Pols. Uiteraard ook even bij naam mijn secretaresses over de jaren: Elly, Jolinde, Marjolein, Stephanie, Rieteke en Tineke. Allen mijn bijzondere dank.

Ook naar de studenten gaat mijn dank uit. Vaak werd ik gevraagd of ik na mijn overstap naar het bestuur het vak niet miste. Na verloop van tijd werd mijn antwoord steeds duidelijker: ja, een beetje, maar wat ik echt mis is het contact met de studenten. Als voormalig student lichting 1968 wens ik daarom ook iedere student van nú een veelzijdige carrière toe.



Figuur 29

Dank ook aan al die personen buiten het Erasmus MC, vooral al die mensen die óók bijzonder bij ónze stad, Rotterdam betrokken zijn. Ik spreek de hoop uit dat de relatie tussen het Erasmus MC en de stad geweldig blijft bloeien.

Vanaf deze plaats wens ik ook mijn opvolger, Michel Bergh veel succes in de Kennisvalorisatie. Michel, jij hebt daarin veel meer ervaring dan ik. Ik was dan ook zeer content dat mijn advies iemand als jou aan te trekken door de Raad van Bestuur werd overgenomen. Veel succes, samen met je mensen.

Tot slot, het waren meer dan 40 mooie jaren die ik mocht doorbrengen op alle treden van de trap van Erasmus. Ik vertrek met het goede gevoel hier alles te hebben afgerond, maar ben nog steeds nieuwsgierig naar nieuwe persoonlijke ontwikkelingen. In mijn directe omgeving zullen enkele dierbaren daar getuigen van blijven. Pieter en Eline, jullie zitten vol in de dynamiek van het leven. Corinne en ik genieten daarvan en kijken uit naar de toekomst met jullie.

Lieve Corinne, leven met jou was mooi, is mooi en blijft mooi!

Ik groet u allen vanaf de treden van de trap van Erasmus.

Het is gezegd.



Figuur 30

Muzikale afsluiting

Schumann: Adagio en Allegro opus 70

Ella van Poucke, cello

Nicolas van Poucke, piano

Curricula Vitae musici

Ella van Poucke (1994) begon op zesjarige leeftijd met cello spelen, en ging al snel daarna naar de Jong Talent afdeling van het Koninklijk Conservatorium in Den Haag en vervolgens het Sweelinck Conservatorium in Amsterdam. Ze studeerde bij Lucia Swarts, Monique Bartels en Charles. Ella volgt nu lessen bij Godfried Hoogeveen en Frans Helmerson (Keulen). Ook speelt Ella regelmatig voor Colin Carr.

Ella heeft verschillende prijzen gewonnen bij o.a. het IPMC, bij de SJMN en het Prinses Christina Concours. Ella soleerde in belangrijke zalen zoals de Grote en de Kleine zaal in het Concertgebouw in Amsterdam, De Anton Phillips zaal, De Vereniging in Nijmegen en de Philharmonie in Haarlem. Tijdens het 60 jarig jubileum van het internationaal gerechtshof werd Ella uitgenodigd om te spelen voor de Koningin, Kofi Annan en andere hoge gasten. Ella heeft aan verschillende muziekfestivals deelgenomen o.a Music@Menlo in California, Ftan, Internationale Masterclasses Apeldoorn en Kamermuziek festival 'Feistriz' in Oostenrijk, mede mogelijk gemaakt door de VandenEnde Foundation.

Tegenwoordig speelt Ella ook concerten met het Reizend Muziek Gezelschap van Christiaan Bor en het Zenith muziek festival in den Haag.

Ella heeft masterclasses en lessen gevolgd bij onder andere: Anner Bijlsma, Vera Beths, Ralph Kirshbaum, Bernhard Greenhouse, Andres en Roberto Diaz, Lawrence Lesser, Valter Despajl, Menahem Pressler, Thorleef Thedeen en leden van het Emerson kwartet.

Nicolas van Poucke werd op 10 oktober 1992 geboren te Baarn. Hij begon met piano spelen op zesjarige leeftijd en studeerde bij Marlies van Gent en Henk Ekkel. Momenteel studeert hij bij David Kuyken aan het Conservatorium van Amsterdam. Ook heeft Nicolas verschillende lessen gevolgd bij Murray Perahia.

Nicolas volgde masterclasses bij Pascal Devoyon, Gary Graffman, Claude Frank, Emanuel Ax, Dimitri Bashkirov en Stephen Kovacevich.

Hij won de 1ste prijzen tijdens de Nationale Finale van het Prinses Christina Concours 2006 en op het Internationale Steinway & Sons Concours.

Nicolas trad op in bijna alle grote zalen van Nederland en in Amerika, Canada, Duitsland en Griekenland. In 2007 maakte hij een tournee met het JeugdOrkest Nederland o.l.v. Jurjen Hempel met het 1ste Piano Concert van Ludwig van Beethoven.

Nicolas houdt ook erg veel van kamermuziek. Hij studeerde drie zomers aan het Young Performers Program van Music@Menlo waar hij werd gecoached door Wu Han, Claude Frank, Gilbert Kalish, Paul Neubauer, Ian Swensen en leden van het

Emerson Quartet. De laatste zomer studeerde hij aan de Verbier Festival Acedemy bij Dimitri Bashkirov, Stephen Kovacevich en Emanuel Ax. En voor kamermuziek bij Gabor Takacs-Nagy.

Nicolas was al meerdere malen te horen op de radio en tv. Hij trad op in het programma “Spiegelzaal” en was te beluisteren op Jong Talent op Radio 4, ook was hij te zien in de televisie serie: ‘Jong Talent op weg naar het Concertpodium’, een documantaire over het prinses Christina Concours op Nederland 2. Samen met zijn zus Ella organiseert hij een kamermuziek serie in de Amstelkerk in Amsterdam.

Literatuur

- ¹ Meché, F.G.A. van der; een schets van het centraal zenuwstelsel in relatie tot gedrag. Referaat Kinderpsychiatrie, Erasmus MC 1978. Digitale versie opvraagbaar bij fm.advies@upcmail.nl.
- ² MacLean, P.D.; The triune brain, emotion and scientific bias. In: The neuroscience, second study program, Ed. Schmitt, F.O., New York, 1970.
- ³ Mobbs, D. et al.; When fear is near: Threat imminence elicits prefrontal-periaqueductal gray shifts in humans. *Science* (2007) 317,1079-1083.
- ⁴ Erasmus, D.; De libero arbitrio diatribe, Bazel, 1524. (In vertaling :Over de vrije wil. Uitgeverij Ad. Donker, Rotterdam, onuitgegeven). O.a. besproken in: Huizinga, J. Erasmus. Ad. Donker, Rotterdam, 2001.
- ⁵ Luther, M.; De servio arbitrio (Over de onvrije wil), 1525. O.a. besproken in Martin Luther, zijn leven, zijn werk. Kok, Kampen, 2007.
- ⁶ Knol, J.; Spinoza, uit zijn gelijkenissen en voorbeelden. Wereldbibliotheek, Amsterdam, 2008.
- ⁷ Meché, F.G.A. van der; Over patiëntgebonden onderzoek in de Neurologie, Oratie Erasmus Universiteit Rotterdam, 1991.
- ⁸ Bos, M.J. et al.; Incidence and prognosis of transient neurological attacks. *JAMA* (2007) 298, 2877-2885.
- ⁹ Arfan Ikram, M. et al.; Genomewide association studies of stroke. *NEJM* (2009) 360, 1718-1728.
- ¹⁰ Meché, F.G.A. van der et al.; A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *NEJM* (1992) 326, 1123-1129.
- ¹¹ Kuitwaard, K. et al.; Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann.Neurol.* (2009) 66, 000-000.
- ¹² Gravendeel, L.A.M. et al.; Intrinsic gene expression profiles of gliomas are a better predictor of survival than histology. *Cancer Res.* (2009) 69,9065-9072.
- ¹³ French, P.J. et al.; Gene expression profiles associated with treatment in oligodendrogliomas. *Cancer Res.* (2005) 65, 11335-11344.
- ¹⁴ Verhulst, F.C.; De ontwikkeling van het kind. Koninklijke van Gorkum, Assen, 2005.
- ¹⁵ Belasco, J.A.; Teaching the elephant to dance, the manager's guide to empowering change. Pume, New York, 1991.
- ¹⁶ Dirks, K.T. et al.; Trust in leadership : meta-analytic findings and implications for research and practice. *J.Appl. Psychol.* (2002) 87,611-628.
- ¹⁷ EDBR; Rotterdam: Op kop in zorg. www.edbr.nl, 2008.

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

ISBN 97-8907790-66-51

