

Neurale plasticiteit

Een conceptuele revolutie in de fysiotherapie?

Ben van Cranenburgh, Stichting ITON, Instituut voor toegepaste neurowetenschappen, Haarlem

1 Inleiding:

Vroeger dachten we dat het brein het hart moest koelen, tegenwoordig is het brein plastisch: ons orgaan om te leren. Het idee van de hersenen als orgaan dat zich in de jeugd ontwikkelt, en op een gegeven moment “klaar” is, is definitief voorbij. Een statisch brein maakt plaats voor een *dynamisch brein*. Hersenen en zenuwstelsel worden in leerboeken vaak naast de andere orgaansystemen geplaatst: we hebben een maagdarms*telsel*, bloedsomloop*telsel*, lymfestelsel en zenuw*telsel*. Dit is echter een verkeerde voorstelling van zaken. Het zenuwstelsel is een systeem van een hogere orde, vergelijkbaar met de dirigent van een orkest. Hersenen en zenuwstelsel *sturen en controleren* alle andere functies, en zijn daarmee hiërarchisch hoger geplaatst. Dit houdt in dat de hersenen reciprook (afferent en efferent) verbonden zijn met ieder lichaamsdeel of orgaan, en dat iedere aandoening of verwonding invloed heeft op de neurale controle.

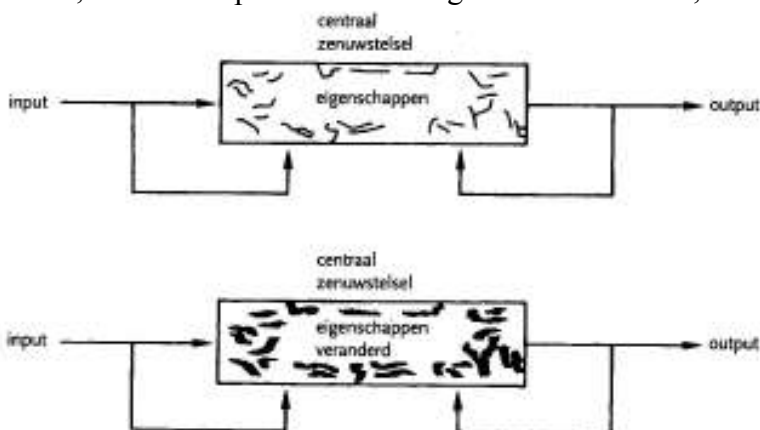
Een dynamisch brein impliceert een flexibel, veranderbaar organisme. In de evolutie was dat hard nodig: steeds opnieuw moesten mens en dier zich qua gedrag kunnen aanpassen aan veranderende omstandigheden (bijv. klimaat, voedseltekort etc). Het vermogen nieuw gedrag aan te leren is van essentieel belang gebleken voor de overleving. Leren door imitatie is bijvoorbeeld een efficiënte manier om aangeleerd gedrag van anderen over te nemen, zodat niet iedereen opnieuw door schade en schande wijs hoeft te worden.

Een extreme plasticiteit zou echter ook weer niet goed zijn. Vele omgevingsveranderingen zijn immers voorbijgaand, en behoeven geen duurzame adaptatie. We zijn geen passieve “speelbal” van de omgeving. Er is ook een zekere *stabiliteit* nodig (Shaw en McEachern 2000). Anders zouden in principe nuttige verworvenheden als sneeuw voor de zon verdwijnen wanneer ze eventjes niet gebruikt worden. Of we zouden ineens hele andere gewoonten hebben, een “andere persoon” zijn. Individuele stabiliteit en integriteit blijft blijkbaar gewaarborgd. De biologie is verstandig en “wacht af”: plastische veranderingen treden vooral op wanneer de noodzaak zich herhaald aandient. Iemand die een paar weken vioolles heeft gehad, raakt de verworven vaardigheid weer kwijt als hij niet blijft vioolspelen. Iemand die één of twee jaar degelijk les heeft gehad, en in verschillende ensembles heeft meegespeeld, verliest deze vaardigheid nooit meer, ook niet na 25 jaren niet-spelen: in het brein is vioolspelen duurzaam vastgelegd.

Plasticiteit heeft zijn grenzen, deels genetisch bepaald: niet iedereen wordt topsporter of musicus, niet iedere CVA-patient “herstelt” evenveel. Er is zeker een genetische basis voor individueel talent.

Plasticiteit kan zich ook tegen ons keren: sommige pijn lijkt zinloos, bijv. pijnlijke neuropathieën en fantoompijn; spasmen bij dwarslesie of CVA, verkeerde gewoontes (in sport of sociaal), tinnitus (oorsuizen) of overgevoeligheid voor geluid (bij cochlea-defecten) en misschien zelfs epilepsie lijken alleen maar hinderlijk.

Vormt erkenning van plasticiteit een conceptuele revolutie? Jazeker! Niet alleen voor academici en (para)medici, maar ook voor de leraar, de trainer, voor de “gewone man” die problemen het hoofd moet bieden, en voor de patient die weer gezond wil worden, die wil herstellen of die iets wil leren.



Figuur 1: Visuele definitie van plasticiteit. Informatie laat “neurale sporen” na.

2 Wat is plasticiteit?

Plasticiteit is niet één ding, maar *een eigenschap van het systeem als geheel*, op micro en macronivo. Plasticiteit “zit” niet ergens, is niet één mechanisme (bv een transmitter). Vergelijk dit met begrippen als “pers” of “politiek”: een notitieboekje, een krant, het Binnenhof of een café, pers en politiek zijn overal.

Figuur 1 geeft een soort visuele definitie: informatie laat zijn sporen na, juist zoals voetstappen in de sneeuw iets verraden en de detective zijn conclusies trekt uit een wollen draadje of warm theekopje. Ons zenuwstelsel *verwerkt* en *verwekt* niet alleen informatie, maar *slaat* ook *sporen* van informatie op: een dramatische gebeurtenis, een kenmerkend gezicht, een mededeling die doorhamert in het hoofd, een melodietje dat maar niet wil verdwijnen, een mooie fietsroute, de eerste pogingen op het snowboard. Zinnetjes als „De plasticiteit bevorderen“ of “De patient is hersteld door plasticiteit” klinken in dit licht een beetje naief.

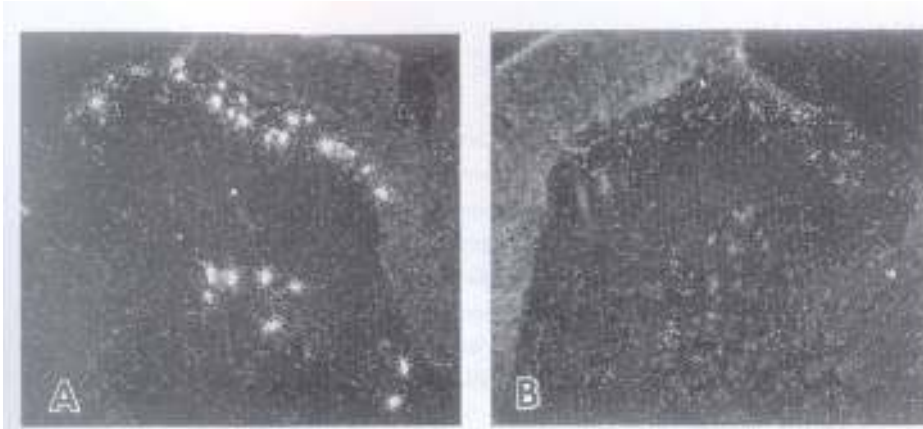
PLASTICITEIT IS EEN EIGENSCHAP VAN HET NEURALE SYSTEEM ALS GEHEEL

3 Plasticiteit overal en altijd

Zoals gezegd, plasticiteit zit niet op één plek, maar is een eigenschap van het neurale systeem als geheel. Het fenomeen plasticiteit kan daarom ook op verschillende niveaus en op zeer uiteenlopende manieren bestudeerd worden (Shaw en McEachern, 2000). Deze kunnen als volgt ingedeeld worden:

1 van klein naar groot

Onderzoek naar plasticiteit vindt plaats op vele niveaus: moleculen, genen, neuronen, neurale systemen, hersengebieden (centrale representaties) en uiteindelijk gedrag. Bij deze reeks doorkruist men de vakgebieden van de chemicus, microbioloog, neurofysioloog, neurofarmacoloog, neuroloog, en (neuro)psycholoog. Hoewel informatie uit de chemie en microbiologie indirect zeer relevant kan zijn, gaan wij daar in dit artikel niet diep op in. Figuur 2 volstaat om een idee te geven (Dubner en Ruda 1992): bij een proefdier wordt een experimentele lesie op één voorpoot aangebracht. In de corresponderende achterhoorn van het ruggenmerg wordt nu via een speciale techniek (fluorescentiemicroscopie) het neuronale messenger-RNA zichtbaar gemaakt. Aan de zijde van de verwonde voorpoot is de concentratie aanzienlijk verhoogd (vergeleken met de andere - niet verwonde - zijde). Blijkbaar is een deel van het neuronale genetische systeem geactiveerd, waardoor de functie van het neuron verandert. Zo draagt ieder neuron, perifeer of centraal, een *genetisch repertoire* van mogelijke plastische veranderingen (o.a. gevoelig of ongevoelig worden voor input, activering van regeneratie- of groeiprocessen). Veel inzicht hebben we verkregen via beeldvormende technieken. Sinds eind jaren tachtig kunnen we via PET-scans of fMRI's de activiteit van hersengebieden in kaart brengen bij patiënten met hersenbeschadiging, maar ook bij gezonde proefpersonen. Door deze onderzoeken weten we nu dat het leren van een vaardigheid, herstel na hersenbeschadiging en ontstaan van chronische pijn ergens zijn neurale basis heeft.



Figuur 2: Moleculaire veranderingen (mRNA) in achterhoorn bij een verwonding. A: hoge concentratie mRNA in de achterhoorn aan de zijde van de verwonde poot. B: controlezijde (niet-verwonde poot) (Dubner en Ruda 1992)

2 van laag naar hoog niveau

Plastische veranderingen zijn op alle niveaus van het zenuwstelsel aangetoond: perifere zenuwuiteinden, ruggenmerg, kleine en grote hersenen. Hoewel vaak wordt gezegd “Onze hersenen zijn ons orgaan om te leren”, is dit dus eigenlijk niet helemaal correct: plastische veranderingen beginnen al in spieren (bijv. effecten van training) en zenuwuiteinden (bijv. bij een ontsteking), en blijven zelden beperkt tot één niveau. Meestal verandert de gehele “neurale as” (zie ook figuur 9).

Bij een patient met een dwarslesie zullen dus in het ruggenmerg onder de lesie wel degelijk plastische veranderingen mogelijk zijn, hetgeen zich in de praktijk kan uiten door een verandering in de mate en aard van de spasticiteit, in veranderingen van bloeddruk en circulatieregulatie en blaasfunctie. Ook het ruggenmerg kan “leren”.

3 in ieder functioneel systeem

Plastische veranderingen kunnen in ieder functioneel systeem optreden (van Cranenburgh 2004), zoals bijv. het *akoestische* (horen), *visuele* (zien), *somatosensorische* (voelen) en *motorische* systeem (bewegen). *Ieder systeem reageert op verandering van de input*. Dit kan zijn, enerzijds *stimulatie en oefening*, anderzijds *stoornissen en wegval*. Bijv.

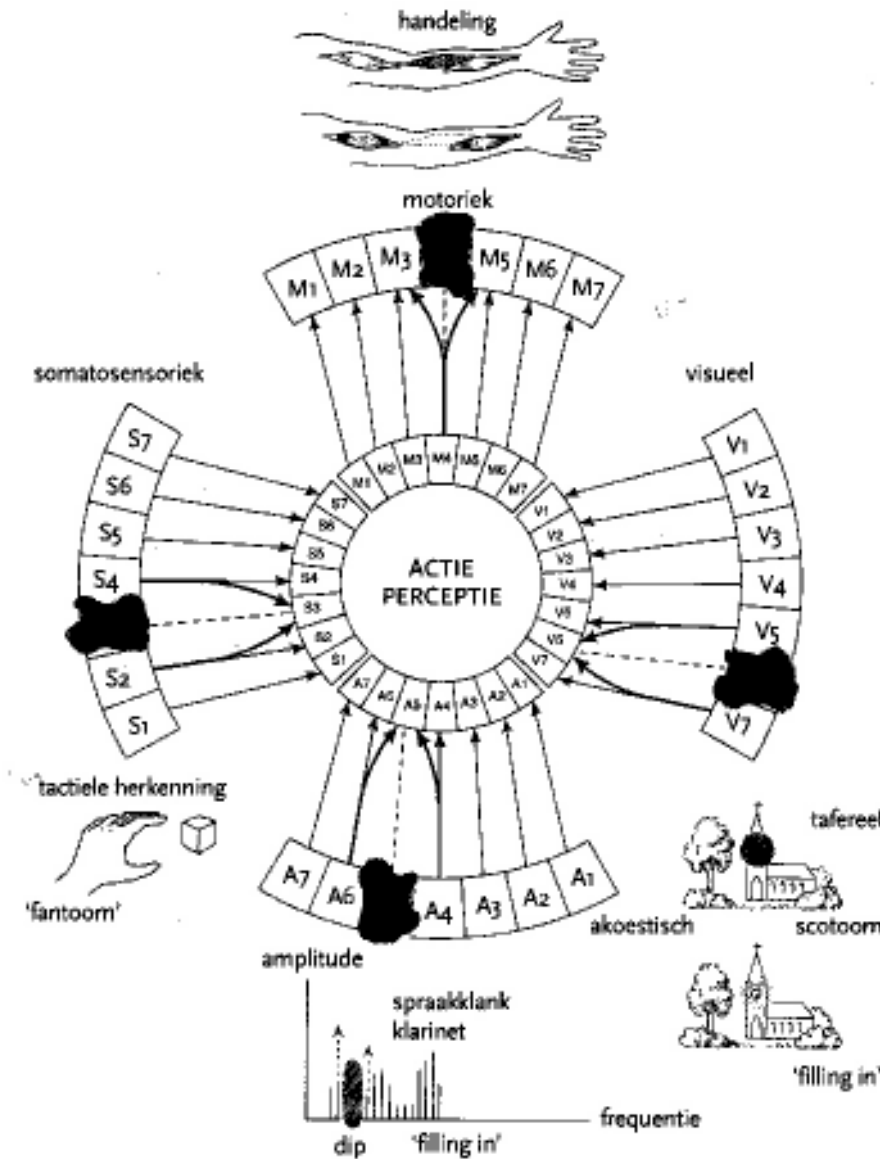
- Akoestisch: de musicus heeft zijn gehoor getraind. De akoestische schorsgebieden hebben zich vergroot zodat deze verfijning van het horen mogelijk is. Bij uitval of beschadiging van haarcellen in het binnenoer (bijv. door drillboren of bij veroudering) ontstaat een “dip” in het gehoorgebied en raken akoestische schorsgebieden “verstoken” van input. De neuronen in deze schorsgebieden worden nu overgevoelig: een soort poging om tenminste nog wát binnen te krijgen. Een vervelend gevolg hiervan is tinnitus (oorsuizen/geruis) en overgevoeligheid voor bepaalde geluiden (Eggermont en Roberts 2004). Een prijs die we betalen voor een in principe nuttig mechanisme?
- Visueel: een postzegelverzamelaar, een vogelliefhebber, kunstkenner of iemand die chinees kan lezen: zij allen hebben hun visuele systeem specifiek getraind. Aan de andere kant, bij beschadiging van de retina (bijv. bij glaukoom), ontstaan blinde vlekken en raken visuele schorsgebieden gedepriveerd. De overgevoeligheid in deze gebieden maakt dat de blinde vlekken (scotomen) worden opgevuld (“filling in”), dat de uitval niet of nauwelijks wordt opgemerkt en dat soms visuele prikkelingsverschijnselen resp. hallucinaties kunnen optreden.
- Somatosensorisch: een blinde die Braille leest, een violist of pianist, een kind dat goed kan knutselen (meccano), zij allen hebben hun sensibele systeem getraind. Uitval door perifeer zenuwletsel of amputatie leidt weer tot overgevoeligheid: het gevoelloze of verloren lichaamsdeel wordt “opgevuld” (fantomgevoelens), het afwezige ledemaat wordt pijnlijk gevoeld (fantoempijn, tintelingen).
- Motorisch: bij het oefenen van een handvaardigheid vergroten zich de betreffende cortexgebieden. Wanneer een spiergroep, zenuw of groep motoneuronen beschadigd is (zie figuur 3) raakt de motorische schors zijn “target” kwijt. Via activatie van belendende (niet-beschadigde) motoneuronen, kan de motoriek zich gedeeltelijk herstellen. Aan de andere kant, wanneer centrale input naar de motoneuronen wegvalt (CVA) ontstaat er een parese (een soort “motorische” blinde vlek), maar tegelijk worden de gedepriveerde motoneuronen overgevoelig: de wegval van centrale input wordt spinaal “spastisch ingevuld”. Zo bezien is spasticiteit dus een adaptief fenomeen.

Interessant is de gelijkenis tussen de veranderingen in al deze systemen (zie figuur 3): de aard van de plastische veranderingen in een neurale systeem zijn kennelijk *universeel* en *onafhankelijk* van de functie van het systeem. Plasticiteit is een eigenschap van neurale systemen, de leerbaarheid en flexibiliteit van de functie, is daar het directe, onontkoombare en nuttige gevolg van.

4 Plasticiteit op alle leeftijden

Vaak wordt gezegd “het jonge brein is plastischer dan het volwassen brein”. Dit is in meerdere opzichten een verwarrende en ongenueanceerde uitspraak, die op onterechte wijze is afgeleid van de klassieke experimenten van Margaret Kennard (1940). Zij bracht bij jonge aapjes selectieve lesies aan in de motorische schors. Naarmate het aapje jonger was, bleek het verlamde pootje sneller en beter te herstellen. Het ging hier dus over *motoriek*. Echter, wanneer men *cognitieve* functies bestudeert, blijkt het effect van vroege lesies juist ernstiger te zijn: een kind dat op zeer jonge leeftijd hersenbeschadiging krijgt, blijkt een grotere en hardnekkigere mentale achterstand op te lopen dan wanneer de beschadiging

later optreedt (Hebb 1949, Kolb 1995). Men zou kunnen zeggen “Het brein met ervaring heeft zich gewapend”, en is daarmee resistenter tegen de gevolgen van hersenbeschadiging. Een tweede ontorechte generalisatie betreft de leeftijd zelf: een verschil in herstelvermogen tussen 2- en 12-jarige (zich ontwikkelende) individuen, wil niet zeggen dat dit verschil ook bestaat tussen 60- en 70-jarige volwassenen. En juist dat wordt vaak impliciet aangenomen: een relatief jonge CVA-patient (bv 50



Figuur 3: Cirkel met plasticiteit-analogieën. De buitenste ring geeft de periferie weer, de binnenste ring de cortex. V = visueel systeem, A = akoestisch systeem, S = somatosensorisch systeem, M = motorisch systeem.

jaar) zou betere kansen hebben dan een 70-jarige. Het is zo langzamerhand wel duidelijk dat bij het herstel zoveel *andere factoren* een rol spelen dat men daarover geen algemeen geldige uitspraak kan doen. Denk aan factoren als vitaliteit, motivatie, persoonlijkheid, ervaring, sociale contacten en support. Toch ligt discriminatie voortdurend op de loer, en is soms zelfs feitelijk aanwezig, bijv “CVA-patienten ouder dan 75 jaar komen niet voor revalidatie in aanmerking” (dit wordt impliciet gedacht, of zelfs hardop gezegd). Het is dus niet de leeftijd *op zich* die een rol speelt, maar de talrijke met leeftijd geassocieerde factoren als support, eenzaamheid, arthrose en andere geriatrische pathologie die veroorzaken dat de oudere CVA-patienten *statistisch* minder goed herstellen. Statistiek is echter belangrijk voor verzekeringen, maar veel minder voor een individuele patient of behandelaar. Dit alles wil natuurlijk weer niet zeggen dat leeftijd of ontwikkeling niks uitmaakt. *De plasticiteit van een zich ontwikkelend zenuwstelsel is van een andere orde dan die van het volwassen zenuwstelsel.* Vergelijk de mogelijkheden van een kaal, nog niet ingericht huis met die van een volledig ingericht en bewoond huis.

Uit talrijke recente onderzoeken blijkt dat ook het volwassen zenuwstelsel zeer plastisch is (Kaas 2001). Eigenlijk een open deur wanneer men bedenkt wat men in een leven op volwassen leeftijd allemaal kan leren: een nieuwe taal, skieën, pianospelen, paardrijden, computer bedienen etc. Sommige vaardigheden lukken zelfs beter wanneer men wat ouder – en meer ervaring wijs – is, bijv. een tweede muziekinstrument.

PLASTICITEIT IS EEN FUNDAMENTELE EIGENSCHAP VAN HET JONGE EN VOLWASSEN ZENUWSTELSEL

4 Plasticiteit: biologische basis van geheugen en leren

Wat is leren? Met alle risico's van dien zou men de volgende omschrijving kunnen geven: een min of meer *permanente verandering van een gedrag of vermogen, die ontstaat op basis van ervaring*. Geheugen wil zeggen dat men informatie kan inprenten, opslaan en oproepen. De biologische basis van geheugen en leren is neurale plasticiteit. Eigenlijk zijn de woorden “leren” en “plasticiteit” daarom twee kanten van hetzelfde fenomeen: “leren” slaat meer op het proces, “plasticiteit” meer op de mechanismen erachter. Inzicht in plastische mechanismen heeft duidelijk gemaakt dat het aanleren van vaardigheden (voetballen, vioolspelen, schaatsen, typen etc) altijd berust op plastische veranderingen in het zenuwstelsel. Als belangrijke biologische bouwstenen van leren en plasticiteit kan men het neuron en de synaps beschouwen. In principe zijn in de synaps twee plastische processen mogelijk: *habituatie* en *sensitisatie*. Habituatie wil zeggen afstomping, gewenning: de synaps laat minder informatie door. Sensitisatie betekent dat neuronen gevoeliger worden voor synaptische input (en eventueel zelfs spontaan actief worden). Alle genoemde plastische veranderingen zijn waarschijnlijk uiteindelijk terug te voeren op deze twee fenomenen.

Een mooi voorbeeld vormen de platformexperimenten van figuur 4 (Nashner, in Kandel e.a. 1991): het leren bewaren van het evenwicht. In het bovenste voorbeeld beweegt het platform onverwacht in horizontale richting (translatie), zoals bijv. een tram die remt. De persoon helt naar voren, zijn kuitspier rekt. Na enkele herhalingen (hier 4) is de rekreflex van de kuitspier (= spierspoelreflex) gevoeliger geworden. Het gevolg is dat men nèt niet meer omvalt. Sensitisatie van de kuitspierrekreflex heeft een positief effect (niet vallen, zich staande houden). In het onderste voorbeeld roteert het platform (staan in bootje of op skies over hobbel): de kuitspier rekt weer, maar aanspanning leidt nu tot achterover vallen. De rekreflex blijkt nu juist ongevoeliger te worden (habituatie), dwz de kuitspier wordt (passief) verlengd, de reflex treedt niet op, en men blijft rechtop staan! Het rechtop blijven staan (dwz. niet omvallen) kan men hier opvatten als (intrinsieke) reinforcer (bekrachtiger). Men spreekt ook wel van de *wet van het effect* (Law of Effect, Thorndike 1927). (NB: het doel van de spierspoelreflex is kennelijk niet “constant houden van de spierlengte”. Als dat zo was zouden we omvallen als etalagepoppen!).

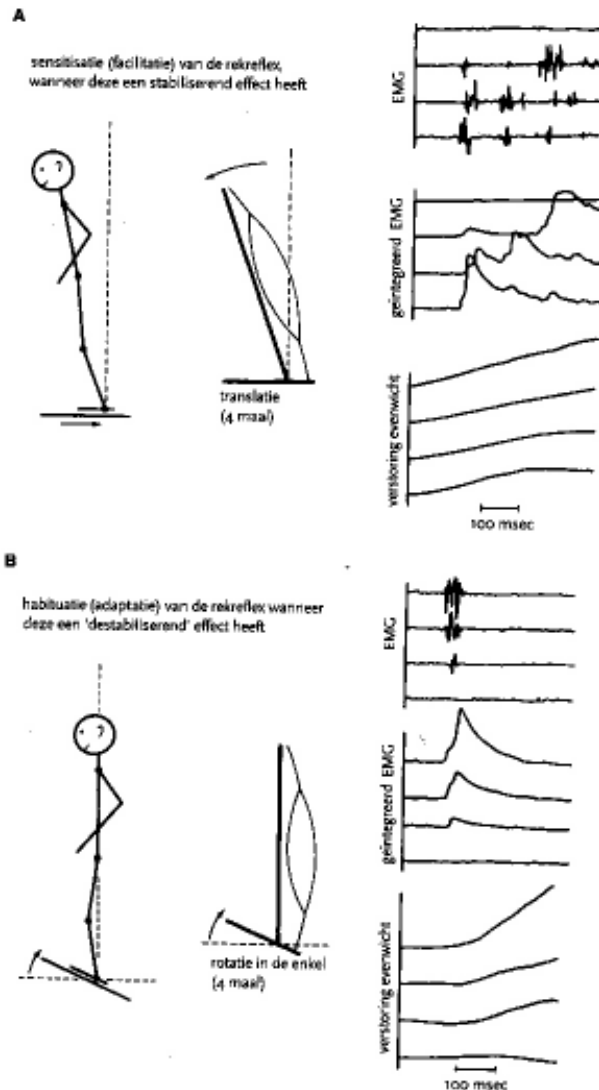
De context (tram of bootje) bepaalt dus hoe men reageert. En dat heeft weer met *cognitie* te maken: men “weet” zich in tram of boot. Waarom verliest men even zijn evenwicht wanneer men, staande in een trein, een andere trein ziet vertrekken? Omdat men weet dat men in een “ieder-moment-vertrekkende trein” staat. De verwachting bepaalt de waarneming. Mensen op het perron zullen nooit hun evenwicht verliezen bij vertrekkende treinen. Zij weten immers dat perrons niet vertrekken.

Tsukahara (in Cotman en Lynch, 1990) liet zien dat *klassieke conditionering* gepaard gaat met verandering in aantal en plaatsing van synapsen in bepaalde hersenstamkernen. Bij zijn experiment leerde een proefdier te reageren op een zeer lichte prikkel, die op zich onvoldoende is voor een reactie (de conditionerende stimulus = CS). Deze CS werd consequent na 100 msec. gevolgd door een pijnlijke prikkel waarop het dier zijn poot terugtrok (niet geconditioneerde stimulus = NS). Na herhaalde combinatie van CS met NS leert het dier de poot terug te trekken na de lichte prikkel (CS). *Een prikkel verwerft dus betekenis*. Dit mechanisme is onmisbaar in ieders leven: wij hebben geleerd te reageren op cue's die iets belangrijks voorspellen: het geluid van een startende auto, een voorwiel dat naar buiten draait, het fluitje op het station, het piepje bij de skielift etc.

Casus: Patient met linkszijdig visueel neglect leert oversteken

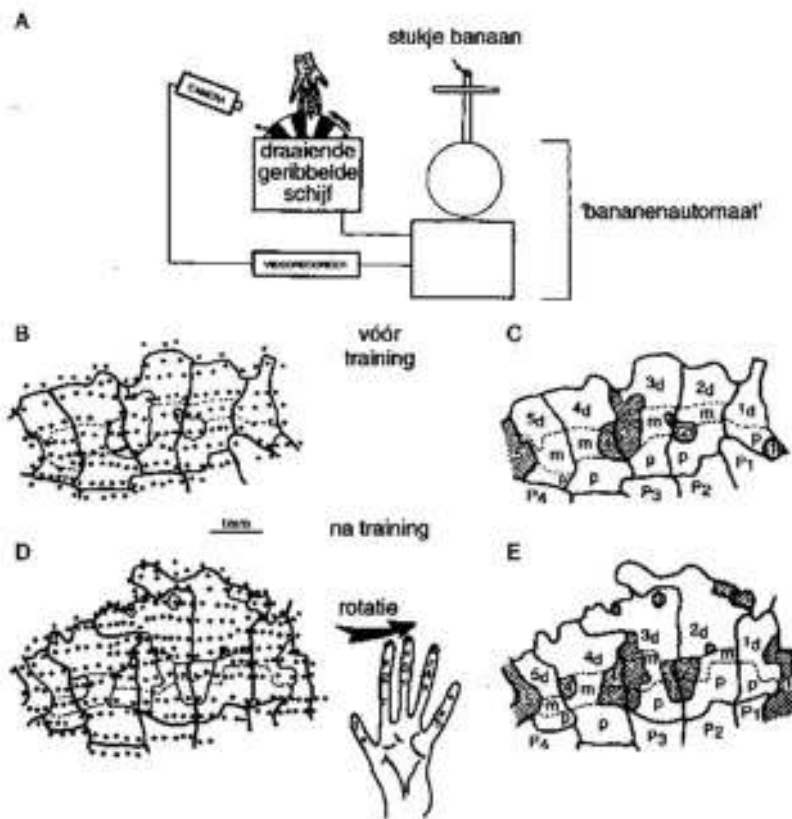
Een CVA-patient met een rechts-parieto-occipitaal infarct blijkt zich in het verkeer herhaaldelijk gevaarlijk te gedragen. Hij kijkt niet naar links bij oversteken, en merkt pas dat er iets mis is als fietsers “pas op” schreeuwen en autos toeteren. Bij onderzoek blijkt geen hemianopsie, maar wel een visueel linkszijdig neglect. Opvallend is dat pt goed reageert op geluid links en aanraken op de linkerschouder. Hij wendt dan meteen het hoofd naar links.

In dit geval kan men de visuele prikkels links als CS beschouwen, en geluiden links als NS. Het is nu zaak om eerst de CS te geven – een visuele stimulus links dus – en direct daarna de NS, d.i. een geluid. Bij de “oversteektraining werd dit als volgt gerealiseerd: de patient staat op de rand van de stoep, de therapeut stelt zich links van de patient op zittend op een fiets, en beweegt de trappers. Direct daarna belt de therapeut met de fietsbel. Wanneer klassieke conditionering optreedt zal de patient hierdoor leren zijn hoofd naar links te wenden zodra links een beweging zichtbaar is (en dat is evident nuttig bij oversteken).



Figuur 4: de platformexperimenten van Nashner (in Kandel e.a. 1991)

Jenkins en Merzenich (1987) toonden een vergroting van de cortexgebiedjes aan bij een operante leertaak (zie figuur 5). Het proefdier (aap) - dat licht hongerig werd gehouden - moest zijn 2^e en 3^e vinger op een schijf drukken, die vervolgens rond gaat draaien. Lukt het het dier om de schijf zo draaiend te houden, dan geeft het apparaat, bijv. na 10 omwentelingen, een stukje banaan. Het dier leert vrij snel op deze wijze het apparaat (“bananenautomaat”) te bedienen. Op de figuur is duidelijk te zien dat na de training in de sensibele schors, de corticale gebiedjes van de 2^e en 3^e vinger aanzienlijk zijn toegenomen. Ook hier dus weer de wet van het effect. Men spreekt van *operant conditioneren: de relatie tussen gedrag en de gevolgen ervan wordt onthouden*. Het gevolg kan bekrachtigend werken: *reinforcement*. Het effect is dus zeker niet neutraal, maar heeft het karakter van een beloning. Belangrijk is dat deze vergroting van corticale gebiedjes op alle leeftijden is aangetoond: een neurale onderbouwing van het gezegde “je bent nooit te oud om te leren”.



Figuur 5 Bananen verdienen. Door tactiele training van de 2^e en 3^e vinger vergroten de corticale projectiegebieden van deze vingers (verg. E met C) (Jenkins en Merzenich 1987).

EEN TAAK MET EEN ZINVOL EN GEWENST DOEL INDUCEERT MEER PLASTISCHE VERANDERINGEN DAN EEN ZINLOZE OF NEUTRALE TAAK.

Casus: Looptraining heen en weer in oefenlokaal, of van servies naar theebransje?

Een fysiotherapeut heeft al weken met een CVA-patient het lopen getraind in het oefenlokaal. De patient loopt hierbij langs een witte streep naar de overkant en weer terug. De therapeut ondersteunt en geeft commentaar. 4 weken intensief oefenen heeft nauwelijks een vooruitgang opgeleverd. Besloten wordt daarom om het eens anders aan te pakken.

De betreffende patient drinkt al jaren 's ochtend rond 11 uur een kopje thee met taart of koek, met haar man en dochter (die vlakbij woont) en een buurvrouw. In het oefenlokaal wordt nu in een hoek een aantal kopjes neergezet, in de tweede hoek staat de koffie/theeautomaat, in de derde hoek een rol koekjes en cake. In de vierde hoek is een eenvoudig zitje opgesteld. De training bestaat er nu uit dat de patient eerst twee kopjes pakt en deze op een blaadje zet, vervolgens naar de automaat loopt en thee of koffie tapt, daarna naar de rol met koekjes/cake loopt. Het koekje of de cake wordt erbij gelegd en tenslotte loopt pt naar het zitje. Hier wordt de thee gezellig gedronken onder een geanimeerd gesprekje.

Deze aanpak heeft gezien vanuit de leertheorie, minstens twee sterke kanten: de pt zal er meer "zin" in hebben: motivatie, en het lopen van hoek naar hoek wordt beloond: reinforcement.

NB uiteraard kan de moeilijkheidsgraad van de taak aangepast worden aan het niveau van de patient.

5 Plasticiteit als basis voor effect van therapie.

Een therapie zou slechts beperkte waarde hebben, wanneer het effect alleen tijdens de therapie op zou treden. Gelukkig hebben echter vele kortdurende interventies een langer durend effect. Kennelijk verandert er iets permanent. Dit fenomeen doet denken aan een verschijnsel dat in de neurofysiologie bekend staat als *LTP* en *LTD*: *long term potentiation* en *long term depression*: een langdurige toename resp. afname van neuronale activiteit/gevoeligheid na kortdurende stimulatie (van Cranenburgh 2004). Een neuron reageert dus niet alleen maar op input *tijdens* de stimulatie, maar ook nog daarna. Algemeen wordt aangenomen dat dit fenomeen belangrijk is voor geheugen en leren (het definitieve bewijs hiervoor is nog steeds niet geleverd). Misschien kan hierdoor worden verklaard dat stimulatietherapieën soms een effect hebben dat lang voortduurt na de stimulatie (TENS, vibratie, massage, acupunctuur). Zo is bijvoorbeeld van acupunctuur bekend dat een behandeling van 20 minuten een effect kan hebben dat tot 2 weken voortduurt. Maar ook een mededeling of instructie kan blijven "doorhameren" in je hoofd (als een liedje dat er niet meer uit wil).

Ook de fysiotherapeut maakt klassiek gebruik van stimulatie (passief) en oefenen (meer actief). Het plastisch effect van beiden is aangetoond. Elektrische stimulatie van een schorsgebied dat bij een voorpoot behoort, kan al binnen korte tijd (paar uren) een aanzienlijke vergroting van de representatie van die voorpoot opleveren (Asanuma 1991). Ook is aangetoond dat frekwent passief bewegen met behulp van een machine, een vergroting van de betreffende corticale gebieden teweeg kan brengen (zie bijv. Werner e.a. 2003).



Figuur 6: De “moving motor map”

Afgezien van bovenstaande effecten kan stimulatie ook een “neurale shock” opheffen (opheffing van zgn. diaschisis = re-activatie van geïnactiveerde hersengebieden, zie verder) resp. de patient (meer) wakker maken.

Bedenk echter dat deze positieve effecten niet betekenen dat een *passieve* stimulatietherapie daarmee ook optimaal en obligaats is! (dit is het risico bestaat wanneer men kritiekloos op de huidige “evidence based medicine” stroming vaart). Analogie: een fervent amateur marathon-schaatser besluit 5 uren per week krachttraining te gaan doen. Vrij snel blijkt dat zijn prestaties verbeteren. Is deze aanpak daarmee optimaal en obligaats? Nee! Het is goed mogelijk en zelf zeer waarschijnlijk dat een andere invulling van deze 5 uren per week een veel grotere prestatieverbetering geeft.

De klassiek experimenten van Richard Held (1965) lieten zien dat poesjes die alleen passief gestimuleerd werden, zich veel slechter ontwikkelden dan poesjes die dezelfde prikkeling in een actieve interactie verwierven. Zo ook is het effect van een *actieve* oefentherapie op de plastische veranderingen waarschijnlijk groter en sneller. Bij een actieve bewegingspoging is de stimulatie eigenlijk *re-afferent*, dat wil zeggen, de sensorische stimulatie is het gevolg van de eigen activiteit (feed-back). En via de bewegingspogingen “onderzoekt” het brein actief welke bewegingen iets opleveren en welke niet. Het effect resp. de reinforcement stuurt hierbij de plastische verandering. Eigen activiteit is kennelijk voor het brein een reden om extra gevoelig te zijn.

PASSIEVE EN ACTIEVE STIMULATIE KAN PLASTISCHE VERANDERINGEN INDUCEREN. HET EFFECT VAN ACTIEF OEFENEN (-INDIEN MOGELIJK-), IS ECHTER GROTER.

Casus “Het mank lopen van een CVA-patient”

Een pt met een linkszijdig CVA heeft een matige spastische hemiparese rechts. De betreffende patient wil persé zo snel mogelijk uit de rolstoel. Hij probeert van alles uit: gewicht meer op rechter been, meer op linker been etc. Hij ontdekt dat hij los kan staan als hij iets naar links helt met ong. 80% van het gewicht op linkerbeen. Hij probeert op verschillende manieren een voetstap te zetten: beginnen met linkerbeen mislukt, buigen van de knie van rechterbeen mislukt,...maar hij merkt dat als hij het rechterbeen zijwaarts rondzwaait (“circumductie”) hij een stap kan zetten. Deze patient “ontdekt” de kenmerkende hemiplegische gang als meest adequate oplossing bij het lopen. Feitelijk was hier dus sprake van “operant leren”, of, zo men wil, van een actieve oefentherapie door de patient zelf.

6 Leren van motorische vaardigheden

Wat gebeurt er eigenlijk wanneer we een motorische vaardigheid leren: een tennisservice, fietsen, op een snowboard staan, zwemmen, pianospelen etc? Nemen we “leren fietsen” als voorbeeld. Het is ondenkbaar dat we alle nodige “fietsbewegingen” in een geheugen opslaan, immers, we variëren deze bewegingen voortdurend op basis van wisselende externe omstandigheden: tas aan stuur, kind achterop, tegenwind, zijwind, helling. Als de fiets naar rechts helt, draaien we automatisch het stuur naar rechts, zodat we weer rechtop komen. Als de fiets echter naar rechts helt door zijwind van links, doen we precies het omgekeerde, ook weer automatisch: we sturen en hellen naar links (tegen de wind in). Het brein is kennelijk zo verstandig, om niet alle exacte bewegingen op te slaan, maar om af te wachten en de

principes te ontdekken. Dit is de essentie van de zgn. “*Schematheorie*” (Schmidt 1988): het brein ontdekt een schema, een soort “*fietsgrammatica*”, geheel analoog aan het leren van taal. De vorming van dit schema heeft natuurlijk te maken met plastische veranderingen in de hersenen. We weten alleen niet precies hoe (we weten dat bij bepaalde vormen van afasie de “*grammatica*” gestoord kan zijn: de patient praat in telegramstijl; maar we kunnen het neurale systeem voor “*grammatica*” niet precies in kaart brengen). We zien op een gegeven moment dat het kind de “*truc van het fietsen ontdekt heeft*”, het kan ineens uiteenlopende externe factoren het hoofd bieden (helling, wind, tas etc).

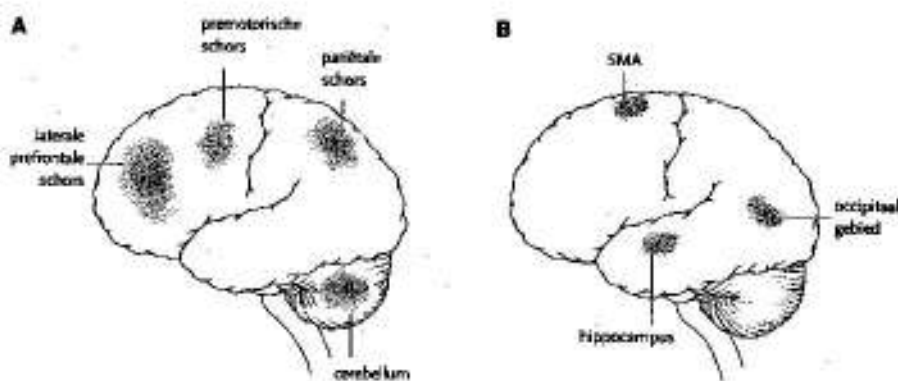
Voor de vorming van een betrouwbaar, algemeen toepasbaar schema, is het belangrijk dat geoefend wordt in *varierende omstandigheden*: de zgn. “*variability of practice-hypothese*”. Vooral *die* variaties zullen in de oefeningen moeten worden verwerkt die ook onder de “*natuurlijke*” omstandigheden van de patient zullen voorkomen. Voor een vertegenwoordiger die dagelijks een uur in de file staat, en vaak moeizame parkeer manoeuvres moet verrichten, zijn dat geheel andere variaties, dan voor een boer die 10x per dag de ladder op moet. De variaties in de oefeningen moeten dus *ecologisch verantwoord* zijn.

In de sportwereld ligt een sterk accent op training van kracht en conditie. Dat zijn meestal echter slechts randvoorwaarden. Waar het feitelijk om gaat, is de techniek of vaardigheid, en dat is een zaak van de hersenen (zelfs Johan Cruyff zegt: “*Voetballen doe je met je hersens*”). Wanneer de tennisser de bal op het verkeerde punt raakt, heeft hij meer kracht nodig om de bal snelheid te geven. Hij zal eerder schouderklachten krijgen. Een efficiëntere techniek leidt dus tot minder klachten, meer prestatie, en minder energieverbruik.

Bij de violist leidt het oefenen van de linkerhandtechniek tot een vergroting van het linkerhand-projectiegebied in de schors. Schemas en schors hebben zeker met elkaar te maken. Zo ook zullen de voeten van een voetballer anders in de schors verankerd zijn dan bij een wandelaar. De “*homunculus*” past zich aan aan de wijze waarop het lichaam gebruikt wordt.

Aan de andere kant zien we ook een verandering van de hersenparticipatie wanneer een taak als *routine* beheerst wordt. Een taak die zeer vloeiend als routine beheerst wordt, vraagt in het algemeen minder en andere corticale activiteit dan een taak die maar net met moeite kan worden uitgevoerd. Figuur 7 toont de verschillen. Zo ziet men bijvoorbeeld dat frontale gebieden vooral worden ingezet bij nieuwe taken.

EEN ALS ROUTINE BEHEERSTE TAAK VRAAGT MINDER EN ANDERE HERSENACTIVITEIT



Figuur 7 Nieuwe versus routine-vaardigheden. Wanneer een activiteit relatief nieuw is, worden frontale hersengebieden ingezet (Gazzaniga 2002).

Stel nu, twee patienten krijgen een gelijke oefening, bijv. verschillend gepositioneerde kopjes pakken. Voor de ene is dat wellicht een overbekende taak (heeft in servieswinkel of restaurant gewerkt), voor de andere is dat zeer ongewoon (typiste op een bank). Dezelfde taak vraagt dus toch verschillende hersenactiviteit! Het is daarom zaak om de te kiezen oefening toe te snijden op de individuele patient (NB ditzelfde geldt natuurlijk ook voor cognitieve training en tests: vierkant natekenen voor een architect of leek.....Amsterdam op kaart van Nederland aanwijzen voor een aardrijkskundeleraar of allochtoon.....etc)

EEN STANDAARD OEFENPROGRAMMA, TOEGEPAST OP VERSCHILLENDE INDIVIDUELE PATIENTEN, IS DAARMEE NIET MEER STANDAARD.

Casus “Gaan zitten in en opstaan uit stoel”

Twee CVA-patienten A en B hebben een vergelijkbaar klinisch beeld (rechtszijdige hemiplegie, beetje afasie, verder weinig cognitieve problemen), en hebben ieder hun eigen fysiotherapeut. Therapeut van pt. A oefent het opstaan uit één “standaard”-stoel: de universele Hollandse keukenstoel. Het opstaan en gaan zitten wordt dagelijks 2x een halfuur geoefend. Therapeut van pt. B werkt heel anders: zij heeft 12 verschillende stoelen (strandstoel, barkruk, fauteuil, keukenstoel, campingstoel, en zelfs kapotte stoelen). Ook zij oefent dagelijks 2x een half uur.

In de huiskamer moppert pt B over zijn therapeute die altijd maar weer met iets anders aan komt zetten. “Je weet nooit waar je aan toe bent”. Pt A zegt zeer tevreden te zijn: het gaan zitten en opstaan gaan weer als vanouds, “Gewoon, helemaal vanzelf”. Op een dag gaan pt A en B samen naar een verjaardag van een gemeenschappelijke kennis. Pt B neemt plaats in het zitje, en staat regelmatig op om cake te snijden, chocoladjes aan te bieden etc. Pt A komt bijna ten val bij het gaan zitten in de fauteuil, en moet eruitgeholpen worden wanneer hij naar de WC moet.

7 Bestaan perifere aandoeningen?

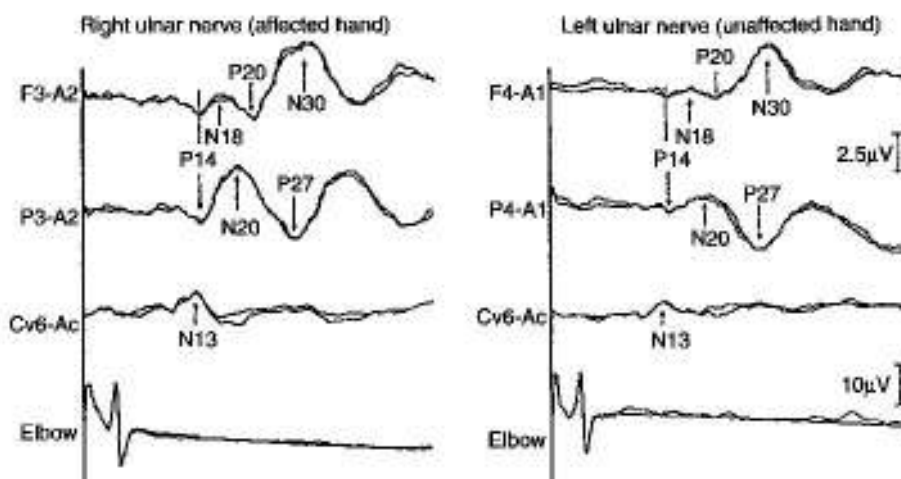
Reeds eerder stelden wij dat een verandering van perifere input plastische veranderingen op alle niveaus in het zenuwstelsel kan bewerkstelligen. Iedere perifere aandoening gaat daarom altijd samen met centrale plastische veranderingen. Een duidelijk voorbeeld hiervan vormt een *amputatie* (Ramachandran 1998). Hierbij lijkt sprake te zijn van een soort strijd tussen twee mechanismen:

1 uit een bepaald lichaamsgebied komt *minder informatie* binnen. Dit vormt een risico (bv ongemerkte verwonding). In de centrale neurale systemen worden daarom de “volumeknoppen” opgedraaid: *sensitisatie*. Een poging om koste wat kost informatie te krijgen uit dit lichaamsdeel.

2 als een ledemaat verdwenen is, dan moet het *lichaamsschema aangepast* worden (analoog aan de hamer of het tennisracket die na enig oefenen in het hoofd komen zitten). Bij amputatie uit zich deze aanpassing als het zgn *telescoopfenomeen*: het gevoelde fantoom wordt geleidelijk aan korter. Delen met een grote neurale representatie, blijven echter vaak aanwezig (bv duim en wijsvinger).

Aanvankelijk lijkt vooral mechanisme 1 het te winnen. Later na de amputatie krijgt mechanisme 2 meer de overhand. Per individueel geval kan dit echter zeer verschillend uitpakken, afhankelijk van vele (deels onbekende) factoren.

Ook een (perifere) ontsteking staat nooit op zich. De hierbij optredende *secundaire hyperalgesie* is bijv. een ruggenmergsfenomeen. Soms kan een onbenullige ontsteking of verwonding aanleiding zijn voor uitgebreide neurale plastische veranderingen op alle niveaus: CRPS (complex regionaal pijnsyndroom). Denk maar niet dat een kniebandletsel tot de knie beperkt blijft! (Valeriani e.a. 1996). De hele neurale as wordt gesensitiseerd, tot in de cortex. Allemaal nuttig: het risicogebied wordt extra overgevoelig, men neemt zich daarom goed in acht, richt relatief veel aandacht op dat lichaamsdeel etc. Allemaal verschijnselen die genezing bevorderen en daarmee de overleving dienen.



Figuur 8: Evoked potential onderzoek bij carpal tunnelsyndroom. Op alle drie niveaus worden prikkels uit de aangedane hand versterkt verwerkt (NB dit geldt voor wat betreft het niet door de N. Medianus geïnnerveerde gedeelte; prikkels uit het N. Medianusgebied zijn uiteraard geheel of gedeeltelijk geblokkeerd) (Tinazzi e.a. 1998).

Figuur 8 geeft een elegant onderzoek bij het carpal tunnel syndroom (Tinazzi e.a. 1998): via evoked potential onderzoek kon sensitisatie op drie niveaus worden aangetoond: ruggenmerg, hersenstam en

hersenschors. De geleiding via de N. Medianus is (gedeeltelijk) geblokkeerd, de hersenen krijgen minder informatie over die aangedane hand, sensitivatie van de centrale representaties van de aangedane hand op alle niveaus lijkt een logische reactie! De hinderlijke tintelingen en pijn aan die hand vormen een dwingend maar logisch fenomeen.

Bovenstaande voorbeelden tonen de biologische noodzaak en het evolutionaire voordeel van deze mechanismen.

EEN PERIFERE AANDOENING BESTAAT NIET
EEN PERIFERE AANGRIJPENDE BEHANDELING KAN FALEN OMDAT ER OOK CENTRALE
PLASTISCHE VERANDERINGEN ZIJN

8 Herstel na hersenbeschadiging

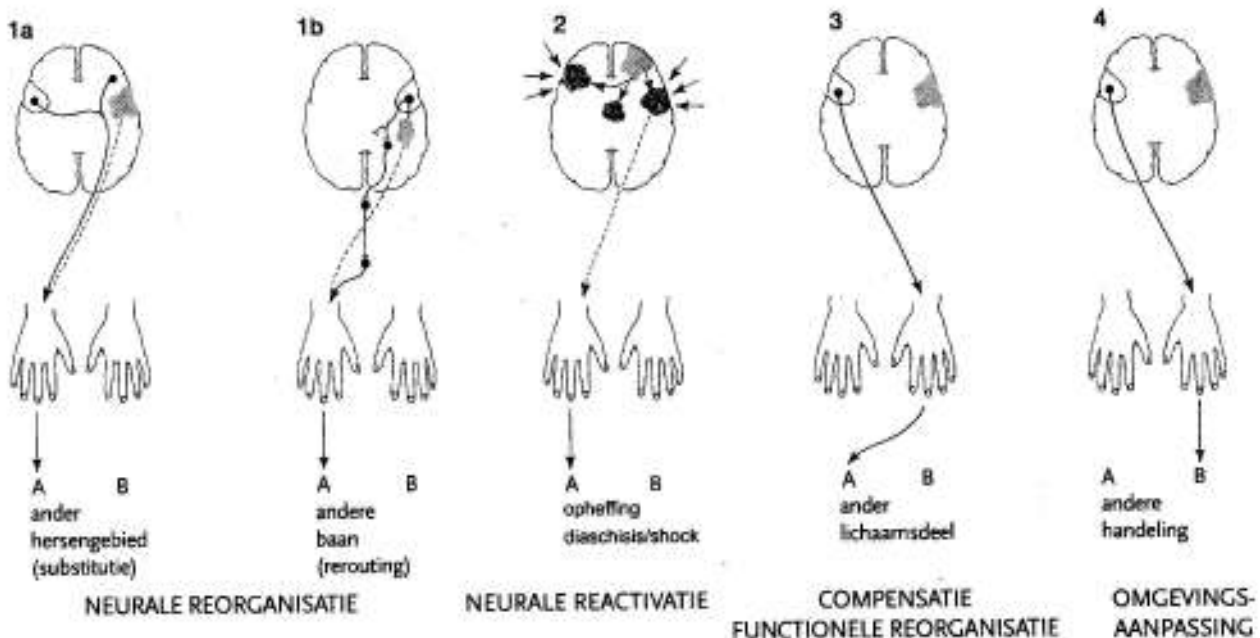
Vòòr 1980 bestond ten aanzien van herstel na hersenbeschadiging een nogal negatieve attitude. Nadruk werd gelegd op het feit dat hersenweefsel niet kan regenereren, dat verloren gegane neuronen niet meer terug komen: “eenmaal lesie, altijd gestoord”, luidde het toenmalige doemdenken.

Nu heerst er een veel positiever klimaat. De nadruk ligt minder op die patiënten die hardnekkig *verlamd blijven*, maar juist op de (vele!) patiënten die geheel of gedeeltelijk *herstellen*. Bestudering van deze gevallen van opmerkelijk herstel heeft factoren aan het licht gebracht die soms bewust kunnen worden beïnvloed tijdens revalidatie en therapie. Enkele van deze voor herstel belangrijke factoren zijn:

- Wil, motivatie en doorzettingsvermogen
- Ziekte-inzicht
- De sensibiliteit
- De samenhang tussen motoriek en cognitie, bv via de aandachtsfunctie
- Geven van feed-back en reinforcement

Een tweede reden voor het positievere denkklimaat is het toegenomen inzicht in plasticiteit en herstelmechanismen, ondersteund door krachtige bewijzen via beeldvormende technieken. Herstel na een (niet al te grote) hersenbeschadiging is op dit moment een bewezen feit.

Figuur 9 geeft een samenvatting van mogelijke herstelmechanismen. Voor ieder van deze mechanismen bestaan sterke wetenschappelijke bewijzen (Levin en Grafman 2000, Luria 1963, van Cranenburgh 2004):



Figuur 9: Herstelmechanismen: een overzicht. Handeling A is bijv. “schrijven”.

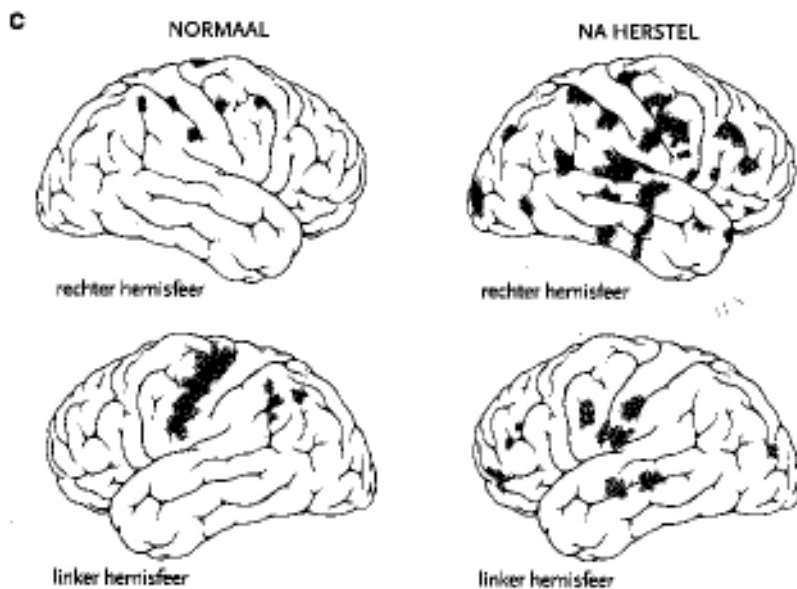
1. andere hersengebieden of banen kunnen worden ingezet (*neurale re-organisatie*);
2. hersengebieden die in neurale shock (*diaschisis*) geraakt zijn (door de plotselinge lesie) kunnen gereactiveerd worden (*neurale re-activatie*);

3. andere strategieën kunnen gebruikt worden om een taak te verrichten (*funktionele re-organisatie of compensatie*), bijv. een patient met een anesthesische rechterarm leert deze arm onder visuele controle te gebruiken;
4. en tenslotte kan men natuurlijk de *taak of omgeving veranderen*, bijv. toetsenbord in plaats van balpen.

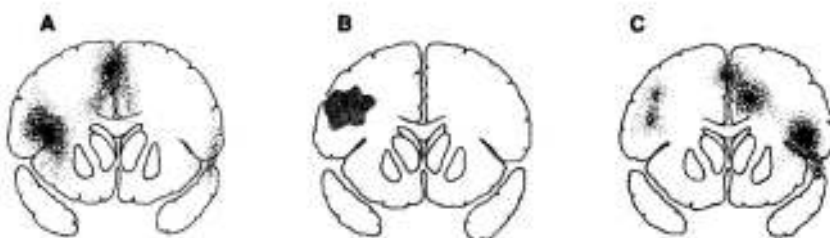
Al deze mechanismen kunnen, al of niet in combinatie, een rol spelen.

De scans in figuur 10 tonen hoe andere hersengebieden de controle van de armfunctie hebben overgenomen. Figuur 11 laat zien hoe bij een herstelde afasiepatient, de rechter hemisfeer zijn bijdrage levert.

Dat allerlei behandelstrategieën een invloed kunnen hebben op deze mechanismen, staat op dit moment wel vast. De fysiotherapeut kan zich dus gesteund weten! Uiteenlopende technieken als *forced use* en *mentale practice* blijken het herstel te kunnen bevorderen (zie hierna). Ook voor de fysiotherapeut dus voldoende reden om een positieve attitude te hebben ten aanzien van het nut van therapie en mogelijk herstel bij hersenbeschadiging. En, last but not least, de patient zelf komt zolangzamerhand via de media of internet te weten dat er geheel of gedeeltelijk herstel mogelijk is, en dat er een breed scala van behandelingen bestaat. Ook de patient heeft dus alle reden om doemdenken te laten varen, en er positief tegenaan te gaan, het onderste uit de neurale kan te halen. Het gezegde “waar een wil is is een weg” zou soms nog wel eens heel letterlijk kunnen opgaan.



Figuur 10 Actieve hersengebieden vòòr het CVA en na herstel van armfunctie (vrij naar Holloway 2003).



Figuur 11 Actieve gebieden bij hardop spreken. A: normaal. B: lesie bij afasie-patient. C: activiteit in de rechter hemisfeer bij herstelde afasie-patient (Buckner e.a. 1996).

9 Plasticiteit en neurorevalidatie

Welke therapeutische procedures kunnen de herstelprocessen optimaliseren? Er blijkt een enorm repertoire aan therapeutische methoden. In het boek “Neurorevalidatie, uitgangspunten voor therapie en training na hersenbeschadiging” (van Cranenburgh 2004) wordt een uitgebreid overzicht gegeven. Er

komen steeds meer bewijzen dat bepaalde methodes ook werkelijk invloed hebben. De enorme diversiteit aan problemen na hersenbeschadiging impliceert dat een “standaardmethode” voor iedere patient niet mogelijk en ook niet wenselijk is. Wat in de komende decennia duidelijk moet worden, is *welke methode wanneer en bij wie effectief kan zijn* (Howard en Hatfield 1987).

We noemen hier kort een paar methodes die door de fysiotherapeut gebruikt kunnen worden (zie voor een uitgebreide beschrijving van Cranenburgh 2004):

Mentaal oefenen

Men kan bewegingen “denken” (Mulder 2001). Gebleken is dat de hierbij benodigde neurale activatiepatronen vrijwel gelijk zijn aan die bij de werkelijke beweging (alleen activiteit in de primaire schorsgebieden ontbreekt). Het is niet voor niets dat deze methode soms succesvol wordt toegepast door musici en sporters. Het denken van een beweging voordat met deze daadwerkelijk verricht, blijkt soms een handige en onmisbare steun bij het handelen, bijv. opstaan uit een stoel, een glas pakken. De “kracht van de verbeelding” is blijkbaar groot. Besef echter dat deze methode niet voor iedereen geschikt is. Door hersenbeschadiging kan namelijk ook het vermogen tot verbeelding beschadigd zijn (zie bijv. Crammond 1997).

Dubbeltaak-aanpak

Sluitsteen voor ieder leerproces is de automatisering. Pas dan verlopen de handelingen vloeiend en doeltreffend (denk aan autorijden). We zagen reeds dat een routine-taak minder en andere hersenactiviteit vereist dan een nieuwe taak (figuur 7). Een als routine beheerste taak kan men automatisch, gedachteloos verrichten. De aandacht ligt niet meer bij de bewegingen of deelhandelingen, maar bij het doel van de activiteit. Hierdoor zijn dubbeltaken mogelijk: lopend praten, in auto naar nieuwsberichten luisteren, fietsend een broodje eten. Soms verlopen handelingen automatisch beter dan bewust: een CVA-patient heeft grote moeite zijn veters te strikken, ook op het strikkenrek bij de ergotherapie gaat dit zeer moeizaam. Deze patient ontdekte dat hij zijn veters volkomen automatisch strikte als hij intussen naar de nieuwsberichten luisterde! Zo kan het soms goed werken wanneer men bij de looptraining de aandacht verlegt van de voetafwikkeling naar het uitzicht. Natuurlijk zal dan soms blijken dat de patient dat niet kan: hij stopt met lopen. De dubbeltaak kan dus ook als diagnosticum gebruikt worden: kan de patient al pratend lopen?

Forced use (gedwongen gebruik)

Men kan iemand geblinddoekt laten lopen, of, wat patient-vriendelijker, met een cirkelvormig karton om de hals. De patient wordt dan gedwongen op zijn gevoel te varen (kinesthesie en sensibiliteit): de sensibele hersengebieden worden extra getraind. Zo ook wanneer men de gezonde arm vastbindt of in een mitella hangt: de patient wordt gedwongen alles met de paretische arm te doen (wat hij wellicht uit zichzelf niet zou doen). Ook dit blijkt soms effectief voor het neurale re-organisatieproces. Over het nuttige effect van forced use is zolangzamerhand veel “evidence” verzameld (zie bijv. Dettmers e.a. 2004). Ondanks effectbewijzen zullen er vaak patienten zijn die alleen maar gefrustreerd worden door deze methode (bijv. in het geval van een complete paralyse). De vraag blijft dus: bij welke patienten, in welke fase, en waarom?

Backward en forward chaining

Vele handelingen bestaan uit ketens van fragmenten/deelhandelingen. Forward chaining wil zeggen dat men begint bij het eerste handelingsfragment, en stapsgewijs de volgende fragmenten toevoegt. Dit is de manier waarop een musicus, maat voor maat, een nieuw stuk instudeert. Nadeel van deze methode is dat vaak het einddoel niet wordt bereikt: de therapeut moet de taak bijvoorbeeld halverwege overnemen. Daarom is vaak de omgekeerde strategie nuttig: backward chaining (ook voor de musicus kan “achteruit werken” in bepaalde gevallen zinvol zijn).

Bij de achterwaartse aanpak laat men de patient eerst het laatste handelingsfragment verrichten (bijv. knopje van de koffiemachine op “aan” zetten), en bouwt dan geleidelijk terug (kan in apparaat zetten, koffie in filter doen etc). Het voordeel is dat het einddoel, in dit geval de koffie, bereikt wordt, iets dat voor de patient natuurlijk motiverend werkt.

Variatie van oefeningen

Conform de theorie van de schematheorie, probeert men hierbij zoveel mogelijk variaties in de oefeningen in te bouwen. En dan vooral *die* variaties die in het leven van deze patient relevant zijn.

Voorbeelden:

1 lopen:

- over verschillende oppervlakken (zacht, glad, onregelmatig, geaccidenteerd, helling etc)
- met en zonder schoenen
- met zware/lichte tas in rechter/linker hand
- met stok, met rollator, gearmd met partner etc

2 zich aankleden

- kousen, sokken, maillots etc
- sloffen, schoenen (met/zonder veters), laarzen
- korte/lange broek, met/zonder riem of rits
- T-shirt, overhemd (met/zonder knoopjes), jasje (met rots/knoopjes etc)

Het idee achter deze strategie is dat de schemas “robuuster” worden, en de patient daardoor uiteenlopende omstandigheden die zich voordoen het hoofd kan bieden (zie ook de casus in § 6).

Bedenk ook hier weer dat het niveau van de individuele patient bepaalt hoeveel variatie toelaatbaar en wenselijk is. Een bergpad is niet geschikt voor een patient die nog maar net op het linoleum kan lopen.

Verbale (zelf)sturing (Meichenbaum 1977, Luria 1961 en 1963).

Hardop meepraten bij een ingewikkelde handeling blijkt gunstig te werken. Taal kan het handelen en het denken structureren. Zo kan men bijv. het “aardappels opzetten” in enkele duidelijk benoembare stappen verdelen: pan – water erin – aardappels – schillen – wassen – in pan doen – verhitten – afgieten - klaar (hier dus 8 stappen). Aanvankelijk benoemt de therapeut hardop de stappen, daarna praat de patient mee, vervolgens gaat de therapeut zachter praten, dan praat de patient alleen, en steeds zachter tot de patient tenslotte de woorden alleen maar denkt (inwendige taal).

Ook bij de beheersing van impulsiviteit of afleidbaarheid kan taal nuttig zijn, bijv. korte statements als “STOP”, “WAT DEED IK?”, “WAT DOE IK?” , “WAT MOET IK DOEN?”

Ook hier weer individuele verschillen: sommige mensen hebben van nature de neiging hardop mee te gaan praten in moeilijke situaties, anderen moeten de methode bewust aanleren en toepassen. En natuurlijk speelt de plaats van de hersenbeschadiging een rol; patienten met een linker hemisfeerbeschadiging hebben vaak problemen met taal (afasie): “geen woorden maar daden”. Patienten met rechter hemisfeerbeschadiging kunnen taal vaak als steun gebruiken (doen dat soms zelfs spontaan).

Stimulatie/facilitatie

Vele fysio- en ergotherapeutische methodes hebben elementen van stimulatie/facilitatie in zich. Via stimulatie tracht men neurale structuren te activeren, waardoor een functie verbetert. Bijv. krachtig wrijven over een hand of arm, vergroot de kracht. Passief bewegen van een arm geeft de patient weer enige controle en “richtingsgevoel”. Zo ook tracht de logopedist de afasie-patient weer enige greep op de spraak te geven door woorden luid en duidelijk hardop voor te zeggen.

Stimulatie kan ook visueel zijn: men demonstreert een handeling, bijv. een glas pakken. De patient imiteert. Ons brein blijkt te beschikken over een soort “*spiegel-systeem*” (mirror neurons), dat geactiveerd wordt door het zien van een handeling, maar ook bij het verrichten van diezelfde handeling. Visuele demonstratie activeert zo’n spiegelsysteem en geeft de patient daarmee meer greep op de handeling. passief bewegen .

Het effect van stimulatie/facilitatie zal per patient verschillen. Bij een totale zenuwdoorsnijding is bijv. stimulatie van het anesthesische huidgebied zinloos. Bij een CVA-patient ligt dat anders; dan blijkt dat het bewust waarnemen van de prikkels voor het effect niet persé noodzakelijk is. Ook hier speelt de plaats van de hersenlesie een rol: wanneer het visuele systeem beschadigd is (hemianopsie, visuele agnosie) kan visuele demonstratie juist verwarrend werken.

Feed-back

We leren vaak “al doende”. Als iets fout gaat, nemen we dat waar en corrigeren. We noemden reeds het grote belang van de actieve relatie tussen motoriek en sensoriek: door de re-afferentie leren we de gevolgen van ons handelen kennen. Tijdens de therapie of training kan deze feed-back op allerlei

manieren worden gewijzigd of uitgebreid. Looptraining met blote voeten over een ruw oppervlak wil zeggen: meer accent op sensibiliteit als feed.back. Met harde zolen op een harde vloer: meer accent op akoestische feed-back (het tap-dans principe). Zo ook kan men werken met buzzers en piepers (via contact- of druksensoren), of via myo-feed-back. We noemden reeds het principe van de forced use (blinddoeken, oordoppen). Ook daardoor wordt het accent (gedwongen) gelegd op bepaalde feed-back-informatie. En dan zijn er nog allerlei vormen van zgn. indirecte, facultatieve feed-back: de therapeut kan zijn commentaar geven over de beweging zelf: zgn. knowledge of performance (KP), of over het resultaat van de beweging: knowledge of results (KR). Video-feed-back is een effectieve manier om de patient meer informatie te geven over zijn eigen bewegen. Hoewel deze methode in sport (tennis, skieen) zeer gebruikelijk is, wordt dit (ten onrechte!) weinig toegepast in de revalidatie.

Foutloos leren (zie bijv. Fillingham e.a 2003)

Hoewel “Al doende leren” of “Leren van je fouten” welhaast een dogma lijken, is dat toch niet altijd wenselijk. Fouten kunnen immers fataal zijn (parachutespringen, oversteken). Soms worden fouten ook ingeslepen: de patient begint iedere keer verkeerd met het jasje, en corrigeert pas wanneer de handeling vastloopt. Bij de techniek van het foutloos leren verhindert men dat de patient fouten maakt. Bijv. bij het maken van een transfer van rolstoel naar bed: de therapeut pakt het juiste been, zet dit naast de rolstoel, duwt de patient boven dit been etc. Ook bij leren oversteken is deze strategie nuttig. Kortom: de correcte (veilige) manier wordt opgelegd, de patient heeft geen keuze, en kan geen fouten maken. De strategie van het foutloos leren is nuttig voor patienten die geheugenstoornissen hebben (zij vergeten wat zij de vorige keer fout deden), of voor patienten die geen inzicht in hun problemen hebben (zij wijten mislukkingen aan externe factoren of fouten van anderen).

Operant leren mbv reinforcement

Dit kwam reeds ter sprake in § 4. Het is altijd goed om jezelf het “mes op de keel” te zetten met de vraag: “Kan ik deze oefening zodanig veranderen dat de patient

- 1 gemotiveerd is voor de oefening, en
- 2 het bereikte doel apprecieert.”

Bijvoorbeeld:

Oefentol vs skateboard (puber)

Heen en weer lopen vs sigaretten gaan kopen

Evenwichtsoefening op tafelrand vs paardrijden

Omrollen op mat vs omrollen in eigen bed

Aardappelen opzetten in ergo-proefkeuken vs taart bakken voor jarig familielid

Flexie-extensie oefening vs plank doorzagen

Spiegel van Ramachandran

Ramachandran ontdekte dat fantoomkramp en fantoompijn beïnvloed kan worden door een spiegel. De patient brengt de gezonde hand in dezelfde stand als de fantoomhand, en kijkt naar het spiegelbeeld van de gezonde hand in de sagittaal geplaatste spiegel. Voor de patient is het dus alsof hij zijn fantoomhand ziet. Door de gezonde hand ontspannend te strekken ziet de patient zijn fantoomhand ontspannen. Dit blijkt vaak gunstig te werken: de patient meldt dat de kramp en pijn in zijn fantoom vermindert.

Dit principe blijkt ook te werken bij een spastisch paretische arm/hand. Door oefeningen met de sagittale spiegel nam de mobiliteit (actief en passief) van de spastische arm toe (Altschuler e.a. 1999).

We laten het bij deze “greep” uit het zeer brede repertoire. Eén ding is duidelijk: er is veel mogelijk. We hebben dus vooral een keuze probleem.

HET BREIN IS GEEN MOMENT STATISCH. WAARNEMINGEN EN ACTIES LATEN HUN SPOREN NA.
--

PLASTISCHE VERANDERINGEN TREDEN VOORAL DAN OP WANNEER HET OM EEN ZINVOLLE EN GEWENSTE TAAK GAAT: MOTIVATIE EN REINFORCEMENT

BINNEN DE NEUROREVALIDATIE BESTAAT EEN GROOT REPERTOIRE AAN METHODES. ER IS VOORAL EEN KEUZEPROBLEEM: WELKE THERAPIE, BIJ WIE, WANNEER EN WAAROM?

10 Plasticiteit en (chronische) pijn

Een zeer uitgebreid onderwerp. Op dit moment wordt veel onderzoek verricht op alle niveaus van het pijnsysteem: perifere zenuwuiteinden, neuronen en synapsen, ruggenmerg, limbisch systeem, hersenschors en nog veel meer. We realiseren ons in toenemende mate dat pijn een *emotionele gewaarwording* is, die van levensbelang is, vergelijkbaar met angst en honger. Een mishandeld kind kan angstig worden, iedereen wantrouwen en zich sociaal isoleren. De angst is aangeleerd en eigenlijk terecht. Door het sociale isolement wordt de negatieve emotie angst vermeden. De natuur verkiest kennelijk isolement boven (angst voor) mishandeling. Dit lijkt een logisch mechanisme dat de overleving dient. Soms kan men zo ook chronische pijn opvatten. Pijn kan aangeleerd worden. Bezien vanuit het zenuwstelsel is het logisch dat een 3x verstuikte enkel permanent pijnlijk wordt. De natuur verkiest chronische voetpijn boven een ernstige voetbeschadiging. Soms is pijn de enige manier om aandacht of contact te krijgen.

De kernvraag “Waarom chronische pijn?” kan echter lang niet altijd op deze relatief eenvoudige wijze beantwoord worden. Van sommige pijnen kan men met de beste wil van de wereld geen zin of nut aanwijzen. Denk bijv. aan fantoompijn of trigeminusneuralgie. Dan blijft over pijn als straf: poena (Gr), penitentie. Voor sommige mensen werkt deze gedachte zingevend.

Chronische pijn kan op allerlei manieren ontstaan, o.a.(van Cranenburgh 2002):

- er kan *permanente* (dreigende) *weefselschade* zijn (arthrose, kanker)
- pijn kan het gevolg zijn van een *psychofysiologisch mechanisme* bijv. stress geeft tonische spierspanning of vaatvernauwing (de resulterende ischemie en verzuring prikkelt zenuwuiteinden)
- pijn kan iets opleveren, bijv. aandacht of communicatie (zgn. *operante pijn*)
- pijn kan het gevolg zijn van *sensitisatie* van neuronen in het pijnsysteem (*neurogene pijn*)

Al deze factoren zijn individueel verschillend: in bepaalde families komt kanker voor, sommige mensen roken veel, de psychofysiologische reactie op stress is individueel zeer verschillend, sommige individuen leven in een wereld waarin pijn wellicht de laatste mogelijkheid is om sociaal contact of aandacht te krijgen.

Zo ook blijkt de *genetisch aanleg* voor neurogene pijn (bv CRPS) individueel zeer verschillend te zijn (Devor en Seltzer 1999, Lariviere 2002). Het bleek mogelijk muizenstammen te kweken met een zeer hoge sensitatie-neiging (ontwikkelden bij geringe verwondingen vrij snel een CRPS-achtig syndroom), en andere muizenstammen met juist een lage sensitatie-neiging.

Wat is normaal, wat is gestoord? Slechte vraag! Stel individu A is zeer gevoelig, dwz heeft een sterke neiging tot sensitatie, en individu B is weinig gevoelig. Is individu A daarmee “gestoord” ten opzichte van individu B? Niet te zeggen!

Individu A heeft het voordeel dat er relatief snel (bij geringe weefselschade) een sterke gedragsverandering optreedt. A gaat bijv. vrij snel “anders” bewegen waardoor de pijnlijke plek ontlast wordt. Dit bevordert natuurlijk de genezing. Een nadeel is echter dat pijn vervelend is, je wordt er ongelukkig van, je kan niet meer werken of sporten. En dat is natuurlijk jammer als het een onbenullige verwonding betreft.

Individu B kan zich verwonden, maar merkt daar subjectief minder van en leeft gewoon door. Aan de ene kant prettig, maar dit draagt het risico in zich op een trage of problematische genezing of overbelasting.

Voor beide patronen is iets te zeggen. De evolutie heeft kennelijk (nog?) geen eenduidige beslissing kunnen nemen. Het gaat erom dat we beseffen dat deze uiteenlopende individuen *bestaan*. Je hebt lange en korte mensen. Sommige blozen, andere niet. Bestaansrecht hebben ze allemaal. Ze zijn er gewoon.

Voor patient, dokter en behandelaar is het goed om te weten dat op vele plaatsen in het zenuwstelsel



Figuur 12: Geactiveerde hersengebieden bij pijn

sensitisatie kan ontstaan. Men zou kunnen spreken van *neurale pijnsoren*. De subjectieve, emotionele gewaarwording pijn ontstaat in de hersenen. Dus:

ALLE PIJN ZIT TUSSEN DE OREN. GEEN BREIN, GEEN PIJN (NO BRAIN, NO PAIN).

Figuur 12 geeft een overzicht van de hersengebieden die geactiveerd zijn bij pijn. Ieder gebiedje speelt hierbij zijn eigen rol in de complexe pijngewaarwording. (zie hiervoor verder van Cranenburgh 2002). Neurale pijnsoren vormen een legitieme verklaring voor pijn zonder dat we dat domweg afdoen als “psychisch gestoord” (*dualistisch simplisme*). Het is ook wel té makkelijk om pijn die we niet één-twee-drie kunnen verklaren dan maar “psychisch” te noemen!

HET SENSITISATIEMODEL KAN EEN VERKLARING VOOR CHRONISCHE PIJN GEVEN, ZONDER DAT DE PATIENT GEBRANDMERKT WORDT ALS PSYCHISCH AFWIJKEND, NEUROTISCH OF LABEL

Het sensitisatiemodel maakt ook duidelijk dat de gedachten en de overtuiging van de patient ten aanzien van zijn pijn een verstrekkende rol kunnen spelen. De orthopeed heeft gezegd (op basis van de Röntgenfoto) “Uw rug is versleten, U moet voortaan uw rug ontzien”. Stel dat de patient dit gelooft, dan is het logisch dat hij angsten ontwikkelt (bijv. voor bewegen, bukken etc). Is het dan raar dat de neurale systemen die met de perceptie van de rug te maken hebben sensitiseren? Kortom: ook cognities kunnen sensitisatie veroorzaken (zie o.a. Butler 2002, Gifford 2002). In de volgende paragraaf gaan we nog nader in op het grote belang van de cognitie.

HET DENKEN OVER DE RUG IS MINSTENS EVEN BELANGRIJK ALS DE RUG ZELF

11 Plasticiteit en cognitie

Cognitie is een moeilijk definieerbare term. Cognitie is geen eenduidig begrip. In de literatuur zal men zeer uiteenlopende omschrijvingen vinden. Tot “cognitie” wordt meestal het volgende gerekend: kennis, inzicht, overtuigingen, verwachtingen, weloverwogen handelen of denken, het richten en sturen van de aandacht. Zo bezien zal het duidelijk zijn dat cognitie bij veel menselijke functies een rol speelt. We bespraken reeds het principe van de mentale bewegingsvoorstelling (“mental practice”): louter en alleen door het denken van een beweging, leren we die beweging, vormen zich blijkbaar neurale sporen. Ons denken vraagt neurale activiteit en kan daarmee dus plastische veranderingen induceren. Wanneer we *weten* dat een hond bijt (iemand heeft ons dat verteld), zal het brein angst creëren bij het zien van die hond. Niets is logischer (het zou namelijk waar kunnen zijn!). De ideeën die bij de patient hebben postgevat kunnen dus een beslissende rol spelen voor de subjectieve waarneming. De scan van figuur 13 toont duidelijk dat een “niet-pijnlijke” prikkel als pijnlijk wordt ervaren, puur en alleen op basis van de *verwachting* (denk aan de “vertrekkende trein” illusie) (Price en Bushnell 2004). De intensiteit van de

prikkel is kennelijk ondergeschikt aan de verwachting! Het zal daarom duidelijk zijn dat beïnvloeden van cognities van groot belang is.



Figuur 13: Invloed van de verwachting op de pijnperceptie. Voor de subjectieve sensatie is de verwachting kennelijk belangrijker dan de intensiteit van de prikkel (Price en Bushnell 2004).

Ideeen en overtuigingen hebben zo hun herkomst, bijv.

- Het staat in de bijbel/koran
- De specialist heeft gezegd
- Een broer met dezelfde klachten is gestorven
- Veel familieleden zijn in een psychiatrische inrichting terecht gekomen
- Eigen ervaring: zie je wel, iedere keer als ik beweeg, doet het meer pijn

Cognities hebben een invloed op herstelprocessen en op het verloop en effect van een behandeling. Een algemene leidraad lijkt daarom aan te bevelen, bijvoorbeeld als volgt:

- Wat denkt of voelt de patient zelf (over zijn aandoening, pijn, herstel mogelijkheden etc)?
- Wat is de herkomst van deze ideeën?
- Zijn deze ideeën correct of moeten ze genuanceerd/gecorrigeerd worden?
- Hoe kunnen onjuiste ideeën worden ontzenuwd?

De verwachting beïnvloedt de perceptie: bukken doet pijn als je denkt dat bukken slecht voor je rug is, lopen is onaangenaam wanneer je denkt dat die heupgewrichten kapot zijn, een *placebo*-pil of massage werkt verlichtend wanneer de patient het volste vertrouwen in die behandeling heeft. Men spreekt wel van *nocebo*-effect wanneer de handelwijze of informatie van de dokter of behandelaar bij de patient de verwachting wekt dat de klacht of aandoening erger wordt (Gifford 2002, Wall 1999).

Casus schaatser met platvoet

Een fanatiek marathonschaatser krijgt een vage pijn aan zijn rechter voet. Hij heeft bemerkt dat hij ook niet helemaal recht op de rechter schaats staat. Hij denkt dat dat te maken heeft met het feit dat hij platvoeten heeft (rechts veel sterker dan links). De huisarts vindt de voet bedenkelijk doorgezakt en verwijst naar een sportfysiotherapeut. Die frons werkelijk de wenkbrauwen: "Niet zo best, je zult toch met speciale schoenen of zooltjes moeten lopen". Inmiddels nemen de pijnen bij iedere training toe. Bij de orthopedisch schoenmaker wordt een voetafdruk gemaakt. De schoenmaker kijkt er vluchtig naar en zegt: "Ach meneer, maak U toch geen zorgen, zo ken ik er duizenden". Hij pakt een willekeurige kaart uit zijn dossierlade en toont een voetafdruk die nog veel platter is. Hij zegt: "Als uw voet gestoord is, is half Nederland gestoord". Verbluft gaat onze man naar huis. Hij vergeet zijn platvoet en heeft daarna geen klachten meer.

Ook aandacht is een belangrijke factor. Het lijkt logisch en nuttig dat bij een verwonding de aandacht op het betreffende lichaamsdeel gericht wordt (gelukkig gebeurt dit zelfs automatisch!). De schaatser uit de casus let bijv. speciaal op zijn problematische voet. Vele pijnpatienten zijn qua aandacht gefixeerd op het pijnlijke lichaamsdeel. Figuur 14 toont de invloed van aandacht op de hersenactiviteit bij de pijnwaarneming: in het onderste plaatje is de patient afgeleid van de pijn door geluid.

De invloed van aandacht op pijn is echter niet altijd eenvoudig te voorspellen. Bij medische ingrepen (tandarts, bloed afnemen) blijkt het kijken naar/letten op de ingreep bij sommige mensen pijnverminderd te werken, bij anderen juist pijnvermeerderend.



Figuur 14: Invloed van aandacht op pijn. Boven: aandacht gericht op pijn. Onder: afgeleid door geluid (Price en Bushnell 2004).

Doemdenken biedt weinig perspectief voor een positief verloop van de revalidatie of behandeling. Waarom zou een CVA-patient oefenen als die er vast van overtuigd is dat dat geen zin heeft? Essentieel is het daarom, om de verwachtingen van de patient zo veel mogelijk realistisch positief te maken. Een zekere mate van optimisme werkt immers positief. Het “toedienen” van een fysiotherapie-behandeling zonder met deze aspecten rekening te houden is een grote fout. Ook (juist?) de fysiotherapeut kan deze cognities beïnvloeden. Soms kan hij bewijzen leveren: bijv. een kracht- of conditietraining bij iemand die denkt “voor mij heeft het allemaal geen zin meer, ik ben gewoon te oud, versleten”. Binnen twee weken kan een simpele meting (spierkracht, hartslag bij standaardbelasting) het bewijs voor het tegendeel leveren.

Het werken aan cognities geeft een verrijking van het vak fysiotherapie!

OOK DENKEN KAN PLASTISCHE VERANDERINGEN TEWEEG BRENGEN.

HET DENKEN VAN DE PT (OVERTUIGING, VERWACHTING, “BELIEFS”) SPELEN EEN VEEL GROTERE ROL DAN WE OOIT GEDACHT HEBBEN. EEN ZUIVER SOMATISCHE BENADERING IS NODELOOS INEFFECTIEF.

12 Tot slot

Inzichten in plasticiteit vormen een belangrijke peiler voor de fysiotherapie, en genereren een positief denkklimaat. Aan de ene kant is er toenemende informatie over de effectiviteit van allerlei interventies (effectonderzoek, evidence based therapy), aan de andere kant krijgen vele interventies een plausibele conceptuele/theoretische onderbouwing. Bij dit laatste spelen theorieën over plasticiteit een belangrijke rol: ons brein is dynamisch, de homunculus wordt voortdurend vertimmerd (zie figuur 15).

De in dit artikel beschreven ideeën kunnen het beroep van fysiotherapie verrijken en sluiten ook naadloos aan bij de huidige bio-psycho-sociale benadering

Een fysiotherapeut geeft niet alleen maar prikkels, maar begeleidt en stuurt een actief leerproces bij de patient. Een actief leerproces staat of valt met allerlei emoties en cognities van de patient: wat voelt, vreest, denkt, vindt, verwacht de patient? En dit alles vindt plaats in een individueel gewenste participatie in een sociale context.

De erkenning van de waarde van bovenstaande concepten, zou eigenlijk tot een naamsverandering van het beroep moeten leiden. Immers, “fysio”-therapie impliceert dat het om het puur “fysieke” gaat, en dat men dat kan scheiden van psychische aspecten. En dat is nu juist niet waar!



Figuur 15: Onze homunculus wordt voortdurend “vertimmerd”. En dan te bedenken dat we minstens 12 homunculi in onze hersenen hebben! (Breuer 2002)

Referenties

- Asanuma, C., Mapping movements within a moving motor map. *TINS* 14 (1991): 217-18.
- Breuer, H., Der Homunculus wird renoviert. *Gehirn & Geist* 2002, nr. 4
- Buckner, R. en Petersen, S., Neuroimaging of functional recovery. In: Levin, H. en Grafman, J. (eds.) *Cerebral reorganization of function after brain damage*. Oxford Un.Pr., Oxford, 2000.
- Butler, D. e.a., *Explain Pain*. Noi-Group Publ. Adelaide, 2003.
- Cotman, C. en Lynch, G., The neurobiology of learning and memory. In: Eimas, P. en Galaburda, A. (eds.): *The neurobiology of cognition*. MIT-press, Mass., 1990.
- Crammond, D., Motor imagery: never in your wildest dream. *TINS* 20 (1997), 54-57.
- Cranenburgh, B. van, *Toegepaste Neurowetenschappen*. Deel 1: *Neurowetenschappen* (1999), Deel 3: *Pijn* (2002), Deel 4: *Neurorevalidatie* (2004). Elsevier, Maarssen.
- Dettmers, Ch e.a., *Lektionen aus dem Taub-Training: Implikationen für die moderne Rehabilitation*. *Neurol rehab* 2004; 10 (6): 281-288.
- Devor, M. en Seltzer, Z., The pathophysiology of damaged peripheral nerves in relation to chronic pain. In: Wall, P. en Melzack, R., *Textbook of pain* 4th ed. 1999.
- Dubner, R. en Ruda, M., Activity-dependent neuronal plasticity following tissue-injury and inflammation. *TINS* 15 (1992) nr. 3.

Eggermont, J. en Roberts, L., The neuroscience of tinnitus. *TINS* 27 (2004) nr 11.

Fillingham, J. e.a., The application of errorless learning to aphasic disorders. A review of theory and practice. *Neurops Rehab* 13 (2003), 337-363.

Gazzaniga, M., *Cognitive neuroscience*, 2nd ed. Norton, New York, 2002.

Gifford, L. (ed.), *Topical issues in pain 4. Placebo and nocebo, pain management, muscles and pain*. CNS-press, 2002.

Hebb, D., *The organization of behavior*. New York, Wiley, 1949.

Held, R., Plasticity in sensory-motor systems. *Scient.Am.* vol 213, nr 5, 1965: 84-97.

Holloway, M., The mutable brain. *Scient.Am.* Sept 2003, 59.

Howard, D. en Hatfield, F., *Aphasia therapy. Historical and contemporary issues*. Erlbaum, Hove, 1987.

Jenkins, W. en Merzenich, M., Reorganization of neocortical representations after brain injury. In; Seil, F. e.a. (eds.): *Neural Regeneration. Progress in brain research*, vol. 71. Amsterdam, Elsevier, 1987.

Kaas, J. (ed.):, *The mutable brain*. Harwood, Amsterdam, 2001.

Kandel, E. e.a., *Principles of neural science*. 3rd ed. Elsevier, New York, 1991.

Kennard, M., Relation of age to motor impairment in man and subhuman primates. *Arch. Neurol. en Psychiatry* 44 (1940)

Kolb, B., *Brain Plasticity and Behavior*. Erlbaum, Mahwah, 1995.

Lariviere, W. e.a., Heretability of nociception. *Pain* 97 (2002), 75-86.

Levin, H. en Grafman, J. (eds.), *Cerebral reorganization of function after brain damage*. Oxford Un.Pr., Oxford, 2000.

Luria, A., *Restoration of function after brain injury*. Pergamon Press, Oxford, 1963.

Meichenbaum, D., *Cognitive behavior modification*. Plenum Press, New York, 1977.

Mulder, T., *De geboren aanpasser. Over beweging, bewustzijn en gedrag*. Contact, Amsterdam 2001

Price, D. en Bushnell, M., *Psychological methods of pain control. Basic science and clinical perspective*. IASP-press, 2004.

Ramachandran, V. En Hirstein, W., The perception of phantom limbs. *Brain* 121 (1998), 1603-1630.

Schmidt, R., *Motor control and learning*. 2nd ed. Human Kinetics Publ., Champaign, 1988.

Shaw, C. en McEachern, J. (eds.), *Towards a theory of neuroplasticity*. Psychology Press, Hove, 2000.

Thorndike, E., The law of effect. *Am J of psychology* 39 (1927).

Tinazzi, M. e.a., Neurophysiological evidence of neuroplasticity at multiple levels of the somatosensory system in patients with carpal tunnel syndrom. *Brain* 121 (1998), 1785-1794).

Valeriani, M. e.a., Central nervous system modifications in patients with lesions of the anterior cruciate ligament of the knee. *Brain* 119 (1996), 1751-1762.

Wall, P., The placebo and the placebo response. In: Wall, P. en Melzack, R. (eds.) *Textbook of Pain*, 4th ed. Churchill Livingstone, Edingburgh, 1999.

Wall, P., *The science of suffering*, Orion Books Ltd, London 1999

Werner, C. e.a., Computergestützter Armtrainer als Ergänzung der motorischen Rehabilitation schwer betroffener Patienten nach Schlaganfall. *Neurol. Rehab.* 2003; 9 (3-4): 143-148.