

Hoofdstuk 3**Het centrale zenuwstelsel****Inhoudsopgave Hoofdstuk 3.**

| | |
|--------------------------------------------------------------|----|
| 1. Overzicht. | 2 |
| 2. Nomenclatuur. | 8 |
| 3. Het limbisch systeem. | 11 |
| 4. "Brodmann's area's". | 13 |
| 5. Functional maps | 14 |
| 6. Celstructuur. | 15 |
| 7. Neuronen | 16 |
| A: Algemene werking. | 17 |
| B: Actiepotentialen. | 17 |
| C: Het activeren van de neuron | 18 |
| D: Receptoren. | 20 |
| E: Soorten synapses | 23 |
| F: Systeembeïnvloeding. | 24 |
| 7. Neuropeptiden en neuromodulators. | 25 |
| A: De catecholamines. | 27 |
| B: Serotonine. | 29 |
| C: Acetylcholine. | 33 |
| D: Histamine. | 34 |
| 8. Functieoriëntatie hersenen. | 37 |
| A. Functie van het cerebellum. | 39 |
| B. Hersenhelften. | 40 |
| 9. Hersenonderzoek. | 43 |
| EEG, electro-encephalogram. | 44 |
| MEG, magnetic-encephalogram | 45 |
| C(A)T, computer assisted tomography | 45 |
| M.R.I., <i>magnesia resonance imaging</i> | 46 |
| PET, <i>positron emission tomography</i> | 46 |
| fMRI, <i>functional magnetic resonance imaging</i> | 48 |
| EROS, <i>event related optical signals</i> | 49 |
| 10. Referenties voor verdere studie. | 51 |

Samenvatting.

Slechts die aspecten van het centrale zenuwstelsel worden nader toegelicht die nodig zijn om het betoog in dit boek te volgen. Het betreft in eerste instantie het systeem voor naamgeving en de hoofdingeling van de hersenstructuur. De werking van de neuronen krijgt wel veel aandacht evenals het functioneren van de z.g. neuromodulators omdat zij bij de verklaring van het functioneren van de hersenen een hoofdrol spelen. Een globale verkenning van de functies van verschillende hersenonderdelen wordt gevolgd door een nadere kennismaking met de uiteenlopende onderzoeksmethoden die beschikbaar zijn. Om dit hoofdstuk niet te dominant te maken moesten vele interessante aspecten worden weggelaten. Daarom is aan het slot een korte bibliografie weergegeven voor eventuele verdere studie.

1. Overzicht.

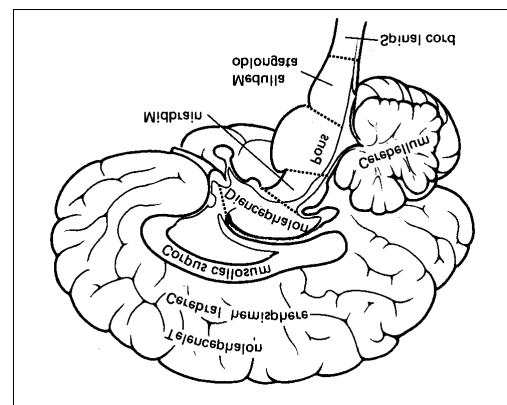
Daar bij het beschrijven van de processen in de hersenen, die te maken hebben met ons gedrag, enige kennis van de structuur en werkwijze van die hersenen onontbeerlijk is, zal daarover in het hiernavolgende een korte inleiding gegeven worden. Het is daarbij zeker niet de bedoeling een volledig beeld te geven van de aanwezige kennis (hiervoor verwijzen we naar de achteraan dit hoofdstuk gegeven literatuur) maar slechts die anatomische feiten in een context te plaatsen, die voor het kunnen volgen van de tekst onontbeerlijk zijn. Het gaat daarbij om het systeem van de plaatsaanduiding en de naamgeving van de relevante componenten van de hersenen, de biochemische werking van de hersencellen en de beschrijving van de globale functionering van die systemen, die niet in de andere hoofdstukken worden behandeld maar waarvan wel enig inzicht nodig is voor het volgen van de tekst. Ten slotte volgt nog een indicatie van de beschikbare methoden om deze te onderzoeken.

Om een goede aansluiting met de veelal Angelsaksische literatuur te kunnen verkrijgen zijn de benamingen zoveel mogelijk in het Engels gesteld. Deze zijn voor de duidelijkheid cursief weergegeven. In bijlage A is een alfabetische lijst van veel voorkomende gebruikte termen, hun uitspraak en eventuele afkomst gegeven. De daarin opgenomen termen zijn in dit hoofdstuk vet en cursief aangeduid.

Het zenuwstelsel wordt onderscheiden in twee delen: het centrale zenuwstelsel en het perifere zenuwstelsel. Het centrale zenuwstelsel bestaat uit de hersenen en het ruggenmerg. (Zie fig. 1) Het perifere zenuwstelsel omvat alle delen van het zenuwstelsel die daarbuiten liggen. Wij zullen ons hoofdzakelijk beperken tot een beschrijving van het centrale zenuwstelsel en in het bijzonder de hersenen.

Deze bestaan uit twee groepen cellen, de zenuwcellen of **neuronen**¹, waarvan er meer dan 10^{11} zijn en die de hoofdrol spelen bij de hersenprocessen, en de **glia**-cellen.

Hersenen zijn wel eens beschreven als een pudding vol vellen en klonten. Deze summier samenvatting doet weinig recht aan het meest onbegrepen deel van de menselijke anatomie



Figuur 1: De hoofdindeling van het centrale zenuwstelsel (verticale middendoorsnede).

¹Wilhelm Waldeyer publiceerde in 1891 een artikel waarin hij suggereerde om zenuwcellen neuronen te noemen.

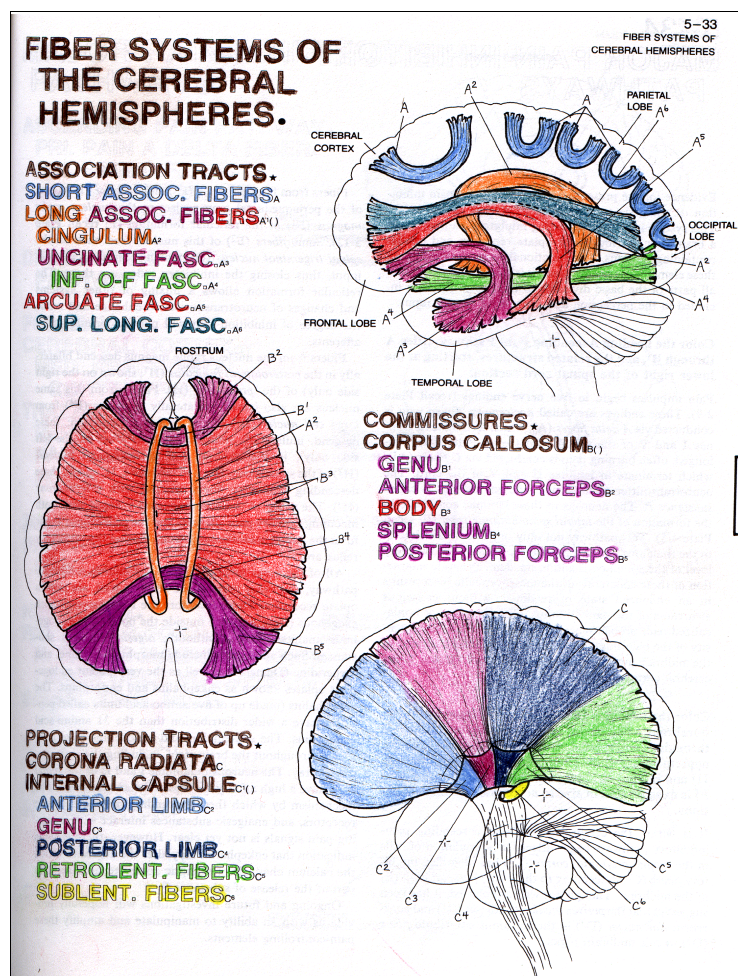
maar geeft wel een grove hoofdingeling aan, die behulpzaam is bij het verkrijgen van een overzicht in het functioneren ervan. De klonten vormen het evolutionair gezien oudste deel van de hersenen. Het zijn kernen (*nuclei, ganglia*), groepen neuronen, met gespecialiseerde functies die moeilijk door andere neuronen overgenomen kunnen worden. Deze functies kunnen zeer divers zijn. Zij kunnen specifieke chemische stoffen afscheiden (*hormonen, neurotransmitters, peptiden*) of bepaalde ritmen genereren (slaapritmen, aandachtsgolven,). Ook kunnen zij dienen om binnenkomende signalen, wel of niet bewerkt, aan andere groepen hersencellen door te geven als een soort relay-station etc. Voorbeelden hiervan zijn de *hypofyse*, die hormonen afscheidt, de *thalamus* met zijn onderdelen, die contacten met de *cortex* onderhoudt en regelt, de *amygdala*, die o.a. een belangrijke functie in ons angststelsel speelt, en nog vele andere.

De vellen (*cortex, lamina, folia*) hebben een andere structuur. Veelal zijn ze opgebouwd uit lagen *neuronen*. De vellen bevatten verreweg het grootste deel van de aanwezige neuronen. Hun functie is meer divers en zij vormen wisselende samenwerkingsverbanden.

Het grootste vel is de hersenschors (*neocortex*). Deze ligt als een gerimpelde deken over de onderliggende structuren heen en is enkele millimeters dik.

Een relatief groot deel van het hersenvolume wordt ingenomen door bundels *axonen*.

Axonen zijn de uitgaande banen van neuronen waarlangs de prikkels naar andere neuronen geleid worden. Elke neuron heeft in principe één uitgaande axon, die zich sterk kan vertakken en in lengte kan variëren tussen delen van een millimeter tot over een meter. Ze staan ook bekend als zenuwen. Deze kunnen bestaan uit een enkele axon maar ook als bundels daarvan. De oogzenuw bevat meer dan een miljoen axonen en het ruggenmerg meer dan twee



Figuur 2: Een overzicht van de voornaamste axonenbundels die verschillende hersendelen met elkaar verbinden.

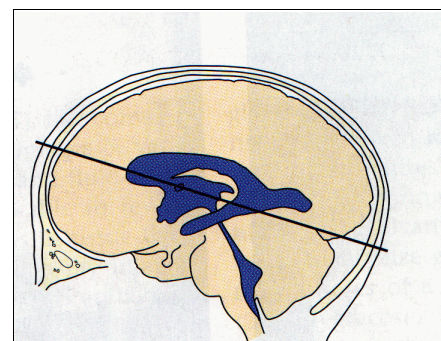
miljoen. In de hersenen kunnen de neuronen onderling soms wel over de tienduizend contacten maken.

De rest van de pudding wordt gevormd door een zeer groot aantal z.g. *gliacellen* waarvan er, afhankelijk van de plaats, vijf tot vijftig maal zoveel zijn als neuronen en die een belangrijke ondersteunende rol spelen, maar waar veel minder van bekend is.

| <i>Type gliacel</i> | <i>Functie</i> |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Astroglia</i> of astrocyten | Geven structurele ondersteuning, repareren neuronen, bedekken <i>synapses</i> en helpen bij de stofwisseling. Vormen de z.g. bloedbarrière ² voor een groot aantal stoffen. |
| <i>Oligodendroglia</i> of oligodendrocyten | Isoleren <i>axonen</i> van neuronen van het centrale zenuwstelsel en versnellen daardoor transport van prikkels. |
| Schwann-cellen (“zusjes” van oligodendroglia.). | Isoleren <i>axonen</i> van neuronen van het perifere zenuwstelsel en versnellen daardoor transport van prikkels. |
| <i>Microglia</i> | Ruimen de dode en zieke cellen op (gedragen zich min of meer als witte bloedlichamen van de hersenen). |
| <i>Ependymal</i> cellen | Produceren het hersenvocht en isoleren de hersenventrikels. |

We zullen verder weinig aandacht aan de gliacellen schenken, niet omdat ze onbelangrijk zijn maar omdat er relatief weinig over bekend is en ze slechts indirect deelnemen aan de communicatie tussen de neuronen. Er zijn de laatste tijd echter aanwijzingen gevonden dat de gliacellen toch meer bij de processen tussen de neuronen betrokken zijn dan tot nu toe gedacht werd, o.a. door het opruimen of regenereren van neurotransmitters en peptiden.

Ten slotte bevinden zich in de hersenen nog een aantal met vocht gevulde, onderling verbonden holtes, de *ventricels*. Deze worden geïsoleerd door de *ependymalcellen*, die ze tevens van vocht voorzien. Het hersenvocht circuleert door de verschillende onderling verbonden *ventricels* en het ruggenmerg. De hersenen en



Figuur 3: De *ventricels*.

²:De z.g. bloedbarrière wordt gevormd door de *astroglia* die een laag om de bloedvaten vormen en zo de hersenen ontoegankelijk maken voor een groot aantal stoffen. Daar deze laag vettig is zullen vele stoffen die niet in vet oplosbaar zijn, er moeilijk kunnen passeren. Slechts een beperkt aantal stoffen, waaronder glucose en aminozuren, kunnen de hersencellen bereiken.

het ruggenmerg kunnen alleen maar functioneren in een chemisch stabiele, homeostatische vloeistofomgeving.

Na deze summiere introductie zullen we puntsgewijs een aantal voor ons betoog belangrijke kenmerken opsommen.

- C Er zijn twee verschillende maar belangrijke manieren waarop het centrale zenuwstelsel met zichzelf en de rest van het lichaam communiceert nl. via hormonen (relatief langzaam) die door de bloedbanen naar hun bestemming worden gebracht en via elektrische spanningen die (relatief snel) via de zenuwbanen (de axonen van de neuronen) naar andere neuronen en daarvoor gevoelige lichaamscellen worden overgebracht.
- C Zenuwbanen geven elektrische spanningen door. Deze elektrische spanningen geven uit zichzelf niet aan waar ze vandaan komen en wat hun betekenis is. Het is de geografie van de banen, die vertelt hoe de prikkels geïnterpreteerd moeten worden. De oogzenuw geeft de prikkels via via aan de *occipetal lobe* achter in de hersenen door, die deze signalen daardoor als een visueel beeld herkent.
- C Onze hersenen zijn niet neutraal, d.w.z. dat het niet mogelijk is een willekeurig hersendeel een willekeurige taak uit te laten voeren. Elk gebied heeft zijn eigen taak, hetgeen genetisch bepaald is. Deze gebieden kunnen zich ten koste van naastliggende gebieden uitbreiden. Er is echter een beperking aan deze z.g. plasticiteit van de hersenen. Meestal zijn bepaalde taken over meer hersengebieden verspreid. Er is dan een functiesysteem om deze gebieden te coördineren.
- C Hersengebieden kunnen z.g. dubbelfuncties hebben, d.w.z. dat bijv. bepaalde neuronengroepen in de *superior colliculus* een *receptive field* hebben voor zowel visuele als auditieve stimuli.
- C Hersenen zijn links en rechts symmetrisch, tenminste bijna. De linkerhelft bedient de rechterhelft van het lichaam en vice versa. Verder hebben ze eigen taken. Bij de meeste mensen zit het centrum voor spraak links. Ook functioneert het centrum dat probeert om gebeurtenissen te verklaren of, indien nodig, te rechtvaardigen, meestal in de linkerhelft. De rechterhelft bepaalt zich in principe tot het feitelijk registreren.
- C Onze hersenen geven ons niet de indruk dat we iets aan informatie uit de buitenwereld missen. Wij kennen de wereld slechts voorzover het hersendeel, dat voor registratie ervan zorgt, werkzaam is. We hebben geen ogen in ons achterhoofd en geen hersendeel dat op informatie daarvan wacht. Bij amputatie van een lichaams-

deel blijft het hersendeel intact en kan een z.g. fantoom lichaamsdeel ontstaan. Wanneer echter het hersendeel uitgeschakeld is lijkt het betrokken lichaamsdeel er soms niet meer bij ons te horen (*neglect*).

- C Voor een deel kunnen de hersenen de informatie zelf door extrapolatie aanvullen zoals o.a. bij de blinde vlek op het netvlies gebeurt. Dit verschijnsel kan verstrekende gevolgen hebben voor o.a. ons geheugen. Daarnaast kan ook een selectie worden gemaakt van de ontvangen informatie, waarbij informatie verloren gaat.
- C Het beeld van de wereld en van onszelf wordt beperkt tot de mogelijkheden van ons waarnemen en soms misleid door de samenvattingen dan wel generalisaties die we eraan verbinden. Soms vallen bekende zaken meer op dan onbekende en soms andersom. De context waarin iets voorvalt kleurt de waarneming.
- C Hersenen krijgen hun informatie via verschillende zintuigen van de rest van het lichaam en de omgeving. Zintuigen verschaffen ons de mogelijkheid om stimuli van verschillende fysische oorsprong om te zetten in elektrische prikkels die via het zenuwstelsel verder verwerkt kunnen worden. Van de mogelijkheden waarover de natuur beschikt blijken wij slechts een deel te bezitten. Andere organismen kunnen daardoor een afwijkend wereldbeeld hebben. Zes categorieën van tot nu toe ontdekte systemen geven hiervan een redelijk overzicht.
 - C **Receptoren, die op mechanische prikkels reageren**, geven informatie over gevoel (tast), druk, positie, versnelling, trilling en geluid. De toestand waarin ons spierstelsel zich bevindt en dus de ruimtelijke positie waarin we ons bevinden wordt o.a. daardoor kenbaar.
 - C **Chemische receptoren** maken niet alleen reuk en smaak mogelijk, maar zijn ook op het niveau van het functioneren van onze cellen onontbeerlijk om op specifieke moleculen en ionen te kunnen reageren (hormonen, neurotransmitters etc.).
 - C **Lichtreceptoren**, zowel in de ogen als andere fotosensitieve structuren, zoals bijv. bij vogels de pijnappelklier en delen van de middenhersenen, reageren op straling vanaf ultraviolet tot infrarood. Daarnaast kan bij sommige soorten ook de polarisatie van het licht worden waargenomen (bij veel insecten; o.a. bijen).
 - C **Warmtereceptoren** registreren temperaturen in de huid of het centrale zenuwstelsel; veel dieren hebben twee typen, een voor het waarnemen van warmte en een voor koude. Slangen en sommige andere soorten

- De gevoeligheid van de contactpunten tussen neuronen kan afhankelijk van bepaalde factoren gedurig wisselen waardoor bepaalde circuits versterkt of verzwakt kunnen worden. Dit levert bij het functioneren een grote mate van flexibiliteit op.

Het zal duidelijk zijn dat het in dit kader onmogelijk is om alle gebieden te bestrijken. We zullen ons dan ook beperken tot die onderwerpen die in de volgende hoofdstukken regel-

matig terugkomen terwijl we, wanneer het onderwerp er om vraagt, in de hoofdstukken zelf dieper op de details zullen ingaan. Na deze summier introductie (waarbij de niet verklaarde termen later nog toegelicht zullen worden) gaan we eerst nader in op een verdere verkenning van de structuur en naamgeving van de hersenen. Daarna zullen we het functioneren van de neuronen beschrijven, de werking van de z.g.

neuromodulators verduidelijken en de taak van hersenonderdelen beschrijven. Ten slotte zullen methoden en mogelijkheden van onderzoek nader worden toegelicht. Het is niet helemaal mogelijk deze gebieden strikt te scheiden. Er moet soms op zaken vooruit worden gelopen, soms worden uitgesteld. Hersenen functioneren nu eenmaal als een integraal orgaan.

Ondertussen hebben we al aardig wat namen gebruikt. Het is dan ook hoog tijd om aandacht aan de nomenclatuur te besteden.

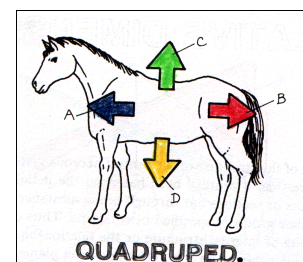
2. Nomenclatuur.

De terminologie die gebruikt wordt om het zenuwstelsel te beschrijven lijkt op het eerste gezicht chaotisch. Veel structuren hebben verschillende namen die soms door elkaar gebruikt worden, zoals bijv. de *precentral gyrus* die ook wel aangeduid wordt als *gyrus precentralis*, maar ook als de *primary motor cortex* of als *area 4*, enz. Een lange geschiedenis van ontdekkingen en naamgeving is er aan voorafgegaan. Sommige termen zijn afkomstig uit het Grieks, andere uit het Latijn, Engels of Frans. Sommige bestaan ook in de landstaal, andere alleen in een vreemde taal. In de literatuur is het "potjeslatijn" soms verdrongen door het Engels of door een Engelse verbastering. Om de beste aansluiting te

Potjeslatijn.

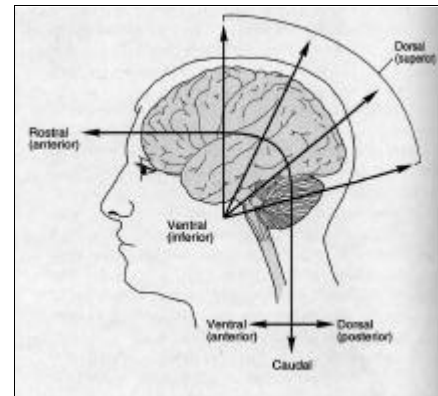
De fantasie van neuro-anatomisten kent geen grenzen. Grieks, Latijn of Frans wordt vervuild met Engels zoals in mesencephalon (Gr.) voor midbrain, fasciculus opticus (Lat.) voor optic tract, bouton terminale (Fr.) voor synaptic knob. Soms dwaalde de aandacht af naar overeenkomsten met het menselijk lichaam (bijv. mammillary bodies), soms naar de fauna (hippocampus of zeepaardje), soms naar de flora (amygdala of amandel), soms naar de mythologie (Ammon's horn). Ook worden vroege pioniers geëerd (Purkinje cellen, fissure of Sylvius - een Nederlander-, Deiters' nucleus) dan weer wordt kleur als kenmerk gekozen (substantia nigra - zwarte substantie, locus coeruleus - blauwe plek, red nucleus - rode kern). Andere namen wijzen op de samenstelling (substantia gelatinosa) of zijn mystiek (substantia innominata, zone incerta, nucleus ambiguus). Ten slotte zijn er meer technische aanduidingen zoals de nuclei A-1 tot A-10.

1: potjeslatijn.



Figuur 5: viervoeter.

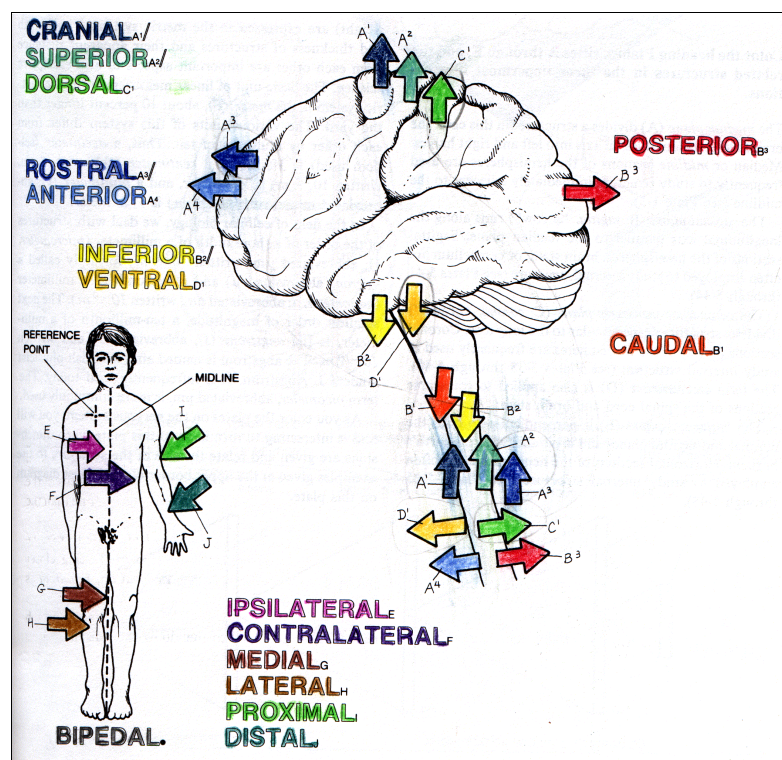
kunnen krijgen met die literatuur, waar steekwoorden vaak het zoeken vergemakkelijken, is gekozen voor het Engels of de Engelse verbastering van het “potjeslatijn”. Hoewel er vaak goede Nederlandse woorden bestaan zoals slaapkwab voor het Engelse *temporal lobe* is in de meeste gevallen toch gekozen voor de Engelse variant. Alleen wanneer de term ook door de leek algemeen gebruikt wordt is de Nederlandse versie gehandhaafd. We blijven dan ook over de hersenen en zenuwen spreken en niet over de *brain* of de *nerves*. Waar onduidelijkheid kan bestaan is naast de “potjeslatijn” naam ook de Engelse vertaling gegeven. Toch zijn er enkele begrijpelijke regels voor de plaatsaanduiding van de verschillende onderdelen van de hersenen. Hierbij is het goed om ons te realiseren dat de mens rechtop loopt waar dieren zich op vier poten voortbewegen. Daar de termen ook bij viervoeters gebruikt worden is er een kleine, onlogische vertekening in de terminologie.



Figuur 6 Consequenties T-vorm.

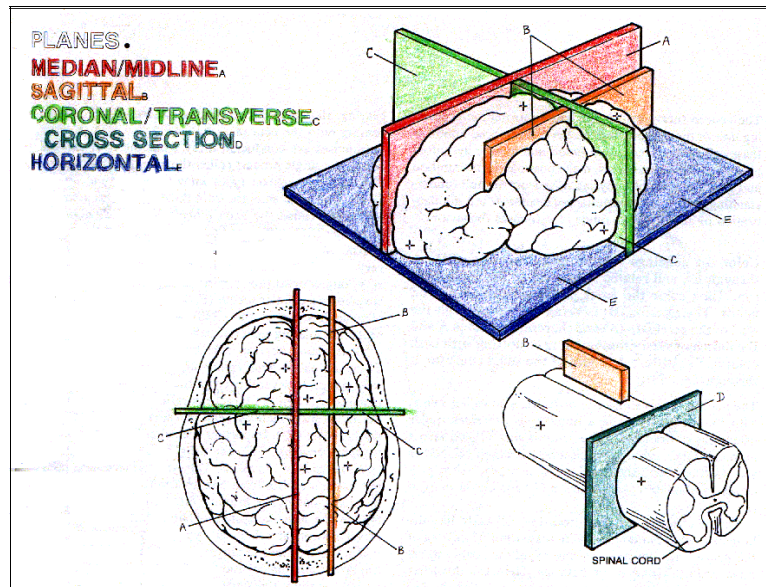
Bij paarden is de kop (voor puristen hoofd) voor (A = anterior of rostral - rostrum betekent bek-), de staart achter (B = posterior of caudal - cauda is staart-), de rug boven (C = dorsal - dorsum is rug-) en de buik onder (D = ventral - ventrum is buik-). De lange as die door de hersenen en het

ruggenmerg loopt heet de neuraxis. Een *horizontal section* is dan evenwijdig aan de neuraxis. Bij mensen neemt de neuraxis de vorm van een T aan. Daar het dak en de poot van de T loodrecht op elkaar staan is verwarring niet te vermijden. Bij mensen is *dorsal* achter en *ventral* voor, maar deze termen worden in sommige gebieden van de hersenen soms ook wel voor boven en beneden gebruikt. De achterkant van de hersenen is *posterior*, maar voor de hersenstam en het ruggenmerg



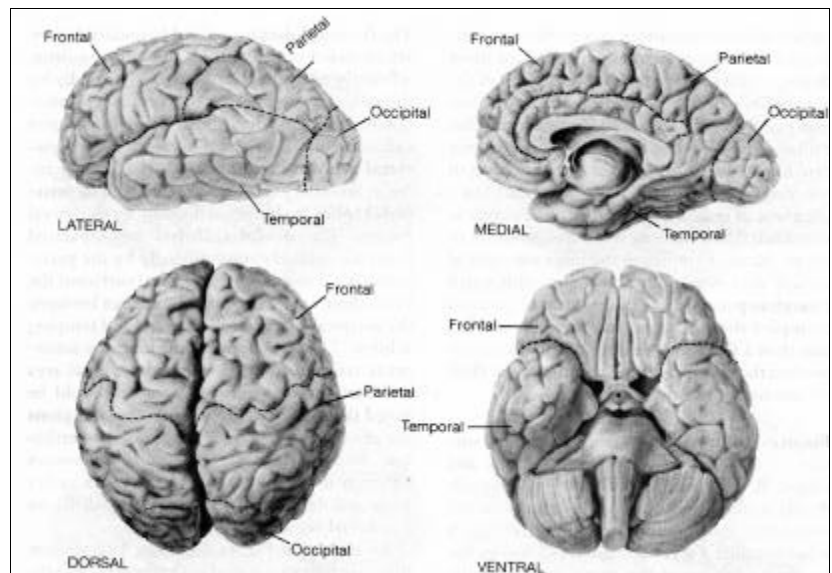
Figuur 7: Samenvatting plaatsaanduiding bij de mens.

wordt ook wel *dorsal* gebruikt. Het staarteind van de hersenstam en het ruggenmerg wordt *inferior* of *caudal* genoemd. De voorkant van de hersenen en het ruggenmerg is *anterior* of *rostral* maar voor de hersenstam wordt ook wel *ventral* gebruikt. *Lateral-ventral* is dus voor aan de zijkant. (zie fig. 6) Zo zie je maar weer wat er gebeurt als je zo iets belangrijks als naamgeving aan dokters overlaat! Hersenen zijn (redelijk) symmetrisch. Voor delen aan dezelfde kant wordt *ipsilateral* gebruikt, aan de andere kant *contralateral*. Delen dichtbij het midden heten *medial*, verder van het midden *lateral*. De termen *proximal* en *distal* verwijzen naar de afstand van een referentiepunt. *Proximal* is dichtbij en *distal* verderaf (zie fig. 7). Er kunnen verschillende aangezichten en doorsneden van de hersenen gemaakt worden. *Horizontal section* is een doorsnede door de hersenen vanuit de *frontal pole* naar de *occipital pole*, evenwijdig aan een vlak door beide ogen. Een *sagittal section* is een doorsnede in een verticaal vlak evenwijdig aan het symmetrievlak van de hersenen. Verder is een *coronal section* een doorsnede loodrecht op beide voorgaande vlakken, dwars over de hersenen. (zie fig. 8)



Figuur 8: Afspraken voor snijvlakken.

Horizontal section is een doorsnede door de hersenen vanuit de *frontal pole* naar de *occipital pole*, evenwijdig aan een vlak door beide ogen. Een *sagittal section* is een doorsnede in een verticaal vlak evenwijdig aan het symmetrievlak van de hersenen. Verder is een *coronal section* een doorsnede loodrecht op beide voorgaande vlakken, dwars over de hersenen. (zie fig. 8)



Figuur 9: Verschillende aangezichten van de hersenen.

Het resultaat van deze manier van benoemen kunnen we in fig. 9 terugvinden, waar de verschillende hersenkwabben van de hersenschors (*cortex*) benoemd zijn. Wat opvalt zijn de duidelijke groeven die de cortex in verschillende gebieden verdeelt. In het midden de *lon-*

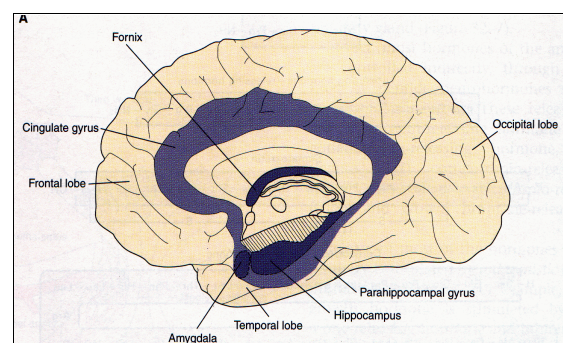
itudinal fissure, die de twee cortexhelften (*hemispheres* genaamd) scheidt. Dan de *central sulcus*, die de *frontal lobe* van de *parietal lobe* apart houdt. Ten slotte de *lateral fissure*, ook wel de *fissure of Sylvius* genoemd, tussen de *temporal lobe* en de *frontal lobe*. De kronkels heten *gyri* (enkv. *gyrus*) en de groeven *fissures* of *sulci* (enkv. *Sulcus*).

3. *Het limbisch systeem.*

Hoewel de cortex het grootste deel van de hersenen vormt en er groot belang aan wordt gehecht omdat dit deel bij de mens sterker ontwikkeld is dan bij de meeste andere zoogdieren, is het mogelijk, zoals bij katten en apen is aangetoond, om zonder cortex in leven te blijven, zij het op een laag niveau. Dit komt omdat de voor het in leven blijven noodzakelijke stuur-systemen zich in het overige deel van de hersenen bevinden. Dat is dan ook het evolutionair gezien oudste deel van de hersenen. Dit betekent dat we deze systemen, vaak in een primitievere vorm, in veel langer bestaande diersoorten terugvinden. Volgens een gedeeltelijk achterhaalde theorie van MacLean werd dit het limbisch systeem genoemd. Deze naam ontleende hij aan de Franse anatoom Paul Pierre Broca. Deze had opgemerkt dat de corticale gebieden in het midden van de hersenen een ovale vorm hebben zoals de rand van een tennisracket. Hij noemde ze “le grand lobe limbique”. Limbique komt van het Latijn: *limbus*, dat rand betekent. MacLean veronderstelde dat de structuur van het limbisch systeem een vroege neurale ontwikkeling was die als systeem het overleven van soorten bewerkstelligde. Stimulering ervan wekte typisch autonome reacties op zoals veranderingen in de hartslag, ademhaling, bloeddruk en andere autonome processen. Daarom definieerde hij deze middenhersenen, waartoe hij ook de hippocampus, de amygdala, septum en *prefrontal cortex* rekende, tot de “sympathische” hersenen (*visceral brain*). Dit systeem evolueerde

om sympathische en emotionele functies te vervullen zoals voeden, verdedigen, vechten en voortplanten. Daar het o.a. bij reptielen voorkomt noemde hij het systeem “*reptilian*”. In 1970 introduceerde hij zijn theorie van de “*triune brain*”. De hersenen waren, veronderstelde hij, door drie grote evolutionaire stappen heen gegaan: “*reptilian, paleomammalian en neomammalian*”. Vertebraten zoals vissen, amfibieën en reptielen hebben een “*reptilian*”

type hersenen en daarmee hun eigen soort intelligentie, eigen geheugensysteem, eigen gevoel voor ruimte, hun eigen op overleven gerichte emotionele systemen, zoals voeden, verdedigen, vechten en voortplanten en hun eigen bewegings- en andere systemen. Zoogdieren, met uitzondering van mensen, apen en andere hogere soorten, hebben een combinatie van “*reptilian*” en “*paleomammalian*” hersenen. Ten slotte bezitten mensen, apen en hogere zoogdieren met

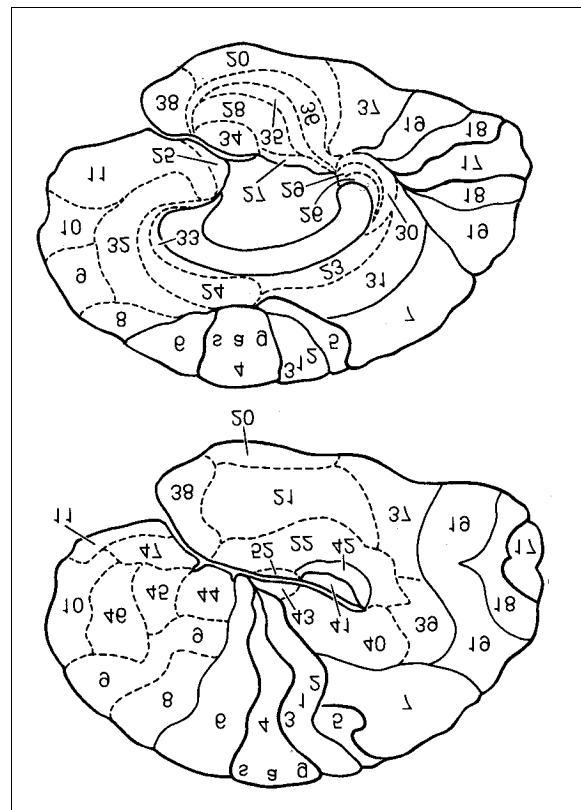


Figuur 10: De “limbic lobe” met verschillende onderdelen.

een duidelijke neocortex alle drie de systemen, vandaar de term “*triune brain*”. In zijn visie vereenzelvde hij emoties met het limbisch systeem en cognitieve en taalfuncties met “*neomammalian*”. Hoewel de drie systemen in parallel kunnen werken houdt dat nog niet in dat ze dezelfde codes (symbolen) gebruiken, waardoor ze niet noodzakelijkerwijs met elkaar kunnen communiceren. Zijn opmerking dat sommige psychiatrische problemen worden veroorzaakt door de onafhankelijke werking van de “*reptilian*” hersenen en los staan van de “*neomammalian*” cognitieve “woord” hersenen en dus ook niet via de laatste zijn te genezen, was een doorbraak in de tot dan heersende Freudiaanse opvattingen. (Zie voor vorm van het limbisch systeem fig. 10)

Maar in 1970 rezen er twijfels over deze opvatting. Anatomen zoals Karten en Northcutt toonden aan dat zogenaamde primitieve dieren in feite hersengebieden hadden die aan de structurele en functionele criteria van de neocortex voldeden (Northcutt and Kaas 1995) (Nauta and Karten 1970). De verwarring was ontstaan doordat deze corticale gebieden zich niet op dezelfde plaats bevonden als bij zoogdieren en het dus niet duidelijk was of het dezelfde structuren waren. Het resultaat van deze ontdekkingen was dat men niet langer kon zeggen dat de neocortex een totaal nieuwe evolutionaire ontwikkeling was en daarmee werd de aparte evolutionaire basis van het limbisch systeem verdacht. Ook bleek de hypothalamus wel degelijk met alle andere delen van de hersenen verbonden te zijn, ook de neocortex, waardoor het limbisch systeem de gehele hersenen ging omvatten. Verder bleek de hippocampus minder invloed te hebben op autonome en emotionele functies dan op cognitieve! Ten slotte werd duidelijk dat delen die niet in het limbisch systeem opgenomen waren, zoals de hersenstam, van primair belang zijn voor het sympathische systeem. Sympathische regulering bleek een slecht uitgangspunt te zijn om het limbische systeem te bepalen.

Samenvattend kunnen we zeggen dat de conceptie van het limbisch systeem als zetel van emoties geen houdbare hypothese is (zie



Figuur 11: "Brodmann's area's".

De bovenste afbeelding geeft de zijkant van de hersenen weer, terwijl de onderste een doorsnee door het midden is. De dikke lijnen geven gebieden weer met duidelijke afgrenzingen, ook van functies. Bij stippellijnen is dit minder duidelijk.

ook (Kotter and Meyer 1992)). Toch bevat het elementen en achtergronden die het niet geheel onbruikbaar maken.

4. “*Brodmann’s area’s*”.

Elke hersenschors heeft een eigen individueel patroon wat de kronkels betreft. Mensen zouden net als bij een vingerafdruk er door geïdentificeerd kunnen worden. Veel van die variatie kan aan erfelijke oorzaken worden toegeschreven. De grootte en plaats van de z.g. afbeeldingen (*functional maps*, zie §5) op de *cortex*, gebieden die bepaalde lichaamsdelen of zintuiggebieden representeren, vertonen per individu verschillen. In principe liggen deze (verschillende) plaatsen voor het leven vast. Toch is er de mogelijkheid dat er veranderingen optreden, meestal door uitwendige omstandigheden, zoals een beroerte, het op andere wijze wegvallen van een functie of het door oefening vergroten van een vaardigheid. Naastgelegen gebieden kunnen zich dan uitbreiden of inkrimpen en weinig gebruikte gebieden kunnen zich aanpassen of zelfs veranderen. Het betekent dat de neuronen onderling andere verbindingen kunnen vormen. Er is een grote plasticiteit in het functioneren van de vellen. Dat moet ook wel omdat veel neuronen afsterven. Op een leeftijd van ca. 75 jaar is er 10% van het hersengewicht verdwenen terwijl toch nog redelijk gefunctioneerd kan worden. De aanwezige stabiliteit is dan ook het gevolg van een gebalanceerde competitie tussen afsterven, overnemen van functies en het vormen van andere verbindingen. Het is daardoor moeilijk een zinvolle plaatsaanduiding te geven anders dan door omschrijvingen met adjectieven als *anterior*, *lateral*, *prefrontal*, of combinaties ervan.

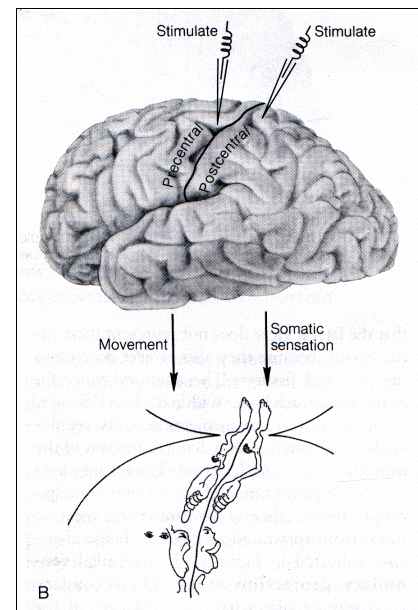
Een van de methoden om gebieden in de neocortex te beschrijven is door gebieden met gelijke celstructuren te groeperen. De neuronen van de neocortex zijn in principe in zes lagen gerangschikt. Deze cellagen kunnen in twee groepen verdeeld worden. De bovenste vier lagen ontvangen voornamelijk axonen van andere hersengebieden, terwijl de onderste twee lagen juist axonen naar andere gebieden sturen. De cellagen zijn niet uniform over de neocortex verdeeld. Zo heeft de *primary visual area* veel cellen in laag vier, die axonen van de ogen ontvangt en weinig cellen in laag vijf, terwijl de *primary motor area* veel cellen in laag vijf heeft, die axonen naar subcorticale motorsystemen stuurt maar weinig cellen in laag vier. Andere gebieden hebben minder cellen in laag vier en vijf, maar meer in laag twee en drie. Op zulke verschillen in celdistributie als wel celgrootte en celvorm zijn de z.g. cytoarchitectonische kaarten gebaseerd. Een veel gebruikte indeling is die van Brodmann (Brodmann 1909). Hij verdeelde de hersenen in twee helften langs de *central sulcus* en werkte zich willekeurig door elke helft waarbij hij de gevonden gelijksoortige gebieden een eigen nummer gaf. Er bleek in een aantal gevallen een treffende overeenkomst tussen functie en structuur te zijn. (zie fig. 11)

Andere in het oog springende vellen zijn de *folia* van de kleine hersenen, met in principe drie lagen neuronen, evenals de *hippocampus* met de aangrenzende *entorhinal cortex* en

de *cingulate gyrus*. Ook in deze “vellen” zijn duidelijke substructuren aanwezig, zij het niet door Brodmann benoemd.

5. Functional maps.

Het bewegingssysteem bestaat in principe uit twee delen, nl. een sensorisch en een motorisch gedeelte. Het sensorisch gedeelte geeft informatie over de toestand waarin het bewegingsapparaat zich bevindt en het motorisch gedeelte doet het bewegen. Toen Penfield c.s. in het Montreal Neurological Hospital gebieden van de *post-* en *precentral gyri* in de hersenen met elektroden stimuleerden, ontdekten ze dat het mogelijk was om gebieden te identificeren die met locale lichaamsdelen, zoals een been, een hand of gezicht, correspondeerden. Zij construeerden een homunculus die aangaf waar verschillende lichaamsdelen in de hersenen waren gerepresenteerd (Zie fig.12). Het feit dat de afbeelding vertekend is, bleek in overeenstemming met de ervaring dat sommige lichaamsdelen inderdaad minder gevoelig zijn dan andere. Verder bleek op de linker hersenhelft de rechterzijde van het lichaam te zijn afgebeeld en vice versa. Verdere studies van Woolsey c.s. bevestigden de resultaten van Penfield bij andere zoogdieren, zoals apen. Latere onderzoeken door (Kaas, Nelson et al. 1979) met kleinere micro-electroden hebben het beeld evenwel veranderd. Zo bleek o.a. dat bij apen zowel het sensorische als het motorische gebied in veelvoud voorkomt, dat ieder gebied een verschillend aspect vertegenwoordigt en redelijk onafhankelijk lijkt te werken. Blijkbaar heeft het verdubbelen van de genen, zoals dat bij de evolutie vaker voorkomt, tezamen met het onafhankelijk door eigen mutaties verder ontwikkelen van de van oorsprong gelijke delen bij het vergroten van de cortex een belangrijke rol gespeeld. Omdat de z.g. afbeeldingen in de hersenen in veelvoud voorkomen, ieder met een eigen gespecialiseerde functie, is een parallelle bewerking mogelijk. De organisatie van de hersenen kent dus zowel parallelle als hiërarchische bewerkingen. Binnenkomende signalen vanuit eenzelfde bron (bijv. de ogen) kunnen parallel bewerkt worden waarna de resultaten geïntegreerd worden. Zo wordt het beeld dat we zien parallel bewerkt als vorm, kleur, plaats en beweging waarna integratie en evt. identificatie volgen. Ook kunnen bij de bewerking “comités” geraadpleegd worden d.w.z. dat er een informatielus gevormd is waarbij informatie van de ene plaats naar de andere gestuurd wordt, daar bewerkt wordt en dan weer teruggestuurd wordt naar de plaats waar het vandaan kwam. Zo kunnen bewegingsopdrachten naar de kleine hersenen gestuurd worden waar ze verfijnd worden waarna ze weer teruggestuurd en uitgevoerd worden. De kleine hersenen (*cerebellum*) vormen als het ware een



Figuur 12: Penfield's Homunculus

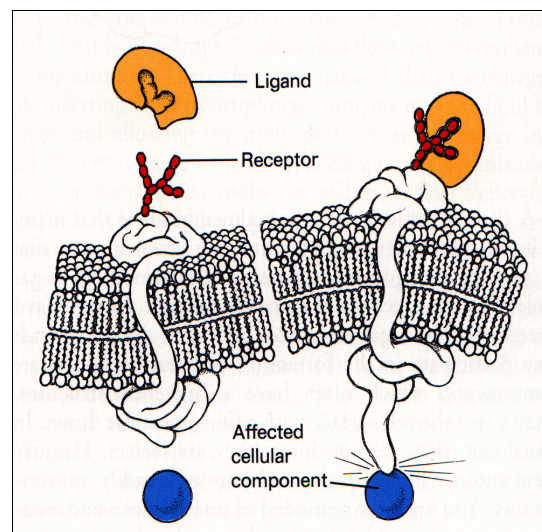
staart en een hydrofiele kop, die bestaat uit een negatief geladen fosforzuurgroep. (hydrofoob is waterafstotend en hydrofyl wateraantrekkend). Wanneer deze moleculen met water vermengd worden steken ze hun hydrofiele kop in het water terwijl de staart slechts contact heeft met naastliggende hydrofobe staarten en met andere hydrofobe of neutrale materialen zoals olie, lucht e.d. (zie fig. 14). Onder water kunnen twee lagen samen een membraan vormen, waarbij aan de buitenkant de hydrofiele structuren zitten en binnenin de hydrofobe. Dit is een stabiele toestand. Het membraan blijft flexibel en gemakkelijk te penetreren daar de onderlinge binding van de staarten zwak is. Het is ca. 10^{-6} cm dik. Net als zeepbellen kan het gemakkelijk overgaan in één bel of zich splitsen in twee bellen. Celmembraan

branen kunnen doorgeprikt worden zonder te scheuren en ze herstellen zich nadat de naald verwijderd is. Er kunnen ook gemakkelijk instulpingen in het membraan plaatsvinden, die zich vervolgens van het membraan losmaken en als een bel in de cel blijven drijven. Dit verschijnsel heet endocytose en de bel endosoom. Op deze wijze kunnen bepaalde stoffen naar de celkern getransporteerd worden waarbij deze stoffen beschermd zijn voor de inwerking van het celvocht. Ook het omgekeerde kan plaats vinden. Dat heet dan exocytosis. Daardoor kunnen bepaalde in de cel vervaardigde stoffen naar buiten gebracht worden. Een voorbeeld van de lozing van neurotransmitter wordt in fig.15 gegeven.

Eiwitten bestaan uit aaneengeregen aminozuren, die deels hydrofoob en deels hydrofiel zijn. Zij zullen zich dan ook gemakkelijk in het membraan nestelen waarbij zij hun hydrofobe delen middenin zullen positioneren en hun hydrofiele delen erbuiten. Ze kunnen zich daarbij gemakkelijk zijwaarts door het membraan bewegen. Aan zijtakken van het eiwit, die buiten de celwand uitsteken, kunnen zich *ligands* (atoomgroepen) verbinden waardoor de vorm van het eiwit veranderd kan worden en cellulaire onderdelen kunnen worden beïnvloed (fig.16). Op deze wijze kan bijvoorbeeld de doorgang van ionen door het membraan worden bevorderd in complexe eiwitstructuren, die we poorten noemen.

7. Neuronen.

Het zenuwstelsel van de mens bevat ruim 10^{11} neuronen. Het is noodzakelijk om wat dieper op de werking ervan in te gaan omdat zonder dat inzicht het moeilijk zal zijn de optredende processen, die in de volgende hoofdstukken worden behandeld, te begrijpen. In de



Figuur 16: Werking van extern molecuul via eiwit op interne celonderdelen.

loop der tijden is men een groot aantal typen neuronen gaan onderscheiden, die alle een eigen plaats en functie in het zenuwstelsel hebben. Hoewel de verschillen genetisch van oorsprong zijn, komt in de werking ervan echter veel overeen.

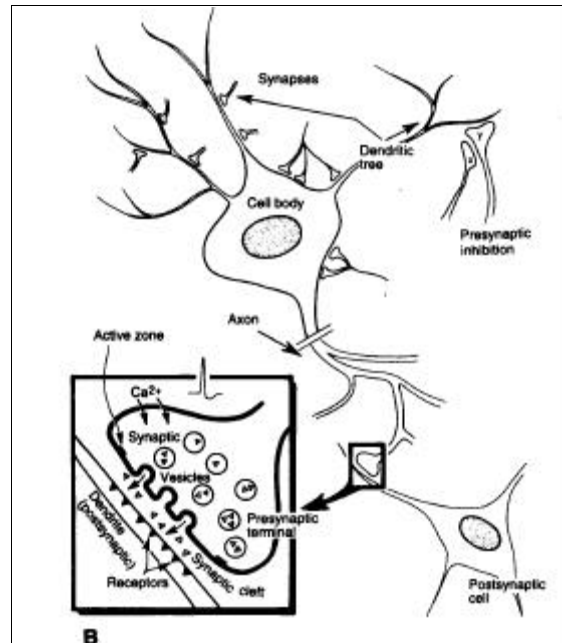
A: Algemene werking.

Elke neuron heeft als uitgaande signaal drager één axon die zowel een paar micrometers lang kan zijn als ook een meter. Het zijn de uiteinden van de, eventueel vertakte, axon die de contacten vormen met andere neuronen. Het contactpunt kan overal op het oppervlak van de andere neuron liggen, maar ligt meestal op het uitgebreide netwerk van vertakte uitlopers (de dendrieten) of op het lichaam (soma) van de cel. (zie: fig. 17A) Het contactpunt heet *synapse* en wordt gevormd door een smalle spleet (*cleft*) tussen axon en dendriet. Het contact tussen de cellen wordt bewerkstelligd via de z.g. neurotransmitters, chemische stoffen die door de *presynaptic cell* worden uitgescheiden en door de *postsynaptic cell* door receptoren worden opgenomen als er een prikkel overgedragen moet worden. (zie fig.17B)

In de loop der tijden zijn een groot aantal verschillende neurotransmitters geïdentificeerd. Sommige hebben een positieve invloed op de *postsynaptic cell* en proberen die cel ook tot prikkelen te bewegen, andere hebben juist een negatieve werking en proberen dat te verhinderen. De meest voorkomende stimulerende (*excitatory*) neurotransmitter is *glutamate*, een van de basisaminozuren. De meest voorkomende remmende (*inhibitory*) neurotransmitter is GABA (*Gamma-aminobutric acid*). Elke neuron kan honderden tot duizenden synapses met andere neuronen maken. Zo ontstaat een zeer complex netwerk van verbindingen.

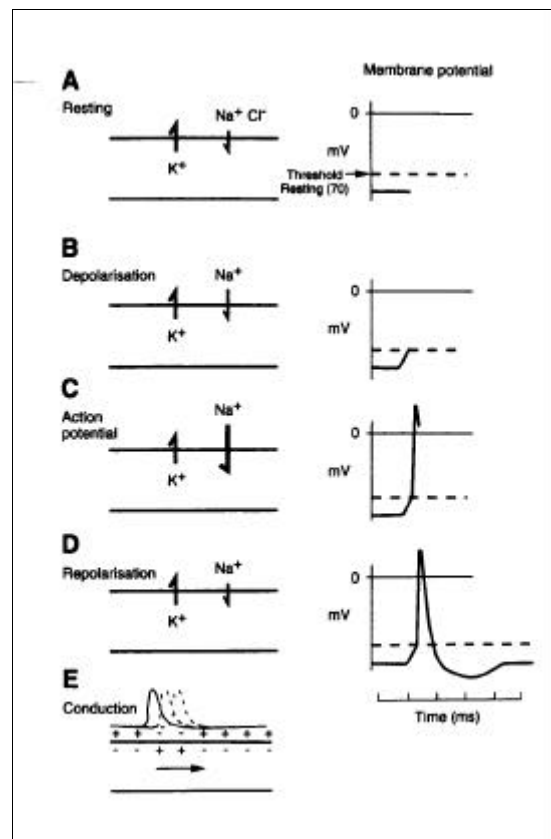
B: Actiepotentialen.

Signalen worden door de neuronen doorgegeven via z.g. actiepotentialen. De celwand van een neuron is niet even doordringbaar voor alle ionen. Kaliumionen kunnen tien maal gemakkelijker door de wand diffunderen dan natrium-ionen. Kaliumionen kunnen daardoor sneller in en uit de cel bewegen dan natriumionen. Er ontstaat een evenwichtstoestand waarbij meer natrium-ionen buiten de cel aanwezig zijn en meer kaliumionen in de cel. Het resulteert, mede door de eigen capaciteit van het membraan, in een negatieve spanning van ca. 70 millivolt over het celmembraan waarbij de binnenzijde negatief is. (fig. 18A) Wanneer de door-



Figuur 17: Synapse.

dringbaarheid van de celwand voor natriumionen onder invloed van een neurotransmitter toeneemt, zal dat een vermindering van de spanningsval tot gevolg hebben (fig.18B) en vindt er een tijdelijke depolarisatie plaats. Als de depolarisatie een drempelwaarde overschrijdt vindt er een instroom van natrium plaats die een verdere ommekeer in de membraanpotentiala veroorzaakt tot ca. +50 millivolt, de evenwichtspotentiala voor natrium (fig. 18C). De evenwichtspotentiala voor een ion is de potentiala die over het celmembraan bestaat als het membraan volledig doorlaatbaar is voor het ion, maar voor andere ionen ongewijzigd is. De voorbijgaande potentiala piek is de actiepotentiala (fig.18C en D). De membraanpotentiala wordt weer hersteld door het sluiten van de natriumpoorten, die reageren op het potentialaverschil (openen bij de drempelwaarde van -60mV en sluiten bij ca. +50mV) en een tijdelijke toename van de doorlaatbaarheid voor kalium. Indien er een actiepotentiala op het membraan ontstaat zal deze zich langs het membraan verplaatsen en zich uitbreiden als rimpelingen op water bij het vallen van een druppel doordat in naastgelegen gebieden de drempelwaarde overschreden wordt.



Figuur 18: Actiepotentialen.

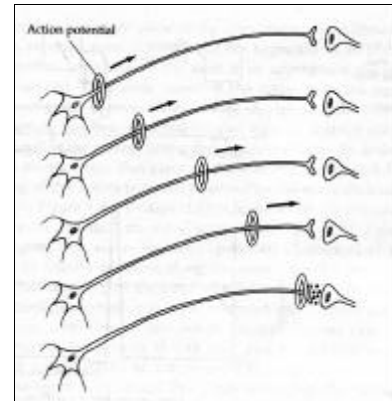
C: Het activeren van de neuron.

Omdat dendrieten op stimulatie met daarmee evenredige (gegradeerde) potentialen reageren ontstaan bepaalde eigenschappen.

- C Als een dendriet op twee plaatsen dicht bij elkaar wordt gestimuleerd, worden de twee reacties opgeteld. Als de twee reacties gelijk zijn zal de som tweemaal zo groot zijn.
- C Als de twee stimuli op grotere onderlinge afstand worden gegeven kunnen de reacties uitdoven voordat ze elkaar bereiken en dan zullen ze niet sommeren.
- C Op tussenliggende afstanden zullen de reacties sommeren, maar alleen als op dat punt potentialen van beide bronnen worden ontvangen. Ook zullen de potentialen kleiner zijn omdat ze met de afstand meestal zwakker worden.

Deze regels vormen de wet van de ruimtelijke sommatie. Een andere vorm van reactie wordt gevormd door de sommatie over tijd.

- Een potentiaal zal met de tijd afnemen nadat de stimulus is gestopt.
- Een tweede stimulus die enige tijd later op de zelfde plaats gegeven wordt, vertoont hetzelfde beeld.
- Als de tweede stimulus binnen een bepaalde tijd na de eerste gegeven wordt, zullen de twee reacties gesommeerd worden. De sterkte ervan wordt bepaald door de sterkte van de oorspronkelijke stimuli en de tijd die erna verstreken is.

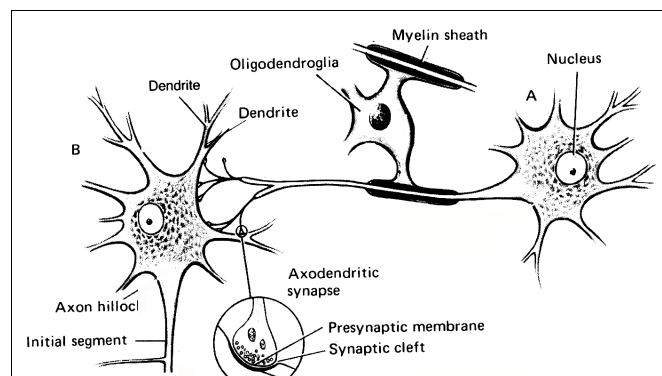


Figuur 19: Voortplanting actiepotentiaal langs axon.

Dezelfde regels gelden als een potentiaal positief is en de andere negatief. De optelling wordt dan in feite een aftrekking.

Als de drempelwaarde voor een reactie van de cel wordt overschreden (een potentiaal die hoger is dan -60mV) op een punt waar de axon het cellichaam verlaat (de “*hillock*”, zie fig. 20) dan zal de neuron zelf een stimulans via zijn axon doorgeven, anders niet. De afstand van de stimulans op de dendrieten van de neuron tot de “*hillock*” van de cel speelt dus een belangrijke rol tezamen met het tempo van de stimuli. Daarnaast is de sommatie van positieve en negatieve stimuli over ruimte en tijd van belang voor het mogelijk overschrijden van de drempelwaarde.

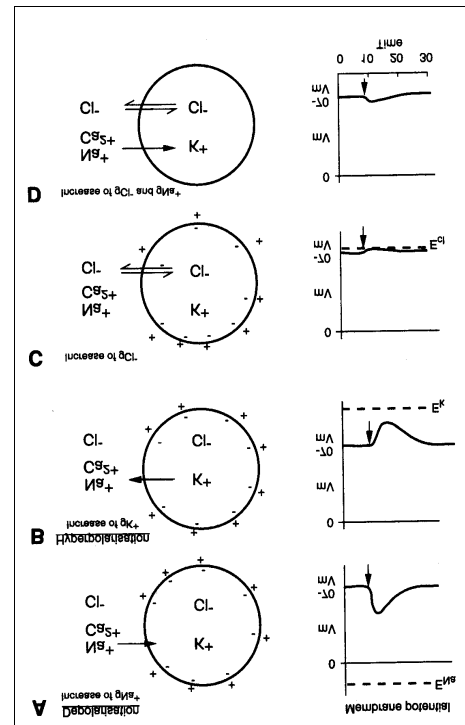
De actiepotentiaal plant zich voort langs het membraan. Het membraan kan opgevat worden als de isolatie tussen twee geleiders waardoor het reageert als een condensator. Deze condensator moet als het ware opgeladen worden, hetgeen enige tijd vergt zodat de voortplanting van de actiepotentiaal vertraagd wordt. Wanneer de axonwand echter dikker is doordat er een isolerende laag aan toegevoegd is, zal de voortplanting sneller geschieden. De oligodendrocyten (een van de typen gliacellen) voorzien de axonen van een z.g. myeline laag (fig.20). Deze vettige witte substantie vormt een extra isolatie. Om toch de instroom van natrium-ionen mogelijk te maken is deze laag om de ca 1 cm kort onderbroken. Deze z.g. noden maken de axon weer



Figuur 20: Contact tussen neuronen.

toegankelijk voor instroom van ionen. De voortplanting van de actiepotentiaal kan nu als het ware sprongen maken van node naar node. Afhankelijk van o.a. de dikte van de axon en de myelinelaag ligt de voortplantingssnelheid van de actiepotentiaal tussen een meter en 100 meter per seconde.

Wanneer een actiepotentiaal langs de axon een synaptisch uiteinde bereikt, zet het uit de vloeistof buiten de cel calciumionen aan om door het membraan naar binnen te bewegen. In dat uiteinde zijn mitochondria aanwezig om energie te verschaffen en een verzameling z.g. *vesicles*, bolvormige zakjes van celmembraan, die neurotransmitter bevatten. Door de calciumionen bewegen deze vesicles zich naar de z.g. actieve zone van de celmembraan, grenzend aan de *cleft*, waar zij met de celmembraan samensmelten en hun inhoud in de *cleft* storten, tussen de *presynaptic* en *postsynaptic* celwand. Dit proces heet exocytosis. Daar deze uitstorting in afgepaste hoeveelheden gaat (de inhoud van een *vesicle*) wordt het ook “*quantal release*” genoemd. Dit proces kan worden geblokkeerd door concurrerende ionen, zoals magnesium- en cadmiumionen, die de calciumpoorten bezetten. Zelfs bij afwezigheid van calciumionen kunnen enkele *vesicles* tegen de actieve zone botsen en zonder de aanwezigheid van calcium de inhoud ervan in de *cleft* brengen. De postsynaptische reacties zijn bekend als “*miniature postsynaptic potentials*” en zijn in de orde van grootte van 0,1 millivolt.



Figuur 21: Invloed ionen

Daar elke neuron via veel verschillende synapsen met allerhande ionpoorten in contact staat met andere neuronen is de membraanpotentiaal van elke cel erg instabiel en fluctueert constant. Alleen wanneer de membraanpotentiaal een drempelwaarde overschrijdt produceert de cel een actiepotentiaal die doorgegeven kan worden aan andere cellen. Als er sprake is van depolarisering spreekt men van “*excitatory*” (EPSP’s of *Excitatory Post Synaptic Potential*) stimulering en bij hyperpolarisering van “*inhibitory*” (IPSP’s *Inhibitory Post Synaptic Potential*) stimulering.

D: Receptoren.

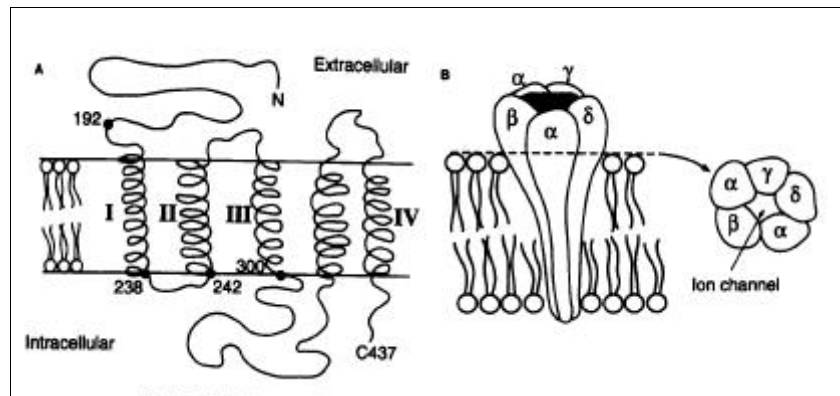
De uitgestorte neurotransmitter reageert met de postsynaptische cel via speciale receptoren. De meeste receptoren zijn gekoppeld aan z.g. “ionpoorten”, hoewel sommige receptoren zelf “ionpoorten” kunnen vormen als zij geactiveerd worden. Deze ionpoorten kunnen

specifieke ionen door het membraan laten waardoor de potentiaal over het membraan verandert. Een neurotransmitter, die ionpoorten opent voor natrium en calcium doet die ionen in de postsynaptische cel stromen (hun concentratie is nl. buiten de cel groter dan er in)

waardoor een depolarisatie optreedt waarbij de membraanpotentiaal naar het evenwichtspotentiaal (E_{na}) van natrium (+50mV) beweegt. (fig. 21A) Daarentegen zal een neurotransmitter, die ionpoorten opent voor kalium, ionen uit de postsynaptische cel doen stromen en daardoor hyperpolarisatie (een sterkere negatieve potentiaal) veroorzaken. (Fig.21B) Sommige neurotransmitters veroorzaken een afname van de geleidbaarheid in het membraan voor kalium waardoor de membraanpotentiaal van (E_k) af beweegt naar (E_{na}). Het evenwichtspotentiaal voor chloorionen ligt dicht bij de rustpotentiaal voor veel neuronen en een neurotransmitter die de geleidbaarheid van chloorionen vergroot kan een kleine depolarisatie of hyperpolarisatie veroorzaken, afhankelijk van de specifieke neuron. (zie fig.21C) De verminderde membraanweerstand betekent wel dat elke extra verandering in de membraanweerstand door opening van andere ionpoorten minder effectief zal zijn. (volgens de wet van Ohm, $V=IR$, zal wanneer R lager is, bij een gelijke I, V ook kleiner worden). (zie fig.21D) Dus bij een verhoogde chloorion doorlaatbaarheid zal een gelijktijdige opening van natriumpoorten een geringere invloed op de membraanpotentiaal hebben.

Inhibitie kan direct op de *postsynaptic* cel werken maar het kan ook indirect werken doordat een synaps gevormd wordt met een *presynaptic* terminal van een andere cel (zie ook fig. 16, rechtsboven) waardoor verhinderd wordt dat deze zijn werk doet. De inhibitie betreft hier dus de uitscheiding van neurotransmitters en niet die van tegenwerking van het ontstaan van een actiepotentiaal. Hetzelfde geldt vice versa ook voor excitatie.

Soms kunnen andere stoffen de werking van een bepaalde neurotransmitter imiteren. Ze kunnen zich aan de receptor binden en deze in werking stellen. We noemen dergelijke stoffen **agonisten**. Daarnaast zijn er stoffen, die zich weliswaar aan de receptor kunnen binden, maar er geen invloed op uitoefenen. Ze blokkeren de plaats voor de agonisten. Ze heten dan ook **antagonisten**. Daar er echter vaak veel verschillende typen receptoren zijn die op één neurotransmitter reageren, zullen agonisten en antagonisten niet altijd de complete werking van een neurotransmitter kunnen beïnvloeden.

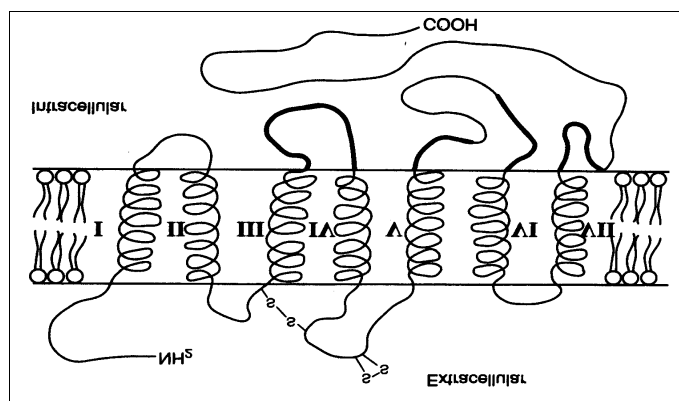


Figuur 22: Nicotinerceptor voor acetylcholine.

De receptorstructuren zijn de laatste tijd diepgaand onderzocht. Alle receptoren die tot nog toe zijn bestudeerd kunnen ondergebracht worden in vier groepen (superfamilies). In elke groep komt de volgorde van de aminozuren sterk overeen hetgeen op een gemeenschappelijke evolutionaire ontwikkeling duidt.

De eerste groep receptoren reageert bij activering door direct een poort voor ionen te openen. Het zijn de z.g. ligand-poorten. Ons voorbeeld, de nicotinereceptor voor ACh, (zie fig. 22) bestaat uit vijf verschillende moleculen. Elk molecuul is een eiwit, ongeveer 500 aminozuren lang, dat zich door het membraan rijgt. Vier doorgangen zijn hydrofoob maar de vijfde heeft zowel een hydrofobe als een hydrofiele kant. Deze vormt de voering van het ionkanaal door het membraan. (zie fig. 22A) De vijf moleculen vormen samen de poort. (zie fig. 22 B) Twee moleculen zijn hetzelfde (de α -moleculen) terwijl de andere verschillend zijn (β , γ en δ voor embryo's en β , γ en ϵ voor volwassenen). Indien ACh zich aan de α -moleculen bindt verandert de drie-dimensionele vorm waardoor een poort wordt gevormd die ionen doorlaat. Receptoren voor o.a. GABA en glycine hebben een overeenkomstige structuur.

Een tweede groep wordt gevormd door de z.g. “*G-protein coupled receptoren*”. Zij behoren tot de z.g. “*Second messenger*” receptoren (zie onder E: Soorten synapses) Deze receptoren zijn niet direct aan een poort gekoppeld maar aan een familie van intracellulaire eiwitten, bekend als “*G-proteins*”. Deze naam komt van het feit dat zij normaal hetzij aan guanosine difosfaat (GDP) of guanosine trifosfaat (GTP) gebonden zijn. Als voorbeeld van deze superfamilie nemen we beta-adrenoceptor (zie fig. 23). Alle leden van deze superfamilie doorkruisen zeven maal het membraan. Verschillende leden van een receptorgroep hebben een hoge mate van gelijkheid in de delen die het membraan doorkruisen maar verschillen voornamelijk in de intra- en extracellulaire delen. Dat komt waarschijnlijk omdat het bindingsgebied van de agonist in het gelijke deel ligt. Als de agonist zich bindt treedt er een verandering op waarbij de intracellulaire lus reageert met een G-proteïne. GDP wordt verruild voor GTP. In de nieuwe vorm kan het G-proteïne met andere eiwitten en enzymen reageren. Meer dan twintig typen G-proteïnen worden tegenwoordig onderscheiden, hoewel de effecten nog niet alle onderkend zijn. Ze worden in drie groepen ondergebracht. Leden van de G_i groep zijn in staat de vorming van het enzym *adenylate cyclase* te verhinderen terwijl sommige ervan aan ionpoorten gekoppeld zijn. De G_s groep bevordert juist de vorming van *adenylate cyclase* en kan in het hart cationpoorten



Figuur 23: Beta-adrenoceptor.

openen. De G_q groep tenslotte is verantwoordelijk voor de activering van phospholipase C, opent sommige poorten voor kalium en sluit die voor calcium.

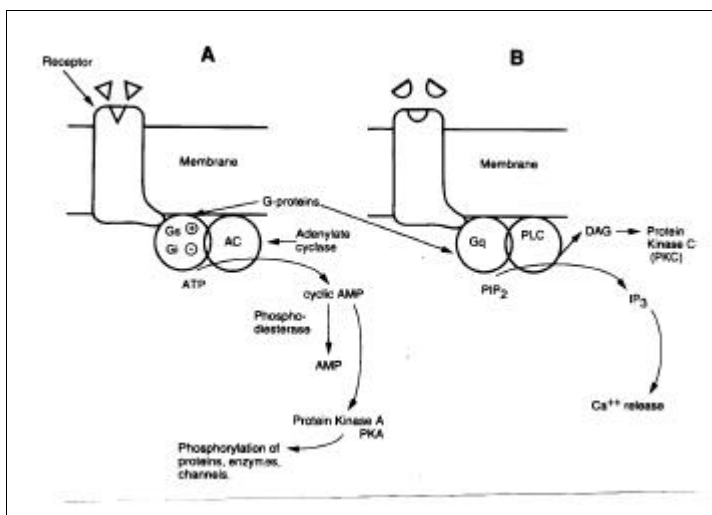
De derde superfamilie bevat receptoren die voornamelijk reageren op stoffen die een langetermijn invloed hebben op celgroei en -ontwikkeling en worden hier niet verder behandeld.

Ten slotte omvat de vierde superfamilie receptoren voor *steroids*, *thyroid* hormonen en *retinoic* zuur. Deze receptoren zijn intracellulair in tegenstelling tot de andere families, die alle met het membraan verbonden zijn. Ze zijn in dit betoog verder niet van belang.

E: Soorten synapses.

Er zijn in principe twee soorten systemen die uiteindelijk van belang zijn voor het functioneren van de communicatie tussen neuronen. Ten eerste het type systeem dat door het openen van ion-poorten snel kan reageren op een tijdschaal van milliseconden tot seconden en ten tweede het type systeem dat intracellulaire veranderingen veroorzaakt en via biochemische processen, vaak met behulp van G-proteins, een reactie oproept dat zich in een tijdbestek van seconden tot minuten afspeelt. Deze laatste systemen zijn de z.g. “*transduction systems*”. Voorbeelden ervan zijn o.a. de stimulering (via G_s) of de inhibitie (via G_i) van de vorming van *adenylate cyclase*, een enzymstelsel die de omzetting van ATP (adenosine trifosfaat) in cyclic AMP (adenosine cyclic 3',5'-monofosfaat) verzorgt (zie fig. 24A). Sommige neurotransmitters activeren phospholipase C waardoor o.a. IP3 gevormd wordt en calcium wordt vrij gemaakt (zie fig. 24B). IP3 en cAMP zijn voorbeelden van z.g. “*second messengers*” die veranderingen in celgroei, genetische veranderingen e.d. kunnen veroorzaken en daardoor op de lange termijn invloed op de structuur en functie van het zenuwstelsel hebben. Deze bio-

chemische methoden vormen een uitstekende manier waarop neurotransmitters elkaar kunnen beïnvloeden, nl. door op genetische niveau het aantal of type van receptoren of ionpoorten te veranderen. Deze veranderingen maken het zenuwstelsel tot zo'n moeilijk te begrijpen systeem. Ten slotte zijn er nog de z.g. neuromodulators die de intensiteit van de effecten van neurotransmitters reguleren. Op deze belangrijke moleculen komen we verderop nog terug.



Figuur 24: Second messenger

F: Systeembeïnvloeding.

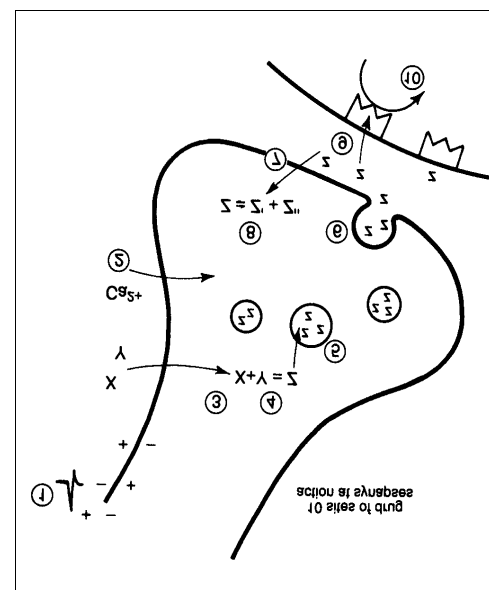
Voor elke neurotransmitter dient er een voorziening te zijn die de neurotransmitters samenstelt, opslaat, uitscheidt, opneemt (in de vorm van een receptor) en verwijdert nadat ze hun werk hebben gedaan. Als het zenuwstelsel snel en precies moet werken is dat laatste van groot belang. Soms moet na milliseconden een nieuw signaal ontvangen worden. Het verwijderen kan op verschillende manieren gebeuren. Het afbreken door enzymen is een snelle methode. De neurotransmitter Acetylcholine (ACh) kan door acetylcholinesterase (nauw verwant aan receptormoleculen in sommige postsynaptic membranen) snel afgebroken worden (ongeveer 10 000 moleculen ACh per seconde). Een andere methode is dat cellen die de *cleft* omgeven (zoals de pre- en postsynaptic cellen en ondersteunende gliacellen) snel de neurotransmitter absorberen en het veilig opnieuw verpakken in *vesicles* of het vernietigen.

Het is in dit complexe systeem mogelijk om op tenminste tien plaatsen het proces op de een of andere manier te beïnvloeden. (Zie fig. 25)

Allereerst bij aankomst van de actiepotentiaal en de daarop volgende depolarisatie van de terminal (1). De calciuminstroom kan beïnvloed worden (2). De toevoer of de samenstelling van de bouwstenen van de neurotransmitters kan worden veranderd (3). De synthese van de neurotransmitters zelf kan verstoord of bevorderd worden (4). Ook de opslag van de neurotransmitters in de *vesicles* is onderhevig aan variaties (5). Evenals de afscheiding ervan (6). Het afvoeren van de neurotransmitters kan sterk beïnvloed worden (7). Ook de afbraak en het hergebruik (8). Verder is het goed mogelijk zowel de receptoren zelf als de werking ervan te wijzigen (9). Ten slotte kan het *transduction mechanism* (membraan doorvoermechanisme) voor grote veranderingen zorgen (10).

Er zijn dus zeer veel mogelijkheden om het proces, gewild of ongewild, te veranderen! In de farmacologie wordt hier dankbaar gebruik van gemaakt.

Naast inzicht in de werking van afzonderlijke neuronen is de samenwerking tussen neuronen bepalend voor de werking van de hersenen. Dit belangrijke onderwerp komt ter tafel in de volgende hoofdstukken, speciaal in hoofdstuk 6: *Leren en Geheugen, deel 2 Geheugen*. Het is mogelijk om verschillende hersenprocessen direct met deze samenwerking in verband te brengen.



Figuur 25: Beïnvloedingsmogelijkheden.

7. *Neuropeptiden en neuromodulators.*

Voor de bepaling of een substantie een neurotransmitter is worden vier criteria aangelegd.

- Wordt het samengesteld in de neuron?
- Is het aanwezig in de *presynaptic terminal* en wordt het in voldoende hoeveelheid uitgescheiden om de *postsynaptic* neuron (of effector) tot actie te zetten?
- Heeft het bij uitwendige toepassing als een drug dezelfde invloed als een endo-geen uitgescheiden transmitter (worden dezelfde ionkanalen geactiveerd)?
- Bestaat er een specifiek mechanisme om het van de plaats van actie te verwijderen?

Het zenuwstelsel maakt gebruik van twee klassen chemische (neuro)transmitters voor signaaloverdracht nl. de transmitters die bestaan uit kleine moleculen met een laag moleculair gewicht en de neuroactieve peptiden, die bestaan uit (korte) ketens aminozuren.

Er worden negen verbindingen (substanties) met een laag moleculair gewicht als neurotransmitters geaccepteerd. Zeven ervan zijn aminozuren of hun afgeleide, een is ATP of zijn (afval)producten en ten slotte is er acetylcholine.

Glutamate en *glycine* zijn de twee aminozuren, die ook als neurotransmitter functioneren, *glycine* als *inhibitory* en *glutamate* als meest voorkomende *excitatory*.

Vijf neurotransmitters zijn direct van aminozuren afgeleid. Van *glutamate* kan via een enzym (*glutamic acid decarboxylase*) γ -Aminobutric acid of GABA worden gemaakt. Gaba is de meest voorkomende *inhibitory* transmitter in de hersenen. Verder zijn de z.g. *biogenic amines* van groot belang. De term *biogenic amines* is, hoewel chemisch niet erg precies, al tientallen jaren in gebruik om dopamine, norepinefrine, epinefrine (in Engeland omschreven als resp. noradrenaline en adrenaline), serotonine en histamine aan te duiden. Dopamine, norepinefrine en epinefrine worden in bepaalde neuronen vervaardigd uit het aminozuur Tyrosine, terwijl serotonine met behulp van dezelfde enzymen uit het aminozuur Tryptofaan samengesteld wordt. Tyrosine heeft een ring van 6 koolstofatomen, een catecholstructuur, waardoor dopamine, norepinefrine en epinefrine ook wel *catecholamines* genoemd worden. Tryptofaan heeft een dubbele koolstofring, een indole-structuur zodat serotonine een *indoleamine* genoemd wordt.

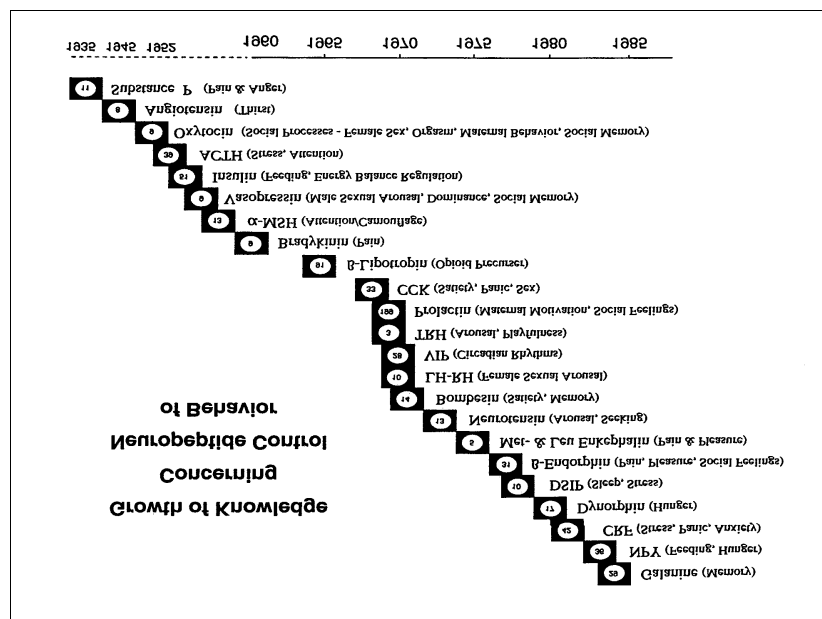
Histamine komt voornamelijk voor in de hypothalamus waar hormoonfuncties worden gereguleerd. Buiten de hersenen werkt het ook als hormoon en is o.a. actief bij reacties op ontstekingen. Acetylcholine wordt verderop uitvoerig besproken. ATP is een in elke cel voor-

komende verbinding, die deel uitmaakt van de energiehuishouding van de cel. Al deze neurotransmitters kunnen overal in het celvocht (*cytoplasm*) met behulp van een specifiek enzym worden aangemaakt, vaak bij voorkeur in de *presynaptic terminals*. Ze worden opgeslagen in z.g. *vesicles*, door celmembraan omgeven “druppeltjes” in de cel.

De neuroactieve peptides worden daarentegen uitsluitend in de celkern, in het *endoplasmic reticulum*, aangemaakt en naar het Golgi-apparaat gebracht voor verdere bewerking. Terwijl de eerder genoemde transmitters snel weer aangevuld kunnen worden omdat ze overal in de cel kunnen worden aangemaakt, moeten de neuroactieve peptides in de kern worden vernieuwd en naar de terminals worden getransporteerd hetgeen langer duurt. Ze zijn specifiek voor bepaalde neuronen en functioneren meer of minder als hormonen waarbij hun werking beperkt blijft tot cellen die de juiste receptoren hebben. Ze hebben in het algemeen veel specifiekere taken. Waar dat nodig is zal verder op deze taken worden ingegaan.

Voor het vervaardigen en, na gedane arbeid, weer verwijderen van neurotransmitters zijn vaak enzymen nodig. Ook de in de celwand aanwezige receptoren worden na verloop van tijd gerecycled. Naast deze speciale enzymen bleken er nog veel andere aanwezig te zijn, die specifieke controle over psychologische basisfuncties en emoties verschaffen, zoals honger, stress, moederlijke gevoelens, seksuele opwinding etc. Deze neuropeptides zijn kleine ketens, bestaande uit 3 tot 40 aminozuren. (Zie fig. 26.)

Hoewel het bestuderen van de werking van vele neuropeptiden moeilijk is omdat het praktisch onmogelijk is ze binnen de hersenen te brengen (ze worden in de maag verteerd en door de bloedbarrière om de hersenen tegengehouden) en de werking alleen via inspuiting in hersendelen bij proefdieren kan worden bestudeerd, lijkt het toch waarschijnlijk dat ze alleen actief zijn bij specifieke functiesystemen. Het zijn als het ware interne hormonen. Zij worden in sommige neuronen aangemaakt, vaak naast de eigenlijke neurotransmitters. Zij werken in op andere neuronen via eigen receptoren. Sommige



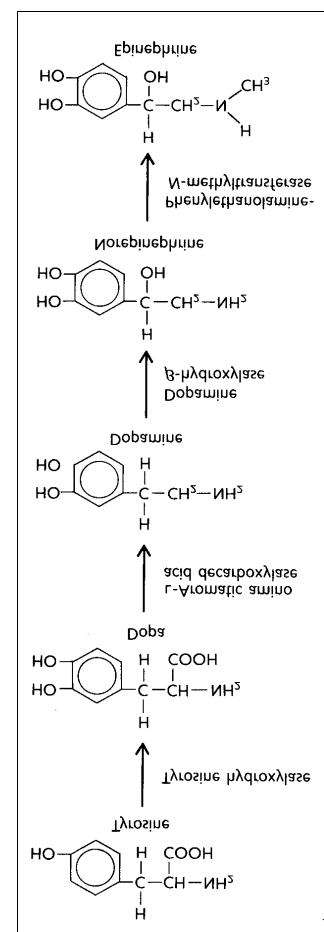
Figuur 26: Overzicht van in de loop der jaren (tot 1985) ontdekte neuropeptides. (het getal in de zwarte vakjes geeft het aantal aminozuren aan)

neuropeptiden hebben buiten de hersenen analoge functies, zoals insuline, oxytosin, TRH, somatostatine etc. Hoewel neuropeptiden een fascinerend onderwerp zijn en ze mogelijkheden bieden voor therapeutische behandeling, zullen we er hier niet verder op in gaan daar ons dat te ver buiten de inleiding over het centrale zenuwstelsel zou voeren. Waar er in de volgende hoofdstukken aanleiding voor is, zullen ze nader worden besproken en het functioneren ervan verklaard. Naast de neuropeptiden nemen de z.g. neuromodulators een belangrijke plaats in. Deze verbindingen kunnen via het “*second messenger*” systeem een algemene invloed op neuronen of groepen neuronen uitoefenen. De belangrijkste zijn norepinefrine, dopamine en serotonine. (zie fig. 27)

A: De catecholamines.

De catecholamines zijn dopamine, norepinefrine en epinefrine. Epinefrine, dopamine en norepinefrine hebben (evenals de meeste neuropeptiden) ook een rol buiten de hersenen. De belangrijkste perifere functie van epinefrine is het sturen en zo nodig verhogen van de energievoorziening. Norepinefrine heeft een rol als neurotransmitter in het sympathische zenuwstelsel. Bij sterke emotionele gebeurtenissen komt het in actie waardoor o.a. de hartslag verhoogd wordt.

Dopamine *terminals* en receptoren komen verder veelvuldig voor in het perifere zenuwstelsel. In de jaren zestig van de vorige eeuw ontdekten Zweedse onderzoekers de bronnen voor de catecholamines in de hersenen. Zeventien groepen cellen (A1 t/m A17) werden in de hersenen gelokaliseerd waar dopamine of norepinefrine werd gemaakt en twee (C1 en C2) voor epinefrine. In neuronen kan van het aminozuur Tyrosine of dopamine of norepinefrine of epinefrine worden gemaakt. (zie fig. 27) Bij dopamine zijn alleen de eerste twee van de noodzakelijke enzymen aanwezig. Bij norepinefrine is een derde enzym actief en bij epinefrine vier. Epinefrineuronen zijn gelegen in de laagste (primitieve) delen van de hersenen en hun axonale invloed gaat niet verder dan het niveau van de hypothalamus. Zij hebben *inhibitory* invloed. Het is verleidelijk om te speculeren dat dit evolutionair de eerste ontwikkeling in de hersenen is geweest gezien de belangrijke algemene stimuleringsfunctie van epinefrine. Norepinefrine en dopamine zouden achtereenvolgende aanpassingen van deze oude opwekkingsfunctie kunnen vormen, waarbij norepinefrine vooral bij sensorische processen betrokken is geraakt en dopamine bij motorische. Norepinefrine-projecties komen nl. eerder in sensorische gebieden voor terwijl dopamine-axonen prominenter aanwezig zijn in motorische

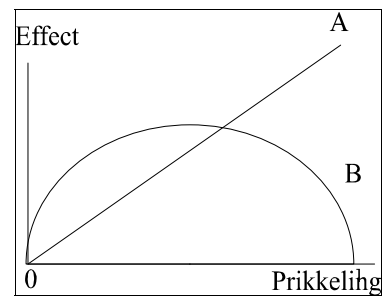


Figuur 27: Chemische samenhang van enkele neuromodulators.

gebieden. Norepinefrine doet de achtergrond ruisafnemen en verbetert daardoor de ontvangst van andere signalen. Dopamine speelt o.a. een belangrijke rol bij operant conditionering.

Catecholamines beïnvloeden de prestatie waarschijnlijk via een omgekeerde U-vorm. (zie fig. 28) Bij toename van de prikkeling stijgt de prestatie eerst om daarna weer af te nemen. Dit is de z.g. Yerkes-Dodson wet. (Yerkes and Dodson 1908)

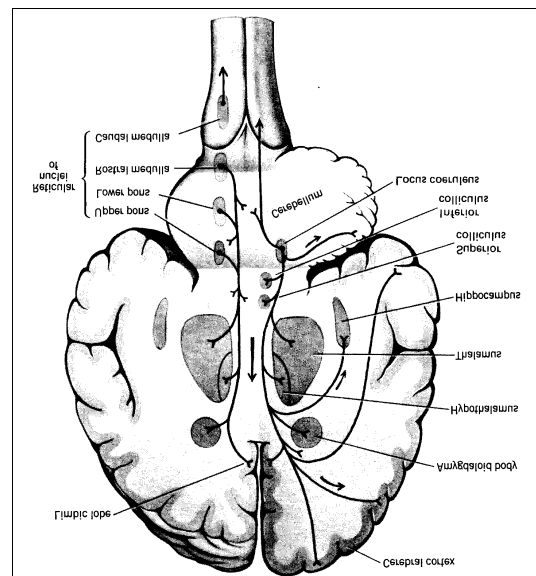
Van de ontdekte zeventien plaatsen (A1 t/m A17) waar norepinefrine en dopamine aangemaakt worden zijn er zeven voor norepinefrine (A1 t/m A7) en tien voor dopamine (A8 t/m A17), waarvan er twee (A16 en A17) in de *olfactory bulb* respectievelijk in het netvlies van het oog liggen terwijl de rest onder en boven de hypothalamus gesitueerd is. Elke kern bevat ca. duizend cellen of een veelvoud daarvan. Er zijn in totaal ca viermaal zoveel dopamine neuronen als norepinefrine neuronen.



Figuur 28 A: Lineair verband
B:Wet van Yerkes

De bekendste en grootste norepinefrinecelgroep, de A6, ligt in de *locus coeruleus* (de blauwe plek) op de *midbrain* en zendt axons naar de cortex, de hypothalamus, het cerebellum, de lagere hersenstam en het ruggenmerg en oefent via de *dorsal norepinefrine pathway* globale controle over de hersenactiviteit uit. De meer *caudal* gelegen groepen innervieren de hypothalamus en het limbisch systeem via de *ventral norepinefrine pathway*. Hoewel al deze cellen duidelijk op externe stimuli reageren, hebben ze zeer waarschijnlijk ook een eigen gangmaker om spontane activiteiten te ontwikkelen. Evenals dopamine is dit werkzaam als een z.g. “*second messenger*” systeem. Vermoed wordt dat norepinefrine niet alleen in de *cleft* maar ook in de vloeistof, die de cellen omringt, afgescheiden wordt (zie fig. 30) en daardoor meer nabijgelegen cellen kan beïnvloeden.

Dopamine wordt op tien plaatsen gemaakt. De belangrijkste zijn A9, *substantia nigra pars compacta*, gelegen op de *midbrain*, die via de *nigrostriatal tract* axonen naar de *dorsal striatum (caudate nucleus)* stuurt en A10, die deel uit maakt van de *ventral tegmental area (VTA)* en die de *ventral striatum (nucleus accumbens)* en *frontal cortex* via de *mesolimbic* en *mesocortical tracts* innerveert. De ziekte van Parkinson houdt verband met het niet of slecht functioneren van A9 (*substantia nigra*) terwijl teveel dopamine van



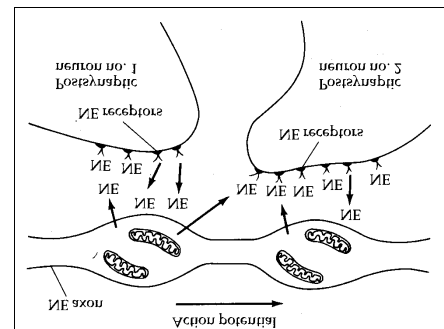
Figuur 29:Norepinefrine systeem

A10 samenhangt met schizofrenie. In de *dorsal striatum* heeft dat vooral betrekking op bewegingen terwijl in de *frontal cortex* andere processen gestuurd worden. Het bevestigt een proces dat gunstig voor het organisme is. Dopamine schijnt actief te worden als de simulatie van een proces, dat op succes wijst, ook in werkelijkheid plaats blijkt te vinden. Er zijn vier groepen receptoren ontdekt, D1 t/m D4, die *inhibitory* eigenschappen hebben. Ik vermoed dat de *inhibitory* eigenschappen van dopaminereceptoren de andere zwakkere processen onderdrukt zodat er geen alternatieven voor het gunstige proces meer aanwezig zijn. Bij te weinig dopamine blijven alternatieven actief, waardoor de voortgang hapert en steeds weer nieuwe pogingen worden gedaan, terwijl bij teveel dopamine de intern gegenereerde processen vrij spel hebben omdat er geen voorkeursproces aanwezig is.

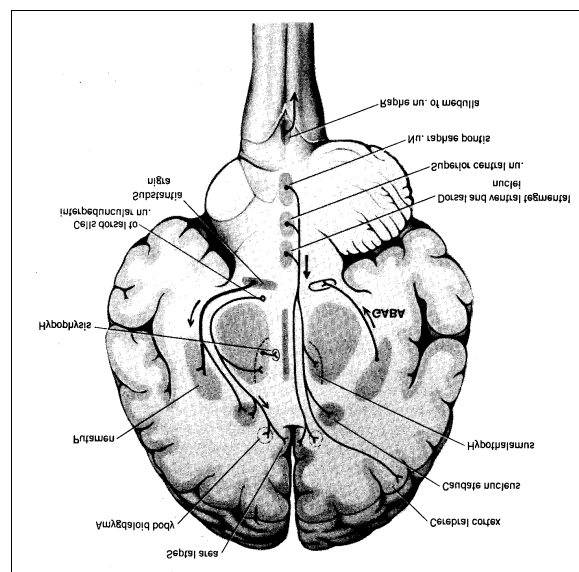
B: Serotonine.

In 1948 ontdekten Maurice Rapport en zijn collega's serotonine. Ze vonden dat deze stof bloedvaten deed samentrekken en noemden het serotonine als een combinatie van de Latijnse woorden voor bloed, "serum" en spanning "tonus". Later bleek overigens dat serotonine ook het omgekeerde effect kan hebben! Serotonine wordt aangemaakt in de hersenen en heeft de functie van een neurotransmitter. Er is een relatief groot aantal verschillend reagerende receptoren voor serotonine in neuronen ontdekt. Bij zoogdieren vijftien, die op allerlei plaatsen zitten en op uiteenlopende manieren werken. Serotonine moduleert vaak via deze speciale receptoren de reacties van andere neurotransmitters op de neuronen maar het blijkt soms echter ook direct andere neuronen te prikkelen zoals de piramidale neuronen in de cortex.

Serotonine wordt gemaakt van het aminozuur tryptofaan. Het menselijk lichaam kan zelf geen tryptofaan aanmaken maar via het eten van vlees en gevogelte, waarin het overvloedig voorkomt, wordt het in de ingewanden opgenomen en naar de hersenen getransporteerd alwaar het in gespecialiseerde neuronen, waarvan er een paar honderdduizend



Figuur 30: Norepinefrine als lokale hormoon die wordt afgescheiden via z.g. *varicosities*



Figuur 31: Systemen voor dopamine (links) en serotonine (rechts).

zijn (een op de miljoen aanwezige neuronen!), omgezet wordt via 5-hydroxytryptofaan in 5-hydroxytryptamine (serotonine). Deze neuronen bevinden zich in en om de *raphe nucleus* in de hersenstam. Het wordt via de wijd verspreide axonen van deze neuronen naar praktisch elk deel van de hersenen en ruggenmerg gebracht waar het de activiteit van bijna alle neuronen kan beïnvloeden.

Het feit dat serotonine in een evolutionair oud gedeelte van het zenuwstelsel wordt gemaakt wijst er op dat het er al heel lang deel van uitmaakt. Het komt in de hersenen van alle gewervelde dieren op vrijwel dezelfde plaats voor en maakt er al ca. 500 miljoen jaar deel van uit. Toch neemt het nu een vooraanstaande plaats in bij de complexere aspecten van ons denken en onze emoties.

In een elegante serie experimenten met katten toonde Barry Jacobs aan dat de activiteit van serotonine nauw verband houdt met de actieve toestand van het dier. De frequentie van het vuren van de serotonineuronen neemt evenredig af met de afnemende activiteit van de alerte toestand naar de rustsituatie, verder naar de S-slaap en stopt geheel bij de REM-slaap, wanneer de meeste spieren inactief zijn. Als de motoractiviteiten van het dier toenemen, stijgt het vuren van de serotonineuronen vaak voordat de verhoogde motoractiviteit begint en gaat door zolang de die duurt. Merkwaardigerwijs zijn dezelfde resultaten geconstateerd bij metingen van de activiteit van serotonineuronen van kreeften en zeeslakken, hetgeen wijst op eenzelfde manier van functioneren in het dierenrijk. Het betreft het stabiliseren en coördineren van neurale activiteiten bij het lopen, rennen of zwemmen. Het komt door de andere eigenschappen van serotonine dat (langdurige) herhaalde spieractiviteiten, zoals joggen en fietsen, een gevoel van welbehagen bij velen te weeg brengen.

Een andere manier van onderzoek naar de werking van serotonine bestaat uit het toedienen van farmacologische stoffen die de aanmaak of het weer opnemen ervan beïnvloeden. Middelen die de hoeveelheid serotonine verminderen leiden tot verhoogde drang tot onderzoek, tot eten, seksueel gedrag en tot door angst gedreven agressie. Wanneer een bepaalde receptor voor serotonine bij muizen daarnaast wordt geïnactiveerd, worden deze muizen erg dik en kunnen door plotselinge aanvallen sterven. Dit wijst er op dat serotonine de reacties van neuronen afremt en zo de activiteit van de hersenen bij wisselend gedrag stabiliseert. Gewone vormen van psychische instabiliteit zoals obsessieve, dwangmatige en angstige klachten kunnen behandeld worden door geneesmiddelen die de invloed van serotonine op de neurale activiteiten verhogen o.a. door het weer opnemen ervan te blokkeren. Prozac is een van de middelen dat dat effect heeft.

Michael Raleigh en zijn collega's hebben aangetoond dat de sociale status bij apen sterk gecorreleerd is met het serotonineniveau. Zij vonden dat mannetjesapen met lage serotonine niveaus een lage status hebben. Door in synapses de hoeveelheid serotonine met behulp van

geneesmiddelen te wijzigen konden ze ook de sociale status veranderen. Hoge sociale status bleek nl. niet samen te hangen met lichamelijke kenmerken zoals grootte of de afmeting van de tanden. De verhoogde status werd meestal voorafgegaan door toenadering tot de wijfjes. Er werd meer gevlooid hetgeen resulteerde in steun bij interacties over dominantie en verhoogde status. Ook het omgekeerde deed zich voor. Minder serotonine, minder vlooiën, minder status. De dominante mannetjes waren meer ontspannen met meer zelfvertrouwen terwijl de ondergeschikte mannetjes eerder geïrriteerd waren en eerder uithaalden naar andere. Raleigh e.a. maten ook in hoeverre een bepaalde klasse receptor in de *orbital-frontal* cortex en de amygdala voorkwam, hersenstructuren die een belangrijke rol spelen in het reguleren van sociaal gedrag. Hij vond dat de hoeveelheid van dat type receptor sterk positief correleerde met sociaal gedrag zoals vlooiën en negatief met vechten. Die vorm van receptor leek een stabiliserende invloed te hebben op de relaties in een sociale groep.

Waarom hebben niet alle dieren een hoog serotoninegehalte en leven zij niet in harmonie? Waarschijnlijk is een laag serotonineniveau gerelateerd aan een sterkere behoefte aan en een grotere gevoeligheid voor risico's en beloningen. Apen met een laag niveau serotonine zijn de eerste die nieuwe voedselbronnen ontdekken en predators opmerken. Het heeft dus ook overlevingswaarde.

Naast deze functies is serotonine ook noodzakelijk voor het vormen van kort en lang geheugen. Het stabiliseert de verbinding tussen twee neuronen. Indien nl., tijdens een synaps, neuronen aan serotonine worden blootgesteld treden er veranderingen op. Wanneer de blootstelling eenmalig is blijft de invloed beperkt. Er vormt zich gedurende korte tijd een molecuul genaamd Protein Kinase A (PKA). Gedurende die tijd wordt de verbinding met andere neuronen versterkt en is er sprake van een z.g. kort geheugen. Onderzoekers hebben vastgesteld dat als een neuron één lange stoot serotonine ontvangt, veranderingen in zijn kern en aan zijn synapsen van voorbijgaand aard zijn. Het niveau PKA stijgt een paar minuten en dooft daarna weer uit. Maar wanneer de neuron aan dezelfde hoeveelheid serotonine wordt blootgesteld die echter met tussenpozen van een paar minuten wordt toegediend, niet in een keer maar in vijf keer, het niveau PKA ongeveer drie uur hoog blijft en pas daarna afneemt om een dag later weer te stijgen, zonder verdere stimulatie. De neuron heeft daardoor een geheugenspan van 24 uur. Klaarblijkelijk is een van de methoden, die de hersenen gebruiken om informatie uit te filteren, het nagaan of een stimulus vaker optreedt.

Het lang bewaren van indrukken komt zeer waarschijnlijk tot stand door blijvende veranderingen in de communicatiesterkte tussen neuronen. Dit heet LTP (Long Term Potentiation). Zie voor details over de totstandkoming van LTP hoofdstuk 6: Leren en Geheugen, deel 2: Geheugen, par. 5: Long Term Potentiation.

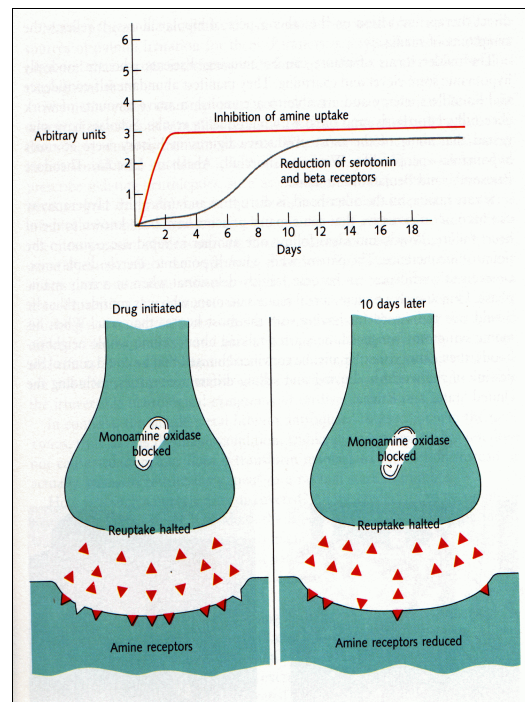
Er kan gesteld worden dat het serotoninesysteem ervoor zorgt dat de sterkte van neurale verbindingen gestabiliseerd wordt. Dit systeem is in een of andere vorm al 500 miljoen jaar actief! Het verminderen van de sterkte van het serotoninesysteem heeft soms voordelen omdat het de neiging tot en gevoeligheid voor risico en beloning vergroot (zie ook 2: Serotonine, cholesterol en geweld). Hierdoor wordt echter ook de kwetsbaarheid voor een groot aantal dysfuncties vergroot zoals overdreven angst, gevoeligheid voor stress, dwangmatigheid en bezetenheid, slaapstoelingen en depressie. Depressie lijkt in strijd met een vergrote drang maar het kan beschouwd worden als een soort uitputting als gevolg van overgevoeligheid ervoor.

Serotonine, cholesterol en geweld.

Studies van Beatrice Golomb e.a. hebben aangetoond dat lage waarden van cholesterol een verhoogd risico meebrengen voor een gewelddadige dood door ongelukken of zelfmoord. Experimenten door Jay Kaplan toonden aan dat apen met een laag cholesterol dieet significant agressiever waren en lagere niveaus voor afvalstoffen van serotonine hebben dan apen met een hoog cholesterol dieet. Verlaagd serotoninegehalte leidt tot verhoogd voedsel zoekgedrag en risicoacceptatie. Kaplan suggereert dat een verband tussen serotonine en cholesterol een selectief voordeel heeft gehad omdat het de behoefte tot het verwerven van voedsel, ondanks het ermee verbonden risico, vergrootte. Tegenwoordig is cholesterol- en calorierijk voedsel overvloedig aanwezig waardoor het voordeel in een nadeel is omgeslagen.

2: Serotonine, cholesterol en geweld

In kleine hoeveelheden zal serotonine neuronen hyperpolariseren waardoor het potentiaalverschil over de celmembraan binnen kritische grenzen komt te liggen. Wanneer de cel dan gestimuleerd wordt zullen gedurende korte tijd calciumpoorten geopend worden. Wanneer echter veel serotonine wordt toegevoerd en de hyperpolarisatie sterk is zal de kritische grens verschuiven waardoor de calciumpoorten niet geopend worden en het bovendien moeilijk wordt om de cel te stimuleren. Daardoor kunnen hoge doses serotonine alle elektrische signaleringen uitschakelen. Zoals in hoofdstuk 6, deel 2, Geheugen wordt uiteengezet, vindt gewenning plaats wanneer er overvloedig neurotransmitter wordt geproduceerd doordat het aantal receptoren ervoor vermindert. Omgekeerd zal het aantal receptoren toenemen wanneer weinig neurotransmitter wordt geproduceerd. Bij depressie wordt weinig serotonine aangemaakt waardoor er als reactie veel receptoren worden gevormd. Wanneer nu plotseling veel serotonine wordt toegevoerd doordat de



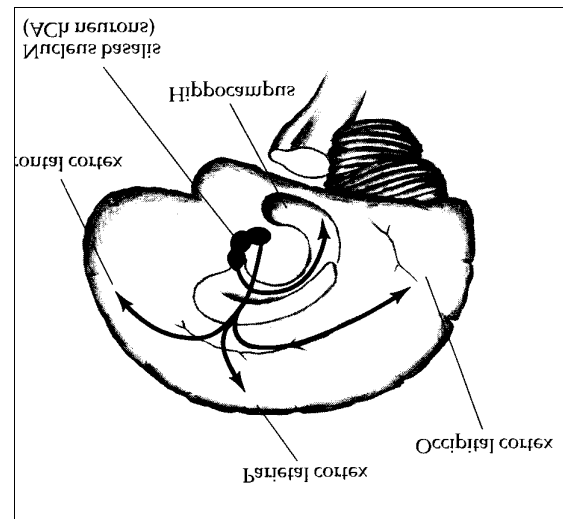
Figuur 32: Verband in de tijd tussen hoeveelheid serotonine en aantal receptoren.

heropname wordt geblokkeerd, zal er een overreactie ontstaan en wordt er (ook) geen calciumpoort geopend. Na ca. 10 à 14 dagen neemt echter het aantal receptoren weer af naar normale hoeveelheden als gevolg van de normale hoeveelheid serotonine, waardoor de calciumpoorten weer openen en serotonine weer effec-

Acetylcholine en het golfoorlogsyndroom.

De concentratie acetylcholine in de ruimte tussen twee zenuwen (de synaptische spleet) stijgt bij iemand die gestrest raakt. Hetzelfde gebeurt bij mensen, die medicijnen slikken die het acetylcholine afbrekende enzym blokkeren. Golfsoldaten kregen die middelen ter bescherming tegen gifgassen. De Israëlische onderzoekers vonden dat na zo'n acute verhoging van acetylcholine een daardoor geïntroduceerde verandering van genexpressie het effect omkeert. De concentratie acetylcholine daalt. Muisen, die onder stress gezet werden door een gedwongen zwempartij, reageerden niet alle met verhoogde acetylcholineconcentraties maar ook met de massale aanmaak van het messenger RNA voor de transcriptiefactor c-Fos in de hersenen. Drie enzymen zijn belangrijk in dit proces: een acetylcholine producerend enzym, een enzym dat acetylcholine in het blaasje (vescicle) verpakt en een enzym dat de neurotransmitter afbreekt zodra het aan de receptor gebonden is. c-Fos bindt aan de genen van de drie betrokken enzymen en stimuleert het gen voor het acetylcholine-afbrekende enzym, maar remt juist beide andere genen die de acetylcholine-aanmaak verzorgen. De stressinductie leidt binnen tientallen minuten tot de terugkoppelingsreactie en is bedoeld om de hersenactiviteit te dempen in een organisme dat kort tevoren is blootgesteld aan stress. Het lijkt een begrijpelijke terugkoppelingsreactie zoals die vaak in levende organismen wordt gezien. Maar deze kan op lange termijn een negatieve invloed hebben, schrijven de onderzoekers. Ze publiceerden eerder al dat een verhoogde expressie van het acetylcholine-afbrekende enzym op lange termijn de kennisfuncties en de neuro-anatomie beschadigt. Mogelijk heeft de oorlogsstress en het gelijktijdig remmen van de acetylcholine-afbraak zoveel schade veroorzaakt dat bij sommige golfsoldaten de gevolgen blijvend zichtbaar zijn. Zeker is dat nog niet, maar dit onderzoek geeft de discussie over het al of niet bestaan van het Golfoorlogsyndroom een nieuwe richting.

(Wim Köhler). N.R.C. 30-5-1998



Figuur 33: Het acetylcholinesysteem in de hersenen.

tief wordt. Dat kan de vertraging in de werking van *anti-depressants* zoals Prozac verklaren. (zie fig. 32)

C: Acetylcholine.

Acetylcholine was de eerste neurotransmitter die in 1921 werd geïdentificeerd. Al de contacten tussen sympathische zenuwuiteinden en dwarsgestreepte spieren bleken via acetylcholine tot stand te komen. Het zijn *excitatory* prikkels die worden doorgegeven. Daar nicotine deze receptorstimulering van acetylcholine kan overnemen, worden het ook wel *nicotinic* verbindingen genoemd. Door curare, dat ook de plaats van acetylcholine in kan nemen maar daardoor de werking ervan juist blokkeert, treedt echter verlamming op. Daarnaast is er een ander type receptor dat door muscarine gestimuleerd kan worden. Dat type bevindt zich o.a. in het centrale zenuwstelsel. Atropine kan dat type receptor blokkeren. Het verlaagt de aandacht, de geheugenwerking

3: Invloed Acetylcholine

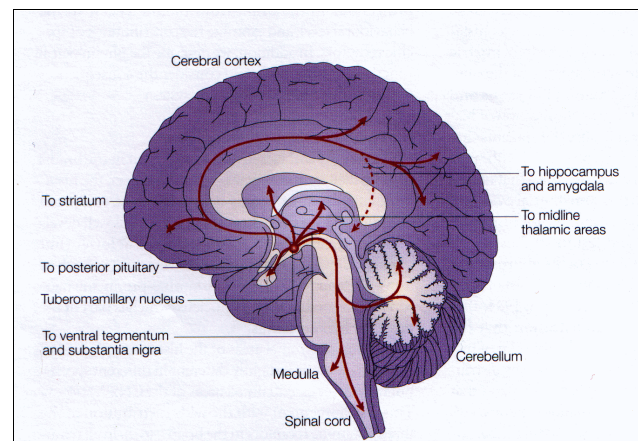
en praktisch alle vormen van gemotiveerd gedrag.

Er zijn verschillende acetylcholine producerende kernen, verspreid in het zenuwstelsel, van klein, in de gehele cortex, tot grotere clusters met lange axonen in de verschillende hersenstamgebieden. Er zijn zes grote clusters, genummerd Ch-1 tot Ch-6. Ch-4, in de *basal nucleus of Meynert*, verspreidt zijn axonen door de hele cortex en is vooral belangrijk als ondersteuning van informatieprocessen (fig. 33). Het degenerereert bij de ziekte van Alzheimer. Verspreide cellen in de pons dragen bij aan de regeling van waakzaamheid en het begin van de REM-slaap. Door de grote diversificatie van functies van de acetylcholineneuronen is het moeilijk om een specifieke functie aan te wijzen, maar de meeste onderzoekers zijn het er over eens dat de beste samenvatting van de functie aandacht en opwekking is.

Neuronen met acetylcholinereceptoren liggen verder overal in het zenuwstelsel verspreid.

D: Histamine.

Het histaminesysteem in de hersenen bestaat uit een fylogenetisch oude groep neuronen die uitstraalt naar de meeste systemen van het centrale zenuwstelsel. Sinds de ontdekking van het sedatieve effect van anti-histaminen is het duidelijk geworden dat het een belangrijke invloed heeft op de mate van activiteit. Het vervult een sleutelfunctie bij de regeling van basis lichaamsfuncties, zoals de slaap-wakkercyclus, de energiehuishouding en het handhaven van het endocrine evenwicht (Haas and Pertti 2003). Pas in 1984 kreeg het algemene aandacht, na de ontdekking dat de *tuberomamillary nucleus*, die deel uitmaakt van de posterior hypothalamus, de enige zetel was van de ca. 64 000 neuronen, die in de hersenen histamine produceren (Airaksinen 1991) van waaruit ze de belangrijke delen van het cerebrum, het cerebellum, de *posterior pituitary* en het ruggenmerg innervieren (fig. 34).



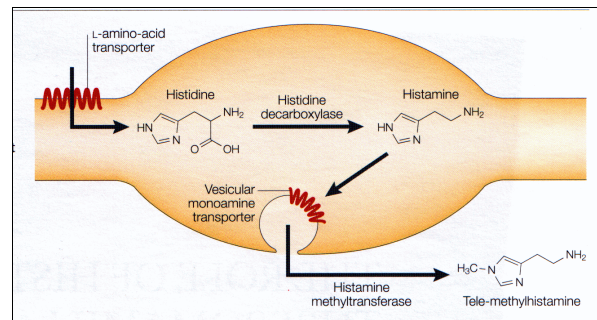
Figuur 34: Het histaminenergische systeem.

Histamine wordt in de hersenen van praktisch alle diersoorten aangemaakt. De hoeveelheid varieert echter sterk tussen de verschillende soorten met een trend om hoger te zijn bij lagere vertebraten met een minder ontwikkelde cortex en lager (zij het met grote variatie) bij zoogdieren. Histamine wordt in een neuron uit het aminozuur histidine gesynthetiseerd m.b.v. een specifiek enzym, histidine decarboxylase. De histidine wordt door *L-amino-acid-*

transporter, in de neuron gebracht. Door de *vesicular monoamine transporter* VMAT-2 wordt het in *vesiculars* opgeslagen en na uitscheiding uit de neuron door histaminemethyltransferase tot niet-actieve tele-methylhistamine geneutraliseerd. Dit is het voornaamste de-activeringsmechaniek (zie fig. 35). De halfwaardetijd van uitgescheiden histamine bedraagt gemiddeld een half uur maar kan snel wijzigen, bijv. onder stress.

Reciproke innervaties tussen histaminergische en aminergische celgroepen is aanwezig. Afferente projecties vinden plaats van de epinefrine celgroepen, de norepinefrine celgroepen A1 - A3 en de serotonine celgroepen B5 - B9. Verdere bronnen zijn o.a. de *lateral septum*, de *preoptic nucleus* en de *infralimbic cortex*.

Bij vele soorten wordt een belangrijk deel van de histamine teruggevonden in z.g. *mast cells*³, die het o.a. vrijgeven bij ontstekingen. De histamineneuronen vuren op een regelmatige, langzame wijze (lager dan 3 Hz), afhankelijk van de gedragstoestand. Bij katten is gedurende een continue registratie een hoge activiteit ervan geconstateerd tijdens het wakker zijn en een lage tijdens slaap. Histamine wordt voornamelijk afgescheiden via z.g. *varicosities* in de omgeving van neuronen.



Figuur 35: Histamine metabolisme en transport.

Er zijn vier typen receptoren ontdekt (H_1 t/m H_4). De eerste drie komen in de hersenen voor terwijl de laatste zich voornamelijk in de periferie voordoet (beenmerg en leukocyten). H_1 receptoren brengen *excitatory* acties over in het hele hersengebied. Het zijn snelle, z.g. ligand-poorten (zie ook par. 7: neuronen). Anti-histamines werken als H_1 -antagonisten en hun sedatieve effect is wel bekend. De H_2 receptoren hebben ook een *excitatory* effect. Zij behoren tot de z.g. “*Second messenger*” receptoren. Onder de invloed van histamine wordt via deze receptor het aantal malen vuren van de neuron sterk vergroot. Een corticale neuron, die onder invloed is van histamine, kan rustig blijven totdat een sensorische impuls aankomt en geeft dan een langdurige en verhevigde reactie. In de hippocampus heeft histamine een duidelijke invloed op LTP bij de CA1 en CA3 neuronen. H_3 receptoren komen voor op de neuronen in de *tuberomamillary nucleus*, waar histamine wordt gemaakt en op *varicosities* van andere neuronen die glutamate, acetylcholine en/of norepinefrine bevatten. Zij hebben een *inhibitory* werking en maken deel uit van een terugkoppelingsmechaniek om de productie en afscheiding van histamine te beperken.

³: Mast cellen zijn een soort leukocyten.

Inactivering van de posterior hypothalamus veroorzaakt *hypersomnia* en antagonisten voor de H₁ receptoren versterken de nREM-slaap. Knock-out muizen⁴ vertonen een gebrek aan interesse in hun omgeving, aandacht en wakker zijn (Parmentier and al. 2002). Histamine is blijkbaar nodig bij het ontstaan van actie en opwinding. Histamine afscheiding varieert dan ook met de toestand van de hersenen. Naast zijn directe effecten kan histamine ook de corticale activiteit regelen door de cholinergische neuronen van de *basal forebrain* en de serotinerische neuronen van de *raphe nucleus* te stimuleren via de H₁-receptoren. In de cortex en de amygdala controleert histamine via de H₃ receptoren de afscheiding van acetylcholine die betrokken is bij aandacht en wakker zijn. Histamine afscheiding is een gevoelige indicator voor stress en opwinding (Westerink 2002).

Er zijn ook sterke aanwijzingen dat het histaminesysteem verbonden is met temperatuurregeling, voeding, energie- en osmotische homeostasis en drinkgedrag. De neuronen in de *tuberomammillary nucleus* hebben uitvoerige axonale vertakkingen in de hypothalamus en zijn bij de afscheiding van verschillende hormonen betrokken zoals prolactin, groeihormoon, ACTH en thyrotropin. Histamine stimuleert neuronen in de *supraoptic nucleus* die vasopressine produceert. Orexin⁵ verhoogt de histamine afscheiding en daardoor het wakker zijn in muizen, hetgeen er op wijst dat het histaminesysteem een van de doelen van orexin is.

In de rat veroorzaakt een intraventriculaire injectie van histamine een voorbijgaande stijging van bewegingsactiviteiten waarna het weer daalt. Een uitputting van histamine verlaagt de bewegingen. Ook beïnvloedt het histamineniveau de ervaren pijn. Zowel H₁ als H₂ receptoren zijn erbij betrokken.

Histamine heeft een positief effect op leren en geheugen (Passani, Bacciottini et al. 2000). In de amygdala vergroot activering van de H₃ receptor de consolidering van angstherinneringen terwijl antagonisten van de H₃ receptor deze juist verminderen. Ook beschermt histamine tegen stuip trekkingen bij epilepsie. Tenslotte is er een verband aangetoond tussen gevoeligheid voor ethanol en histamineniveau. Verlaging van het histamineniveau vergroot de gevoeligheid voor ethanol sterk.

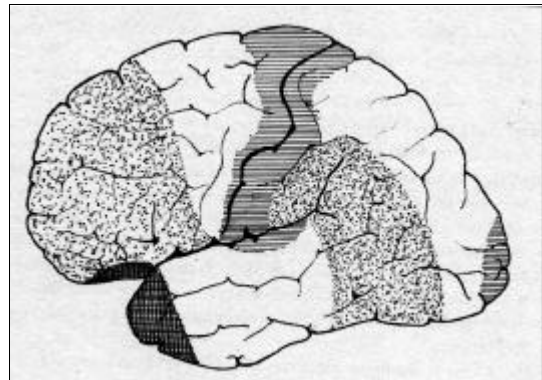
Het histaminesysteem is lange tijd verwaarloosd, waarschijnlijk omdat de effecten van de inactivering daarvan nogal subtiel zijn, wellicht omdat ze gecompenseerd werden door andere transmitter systemen. Het is echter een oud systeem dat een belangrijke invloed heeft op basale hersensystemen.

⁴: Muizen die, door het inactiveren van bepaalde genen, de bijbehorende eiwitten niet meer kunnen aanmaken; in dit geval histamine.

⁵: Een peptide, aangemaakt in de hypothalamus, die een sleutelrol speelt bij slaap-regeling en ook in verband wordt gebracht met voedingsgedrag.

8. *Funcieoriëntatie hersenen.*

Zoals in §5 is beschreven zijn er z.g. *functional maps* in de cortex aan te wijzen waar bepaalde functies van lichaamsdelen mee corresponderen. Ook de *receptive fields* van neuronen geven een gevoeligheid aan van een bepaalde neuron voor indrukken afkomstig van een zekere plaats. Geleidelijk aan heeft men gebieden weten te lokaliseren waar bepaalde functies worden uitgeoefend (zie fig. 36). Broca's area heeft te maken met grammatica en spraak, terwijl Wernicke's area voor het begrijpen van taal is. De *sensory* en *motor* cortex zijn al ter sprake gekomen in §5, *functional maps*. Er bleven echter gebieden over die niet een duidelijke specifieke functie hebben. Ze werden *associative areas* genoemd (zie fig. 36).



Figuur 36 De drie gebieden (gestippeld en dubbel gearceerd) die bekend staan als de *association area's*. Volgens onderzoek van Flechsig vindt de vorming van myelin, nodig voor het goed functioneren van de zenuwbanen, daar pas plaats na de geboorte wanneer (externe) ervaringen worden opgedaan.

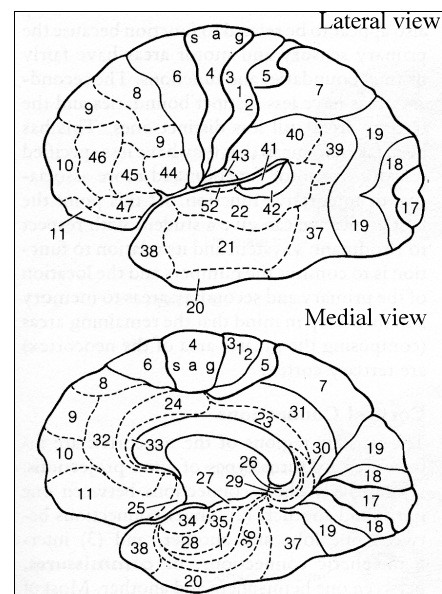
Al sinds het midden van de 19e eeuw heeft men herkend dat de *anterior cortex* meer betrokken is bij bewegingsfuncties en de *posterior cortex* meer bij sensorische functies. Daarnaast ontstond het inzicht dat de cortex in drie typen gebieden kan worden verdeeld nl. de primaire *motor* en *sensory areas*, de secundaire *motor* en *sensory areas* en de tertiaire of *association areas*. De Russische neuroloog Luria heeft op basis hiervan een algemene theorie over het functioneren van de cortex opgesteld. Hij verdeelde de cortex in twee gebieden. De eerste, bestaande uit de *posterior*, de *parietal* en de *temporal* cortex, is de *sensory unit*. Het ontvangt de zintuigindrukken, bewerkt ze en slaat ze als informatie op. De tweede, de *anterior cortex* (de *frontal lobe*) is de *motor unit*. Het formuleert bedoelingen, organiseert ze in programma's en voert ze uit. In beide units bestaat een hiërarchische structuur met drie gebieden (primair, secundair en tertiair). Deze zones kunnen via citoarchitectuur worden onderscheiden en daardoor met Brodmann's nummering worden beschreven. De *primary sensory areas* bestaan o.a. uit area 17 (zien) area 41 (horen) en area 1, 2 en 3 (voelen). In deze area's zijn *functional maps* en hebben de neuronen *receptive fields*. De *secondary sensory areas* bestaan o.a. uit area 18 en 19 (zien), area 42 (horen) en 5 (voelen). Deze *secondary areas* hebben een minder sterke topografische organisatie maar zijn wel geheel gebonden aan het type zintuig waar ze gevoelig voor zijn. De *tertiary areas* liggen op de grens van de *occipital*, *temporal* en *parietal* cortex en beslaan area 5, 7, 21, 22, 37, 39 en 40. De functie van de *tertiary areas* is het integreren van de verschillende sensorische prikkels. (Zie ook fig. 37)

De *primary motor area* wordt gevormd door area 4. Ook hier is een *functional map* aanwezig. De *secondary motor area* bestaat uit area 6 (de *premotor area*) terwijl de *tertiary motor area* door area 9, 10, 45, 46, en 47 gevormd wordt.

Volgens Luria zijn de *primary areas* zeer specifiek in hun functie terwijl de hogere area's minder bepaald zijn en daardoor abstractere aspecten kunnen verwerken en integreren. Hij neemt daarom een informatiestroom aan die loopt van de *primary sensory areas* via de secundaire en de tertiaire naar de *tertiary motor area* en daarna weer terug naar de *primary motor area*. Deze hypothese is echter niet houdbaar gebleken. Er bleken tussen de *primary*, *secondary* en *tertiary areas* ook onderlinge contacten te zijn. Ook stelt hij dat de symmetrie van beide hersenhelften het best bewaard wordt bij de *primary areas* en dat het verschil tussen links en rechts (de *lateralization*) toeneemt bij volgende gebieden, hetgeen op een verdere specialisatie wijst hetgeen wel bevestigd is.

De verschillende *primary sensory* en *-motorsystems* kunnen parallel en onafhankelijk van elkaar werken. Ze kunnen nl. selectief uitgeschakeld worden door passende anatomische manipulatie zonder dat het de werking van de andere gebieden schaadt. De visuele systemen, die de *circadian rhythms*, de iriscontractie bij fel licht of het herkennen van patronen bewerkstelligen, opereren op een sterk onafhankelijke basis. Omgekeerd kunnen bij het ontbreken van de sturende en controlerende eigenschappen van de *secondary* en *tertiary systems* hallucinaties, illusies, dromen e.d. ontstaan.

Er is een grote mate van samenwerking tussen verschillende hersengebieden nodig om functiesystemen effectief te kunnen laten werken. Het visuele systeem, dat voor de verwerking van de impulsen van het netvlies nog grotendeels kan rekenen op de hersenstructuren in de *occipital lobe* (Brodmann's areas 17, 18 en 19) moet voor identificatie van het beeld een beroep doen op het geheugen dat verspreid is in de *temporal lobe* en voor de bepaling van de plaats op de *parietal lobe* (Brodmann's area 7). Hoewel het zinnig kan zijn voor het analyseren van gebreken, die in functiesystemen optreden, om de plaats en de werking van een bepaald hersendeel te kennen dat voor de storing verantwoordelijk is, zal het vooralsnog zeer moeilijk blijken te zijn om een meer of minder compleet beeld te krijgen hoe de functiesystemen samenwerken. We zullen ons daarom beperken tot het in de volgende hoofdstukken bespreken van die bouwstenen waarover meer bekend is en waardoor een indruk kan



Figuur 37: Brodmann's areas

worden verkregen hoe de functiesystemen globaal functioneren. Enkele elementen, die een algemeen karakter hebben en waarover een schematisch inzicht bestaat, zoals het cerebellum en de z.g. *lateralization*, het verschil in werking van beide hersenhelften, zullen we echter hier nog ter sprake brengen.

A. Functie van het cerebellum.

Het cerebellum, de kleine hersenen, bevindt zich achter de hersenstam, onder de cortex. Het bevat praktisch evenveel cellen als de grote hersenen, geschat wordt ca. 10^{11} . Hoewel zijn functie lange tijd onduidelijk is geweest, is daar de laatste 10 jaar duidelijk verandering in gekomen.

Mensen met een beschadiging aan het cerebellum hebben moeite om hun bewegingen te coördineren. Ze strompelen wijdbeens met nu eens grote dan weer kleine passen, spreken soms fluisterend en dan weer luid op hakkende wijze waarbij intonatie en klemtoon ontbreken, schrijven praktisch onleesbaar, kortom maken de indruk onder de invloed van alcohol te zijn. Dat zijn ze echter zelden, daar dat de symptomen nog erger maakt. De verschijnselen worden samengevat door het begrip ataxia, (Grieks, a=geen; taxia= orde). Het zijn vooral de samengestelde bewegingen die verstoord zijn, zoals lopen, grijpen etc. Tot voorkort werden deze bewegingen als te complex beschouwd om te kunnen onderzoeken maar door verbeterde technieken zoals video-volgapparaten samen met computers voor analyse van de bewegingen is het inzicht sterk verbeterd. Studies, zowel aan mensen met cerebellum beschadigingen als aan proefdieren, hebben aan het licht gebracht dat het cerebellum betrokken is bij het anticiperen en aanpassen van de vele krachten die optreden bij complexe bewegingen. Als iemand een hamer pakt en er mee slaat zal het cerebellum de noodzakelijke aanpassingen in spierkracht aangeven, nodig om de arm onder de nieuwe condities te kunnen gebruiken (Bloedel 1992) (Llinas, Lang et al. 1997). Het controleert ook de timing van de verschillende spiersamentrekkingen om de snelheid en nauwkeurigheid van de beweging te verzekeren.

Er zijn aanwijzingen dat het leren van bewegingen, zoals het buigen van een gewricht of het uitvoeren van een enkelvoudige beweging weinig problemen geeft bij een beschadigd cerebellum, maar dat de coördinatie van complexe bewegingen, waarbij verschillende gewrichten zijn betrokken, wel problemen geeft. In 1993 merkten Thomas Thach e.a. dat een man, die door een beroerte in zijn cerebellum zijn rechterhand niet meer kon besturen, wel de hand kon buigen en strekken en kootjes van zijn vingers kon bewegen maar deze bewegingen niet kon combineren om te schrijven of dingen te pakken. In 1996 maakten ze video-opnamen van zeven gezonde mensen en zeven mensen met beschadigingen aan het cerebellum terwijl ze snel een bal probeerden te pakken, die voor hen hing. Ze berekenden de krachten die op elk gewricht werkten. Deze krachten bestonden uit de spierkrachten op het gewricht, de zwaartekracht en de interactiekrachten die de afzonderlijke delen op elkaar uitoefenden, zoals een

bewegende onderarm op een schoudergewricht. Bij cerebellumpatiënten bleken de interactiekrachten problemen te geven. Het leek erop dat het cerebellum de interactiekrachten van de verschillende gewrichten controleerde. Om met de hand een rechte lijn te beschrijven moeten deze interactiekrachten goed gecontroleerd en gestuurd worden.

Het balanceren van krachten is niet het enige probleem dat het cerebellum oplost bij het bereiken van behendigheid en gratie. Ook de timing van de bewegingen wordt gecoördineerd. Onderzoekers zochten uit wat nodig was om een doel op drie meter afstand met een bal te raken. Het bleek dat er bij het gooien een tijdvenster van 2 milliseconden was waarbinnen de bal moest worden losgelaten om het doel te raken. Het doel werd vaak gemist omdat de loslaattijd ongeveer 10 milliseconden varieerde. Bij cerebellum patiënten varieerde de tijd echter 50 milliseconden waardoor er grote afwijkingen bij het gooien ontstonden. Het cerebellum bleek erg belangrijk te zijn voor een nauwkeurige timing bij complexe bewegingen. (Wickelgren 1998)

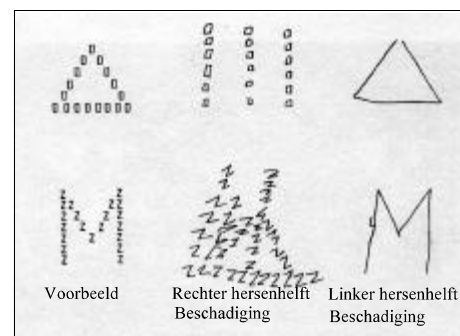
Bij het tennisspelen is het nodig om te voorspellen waar een bal, die door de tegenspeler geslagen is, heen gaat om op tijd op die plek aanwezig te kunnen zijn om de bal te kunnen retourneren. Volgens Sejnovski van het Salk Instituut is het cerebellum in staat te anticiperen waar een snelbewegend voorwerp heen gaat. Het was al bekend dat het cerebellum een rol speelde bij het voorspellen van bewegingen. Proeven bij apen gaven aan dat het cerebellum signalen afgeeft die voorspellen hoeveel de ogen moeten draaien om bij een beweging van het hoofd het beeld op dezelfde plaats te houden. (de z.g. *vestibular-ocular* reflex) Hierdoor kunnen de hersenen de oogbeweging plannen voordat het hoofd draait. In een model kon worden aangegeven hoe het cerebellum zijn voorspellingen kan verbeteren. Volgens dat model werkt het cerebellum samen met een hersenstructuur "*inferior olive*" waarbij vergeleken wordt wat er zintuiglijk gebeurt met wat er volgens de voorspelling van het cerebellum zou gebeuren. Als er een verschil tussen de twee is vertelt de *inferior olive* dat aan het cerebellum die daardoor zijn verbindingen tussen neuronen kan aanpassen waardoor toekomstige voorspellingen beter worden.

B. Hersenhelften.

De grote hersenen bestaan uit twee helften (hemisferen). In principe bedient de rechterhelft de linkerkant van het lichaam en de linkerhelft de rechterkant. Je zou dan ook verwachten dat beide helften symmetrisch zijn. Bij nader onderzoek blijkt echter dat dit niet het geval is. In de meeste gevallen is de linker temporal lobe langer en heeft een grotere *planum temporale*⁶. Wanneer in de ontwikkelingsfase een beschadiging van een hersenhelft optreedt is het nog goed mogelijk dat de andere helft deze functie overneemt. Kleine kinderen met een sterk beschadigde hersenhelft bleken praktisch alle functies met hun andere helft te kunnen uitvoe-

⁶: Een gebied aan de bovenkant van de temporal lobe, dat het spraakgebied van Wernicke omvat.

nen. Door de grote omvang is er ruimte voor deze ontwikkeling. Maar heeft een ontwikkeling zich eenmaal doorgezet dan gaat deze flexibiliteit verloren. Het aantal verbindingen in een hersenhelft overtreft vele malen die tussen de hersenhelften waardoor er een voorkeur is om ontwikkelingen, die complex zijn, in een hersenhelft te voltooien. Zo is bij de meeste mensen het vermogen tot het spreken en begrijpen van taal in de linkerhelft gelokaliseerd terwijl het muzikale deel juist rechts aanwezig is (Bogen and Gordon 1977). (Kimura and Archibald 1974) constateerden dat mensen met een beschadiging in de linker hersenhelft moeilijkheden hadden om bepaalde volgordes in handbewegingen en complexe vingerbewegingen te maken met zowel de rechter als de linker hand. Zij stelden voor dat de specialisatie voor spraak van de linker hersenhelft bevorderd werd door de bekwaamheid om precieze bewegingen te maken die nodig zijn om spraak voort te brengen (Zie ook hoofdstuk 9: Taal). Dit wordt ondersteund door de bevindingen van onderzoekers van de Haskins Laboratories, die aantoonde dat de linker hersenhelft beter is in het decoderen van zeer snelle wisselingen in frequenties die deel uitmaken van bepaalde woorduitspraken. Lettergrepen zoals ba, da, ta verschillen slechts in de snelle frequentieveranderingen in de eerste 50 milliseconden die beter waargenomen worden door de linker hersenhelft (Studdert-Kennedy and Shankweiler 1970). In het algemeen kan gesteld worden dat de linker hersenhelft beter is in het waarnemen en voortbrengen van details en de rechterhelft van de grote lijn. Dit wordt goed geïllustreerd door fig. 38 . (Posner and Raichle 1994)



Figuur 38: Invloed beschadiging van verschillende hersenhelften.

Mensen met een rechter hersenhelftschadiging (en dus een goed werkende linker hersenhelft) blijken alleen de details te kunnen weergeven van een voorbeeld als ze gevraagd wordt om uit hun hoofd er een kopie van te maken, terwijl voor mensen met een goed functionerende rechter hersenhelft het omgekeerde geldt. Dit verklaart waarschijnlijk ook waarom de rechterhelft beter is in het hanteren en manipuleren van ruimtelijke objecten (draaien, spiegelen etc.) omdat daarbij het totaalbeeld en het overzicht belangrijk is.

De cognitieve stijl van de twee hemisferen is zeer waarschijnlijk ook sterk verschillend. Indien geconfronteerd met een verschil in sensorische input zal de linkerhelft trachten om het verschil glad te strijken (door ontkenning, onderdrukking of verzinsels) om de stabiliteit van het systeem te handhaven, terwijl de anomaliedetector van de rechterhelft er naar neigt om zich op het verschil te concentreren en een verschuiving te weeg te brengen in de representatie van de situatie in de hersenen. (Gazzaniga 1998)

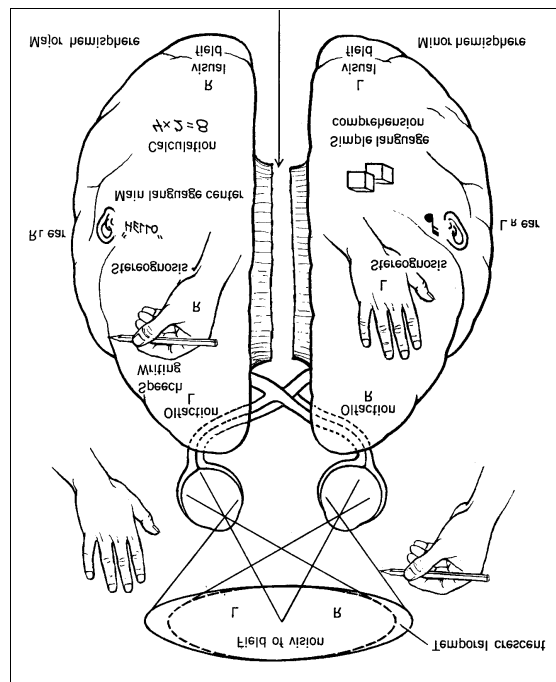
Bij veel zoogdiersoorten is nog geen verschil geconstateerd in het functioneren van de beide hemisferen. Wel zijn er anatomische verschillen vastgesteld maar men heeft dat (nog)

niet in verband kunnen brengen met verschillend gedrag. Men vermoedt dat bij (mens)apen een klein verschil aanwezig is. Ook bij zangvogels heeft men geconstateerd dat de linker hersenhelft een grotere invloed op het zanggedrag heeft dan de rechterhelft. Het is mogelijk dat bij mensen mutaties in de ene helft blijven overleven omdat de andere helft de functie voor het hele lichaam overgenomen heeft. De rechter *parietal lobe* heeft een functie bij oriëntatie van zowel de linker- als de rechterzijde van het lichaam, terwijl de linker *parietal lobe* alleen voor de rechterhelft actief kan zijn. Natuurlijk gaat er bij specialisatie flexibiliteit verloren. Als een hersenhelft iets mankeert na de groei, kan de andere helft de functie niet meer overnemen.

Maar nieuwe functies, zoals taal kunnen een groter evolutionair voordeel opleveren dat de grotere kwetsbaarheid compenseert. Bovendien zijn niet alle functies van levensbelang zodat het uitvallen ervan niet altijd catastrofaal zal zijn (zie ook fig. 39).

Bij de foetale ontwikkeling zorgt testosteron voor een grotere differentiatie van beide hersenhelften waardoor mannen gemiddeld meer verschillen in de hersenhelften hebben dan vrouwen. Bepaalde afwijkingen, zoals leesblindheid en autisme komen dan ook meer bij mannen voor. Dat zijn dan ook storingen die voornamelijk in een hersenhelft optreden.

Beide hersenhelften zijn door vele verbindingen met elkaar verbonden en er vindt dan ook een voortdurende afstemming plaats. Via het corpus callosum kruisen ca. 300 miljoen axonen van de ene helft naar de andere. Ook de *anterior commissure* draagt zijn steentje bij aan het wederzijds contact. De axonen van en naar de linker en rechter *temporal lobe*, speciaal die van de *middle* en *inferior gyri*, passeren via de *anterior commissure*. De meeste axonen van het corpus callosum verbinden het spiegelbeeld in beide helften maar er zijn ook verbindingen met andere delen (zo verbindt area 17 van een hemisfeer zich met areas 18 en 19 van de andere hemisfeer). Ook zijn er delen die niet verbonden zijn. De hand- en voetgebieden van area 4 van de *primary motor cortex*, de gebieden S1 en S2 van de *somatosensory cortex* zijn daar voorbeelden van. Toch merken mensen er praktisch niets van als het corpus callosum



Figuur 39: Hoofdfuncties hersenhelften.

wordt doorgesneden⁷. Er zijn dan in feite twee onafhankelijke hersenen aanwezig. Deze z.g. *split brain* mensen functioneren normaal maar de input van een lichaamshelft wordt alleen naar de andere hemisfeer gebracht en daar opgeslagen. Bij een intact corpus callosum wordt deze informatie voor beide hersenhelften gebruikt. Blijkbaar wordt het geheugenspoor of *engram* via de *callosal* axonen naar de andere hersenhelft gebracht en daar ook opgeslagen. Hierdoor is na een *split-brain* operatie toch nog veel in beide hersenhelften aanwezig. Bij gedetailleerde studies is echter vastgesteld dat de mogelijkheid van een hersenhelft om een taak perfect uit te voeren vermindert als het contact met de andere hersenhelft wordt verbroken. Blijkbaar is er samenwerking nodig. Ook kunnen er conflicten tussen beide onafhankelijk werkende hersenhelften ontstaan. Zo is er geconstateerd hoe de ene hand knopen van een blouse dicht maakte terwijl de andere hand deze weer los knoopte!

Via studies van *split-brain* patiënten is gebleken dat de linker hemisfeer dominant is voor taal⁸ en de rechterhelft voor ruimtelijke constructies (stereognosis) en muziek. Ook is er een dominantie in het rechter oor voor taal terwijl het linker oor eerder muziek hoort. Globaal kan gesteld worden dat de linker hersenhelft uitblinkt in rationeel en analytisch denken en de rechter hersenhelft meer betrokken is bij intuïtief, emotioneel en nonverbaal denken.

Tenslotte is er nog een merkwaardig fenomeen te vermelden. Bij toediening van *sodium amytal* aan een hersenhelft wordt deze tijdelijk uitgeschakeld. Deze methode wordt o.a. gebruikt om vast te stellen waar het spraakcentrum is gelokaliseerd. Wanneer de linker hersenhelft werd uitgeschakeld trad soms een kortdurende depressie op terwijl bij rechterkant juist euforie ontstond.

9. Hersenonderzoek.

De mogelijkheden van direct onderzoek bij het functioneren van de hersenen zijn in de laatste tientallen jaren dramatisch gegroeid. Waren vroeger de mogelijkheden beperkt tot het effect van een operatie of het stimuleren van neuronen, nu zijn er technieken beschikbaar die aanzienlijk meer mogelijkheden bieden. Ook bestaande technieken zijn aanzienlijk efficiënter geworden. Bestaande anatomische technieken zijn verder verbeterd en met chemische technieken uitgebreid waardoor een beter basaal inzicht in het functioneren is verkregen. De meeste ervan komen in de bespreking van de onderzoeken nader ter sprake. Het lijkt echter

⁷:Om epileptische aanvallen, die meestal in de linker temporal lobe beginnen, te beperken wordt soms de verbinding met de rechter hersenhelft verbroken.

⁸:Spraaklateralisatie en links- of rechtshandigheid zijn niet verbonden. Ongeveer 80% van de mensen is rechtshandig, 10% linkshandig en 10% beide (ambidextrous). 96% van de rechtshandigen heeft zijn spraakcentrum eveneens in de linkerhemisfeer en 4% in de rechterhemisfeer. 65% van de linkshandigen heeft zijn spraakcentrum in de linkerhemisfeer, 20% in de rechter en 15% aan beide kanten. Van de ambidextrous heeft 60% het spraakcentrum links, 10% rechts en 30% aan beide kanten.

gewenst om een overzicht te geven van de belangrijkste technieken die bij het functionele onderzoek gebruikt worden en waarbij de voordelen en beperkingen ervan aangegeven worden.

! **EEG, electro-encephalogram.**

- ! Bij deze ruim vijftig jaar oude methode om hersengolven te bestuderen worden een of meer elektrische elektroden op de schedel geplaatst. Deze elektroden reageren op het elektrische veld dat door activiteiten van grote aantallen neuronen wordt veroorzaakt. De activiteit van een enkele cel verdringt hierbij in de activiteit van de vele nabuurscellen. Ook de elektrische eigenschappen van de schedel vormen een barrière en vervagen het beeld. Het lijkt op het luisteren naar menselijke conversatie in een stad vanaf een hoogte van 300 meter. Je hoort het loeien van het stadionpubliek maar hebt moeite om de gesproken taal te herkennen. Oorspronkelijk werden de gemeten spanningsvariëaties van de afzonderlijke elektroden via schrijfnaalden parallel op een afrollende papierrol opgetekend. Op basis van deze visuele beoordeling werden dan diagnoses gesteld. Tegenwoordig helpt de computer hierbij. Mathematische modellen maken het vaak mogelijk om een schatting te maken waar bepaalde activiteiten plaatsvinden. Als men de elektrische activiteit van elke neuron weet is het mogelijk om het effect op een elektrode, die op een bepaalde plaats is gezet, te bepalen. Helaas is het omgekeerde niet mogelijk; er zijn in theorie een oneindig aantal verdelingen van hersenactiviteit mogelijk die hetzelfde electrodesignaal produceren. Door aan te nemen dat er bijv. vier centra zijn die de sterkste signalen geven is het mogelijk om toch via mathematische weg de plaats van die centra aan te geven. Om te testen hoe goed die aanname is kan men vijf centra aannemen en de berekeningen opnieuw uitvoeren. Als dan blijkt dat er vier sterke centra zijn en een zwak is de benadering van vier waarschijnlijk een goede. Meestal wordt aangenomen dat de hersenen een bol vormen. Dale van Harvard heeft een methode waarbij de potentiële centra tot de cortex beperkt blijven. Daar elke hersenschors uniek is gebruikt hij een MRI-afbeelding om de berekeningen toe te spitsen op individuele hersenen. Het grote voordeel van een EEG is de mogelijkheid om het tijdstip van de activiteit precies vast te stellen. De nauwkeurigheid bedraagt circa een milliseconde. Een veel gebruikte techniek is om hersengolven niet op een willekeurig tijdstip te registreren maar onmiddellijk na een zintuiglijke indruk. De reactie erop is meestal klein vergeleken met de achtergrondvariëaties (de signaal-ruis verhouding is meestal laag). De proef wordt daarom vele malen herhaald en alle waarnemingen worden gemiddeld. Dit verbetert de signaal-ruis verhouding omdat de ruis naar het gemiddelde

zakt (de achtergrondvariati es worden zoveel mogelijk geëlimineerd). De door de indruk veroorzaakte potentiaal heet de **ERP (event-related potential)**. Gezien de mogelijkheden is het EEG nog het meest geschikt voor het bestuderen van de cortex. In combinatie met andere meetmethoden wint de toepassing van EEG-technieken daarom weer veld.

! **MEG, magnetic-encephalogram**

! Een modernere techniek meet de variërende magnetische velden die in de hersenen ontstaan door de elektrische activiteiten van de neuronen. Deze zijn echter zeer klein (slechts een klein deel van het magnetisch veld van de aarde), waardoor zeer gevoelige detectoren nodig zijn. Deze “squids” (afkorting voor superconducting quantum interference devices) zijn duur en de hele meting moet gebeuren onder zorgvuldige afscherming van variërende magnetische velden uit de omgeving. Hiermee wordt in het algemeen een betere ruimtelijke bepaling bereikt dan met het EEG. Verder zijn de voor- en nadelen vergelijkbaar met de metingen van de elektrische velden met als belangrijkste verschil dat de schedel veel minder interfereert met magnetische velden. De magnetische detectoren reageren op bronnen (dipolen) die loodrecht staan op de elektrische, die nodig zijn voor het EEG, waardoor de squids signalen kunnen waarnemen die de EEG mist en vice versa. Beide methoden zijn relatief goedkoop vergeleken met andere scanners en ook goedkoper te exploiteren.

! **C(A)T, computer assisted tomography.**

! Ontwikkeld in Groot Brittannië in 1972, maakte CAT het mogelijk om m.b.v. computers het beeld dat met röntgenfoto’s verkregen kon worden aanzienlijk te verbeteren. Bij röntgenfoto’s wordt een sterk gerichte bundel röntgenstralen door het weefsel gestuurd. Door de hoge energie en de korte golflengte kan het er gemakkelijk doorheen dringen. Door het verschil in dichtheid in het weefsel ontstaat zo een afbeelding van het orgaan of lichaamsdeel. Het bezwaar is dat botten of andere minder doorzichtige delen een schaduw kunnen veroorzaken waardoor men andere delen niet ziet. Door in een gekozen vlak bundels uit verschillende richtingen door het weefsel te sturen kan men voldoende informatie verwerven om m.b.v. een krachtige computer een beeld te construeren van de in het vlak gelegen doorsnede. Het is alsof men kijkt op een met een mes doorgesneden lichaamsdeel. Deze voor de computer ontwikkelde mathematische technieken kunnen ook voor andere

media worden gebruikt die minder schadelijk zijn dan röntgenstralen. Het is een relatief dure techniek.

! **M.R.I.**, *magnesia resonance imaging*.

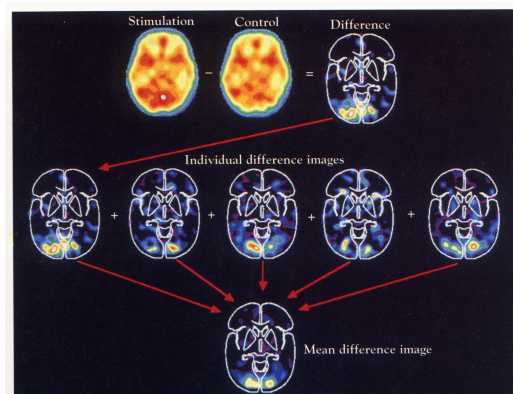
! Bij MRI worden de schadelijke röntgenstralen vervangen door magnetische velden en golven. Het berust op het principe dat alle waterstofatomen (protonen) in een magnetisch veld dezelfde richting van hun as aannemen (als kleine naalden van een kompas). Een zeer sterk magnetisch veld wordt rondom het lichaam aangebracht door met vloeibaar helium gekoelde elektromagneten. De veldsterkte ligt momenteel tussen 1,5 en 3 Tesla! De protonen richten zich, maar blijven kleine slingerbewegingen (precessie) maken met hun as. De frequentie daarvan hangt af van de sterkte van het magnetisch veld. Hoe sterker hoe hoger de frequentie. Als radiogolven met dezelfde frequentie naar deze atomen gestuurd worden verandert de richting waarin zij uitgelijnd zijn. Wanneer die radiogolven stoppen hernemen de atomen binnen enkele milliseconden weer hun oorspronkelijke richting onder het uitzenden van een zwak elektrisch signaal. Door het magnetisch veld in een asrichting te variëren kan een vlak bepaald worden waarin de protonen bij een bepaalde frequentie radiogolven reageren. Daarna varieert men de veldsterkte in twee andere asrichtingen waardoor de computer een beeld krijgt van de aanwezigheid van protonen in een klein blokje. Daar het lichaam grotendeels uit water bestaat kan een scherp beeld van het lichaam in schijven worden opgebouwd. De kwaliteit is beduidend beter dan wat mogelijk is met C(A)T. Er wordt duidelijk verschil gezien tussen de waterrijke grijze massa van de hersenen en de witte massa. In tegenstelling tot het EEG geeft het een statisch beeld. Het sterke magneetveld schijnt niet schadelijk voor de gezondheid te zijn. Het is noodzakelijk om het hele apparaat goed af te schermen voor externe radiofrequenties, hetgeen de kosten sterk verhoogt.

! **PET**, *positron emission tomography*.

! De aanwezigheid van radioactieve deeltjes is altijd te volgen door de straling die ze uitzenden. Bovendien is het mogelijk om de tijdsduur en intensiteit van deze straling te kiezen door de geschikte radioactieve elementen ervoor te selecteren. Door deze elementen te koppelen aan datgene wat men wil onderzoeken kan men de processen volgen. Het technische probleem van het waarnemen en het verwerken van de gegevens was door de ontwikkeling van de C(A)T methode een stuk dichterbij gebracht. Een andere benadering was het verband dat geconstateerd was tussen hersenactiviteit en bloedtoevoer (en

dus o.a. zuurstofgebruik). Dat was reeds eind negentiende eeuw door de Italiaan Angelo Mosso geconstateerd en in 1890 verder uitgewerkt door Charles Roy en Charles Sherrington in Cambridge, Engeland. De Scandinaviërs Ingvar en Lassen ontwikkelden de eerste methoden om dat met radioactieve isotopen aan te tonen en te meten. Momenteel wordt voornamelijk gebruik gemaakt van de radioactieve zuurstofisotoop ^{15}O dat een positron (een positief geladen elektron) uitzendt wanneer het vervalst. Dat

positron verliest zijn kinetische energie na een paar millimeter. Wanneer dat positron binnen die afstand een elektron ontmoet heffen ze elkaar op onder het uitzenden van twee krachtige fotonen, die precies in tegenovergestelde richting wegschieten. De halfwaardetijd van ^{15}O bedraagt iets meer dan twee minuten, d.w.z. dat in die tijd de helft van de isotopen is vervallen. Na circa tien minuten of vijf halfwaardetijden is er praktisch geen bruikbaar signaal meer over. Door een kleine hoeveelheid water die de isotoop bevat, in een ader van de arm te spuiten verspreidt de isotoop zich in de volgende minuut in de hersenen in directe relatie tot de lokale bloedtoevoer die daardoor te meten is. Dat meten geschiedt door stralingsdetectors die in een ring rondom het hoofd geplaatst zijn. Elke door een foton getroffen detector zoekt een andere detector in de ring op die tegelijkertijd getroffen is (via een z.g. coïncidentiecircuit). De isotoop ligt dan op de lijn die de twee detectoren verbindt. Gedurende een minuut na de injectie worden de isotopen zo in kaart gebracht en via krachtige computers tot een beeld verwerkt gelegen in het vlak van de ring. Elke ring kan slechts een plak van een cm dik in kaart brengen. De hoogte van de hersenen bedraagt ca. 15 cm. Moderne PET-scanners gebruiken meer ringen en kunnen zo 31 plakken in beeld brengen. Hoewel de beelden uit horizontale schijven opgebouwd zijn kan de computer in elk gewenste richting beelden construeren. De korte halfwaardetijd maakt de ontvangen dosis radioactieve straling gering en binnen veilige marges. Een kleine cyclotron is nodig om vers radioactief ^{15}O te maken. Het is dus een dure en technisch gecompliceerde methode. Om er achter te komen



Figuur 40: Proces voor het maken van een PET-scan. 1. Maak een PET-scan van de neutrale situatie. 2. Maak een PET-scan van de proefsituatie en trek via de computer het beeld van de neutrale situatie eraf. 3. Doe dit proces bij een aantal proefpersonen. 4. Normaliseer deze afbeeldingen tot een gelijk formaat en bepaal het gemiddelde ervan.

welke veranderingen in bloedtoevoer bij een bepaalde activiteit hoort is het nodig om twee metingen te doen. Een in een zorgvuldig bepaalde controle situatie en een bij de te meten activiteit. Door de beide beelden van elkaar af te trekken is dan na te gaan waar de activiteit in de hersenen verwerkt wordt. Er treedt echter veel ruis op door toevallige verschillen in de tellingen van fotonen. Ook is het niet direct mogelijk om de beelden van twee personen te vergelijken omdat hersenen van mensen onderling verschillend kunnen zijn. Daarom is het gewenst om individuele toevalligheden uit te schakelen door een gemiddelde van de resultaten van een aantal personen te nemen. Daartoe worden de resultaten van elke proefpersoon genormaliseerd, d.w.z. dat ze via ingewikkelde computer algorithmen tot standaard-hersenen worden omgerekend (zie fig. 40). De nauwkeurigheid blijft echter beperkt. Ruimtelijk is er een onnauwkeurigheid van 0,5 cm tot 1cm. Ook kunnen snelle veranderingen niet gevolgd worden door de relatief lange opname tijd die nodig is in vergelijking met de reactie tijd in de hersenen, die in milliseconden gemeten kan worden. Veranderingen moeten een meer of minder blijvend karakter hebben gedurende de opname. Nieuwe methoden gebruiken PET-scans voor hersenactiviteit en MRI-scans voor structuur (en plaats) waardoor niet meer gebruik gemaakt hoeft te worden van genormaliseerde beelden. Het is echter een dure methode. Er zijn al met al veel nieuwe resultaten geboekt met de PET-scan.

- ! **fMRI**, *functional magnetic resonance imaging*.
- ! Ongeveer in 1990 ontstond een verdere uitbreiding voor MRI doordat men de mogelijkheden om andere media dan protonen te activeren ging beheersen. Het is nu mogelijk om de toename van zuurstof in het bloed waar te nemen. Het weerspiegelt een toename van bloedtoevoer naar een actief hersendeel. In 1995 meldden Robert Savoy en zijn collega's in Harvard Medical School dat zij hersenactiviteiten konden waarnemen als reactie op een visuele stimulans die maar 30 milliseconden duurde. Een waarneming met fMRI op zichzelf kostte maar 2 seconden tegenover een PET-scan bijna een volle minuut. Daarnaast worden machines getest met sterkere magneetvelden tot 6 Tesla toe. Momenteel wordt nagegaan in hoeverre dat schadelijk is voor de gezondheid. Kamil Ugurbil van de universiteit van Minnesota experimenteert met een machine die 4 Tesla opwekt en heeft daarmee goede resultaten behaald. Hij meldt dat het mogelijk is om een zogenaamde zuurstofdip waar te nemen voordat de bloedtoevoer stijgt in actief hersenweefsel. Ook heeft hij de activiteit waargenomen van afzonderlijke kolommen van neuronen met

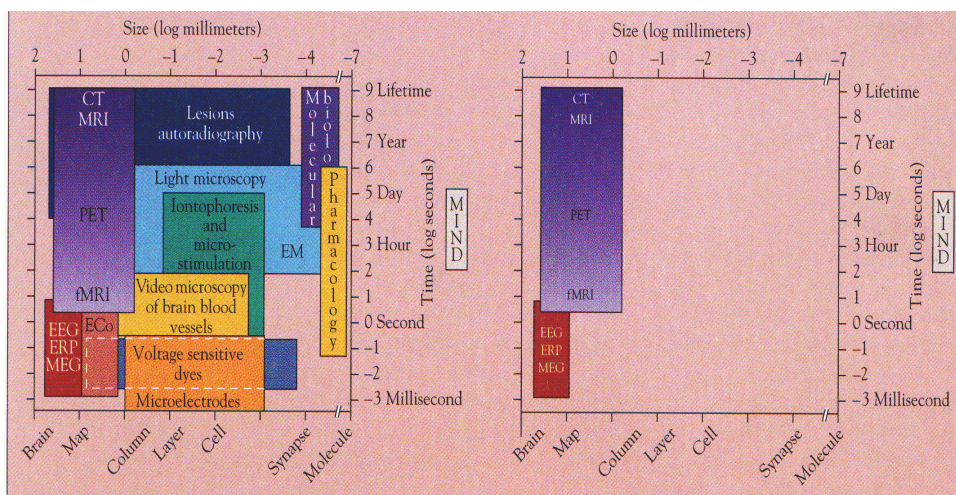
een diameter van ca. 1mm in de visuele cortex, die selectief reageren op beelden van het ene oog of het andere. Om zowel tijdvolgorde als plaats te kunnen waarnemen worden EEG en MEG-waarnemingen gecombineerd met PET of (f)MRI-waarnemingen. Tijdstippen kunnen worden waargenomen in milliseconden met EEG-technieken, maar de plaats is niet met zekerheid vast te stellen. Door de plaats met MRI-scans vast te stellen en deze gegevens in de algoritmen van de EEG-plaatsbepaling in te voeren kan toch een goede volgorde worden vastgesteld. Momenteel gaat de ontwikkeling steeds verder.

! **EROS**, *event related optical signals*.

- ! Lichtverstrooiingseigenschappen van neuronen veranderen als de neuronen actief zijn. Gabriele Gratton en Monica Fabiani van de universiteit van Missouri trachten deze eigenschap te benutten door gebruik te maken van bijna infrarood licht. Door een fiber-optic bron op de schedel te plaatsen laten zij licht door de schedel dringen. Het wordt verstrooid door het hersenweefsel voordat iets ervan weer naar buiten komt waar het enkele centimeters van de bron door licht-sensors wordt opgevangen. De tijd hiervoor wordt beïnvloed door de activiteit van de neuronen waardoor het systeem veranderingen kan ontdekken die worden veroorzaakt door een experimentele taak.

De ruimtelijke oplossing is gelijk aan die van een EEG. Met EROS kan een ruimtelijke nauwkeurigheid verkregen worden kleiner dan een centimeter. Een beperking van EROS is dat het licht maar enkele centimeters in de schedel kan doordringen hoewel er aan verbeteringen gewerkt wordt.

Zie voor onderlinge vergelijking van de verschillende methoden fig. 41.



Figuur 41: Overzicht van verschillende technieken bij het functioneringsonderzoek van hersenen. Horizontaal de mogelijke ruimtelijke nauwkeurigheid en verticaal de tijd nauwkeurigheid. Rechts de mogelijkheden bij levende mensen. Posner/Raichle: Images of Mind; blz. 24

10. Referenties voor verdere studie.

- **Author:** Bloom, Floyd E.; Lazerson, Arlyne; Hofstadter, Laura **Year:** 1985

Title: Brain, Mind and Behavior.

City: New York **Publisher:** W.H.Freeman and Company

Number of Pages: 323 **ISBN:** 0-7167-1637-2

Notes: Het doel van dit boek is om de hoofdzaken van de kennis over gedrag en de werking van de hersenen over te dragen aan de geïnteresseerde leek. Fraaie illustraties bij een verhalende tekst. Ondanks het populaire karakter toch een degelijke inhoud, zij het dat het zich beperkt tot een aantal interessante aspecten.

- **Author:** Diamond, M.C.; Scheibel, A.B.; Elson, L.M. **Year:** 1985

Title: The Human Brain Coloring Book.

City: New York **Publisher:** HarperPerennial, a division of HarperCollinsPublishers

Number of Pages: 301 **ISBN:** 0-06-460306-7

Notes: Dit is een prima boek om zelf de anatomie te leren. Via in te kleuren illustraties wordt de gebruiker gedwongen om zelf enige organisatie in zijn denken en overzicht aan te brengen via het kiezen van de kleuren waarmee de platen moeten worden voorzien. Door het actief bezig zijn met de materie wordt verwacht dat de stof beter wordt verwerkt en onthouden.

- **Author:** Kandel, Erik R.; Schwartz, James H.; Jessel, Thomas M. **Year:** 1995

Title: Essentials of Neuroscience and Behaviour.

Publisher: Appleton & Lange, A Simon and Schuster Company

Number of Pages: 744 **ISBN:** 0-8385-2247-5

Notes: Dit is het standaardwerk over neuropsychologie van Nobelprijswinnaars. Het gaat in op alle bekende details en is zeer uitvoerig geïllustreerd. Veel bekende medewerkers hebben onder redactie van Kandel, Schwartz en Jessel hun detailkennis over tal van onderwerpen opgeschreven. Niet eenvoudig of gemakkelijk maar wel de moeite waard.

- **Author:** Kolb, Bryan; Wishaw, Ian Q. **Year:** 1985

Title: Fundamentals of Human Neuropsychology.

City: New York **Publisher:** W.H.Freeman and Company

Number of Pages: 785 **Edition:** Second Edition **ISBN:** 0-7167-1672-0

Notes: Dit is een werk voor "undergraduate" en "graduate" students in fysiologie en cognitieve psychologie. Het is gemakkelijk en helder geschreven zonder te simplificeren. De illustraties zijn duidelijk en verhelderend. Het geeft een goed beeld van de kennis in 1985 waarvan nog zeer veel juist is. Het dekt het vakgebied goed af en is daardoor uitvoerig. Het kan door zijn goede organisatie ook als naslagwerk gebruikt worden.

- **Author:** Nauta, Walle J.H.; Feirtag, Michael **Year:** 1986

Title: Fundamental Neuroanatomy.

City: New York **Publisher:** W.H.Freeman and Company

Number of Pages: 340 **ISBN:** 0-7167-1722-0

Abstract: Dit is een gedetailleerd boek over de anatomie van de hersenen. Zeer systematisch worden alle feiten, die op het moment van publiceren bekend zijn op een rijtje gezet. Toch blijft het boek duidelijk ondanks de veelheid aan details. Het is een goed naslagwerk mede door de vele gedetailleerde illustraties.

- **Author:** Noback, Charles R.; Strominger, Norman L.; Demarest, Robert J. **Year:** 1991

Title: The Human Nervous system, introduction and Review.

City: Philadelphia - London **Publisher:** Lea & Febiger

Number of Pages: 448 **Edition:** Fourth Edition **ISBN:** 0-8121-1343-8

Notes: Dit boek is bestemd voor medische en psychologie studenten en onderlegde leken, die sommige algemene onderwerpen of enkele specifieke details wensen te raadplegen. Het is kernachtig geschreven en goed geïllustreerd. Het geeft meer feiten dan het boek van Kolb maar mist de samenhang ervan.

- **Author:** Pinker, Steven. **Year:** 1997

Title: How the mind works.

City: New York, London **Publisher:** W.W.Norton & Company

Number of Pages: 660 **ISBN:** 0-393-04535-8

Abstract: Dit is een goed geschreven beschouwend boek over de werking van de geest voor de onderlegde en geïnteresseerde leek zonder veel technische verklaringen.

- **Author:** Thomson, Richard F. **Year:** 1985

Title: The Brain, an Introduction to neuroscience.

City: New York **Publisher:** W.H.Freeman and Company

Number of Pages: 363 **ISBN:** 0-7167-1461-2; 0-7167-1462-0

Notes: Het doel van dit boek is om de heersende kennis van de werking van de hersenen over te brengen aan de geïnteresseerde leek. Er is geen basiskennis nodig van biologie of natuurkunde.

- **Author:** Glynn, Ian **Year:** 1999

Title: An Anatomy of Thought. The Origin and Machinery of the Mind

City: London **Publisher:** Weidenfeld & Nicolson

Number of Pages: 456 **ISBN:** 0297 82002 8

Notes: Dit is een boek bestemd voor de geïnteresseerde leek. Het is gebaseerd op de evolutietheorie en vertelt op ongecompliceerde wijze een aantal aspecten van de hersenen zoals de werking van zenuwcellen en zenuwen, het mechanisme van het zien en het horen, de taal, geheugen en emoties. Tenslotte enkele gedachten over het mind- body probleem en over het denken in het algemeen. Het graaft niet erg diep maar wat het zegt is duidelijk.

- Airaksinen, M. S. e. a. (1991). "Histamine neurons in human hypothalamus: anatomy in normal and Alzheimer diseased brains." neuroscience 44: 465 -481.
- Bloedel, J. R. (1992). Behavioral and Brain Sciences 15: 4.
- Bogen, J. E. and H. W. Gordon (1977). "Musical Tests of Functional Lateralization With intracarotid Amobarbital." Nature 230: 524 -525.
- Brodman, K. (1909). Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde. Muenich, Barth.
- Gazzaniga, M. S. (1998). The Mind's Past. Berkely and Los Angeles, University of California Press.
- Haas, H. and P. Pertti (2003). "The role of histamine and the tuberomamillary nucleus in the nervous system." Nat. Rev. Neurosci 4: 121 - 130.
- Hubel, D. H. (1988). Eye, brain and vision. New York, Oxford, W. H. Freeman and Company.
- Kaas, J. H., R. J. Nelson, et al. (1979). "Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates." Science 204: 521 -523.
- Kimura, D. and Y. Archibald (1974). "Motor Functions of the Left Hemisphere." Brain 97: 337 -350.
- Kotter, R. and N. Meyer (1992). "The limbic system: a review of its empirical foundation." Behavioural Brain Research 52: 105-127.
- Llinas, R., E. J. Lang, et al. (1997). Learning and Memory 3: 445.
- Nauta, W. J. H. and H. J. Karten, Eds. (1970). A general profile of the vertebrate brain, with sidelights on the ancestry of cerebral cortex. The Neuroscience: Second study program, Rockefeller University Press.
- Northcutt, R. G. and J. H. Kaas (1995). "The emergence and evolution of mammalian neocortex." Trends in Neuroscience 18: 373-379.
- Parmentier, R. and al. (2002). "Anatomical, physiological and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice; evidence for the role of brain histamine in behavioral and wake-sleep control." J. Neurosci. 22: 7695 - 7711.
- Passani, M. B., L. Bacciottini, et al. (2000). "Central histaminergic system and cognition." Neurosci. Biobeh. Rev. 24: 107 - 113.
- Posner, M. I. and M. E. Raichle (1994). Images of Mind. New York, Scientific American Library (HPHLP).
- Studdert-Kennedy, M. and D. Shankweiler (1970). "Hemispheric Specialization for Speech Perception." Journal of the Acoustical Society of America 48: 579 -594.
- Westerink, B. H. e. a. (2002). "Evidence for activation of histamine H3 autoreceptors during handling stress in the prefrontal cortex of the rat." Synapse 43: 238 - 243.
- Wickelgren, I. (1998). "The Cerebellum: The Brain's Engine of Agility." Science 281: 1588-90.
- Yerkes, R. M. and J. D. Dodson (1908). "The relation of strength of stimulus of stimulus to rapidity of habitformation." J. Comp. Neurol. Psychol. 18: 459 -482.

