

SCHEMA'S FYSIOLOGIE

# SCHEMA'S FYSIOLOGIE

FYSIOLOGIE,  
PATHOFYSIOLOGIE,  
NEUROWETENSCHAP

Dr. Ben van Cranenburgh

Vierde, herziene druk, 1997

Elsevier/De Tijdstroom, Maarssen

© Elsevier/De Tijdstroom, Maarssen 1997

Typografie: Twin Design, Culemborg

Elsevier/De Tijdstroom is een imprint van Elsevier bedrijfsinformatie BV te Maarssen.

Aan de totstandkoming van deze uitgave is de uiterste zorg besteed. Voor informatie die nochtans onvolledig of onjuist is opgenomen, aanvaarden auteur(s), redactie en uitgever geen aansprakelijkheid. Voor eventuele verbeteringen van de opgenomen gegevens houden zij zich gaarne aanbevolen.

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voorzover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet 1912 juncto het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471, en artikel 17 Auteurswet 1912, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht, Postbus 882, 1180 AW Amstelveen.

Voor het overnemen van gedeelten uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet 1912) dient men zich tot de uitgever te wenden.

ISBN 90 352 1887 6

NUGI 821/751/742

## INHOUD

### WOORD VOORAF

### INLEIDING

### ALGEMENE FYSIOLOGIE

1. De cel
2. Regulatie eiwitsynthese en DNA-duplicatie
3. Verbranding
4. Transportmechanismen
5. Compartimenten: uitwisseling en samenstelling
6. Membraanpotentiaal
7. Actiepotentiaal
8. Contractiemechanisme
9. De synaps: excitatie en inhibitie
10. Temporele en spatiële summatie; verklaring vuurpatroon
11. Neuronale schakelingen I
12. Neuronale schakelingen II
13. Sensorische informatieverwerking

### ZENUWSTELSEL: ALGEMEEN

14. Modellen van het zenuwstelsel I: 'horizontaal'
15. Modellen van het zenuwstelsel II: 'verticaal'
16. Functioneel bouwplan van het zenuwstelsel
17. Plasticiteit en leren
18. Feed-back in motoriek
19. Autonoom zenuwstelsel
20. Somatisch en autonoom zenuwstelsel

### ZENUWSTELSEL: SPECIFIEK

21. Pijn I: uitgangspunten
22. Somatosensorische baansystemen en lesies
23. Pijn II: geleiding en verwerking
24. Visueel baansysteem en lesies
25. Vestibulair systeem
26. Corticospinaal, corticonucleair systeem en lesies
27. Spiersensoren I
28. Spiersensoren II
29. Propriosensorische reflexen
30. Vormen van contractie
31. Regulatie contractiekracht en verkorting
32. Fasische en tonische motor-units
33. Extrapiramidaal systeem en lesies

34. Cerebellum
35. Hersenstamreflexen: N. Olfactorius en N. Opticus
36. Werking hersenschors
37. Lokalisatie corticale functies
38. Hemisfeerspecialisatie en hemiplegie
39. Dwarslesie
40. Segmentale opbouw en relaties
41. Herstel na perifeer zenuwletsel
42. Functieherstel na hersenletsel
43. Psychosomatische mechanismen

## REGULATIESYSTEMEN

44. Hormonaal systeem
45. Regulatie osmolariteit en volume extracellulaire vloeistof
46. Regulatie calciumconcentratie
47. Regulatie zuurgraad: acidose en alkalose
48. Glucoseregulatie en diabetes mellitus

## BLOED EN IMMUNITEIT

49. Bloedaanmaak en anemieën
50. Bloedgroepen en transfusies
51. Hemostase
52. Immunititeit

## CIRCULATIE

53. Elektrocardiogram en ritmestoornissen
54. De hartcyclus
55. Regulatie orgaancirculatie
56. Verversing weefselvloeistof en oedeem
57. Cerebrale circulatie
58. Insufficiëntia cordis
59. Regulatie bloeddruk en hypertensie
60. Shock

## METABOLISME

61. Leverfuncties
62. Temperatuurregulatie

## ADEMHALING

63. Gaswisseling

- 64. Ventilatie – circulatie – diffusie
- 65. Ademkrachten
- 66. Regulatie ademhaling

## NIER EN BLAAS

- 67. Werking van de nier
- 68. Tubulusfunctie
- 69. Tegenstroomprincipe en regulatie osmolariteit
- 70. Mictie en neurogene blaas

## INSPANNINGSFYSIOLOGIE

- 71. Fysiologische veranderingen bij inspanning
- 72. Effecten van training

## REFERENTIES

## REGISTER

## WOORD VOORAF

Het idee voor dit boek is ontstaan in 1974 na een aantal jaren ervaring in het onderwijs in fysiologie, pathologie en neurologie.

Visuele, didactisch opgezette schema's bleken een effectief middel om relatief ingewikkelde onderwerpen duidelijk te maken, zelfs voor grote groepen studenten. Wanneer de student zélf over het betreffende schema kan beschikken, kan dictaat maken en tekeningen overnemen tot een minimum worden beperkt.

Het boek is primair ontworpen voor studenten in medische en paramedische studies; het kan gebruikt worden bij lessen, colleges en werkgroepen in de lopende onderwijsprogramma's fysiologie, pathofysiologie, neurofysiologie en neurologie. Voor een beginnend student lijkt mij de tekst te compact om zonder begeleidende uitleg begrepen te kunnen worden.

Daarnaast kan het boek mijns inziens ook voor de volgende doelgroepen geschikt zijn:

- Voor studenten die reeds de basiscursus fysiologie achter de rug hebben kan het boek als overzicht dienen van de belangrijkste fysiologische en pathofysiologische onderwerpen. Een groot deel van de schema's legt een band tussen de basis-fysiologie en de kliniek.
- Voor artsen kan het boek als overzicht dienen; zij kunnen hiermee hun fysiologie opfrissen op een wat andere manier dan via de gebruikelijke leerboeken. Vooral het neurofysiologische deel zal voor hen veel nieuwe informatie kunnen bevatten.
- Voor psychologen kan het neurofysiologische gedeelte zijn nut hebben.
- De wat eenvoudiger schema's kunnen ook gebruikt worden bij het biologie-onderwijs op middelbare scholen.

Het boek bevat een greep uit de algemene fysiologie, vegetatieve fysiologie, pathofysiologie, neurofysiologie en neurologie.

Dit biedt uiteraard de beperking dat geen enkel vakgebied volledig bestreken kan worden. Ik heb vooral dié onderwerpen gekozen die bij het onderwijs nogal eens moeilijkheden bieden en die zich lenen voor een visueel-didactische presentatie. Doordat nogal uiteenlopende onderwerpen in één boek zijn samen gebracht kan het boek bij het onderwijs in verschillende vakken gebruikt worden.

Voor de pathofysiologisch gerichte schema's kunnen een brug slaan tussen preklinisch en klinisch onderwijs. Zo kan bijvoorbeeld de pathofysiologie van 'shock'(schema 25) bij het onderwijs in de fysiologie een belangrijk eindpunt vormen waarmee het nut van de normale circulatie-fysiologie wordt aangetoond. Hetzelfde schema 'shock' kan bij het onderwijs in de interne geneeskunde een beginpunt vormen voor het begrip van het klinische beeld van shock.

Een groot deel van het boek is geschikt voor een dergelijk gebruik. Bij het samenstellen van de schema's en teksten ben ik uitgegaan van algemeen geaccepteerde principes en theorieën, die in meerdere tekstboeken terug te vinden zijn.

Aan het eind van iedere tekst wordt verwezen naar de referentielijst achterin. De verschillende boeken zijn in deze lijst in zeven categorieën ingedeeld (A t/m G) en tevens genummerd. Bij een speciaal aanbevolen boek is het nummer in vet aangegeven.

Doordat ik heb vastgehouden aan de opzet van één bladzijde tekst per schema kan de uitgebreidheid van de beschrijving verschillen: soms geeft deze een overzicht, soms wordt dieper op het onderwerp ingegaan. In vrijwel alle gevallen zijn de belangrijkste elementen van het betreffende onderwerp in tekst en schema terug te vinden.

Voor de uitleg in de begeleidende tekst heb ik dié opbouw gekozen die in mijn onderwijservaring het meest succesvol was: uiteraard is dit niet de enig mogelijke opbouw!

In verschillende stadia van de realisering van dit boek ben ik geholpen door:

- Dolf Sauter bij de verdere uitwerking van de algemene opzet
- Frans Oude Elferink bij het vele grafische werk
- Pita Phoa bij het kritisch doornemen van de schema's en teksten
- de vele studenten die met allerlei voorstadia van de schema's geconfronteerd werden en daarbij kritiek leverden; de uiteindelijke vorm van de schema's en de opbouw van de teksten is daardoor in sterke mate door hen bepaald.

Ik ben De Tijdstroom bijzonder dankbaar voor de ondersteuning die ik ondervonden heb tijdens dit langdurige project.

Ik houd mij aanbevolen voor alle op- of aanmerkingen over de bruikbaarheid van dit boek. Op geleide van ervaringen ermee in de onderwijspraktijk wil ik het boek eventueel uitbreiden met meer onderwerpen zodat het een vollediger overzicht zal kunnen geven.

Ben van Cranenburgh  
Januari 1980

#### BIJ DE TWEEDE DRUK

Het boek is uitgebreid met twaalf schema's die voornamelijk liggen op het gebied van de neurowetenschappen:

- modellen van het zenuwstelsel (I en II)
- plasticiteit en leren
- somatisch en autonoom zenuwstelsel
- pijn I en II
- hemisfeerspecialisatie en hemiplegie
- dwarslesie
- segmentale opbouw en relaties
- herstel na perifere zenuwletsel
- herstel na hersenletsel
- cerebrale circulatie

Daarnaast zijn twaalf bestaande schema's geheel herzien en didactisch verbeterd. De overige schema's en teksten zijn waar nodig verbeterd en bijgewerkt met recente informatie.

Deze tweede uitgebreide druk is tot stand gekomen door een intensieve samenwerking met Cor van der Grond, een expert op het gebied van medisch tekenen en ontwerpen. Zijn kritisch oog en nimmer aflatende ideeënstroom zijn van beslissende invloed geweest.

Harrie Bour maakte kritische opmerkingen die alle in deze druk zijn verwerkt. Rob Splithof hielp mij bij de controle en correctie van de proeven en maakte het register. Verder dank ik vele collega's en studenten voor hun bruikbare suggesties. De uitbreiding in een specifieke richting maakt dit boek nu tevens nuttig voor diegenen die in de revalidatie werkzaam zijn.

Ben van Cranenburgh  
September 1986

#### BIJ DE DERDE DRUK

Behoudens enkele kleine wijzigingen en correcties is deze derde druk gelijk aan de voorgaande.

Ben van Cranenburgh  
Mei 1991

#### BIJ DE VIERDE DRUK

Het boek is bijgewerkt met recente informatie. Wijzigingen en aanvullingen zijn vooral aangebracht in de schema's op neurowetenschappelijk gebied. Dit houdt verband met een toenemend inzicht in de 'hersenen-gedrag'-relatie dat de laatste 10 à 15 jaar is ontstaan. Informatie uit PET-scanonderzoek heeft geleid tot nieuwe opvattingen over functielokalisatie en hemisfeerspecialisatie.

De plasticiteit van het zenuwstelsel en de rol bij leerprocessen is niet meer speculatief, maar een door onderzoek gestaafde realiteit.

Ben van Cranenburgh  
April 1997



## INLEIDING

Taal is niet weg te denken uit ons onderwijssysteem. Bij overdracht van kennis en inzicht wordt gebruik gemaakt van:

1. *visueel-verbale* informatie: lezen van gedrukte tekst
2. *auditief-verbale* informatie: luisteren naar gesproken tekst.

Geschreven of gesproken taal is echter lang niet altijd het meest effectieve middel om informatie over te dragen. Een derde medium kan ondersteunend of zelfs essentieel zijn, namelijk:

3. *visuele non-verbale* informatie.

Uit verschillende onderzoeken (zie o.a. J. Moldstad 1974 en W. Holliday 1976) is gebleken dat:

- toetsresultaten significant verbeteren wanneer lessen of colleges worden begeleid met schema's, diagrammen of plaatjes,
- stapsgewijze uitleg door middel van schema's alléén betere resultaten kan geven dan overdracht via mondelinge of schriftelijke tekst,
- de benodigde uitleg-tijd aanmerkelijk verkort kan worden wanneer gebruik wordt gemaakt van visuele middelen,
- visueel gepresenteerde informatie beter onthouden wordt (het geheugen voor gezichten is nog steeds een van de meest onbegrijpelijke prestaties van de hersenen!),
- studenten vaak een aanzienlijke voorkeur hebben voor visuele presentatievormen.

Ook in mijn eigen onderwijs-ervaring zijn deze voordelen overduidelijk gebleken. In de onderwijskunde pleegt men te spreken van *visueel-picturale* middelen: onderwijsmiddelen die gebruik maken van – al of niet natuurgetrouwe – visuele voorstellingen. In dit boek speelt het verbale element *in* de schema's tevens een belangrijke rol (in de vorm van losse woorden of telegramstijl).

De oorzaak van de effectiviteit van visuele schema's kan gezocht worden in:

- beperkingen van verbale overdracht
- specifieke voordelen van visuele overdracht.

De verbale (gesproken of geschreven) overdracht heeft uiteraard als beperking dat de informatie steeds *serieel* verwerkt moet worden, d.w.z. de informatie moet in een bepaalde tijdsvolgorde doorlopen worden: voor het begrijpen van een gesproken of gelezen zin is het meestal nodig dat de vorige zinnen in het geheugen op een beschikbare wijze aanwezig zijn. Bij relatief ingewikkelde onderwerpen stelt dit hoge eisen aan het geheugen: in het ideale geval is aan het eind van de uitleg alle informatie uit het verhaal *momentaan* beschikbaar, alleen dan zal de student tot een synthese kunnen komen. Dat dit vaak mislukt is iedere docent bekend. Bij zuiver verbale overdracht kan het daarom lang duren voordat een relatief ingewikkeld onderwerp begrepen is: delen uit het betoog zullen vaak opnieuw verteld, gelezen of samengevat moeten worden.

Een visueel-picturaal-verbaal schema heeft nu als voordeel dat veel minder van het geheugen wordt gevegd: de informatie is immers ruimtelijk geordend en in één oogopslag in z'n geheel zichtbaar (men zou het schema een 'extracerebraal geheugenoppervlak' kunnen noemen!).

Bovendien zijn verschillende mechanismen die in werkelijkheid simultaan optreden ook simultaan op het schema aanwezig. Bij een verbale uitleg moeten deze mechanismen *na elkaar* worden verwerkt en kan de – noodzakelijke – volgorde ten onrechte een hiërarchie suggereren.

Dat verbale en visueel-picturale informatie zo verschillend verwerkt worden houdt vrijwel zeker verband met de hemisfeerspecialisatie van onze hersenen (zie schema 38). De linker hemisfeer verwerkt vooral informatie 'na elkaar', zoals verbale; de rechter hemisfeer is vooral goed in 'visueel-ruimtelijke' informatie. De gebruikelijke leerboeken doen vooral een beroep op de linker verbale hemisfeer en maken weinig gebruik van de specifieke capaciteiten van de rechter hemisfeer. Dit boek tracht hierin een evenwicht te brengen.

Visuele totaal-schema's zoals in dit boek, hebben uiteraard ook nadelen, die echter volgens mijn ervaring, gemakkelijk kunnen worden ondervangen. Doordat alles ineens is afgebeeld wordt de lezer

overrompeld door de complexiteit van het geheel. Dit berust ten dele op het feit dat men meestal niet geleerd heeft hoe men informatie uit visuele schema's kan opnemen.

De eerste stap bij het doornemen van een schema moet steeds zijn het ontdekken van de *orde* in het schema. Dit is in het boek vergemakkelijkt door:

- de cursief gedrukte tekst op de linker pagina. Hier wordt in het kort de hoofdingeling van het schema beschreven,
- ook het gebruik van de verschillende achtergrondrasters verraadt vaak onmiddellijk de opzet van het schema,
- hoofdpunten van het schema zijn steeds benadrukt door grote letters, dikke lijnen, felle kleuren, duidelijke omkaderingen etc.

Wanneer men op deze wijze het overzicht heeft gekregen kan men het schema in detail gaan doornemen. Bij sommige schema's is de volgorde waarin dit moet gebeuren vastgelegd door een nummering; dit is echter lang niet altijd het geval.

Bij de uitleg of bij het doornemen kan de tekst op de linker pagina behulpzaam zijn. Belangrijke elementen uit het schema zijn in de tekst steeds in vette of hoofdletters aangegeven. Bij het schrijven van de teksten heb ik gestreefd naar een zo hecht mogelijke relatie tussen tekst en schema, zonder dat de tekst aan zelfstandigheid verliest.

Bij het – serieel – verwerken van de tekst vormt het schema het continu aanwezige geheugenoppervlak aan de hand waarvan steeds door de bomen het bos gezien kan worden. Aan het eind van de uitleg (of leesfase) biedt het schema een gemakkelijke mogelijkheid tot een bezinning op het totaal.

Uit mijn ervaring blijkt dat het meest effectief gewerkt kan worden wanneer iedere student over zijn eigen schema beschikt: hij kan dan volstaan met wat summiere aantekeningen of toevoegingen, en hoeft niet te tekenen tijdens de uitleg.

Het ineens via dia of overhead projecteren van het gehele schema is uit den boze: de informatiedichtheid is te groot. Bij een visuele presentatie zal het schema steeds stapsgewijs moeten worden uitgelegd, bijv. al tekenend op het bord. Dit is echter nogal arbeidsintensief en vergt tekentalent.

Het werken met een overhead-projector is handig: men kan dan gebruik maken van afdekkaders; men maakt hierbij een set kaders die achtereenvolgens op het schema worden gelegd waarbij steeds gedoseerd en stapsgewijs een groter deel van het schema zichtbaar wordt, synchroon met de uitleg. Ook kan men een set transparanten maken die op elkaar gelegd kunnen worden; iedere 'sheet' toont een deel van het schema; men legt, al uitleggend, de sheets op elkaar; zo kan men het schema naar believen stapsgewijs opbouwen.

## LITERATUUR

1. W. Sauerbrey, *Medizinische Didaktik*, Springer 1973
2. W. Holliday, *Teaching verbal chains using flow diagrams and text* (AV Comm. Rev. vol 24, nr. 1, 1976, blz. 63)
3. J. Moldstad, *Selective Review of research studies showing media effectiveness; A primer for media directors* (AV Comm. Rev. vol 22, nr. 4, 1974, blz. 387)

# 1. DE CEL

## Indeling

In het midden van het schema is de gehele cel in grijs afgebeeld. De roze ring daaromheen bevat de belangrijkste organellen, in de grijze ring daaromheen is de functie van deze organellen aangegeven. De buitenste roze ring geeft een aantal voorbeelden van cellen die een bepaalde specialisatie hebben ontwikkeld.

## Algemeen

Evenals het ontstaan van atomen en moleculen kan men het ontstaan van de cel in de evolutie als een mijlpaal beschouwen.

Een aantal functies dat kenmerkend is voor levende organismen, zoals **adaptief gedrag** en **voortplanting**, vindt men bij eencelligen, weliswaar in zeer elementaire vorm, maar toch zeer duidelijk terug.

Bij een eencellig organisme zijn de verschillende functies die de integriteit van het organisme waarborgen allen in één cel verenigd.

Voor specifieke functies als opname en uitscheiding van stoffen, spijsvertering, synthese van bouwstoffen, energieproductie, beweging, voortplanting etc. zijn steeds ook specifieke **organellen** aanwezig.

Bij het ontstaan van meercelligen en hogere organismen zoals zoogdieren en mensen, treedt een **specialisatie** van cellen en celgroepen op. Bepaalde cellen vormen tezamen een orgaan of orgaansysteem met een specifieke functie. Binnen dit orgaansysteem bestaat dan weer een taakverdeling onder de cellen zoals in de uitscheidende organen (nier en urinewegen): sommige cellen hebben een transportfunctie (tubuli), andere zijn contractiel (blaas en ureter), weer anderen hebben een signalerende functie (renineproducerende cellen) en steeds bestaan er ook cellen met een steunfunctie (nierkapsel).

Vele cellen bevinden zich anatomisch verspreid en op grote afstand van elkaar, maar vormen toch een **functionele** eenheid (zenuwstelsel, endocriene organen, immuunsysteem). De cellen zijn dan functioneel verbonden via een humoraal of neuronaal communicatiesysteem.

Vele structuren binnen de cel zijn opgebouwd uit de zogenaamde **unit-membraan** die bestaat uit een vaste zich steeds herhalende biochemische structuur.

## Celkern (nucleus)

Deze is omgeven door een dubbele unit-membraan waarin zich echter grote 'poriën' bevinden waardoor intensief transport kan plaatsvinden tussen de kern en het omgevende **cytoplasma**. Dit transport betreft onder andere het messenger-RNA ten behoeve van de eiwitsynthese (zie 2).

In de kern bevindt zich het **chromatine** (lett. 'kleurstof') dat is opgebouwd uit **DNA** (desoxyribonucleïnezuur). Het DNA bevat de genetische code op geleide waarvan de verschillende celprocessen gereguleerd worden. In de celkern bevinden zich steeds ook één of meer **nucleoli** die voornamelijk uit RNA bestaan.

Bij een celdeling (mitose) condenseert het chromatine tot 46 **chromosomen** (22 paar autonomen, 1 paar geslachtschromosomen). Na de DNA-duplicatie (zie 2) bevatten de dochtercellen steeds een exact gelijke genetische informatie (afgezien van mutaties).

**Geslachtscellen** (oöcyt of spermatocyt) ontstaan door een celdeling waarbij het aantal chromosomen wordt gehalveerd (meiose of reductiedeling). Hierdoor zijn deze cellen onderling niet gelijk! Bij de bevruchting vindt bovendien op onvoorspelbare wijze een uitwisseling plaats tussen het 'moederlijk' en 'vaderlijk' DNA waardoor iedere nakomeling in feite 'uniek' is.

Ten onrechte zou de indruk gewekt kunnen zijn dat DNA en de celkern alleen van belang zijn bij de celdeling en voor het ontstaan van geslachtscellen: niets is minder waar! De celkern is voor de integriteit van de bouw en functie van iedere cel onontbeerlijk, hetgeen onder andere blijkt uit de beperkte levensduur van de – kernloze – erythrocyt. Vanuit het DNA van de celkern wordt, via het RNA, een continue aanmaak van bouwstoffen en enzymen gegarandeerd. Ondanks een voortdurend 'verval' van stoffen kunnen hierdoor toch de bouw en functie van een cel, soms zelfs levenslang, gehandhaafd blijven (bijvoorbeeld zenuwcellen).

De activiteit van een celfunctie wordt via het DNA van de celkern **gereguleerd** op geleide van humorale of neuronale informatie (bijvoorbeeld hormonale regulatie, immuniteit, geheugen etc.). Recent is bijv. aangetoond dat neuronen in de achterhoorn onder invloed van weefselschade (in de periferie) gevoeliger kunnen worden (zgn. sensitisatie, zie 17); hierbij speelt een DNA-RNA-mechanisme een rol.

## Unit-membraan

Deze is opgebouwd uit 2 **proteïnelagen** met daartussen een dubbele **lipidelaag**; in het geval van de celmembraan ligt hier extracellulair nog een laag **mucopolysacchariden** tegenaan. Vele organellen binnen de cel hebben membranen die van deze unit-structuur zijn afgeleid.

## Celmembraan

Deze omsluit de gehele cel en waarborgt daardoor de integriteit van de cel. Het binnenste van de cel is hierdoor in zekere mate beschermd tegen variërende invloeden van het milieu.

Daarom zijn de **permeabiliteitseigenschappen** en **transportmogelijkheden** van deze membraan van groot belang voor de celfunctie. In de *grijze ring* is een aantal manieren aangegeven waarop stoffen de celmembraan kunnen passeren (zie 4 voor een uitwerking hiervan):

- grote deeltjes (vetten, grote eiwitmoleculen en zelfs virussen of bacteriën) kunnen de membraan via exocytose of endocytose passeren. Dit mechanisme speelt onder andere een rol bij de absorptie door **darmcellen** en bij fagocytose door leukocyt(en)
- klein-moleculaire hydrofiele stoffen (*bolletjes*) kunnen door 'poriën' (ook wel 'waterkanaaltjes' genaamd) naar binnen of buiten diffunderen
- door actieve transportmechanismen kunnen stoffen van lage naar hoge concentratie 'gepompt' worden (*bolletjes*)
- lipofiele stoffen (*driehoekjes*) lossen in de membraanlipiden op en diffunderen met de concentratiegradiënt door de membraan
- niet-lipofiele stoffen (*vierkantjes*) kunnen zich soms verbinden met een carrier-molecuul (dat in de membraan aanwezig is). Het ontstane complex is dan wel lipofiel (bijvoorbeeld transport van glucose).

Genoemde eigenschappen zijn van belang voor het in stand houden van de samenstelling van de intracellulaire vloeistof (*zie 5*).

Van speciaal belang zijn de membraaneigenschappen van cellen van de zogenaamde 'prikkelbare weefsels' (**zenuw-, zintuig- en spierweefsel**). Hierdoor bestaat er een membraanpotentiaal (*zie 6*) en kunnen actiepotentialen of generatorpotentialen opgewekt worden (*zie 7 en 13*). Ook andere cellen blijken echter een membraanpotentiaal te hebben (bijvoorbeeld leukocyten): de functie is echter lang niet altijd duidelijk.

### Endoplasmatisch reticulum

Dit is een uitgebreid systeem van buizen en lamellen in de cel: het is opgebouwd uit de unit-membraan. Er bestaan verschillende differentiaties:

- **Golgi-apparaat**: speelt een rol bij aanmaak en **opslag** van secretieproducten. Het is sterk ontwikkeld in cellen met een **secernerende** functie (bijvoorbeeld in maagdarmkanaal of endocrien orgaan)
- **granulair endoplasmatisch reticulum**: op de lamellen bevinden zich de **ribosomen** die een onmisbare rol spelen bij de **eiwitsynthese**,  
bv. aanmaak van plasmaeiwitten in **levercellen**; opbouw van weefsel tijdens regeneratie van zenuwvezels
- **agranulair endoplasmatisch reticulum**: is waarschijnlijk van belang voor de **synthese van lipiden**.

In spiercellen spreekt men van sarcoplasmatisch reticulum, een systeem van transversale en longitudinale buisjes dat van belang is voor de zogenaamde excitatie-contractie-koppeling (*zie 8*).

Contractie is mogelijk door de aanwezigheid van **sarcomeren** die, in serie geschakeld, contractiele myofibrillen binnen de spiercel vormen (*zie 8*).

### Mitochondriën

Zijn van belang voor de aërobe energieproductie (**ATP**). Op de tussenschotten (cristae) bevinden zich de talrijke enzymen die nodig zijn voor de citroenzuurcyclus (**Krebscyclus**) en ademhalingsketen (*zie 3*).

Cellen met een hoge aërobe stofwisselingsgraad (bijv. zenuw- en spiercellen) bevatten een relatief grote dichtheid van mitochondriën. Ook in de eindknopjes van axon, ter plaatse van de synaps (*zie 9*), bevinden zich veel mitochondriën; dit heeft te maken met de intensieve transmitter-synthese die daar plaatsvindt.

### Insluitsels (vacuolen, granulae)

Dit zijn ophopingen van stoffen (secretieproducten of opgenomen stoffen), virussen of intracellulaire **depots** (bijvoorbeeld **vetcellen**).

**Centriolen**: dit zijn cilindervormige structuren (9 paren van buisjes met één centraal paar) die vooral tijdens de **celdeling** zichtbaar worden. Hun precieze functie is nog niet opgehelderd.

**Lysosomen**: bevatten **lytische** enzymen, van belang voor vertering van door fago- of pinocytose opgenomen stoffen, virussen of bacteriën (bijvoorbeeld **leukocyten**). Ook komen deze enzymen in actie bij celnecrose (autolyse).

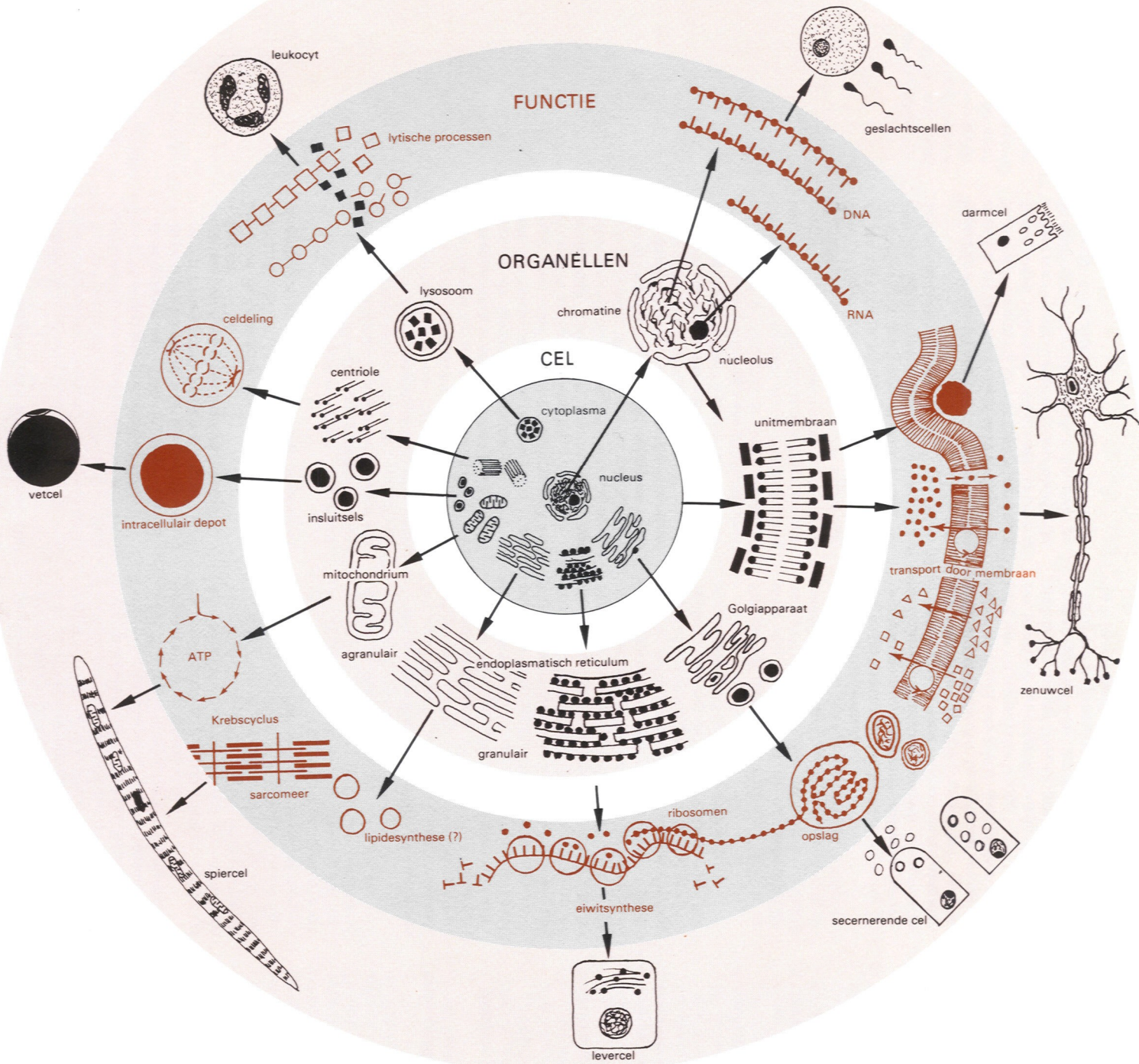
Ref.: A

# SPECIALISATIE

## FUNCTIE

## ORGANELLEN

## CEL



## 2. REGULATIE EIWITSYNTHESE EN DNA-DUPLICATIE

### Indeling

*Roze vlak: cytoplasma*

*Lichtgrijze strook: celkern waarin DNA.*

*Links in wit: bestanddelen van nucleïnezuren en eiwitten.*

*Rode lijnen: eiwitsynthese en regulatie daarvan.*

*Zwart onderbroken lijnen: mogelijke regulatie van DNA-duplicatie.*

*Tussen haakjes: factoren die inwerken op eiwitsynthese en/of DNA-duplicatie.*

*Zwarte bolletjes: fosfaat.*

### Algemeen

In dit schema komen slechts de hoofdlijnen van een zeer uitgebreid onderwerp aan de orde. Sinds het werk van Watson en Crick in de jaren vijftig is duidelijk geworden dat de **nucleïnezuren** (letterlijk: 'kernzuren') DNA en RNA een sleutelrol vervullen bij het functioneren van iedere cel, en dus van het organisme als geheel. De kennis over het DNA en RNA is zich op dit moment snel aan het vermeerderen. Voor een volledige beschrijving wordt verwezen naar de standaardwerken biochemie en fysiologie.

### Chemische structuur van nucleïnezuren (DNA en RNA)

Het **DNA** (desoxyribonucleïnezuur) bevindt zich in de celkern en heeft een 'touwladder'-vormige structuur. Het is een uiterst lang molecuul en is in werkelijkheid als een kluwen opgerold. Het is opgebouwd uit drie hoofdbestanddelen (*zie witte vlak links*):

- **desoxyribose**: een vijfwaardig suikermolecuul

- **organische basen**, nl. adenine, thymine, guanine en cytosine, resp. afgekort als: A, T, G en C. Het zijn basen vanwege de stikstofgroepen

- **fosfaat**.

Ieder van de organische basen kan aan een desoxyribosemolecuul gekoppeld worden tot een **nucleotide** (*voorgesteld door de zwarte 'T'-vormige figuur*).

Er zijn dus vier mogelijke nucleotiden. Door middel van fosfaatmoleculen (*de zwarte bolletjes*) kunnen de nucleotiden tot een streng aaneengeregen worden. Dwarsverbindingen tussen de twee strengen komen tot stand via reversibele waterstofbruggen tussen de basen adenine en thymine en tussen guanine en cytosine; de dwarse sporten van de 'touwladder' bestaan dus uit de basenparen A-T en G-C. **Messenger-RNA** is een enkelstrengig veel korter molecuul; de lengteketen bestaat uit ribose in plaats van desoxyribose; de base thymine is vervangen door uracil (U), d.w.z. tegenover adenine van het DNA ontstaat U in het RNA.

**Transfer-RNA** vindt men, evenals messenger-RNA, in het cytoplasma. Het is een korte dubbelgeklapte RNA-streng. Aan het ene (omgebogen) uiteinde bevinden zich steeds drie vrijliggende basen (een **triplet**) die zich reversibel kunnen binden aan corresponderende mRNA basen. Aan het vrije uiteinde van één van de strengen kan zich een specifiek bij dat triplet behorend aminozuur binden (bijvoorbeeld alanine bindt zich aan tRNA met triplet CGU, leucine aan AAU etc.). Er zijn 21 aminozuren en 64 triplet-combinaties, d.w.z. meerdere codes behoren tot één aminozuur (echter niet meer aminozuren bij één code). Men noemt het triplet van het tRNA het anticodon, dat van het messenger-RNA het codon. In het schema is het tRNA verder als een *rood 'harkje'* voorgesteld.

In de ribosomen komt nog een derde vorm van RNA voor, het ribosomaal RNA (rRNA). Bespreking daarvan valt buiten dit kader.

### Regulatie eiwitsynthese

In iedere cel zijn voortdurend eiwitten nodig (als bouwstof of als enzym). Omdat eiwitten aan voortdurend verval onderhevig zijn moeten zij continu worden aangemaakt. Van groot belang hierbij is dat de specifieke aminozuur-volgorde in het eiwit gewaarborgd blijft, alleen dan is het enzym werkzaam.

De aanmaak van een bepaald eiwit begint met het splitsen van het DNA-gedeelte dat de code voor dit eiwit bevat: het **structuurgen** (*zie midden boven*). Van één van de opengesplitste strengen van het DNA wordt nu een spiegelafdruk gemaakt doordat de nucleotiden (*rode 'T'-figuurtjes*) aaneengeregen worden (polymerisatie) volgens de basenvolgorde in het DNA (d.w.z. A tegenover T, U tegenover A, G tegenover C en C tegenover G).

Men noemt dit het **transscriptie**-proces. Voor het aaneenrijgen van de nucleotiden (door middel van fosfaat) is energie nodig. Hiertoe bindt zich steeds eerst ATP aan de betreffende nucleotide: de energierijke binding in het ATP wordt dan als het ware 'verplaatst' naar de bindingen tussen de nucleotiden. Dit is verder in het schema niet aangegeven. Het ontstane messenger-RNA bevat nu een spiegelafdruk van het DNA, raakt los van het DNA en diffundeert naar het cytoplasma waar het zich hecht aan de ribosomen.

In de ribosomen binden zich tRNA moleculen die in het cytoplasma een aminozuur hebben gekoppeld (*de zwarte nummers 1 t/m 21*) aan het corresponderende deel van het messenger-RNA. Het anticodon van het tRNA bindt zich hierbij aan het betreffende codon van het mRNA. Op de plaats van een codon komt dus steeds maar één bepaald aminozuur terecht. Wanneer alle tRNA-moleculen zich op de verschillende codon-plaatsen hebben gebonden worden de aminozuren via peptidebindingen aan elkaar geregen (uiteraard is ook hiervoor ATP nodig): het tRNA laat dan los en diffundeert weer in het cytoplasma om een nieuw aminozuur te binden. Het mRNA schuift als het ware door het ribosoom en synchroon hiermee ontstaat dan een polypeptide keten met de in het mRNA (en dus DNA) vastgelegde structuur: het **translatie**proces.

Stel dat het betreffende eiwit een enzym is dat dient voor de omzetting van een **substraat** (bijvoorbeeld glucose) in een **produkt** (bijvoorbeeld pyrodruivenzuur) dan kan de intensiteit van de eiwitsynthese op de volgende manieren worden aangepast aan de behoefte:

Een teveel aan produkt bindt zich aan een door het **regulator-gen** geproduceerde **repressor** en activeert deze (vandaar **co-repressor**). De actieve repressor-stof remt nu de activiteit van het **operator-gen** waardoor de splitsingsactiviteit van het structuurgene vermindert. De synthese van het betreffende enzym wordt dus gedrukt door afremming van het transcriptie-proces.

Een teveel aan substraat daarentegen maakt de repressor-stof inactief (vandaar **inductor**) zodat het operator-gen niet meer wordt geremd en het transcriptie-proces geïntensiveerd wordt. Op het schema is tevens aangegeven dat:

- de repressor het translatie-proces in de ribosomen tevens remt
- het reactie-produkt de activiteit van het enzym onderdrukt (een veelvoorkomend biochemisch principe).

Door bovengenoemde mechanismen wordt een ophoping van een om te zetten stof, of een tekort aan benodigde stof, automatisch verwerkt tot die veranderingen die het teveel of tekort ongedaan maken (negatieve feed-back).

### DNA-duplicatie

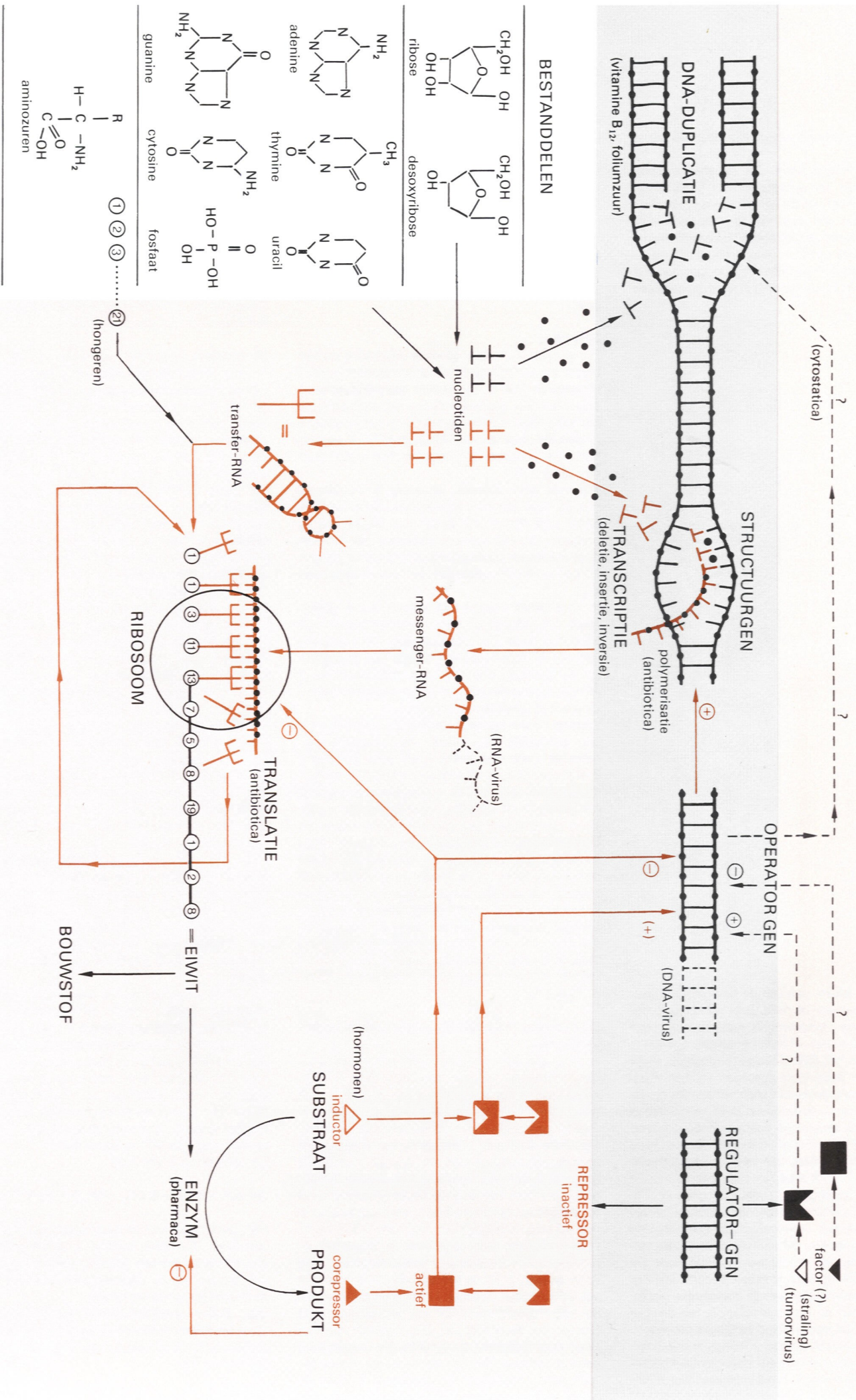
Ook hier spelen regulator- en operator-genen waarschijnlijk een rol: de splitsingsactiviteit van het DNA (*linksboven*) wordt gereguleerd door al of niet geactiveerde repressoren of inductoren (*rechtsboven aangegeven d.m.v. de zwarte vierkantjes en driehoekjes*). Het precieze mechanisme waardoor celdelingen in gang worden gezet is echter nog grotendeels onbekend (*zie vraagtekentjes*).

### Factoren die op dit systeem kunnen inwerken

(tussen haakjes aangegeven)

1. **Vitamine B<sub>12</sub> en foliumzuur**: zijn essentieel voor de synthese van nucleïnezuren (DNA, maar ook RNA). Tekort veroorzaakt daardoor anemie (*zie 49*) en vele andere stoornissen (bijvoorbeeld van het zenuwstelsel).
2. **Cytostatica** beïnvloeden op een of andere wijze het duplicatie-mechanisme. De stoffen hebben daarom vooral schadelijke bijwerkingen op sneldelende cellen, bijvoorbeeld leukocyten.
3. **Mutaties** zijn het gevolg van **deletie** (verdwijnen van één of meer basen), **insertie** (tussenvoeging van één of meer basen) of **inversie** (verandering van de basenvolgorde).
4. **Antibiotica**: remmen o.a. het transcriptie en/of translatieproces (hopelijk alleen in bacteriën!). Bijwerkingen: zie punt 2.
5. **Virussen**: kunnen zich verbinden met DNA (**DNA-virus**) of met RNA (**RNA-virus**) en zo ingrijpen in de celfunctie of delingsactiviteit (**tumorvirus**).
6. **Straling** (bijvoorbeeld röntgen) kan delen uit het DNA vernietigen waardoor mutaties kunnen ontstaan of ontremming van celdeling kan optreden.
7. **Hormonen** doen vaak dienst als inductor, d.w.z. kunnen een celfunctie in gang zetten.
8. **Farmaca** kunnen de functie van enzymen remmen (bijvoorbeeld koolzuuranhydraseremmers).
9. **Hongeren**: tekort aan voedsel, vooral eiwitten veroorzaakt een tekort aan aminozuren zodat onvoldoende eiwitsynthese kan plaatsvinden en ernstige stoornissen van de celfunctie ontstaan.

Ref.: 2, A





### 3. VERBRANDING

#### Indeling

*Roze vlak: cytoplasma, waarin zich de glycolyse afspeelt.*

*Grijze vlak: mitochondrie. Via de mitochondriemembraan kan het pyrodruivenzuur (eindprodukt van de glycolyse) het binnenste van de mitochondriën bereiken om daar via de Krebscyclus en ademhalingsketen verder te worden afgebroken.*

*In het witte vlak rechts is de opbrengst van waterstofatomen en ATP aangegeven. De hiervoor relevante lijnen zijn in het schema in rood aangegeven.*

#### Algemeen

In schema 2 kwam een van de belangrijkste **anabole** processen aan de orde. Daar werd reeds vermeld dat deze opbouwende processen energie vereisen. Alle in het lichaam benodigde energie is afkomstig van het **ATP** (adenosinetriphosfaat). In dit molecuul zijn twee fosfaatgroepen via een zogenaamde energierijke binding aan het adenosine gekoppeld. Bij het verbreken van deze bindingen komt de hierin aanwezige energie vrij en kan worden gebruikt voor allerlei processen (bijvoorbeeld synthese van eiwitten, van DNA, spiercontractie etc.). Meestal wordt alleen de laatste fosfaatgroep van het ATP losgekoppeld zodat ADP ontstaat. Resynthese van ATP kan plaatsvinden doordat de fosfaatgroep van het creatinefosfaat, waarvan een voorraadje in iedere cel aanwezig is, wordt verplaatst naar het ADP zodat weer ATP ontstaat. De voorraad creatinefosfaat is echter beperkt (*zie 71*). Voor het op peil houden van de energierijke bindingen in het ATP en creatinefosfaat is het daarom noodzakelijk dat voortdurend **katabole** processen plaatsvinden. Hierbij worden voedingsstoffen (koolhydraten, eiwitten en vetten) stapsgewijs afgebroken waarbij de energie in het molecuul wordt omgezet in energierijke fosfaatbindingen in het ATP. Men spreekt van **verbranding** van voedingsstoffen. Onder invloed van verbrandingsprocessen wordt dus fosfaat gekoppeld aan ADP tot ATP.

Op het schema is slechts de verbranding van koolhydraten aangegeven. In de citroenzuurcyclus (Krebscyclus) kunnen echter vetzuren en aminozuren op analoge wijze worden afgebroken.

Zowel in glycolyse, Krebscyclus als ademhalingsketen betreft het zeer vele reacties waarbij ook zeer veel enzymen noodzakelijk zijn. Om didactische redenen zijn slechts de hoofdwegen aangegeven.

#### Glycolyse

In het cytoplasma kan **glucose** (afkomstig uit het bloed) via een achttal chemische stappen worden afgebroken tot 2 moleculen **pyrodruivenzuur**

(pyruvaat): het glucosemolecuul wordt hierbij als het ware 'door midden gehakt'. Op het schema is te zien dat deze reacties 2 moleculen ATP verbruiken en 4 moleculen ATP leveren, een netto winst dus van 2 ATP.

Wanneer geen zuurstof aanwezig is worden de vier bij deze reacties vrijgekomen H-atomen gebruikt voor de omzetting van pyrodruivenzuur in melkzuur (is wel zuurstof aanwezig dan kunnen deze H-atomen via de ademhalingsketen bijdragen tot een extra-ATP-opbrengst; *zie rode onderbroken lijn*).

In veel cellen bevindt zich een voorraad **glycogeen**. Dit bestaat uit lange vertakte ketens van aaneengeregen glucosemoleculen. Via omzeiling van een aantal reacties kan afbraak van glycogeen via de glycolyse met een netto opbrengst van 3 ATP-moleculen per glucose-eenheid gepaard gaan; dit is in het schema niet aangegeven.

Wanneer geen zuurstof aanwezig is spreekt men van **anaërobe** verbranding. Het energie-rendement hiervan is relatief laag (3 ATP voor glycogeen, 2 ATP voor glucose). Bovendien ontstaat melkzuur dat een verhoging van de intracellulaire **zuurgraad** tot gevolg heeft (de zgn. 'verzuring' in de sport). Deze mogelijkheid van energielevering is daarom begrensd en komt pas op gang na enkele tientallen seconden spierarbeid (*zie 71*). Wanneer een arbeid dermate hoog is dat via de circulatie onvoldoende zuurstof kan worden aangevoerd treedt daarom altijd na zekere tijd uitputting op. Wanneer vernauwingen in arteriën bestaan (bijvoorbeeld arteriosclerose) kan zelfs een gemiddelde inspanning zoals lopen niet volgehouden worden (bijvoorbeeld claudicatio intermittens bij een vernauwing van de A. Femoralis).

#### Krebscyclus (citraatzuurcyclus) en ademhalingsketen

Is de inspanning niet te hoog dan kan via de circulatie voldoende zuurstof naar de cellen worden aangevoerd (steady state arbeid, *zie 71*). In dit geval wordt het pyrodruivenzuur niet omgezet in melkzuur maar bindt zich, onder afsplitsing van een CO<sub>2</sub>-molecuul, aan coënzym-A tot **acetylcoënzym-A** (niet aangegeven). Het acetaat, bestaande uit twee C-atomen, wordt nu in de mitochondriën gekoppeld aan het **oxaalacetaat** (oxaalazijnzuur) tot **citraat** (citraatzuur). Eén koolstofeenheid is in het schema weergegeven door een *rood rechthoekje*. Na deze reacties zijn van de drie in het pyrodruivenzuur aanwezige koolstofatomen nog twee aanwezig. Bij de reacties die tot de vorming van citraat leiden ontstaan 4 H-atomen die weer via de ademhalingsketen ATP kunnen leveren. Het proces van afsplitsing van CO<sub>2</sub> herhaalt zich nog twee keer totdat het oorspronkelijke oxaalacetaat weer is ontstaan (dat dan weer met een nieuw pyrodruivenzuurmolecuul kan reageren). Al deze reacties vormen dus een cyclus waarbij stapsgewijs CO<sub>2</sub> wordt afgesplitst en H-atomen ontstaan. De onderste stap in de cirkel levert bovendien direct één ATP-molecuul.

Samenvattend kan men stellen dat er, wanneer één pyrodruivenzuurmolecuul (d.w.z. 1/2 glucose-molecuul) de cirkel doorloopt, geleverd wordt:

- 2 H-atomen bij de eerste stap
- 8 H-atomen bij de andere stappen van de cirkel
- 1 ATP bij de onderste stap

- 3 CO<sub>2</sub>-moleculen (die verder voor de energieopbrengst van geen betekenis zijn).

Gerekend per glucosemolecuul (*zie rechter kolom*) zijn deze aantallen dus tweemaal zo groot.

De ontstane H-atomen doorlopen nu de zogenaamde **ademhalingsketen**. Dit is een aantal enzymen, **cytochromen** genaamd, die zich op de cristae van de mitochondriën bevinden. De H-atomen binden zich in een vaste volgorde aan de verschillende cytochromen. Bij de overdracht van het H-atoom van het ene naar het andere cytochroom wordt de binding steeds losser (*aangegeven door het aantal bindingsstreepjes*) zodat steeds wat energie vrijkomt. Na een aantal stappen laat het H-atoom van het cytochroom los en blijft slechts een **elektron** ('e') aan het cytochroom gebonden: het vrijkomende H-atoom is nu dus een H-ion geworden (*linksonder aangegeven, na de tweede stap*). Ook bij de overdracht van elektronen van cytochroom naar cytochroom komt steeds weer wat energie vrij totdat ook de elektronen van het cytochroom loslaten. De twee vrijkomende elektronen ioniseren nu een zuurstofatoom (' $1/2 O_2$ '). De waterstof en zuurstofionen vormen water (H<sub>2</sub>O). Men zou kunnen zeggen dat zuurstof de elektronen en H-atomen door de ademhalingsketen 'trekt' en daarmee de Krebscyclus-reacties versnelt. Zowel Krebscyclus als ademhalingsketen treden uitsluitend op bij aanwezigheid van zuurstof.

De in de ademhalingsketen stapsgewijs vrijgekomen energie wordt gebruikt voor de vorming van ATP-moleculen. Wanneer 2 H-atomen de ademhalingsketen volledig doorlopen kunnen 3 ATP-moleculen gevormd worden.

Men noemt dit proces de **oxydatieve fosforylering** (d.w.z. fosforylering van het ADP tot ATP is gekoppeld aan de oxydatie van de cytochromen). De 4 H-atomen uit de glycolyse en nog eens 4 andere H-atomen uit de Krebscyclus beginnen om een of andere reden een stap later in de cytochromenketen zodat zij slechts 8 in plaats van 12 ATP leveren.

De bij alle bovengenoemde reacties vrijkomende H-atomen worden steeds gekoppeld aan zogenaamde **waterstof-acceptoren** (in cytoplasma en mitochondriën). Deze acceptoren dragen de H-atomen uiteindelijk aan de cytochromen over. Bij aërobe verbranding van één molecuul glucose ontstaat aldus een totale opbrengst van 36 ATP moleculen (d.w.z. 18 ¥ zoveel als bij de glycolyse).

Wordt glycogeen volgens deze weg verbrand dan is de opbrengst nog één ATP-molecuul meer.

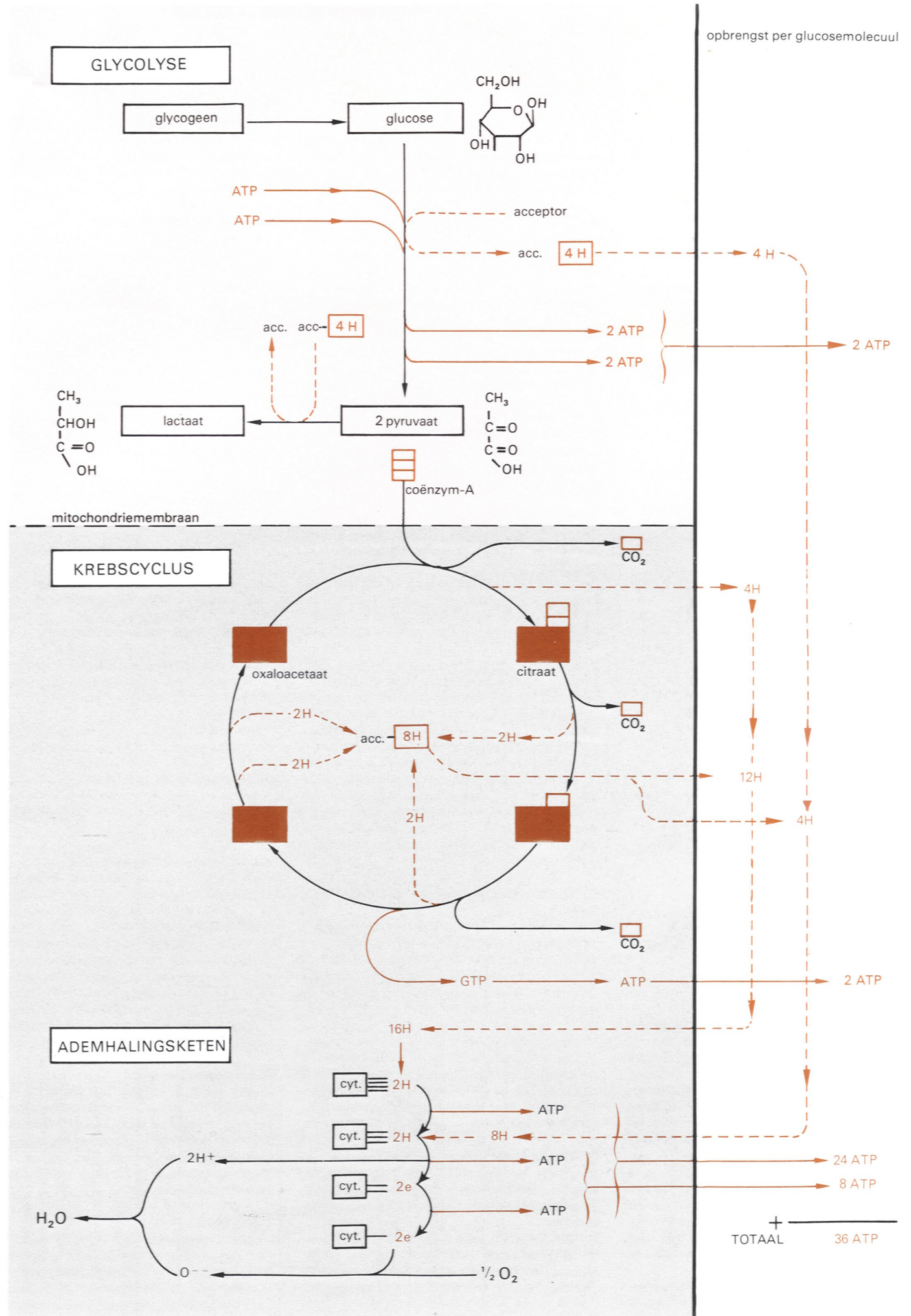
De somreactie is als volgt:



Het gevormde water en koolzuurgas zijn in feite afvalstoffen. Ten dele kunnen zij echter in het lichaam nuttig worden gebruikt zoals voor het op peil houden van de voorraad bicarbonaatbuffer en de hoeveelheid lichaamswater.

Voor andere energieleverende reacties zoals vetzuur-, eiwitverbranding en de zogenaamde pentosefosfaatshunt zij verwezen naar de standaardwerken biochemie.

Ref.: 2, A



## 4. TRANSPORTMECHANISMEN

### Indeling

Het schema geeft de 10 belangrijkste transportmechanismen.

I t/m VI = passief transport

VII t/m X = actief transport

Roze = extracellulair

Grijs = intracellulair

De celmembraan is in een tussenkleur aangegeven. De witte 'kanaaltjes' in de membraan zijn de poriën.

Onder iedere afbeelding staan de belangrijkste eigenschappen van het betreffende transportmechanisme aangegeven + enkele voorbeelden.

### Algemeen

Bij schema 1 kwam reeds aan de orde dat de permeabiliteitseigenschappen van de celmembraan van groot belang zijn om de integriteit van het binnenste van de cel te waarborgen. De functie van een cel is voor een groot deel afhankelijk van de membraaneigenschappen. Dit is vooral duidelijk bij het prikkelbare weefsel (membraanpotentiaal en actiepotentiaal, zie 6 en 7), maar ook bij andere cellen is dit van essentieel belang: de complexe metabole functies van een levercel bijvoorbeeld maken zeer selectieve membraaneigenschappen noodzakelijk. De meeste celmembranen kunnen bovendien op specifieke plaatsen (receptoren) bepaalde hormonen binden waardoor, op een hier niet nader te bespreken wijze, de celfunctie kan worden beïnvloed.

De **passieve transport**eigenschappen hangen voor een groot deel af van de chemische opbouw van de membraan (dubbele lipidelaag, zie 1).

Actief transport kost steeds energie (d.w.z. ATP) die door de betreffende cel moet worden geleverd (verbranding, zie 3).

### I. Diffusie door poriën

Op bepaalde plaatsen is de membraan doorlaatbaar voor **hydrofiele** (d.w.z. water-oplosbare) klein-moleculaire stoffen, meestal ionen. Waarschijnlijk betreft het geen letterlijke poriën maar een lokale specifieke chemische structuur (bijvoorbeeld carrier-achtige stoffen). Het poriënconcept dient dus slechts als model.

De in de figuur aangegeven *zwarte bolletjes* stellen een stof voor die extracellulair in hogere concentratie aanwezig is dan intracellulair en die een relatief klein molecuulgewicht heeft, bijvoorbeeld natriumionen. Wanneer de 'porie' voldoende wijd is zullen natriumionen naar het binnenste van de cel diffunderen (bijvoorbeeld tijdens de depolarisatiefase van de actiepotentiaal, zie 7). Het omgekeerde geldt voor kaliumionen: deze zijn intracellulair in veel hogere concentratie aanwezig zodat zij naar buiten diffunderen (dit is de oorzaak van de membraanpotentiaal, zie 6). Diffusie wordt natuurkundig verklaard door een verschil in botsingskans van de deeltjes: statistisch zullen hierdoor meer deeltjes van hoge naar lage concentratie bewegen.

### II. Diffusie via oplossing in de membraan

Aangezien de membraan voor een groot deel uit lipiden is opgebouwd zullen **lipofiele** stoffen in de membraan oplossen. Een stof die slecht in water maar goed in vetten oplosbaar is zal zich daardoor in de membraan ophopen. Men spreekt van de olie-water verdelingscoëfficiënt: deze is relatief hoog voor bijvoorbeeld koolzuurgas en ether. Afhankelijk van deze coëfficiënt zal de stof zich verdelen over de intracellulaire, extracellulaire ruimte en de membraan. In de figuur is de situatie getekend voor een stof met een olie-water verdelingscoëfficiënt van 2. Deze stof is binnen de cel in concentratie '1' en buiten de cel in concentratie '2' aanwezig (door een continu verbruik wordt de intracellulaire concentratie bijvoorbeeld constant op '1' gehouden). Men ziet dat de stof zich op de grensvlakken van membraan en intra- en extracellulaire vloeistof verdeelt volgens verdelingscoëfficiënt '2'. In de membraan is dus relatief veel van deze stof aanwezig en bestaat bovendien een gradiënt.

### III. Transport onder invloed van potentiaalverschil

In principe bestaat bij alle cellen een potentiaalverschil, de membraanpotentiaal. Het binnenste van de cel is hierbij negatief ten opzichte van de buitenzijde. Hierbij speelt een rol dat de cel grote negatief geladen eiwitten bevat (*de rode bollen*) die niet naar buiten kunnen diffunderen. Onder invloed van dit potentiaalverschil zullen klein-moleculaire geladen deeltjes via de poriën naar buiten (*de kleine rode bolletjes*) of naar binnen (*de kleine positieve bolletjes*) kunnen diffunderen. Men kan zich voorstellen dat op deze wijze de negatief geladen chloorionen de cel verlaten (de intracellulaire concentratie is laag, zie 5).

### IV. Filtratie onder invloed van drukverschil

De *zwarte bolletjes* stellen hier watermoleculen voor. De *pijlen* geven de grootte van de druk aan: in dit geval zullen de watermoleculen dus naar binnen bewegen.

Op een dergelijke wijze ontsnapt het bij de verbranding gevormde water uit de cel. Ook bij de passage door de capillairwand (verversing weefselvloeistof, zie 56) is dit mechanisme van belang.

### V. Osmose

De *rode bollen* kunnen de membraan niet passeren en zijn binnen de cel in hogere concentratie aanwezig. Hierdoor wordt water naar het binnenste van de cel gezogen (*de zwarte bolletjes*). Ook speelt dit mechanisme een rol bij het aanzuigen van vloeistof uit het weefselvocht aan het einde van het capillair. Osmose wordt ook verklaard door verschil in botsingskans.

## VI. Gefaciliteerde diffusie

Sommige niet vet-oplosbare stoffen (*hier rode bollen*) kunnen zich aan een **carrierstof** binden ('C') en vormen dan een lipofiel complex dat naar de binnenzijde van de membraan diffundeert. Doordat de intracellulaire concentratie van deze stof lager is laat de stof weer los van de carrier. De carrier diffundeert dan weer naar de buitenzijde en bindt opnieuw de betreffende stof. De hoeveelheid carrier in de membraan bepaalt de diffusiecapaciteit voor zo'n stof, d.w.z. het transport is afhankelijk van het heersende concentratieverschil tot op een zeker maximum (de carrier is dan verzadigd). Het is van belang voor transport van glucose en aminozuren. Hormonen (bijvoorbeeld insuline) beïnvloeden mogelijk dit transport.

## VII. Natrium-kalium pomp

Dit is een actief transportmechanisme waardoor natrium en kalium van lage naar hoge concentratie gepompt kunnen worden. Een **carrier** bindt aan de buitenzijde kaliumionen (*zwarte bolletjes*) en laat deze aan de binnenzijde weer los. Natriumionen (*rode bolletjes*) worden op dezelfde wijze van binnen naar buiten gepompt. Ondanks de continue lekstromen via de poriën (*zie pijltjes*) kan hierdoor de intracellulaire kaliumionenconcentratie hoog en de intracellulaire natriumionenconcentratie laag gehouden worden. ATP en enzymen (**magnesium-ATP-ase**) zijn nodig voor het functioneren van dit transportsysteem.

Stopzetting van de bloed- (en dus zuurstof-)toevoer naar de hersenen veroorzaakt binnen enkele seconden een tekort aan ATP-productie via de glucoseverbranding waardoor het functioneren van zenuwcellen wordt geschaad: dit leidt tot bewusteloosheid (na 15 seconden) en tot cerebrale dood (na enkele minuten).

## VIII. Transcellulair transport

Bij deze vorm van transport kan een gehele cellaag worden gepasseerd. Het speelt een rol bij cellen in de tubulus in de nier (*zie 68*) en bij opname van stoffen via het epitheel van het maagdarmkanaal. Ook bij de vorming van liquor (hersenvocht) via de plexus choroideus wordt een gehele cellaag gepasseerd. In de meeste gevallen diffunderen de stoffen passief naar het binnenste van de cel via een sterk geplooid membraan (*borstelzoom*) en worden er daarna actief aan de andere zijde uitgepompt.

## IX. Endocytose

Grotere deeltjes kunnen door instulping in de membraan het binnenste van de cel bereiken. Op een nog onbekende wijze kan de celmembraan zich weer sluiten na passage van het deeltje (bijvoorbeeld opname van vetdeeltjes door cellen van het maagdarmkanaal, fagocytose van virussen of bacteriën door leukocyten).

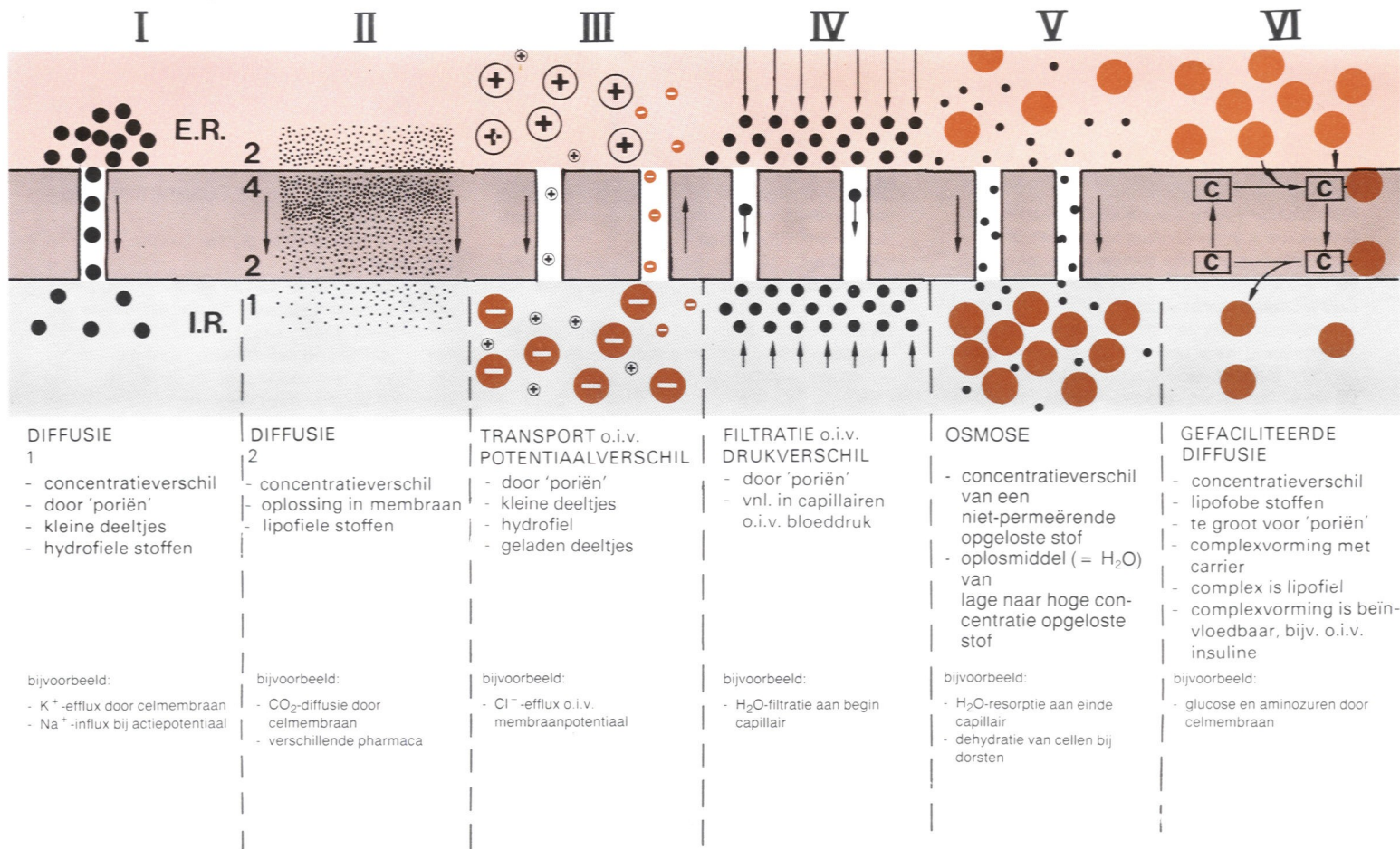
## X. Exocytose

Dit gaat volgens hetzelfde principe als endocytose, maar dan van binnen naar buiten. Het speelt een rol bij het vrijkomen van transmitterblaasjes door de presynaptische membraan (*zie 9*) en bij de secretie van spijsverteringsenzymen en hormonen.

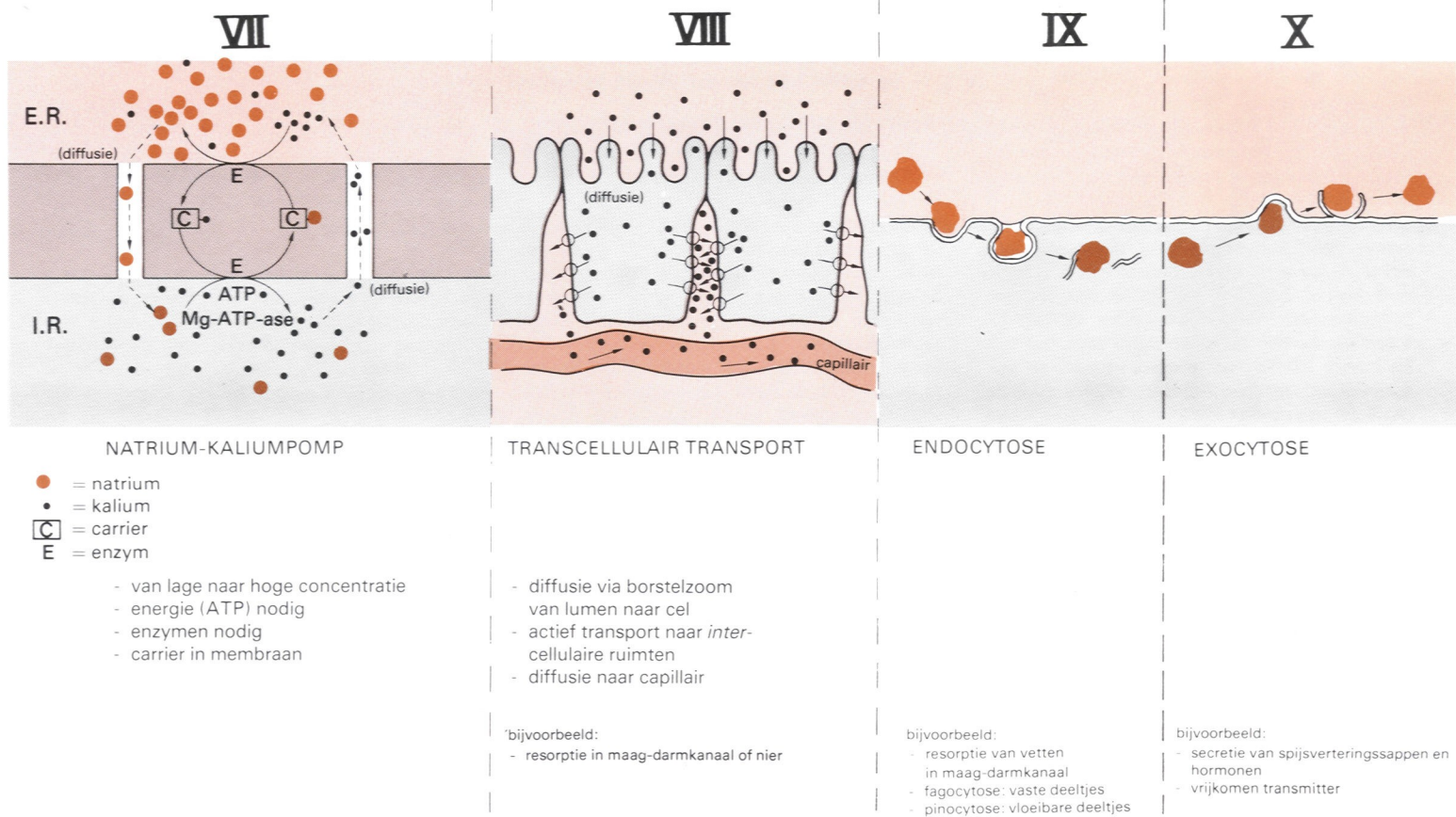
Zowel endo- als exocytose zijn actieve processen.

Ref.: A

PASSIEF TRANSPORT



ACTIEF TRANSPORT



● = natrium  
 ● = kalium  
 [C] = carrier  
 E = enzym

## 5. COMPARTIMENTEN: UITWISSELING EN SAMENSTELLING

### Indeling

Roze (donker + licht) = extracellulaire ruimte

Donkerroze = intravasculaire ruimte (bloed)

Lichtroze = interstitiële ruimte (weefselvloeistof) geheel onder: transcellulaire ruimte

Grijs = intracellulaire ruimte

Kolomdiagrammen aan de rechterzijde geven de samenstelling weer van resp. bloedplasma, weefselvocht, intracellulaire vloeistof en liquor.

De linker kolommen zijn de positieve, de rechter de negatieve ionen.

Het zwarte vlakje bovenaan beide kolommen betreft de niet-geïoniseerde stoffen (bijvoorbeeld glucose). 'R' = rest, d.w.z. andere, niet genoemde ionen.

Links op het schema is de hoeveelheid water in ieder compartiment (absoluut en als percentage van het lichaamsvolume) aangegeven (totaal dus 40 à 50 liter = 60 à 70%).

Rode lijnen: de weg naar de cel (onder andere absorptie).

Zwarte lijnen: de weg uit de cel (secretie en excretie).

Alles wat wit is: milieu exterieur (d.w.z. ook de ruimte in het maagdarmkanaal, in de longen, in nierbekken, urinewegen en blaas).

### De weg naar de cel

**Voedingsstoffen en zuurstof** worden in het bloed opgenomen via **maagdarmkanaal** (absorptie via het epitheel) en via de **longen** (diffusie via de alveolaire membraan).

Voedingsstoffen moeten voordat ze in de grote circulatie terechtkomen de **lever** passeren. Deze wordt via de vena portae bereikt (zie 61). In de lever kunnen bepaalde stoffen worden opgeslagen, maar ook kunnen gevaarlijke stoffen onschadelijk worden gemaakt (detoxicatie, zie 61). De voedingsstoffen (vnl. glucose, vetzuren en aminozuren) verlaten de bloedbaan door filtratie via de **capillaire membraan** (zie 4 en 56).

Zuurstof wordt in het bloed aan hemoglobine gebonden en laat weer los in de capillairen. De vrije zuurstof filtreert mee met de overige vloeistof en bereikt zo het weefselvocht (zie 63).

Om de cel te bereiken moeten de voedingsstoffen en zuurstof de **plasmamembraan** passeren: deze barrière is veel selectiever dan die van de capillaire membraan; actieve en passieve mechanismen spelen een rol (zie 4).

In de cel (*grijs*) zijn de belangrijkste stoffen en hun functies in *rood* aangegeven:

- **zuurstof**: nodig voor de aërobe energielevering (zie 3)
- **glucose en vetten**: de belangrijkste substraten voor de verbranding
- **aminozuren**: van belang voor de eiwitsynthese (zie 2); enzymen (onder andere nodig voor de verbranding), bouwstoffen (bijvoorbeeld membraanproteïnen) en secretieproducten (bijvoorbeeld hormonen). Na desaminering (zie 61) kunnen aminozuren ook via de Krebscyclus aan de energielevering bijdragen
- **vitaminen**: dit zijn meestal klein-moleculaire stoffen die vaak het actieve bestanddeel (co-enzym) vormen van enzymen
- **water en zouten** uit de voeding dienen voor het op peil houden van osmolariteit (zie 45) en ionenconcentraties.

### De weg uit de cel

Op verschillende wijze kunnen stoffen de cel verlaten:

1. als **kinetische energie**: in de cel kan de energie aanwezig in de verschillende brandstoffen worden opgeslagen in het ATP. Via het contractiemechanisme kan deze energie dan worden omgezet in kinetische energie (zie 8).
2. als **warmteverlies**: het rendement van de verbranding is maximaal 50%, d.w.z. minimaal 50% gaat als warmte verloren. Bij het optreden van spiercontracties gaat nog eens 50% van de in het ATP aanwezige energie verloren. Een deel van deze warmte kan nuttig worden gebruikt voor het op peil houden van de lichaamstemperatuur in koude omgeving (bijv. bij rillen); in warme omgeving wordt de warmte via de huid direct aan de omgeving afgegeven (zie 62).
3. **Interne secretie**: sommige cellen produceren hormonen die aan het bloed worden afgegeven (*de zwarte driehoekjes bovenaan in de cel*). Via het bloed kunnen zij zich over het hele lichaam verspreiden, maar hebben meestal een selectieve invloed op bepaalde organen (zie 44).
4. **excretie**: vele stoffen kunnen door de cel direct aan het milieu exterieur worden afgegeven (bijvoorbeeld zweet-excretie, excretie van spijsverteringssappen). Vaak echter betreft het schadelijke afvalstoffen (bijvoorbeeld bilirubine, ureum en CO<sub>2</sub>); vanuit de cel bereiken deze stoffen het bloed (*zie de zwarte lijn*). Voor de verwijdering uit het bloed spelen drie organen een belangrijke rol:
  - de **nieren** (voornamelijk voor de opgeloste stoffen)
  - de **longen** (voor gasvormige stoffen)
  - het **maagdarmkanaal**, meestal via lever en galblaas (bijvoorbeeld bilirubine).

### Transcellulaire ruimte

Dit zijn ruimtes binnen het lichaam die slechts bereikt kunnen worden na passage van een gehele cellaag. Deze ruimtes zijn dus geheel afgesloten van milieu intérieur en milieu extérieur. Enkele voorbeelden zijn:

liquorruimten, intrapleurale ruimte, pericardruimte, synoviaalvocht, de peri- en endolymfe in het labirynth, liquor oculi etc. De samenstelling van de vloeistof in deze ruimte is sterk afhankelijk van de eigenschappen van de omhullende cellen (vaak is er een selectieve secretie door deze cellen, bijvoorbeeld de liquorproductie door cellen van de plexus choroideus). Een voorbeeld is de wijze waarop stoffen vanuit het bloed de hersenen kunnen bereiken. Er zijn twee wegen resp. barrières:

1. de **bloed-liquor barrière**: via passage van cellen in de plexus choroideus bereiken de stoffen de liquorruimtes (ventrikels), en van daaruit diffunderen zij in het hersenweefsel.
2. de **bloed-hersenbarrière**: arteriën vertakken zich in het hersenweefsel. Zij worden begrensd door gliacellen die eerst gepasseerd moeten worden voordat de neuronen bereikt worden.

Via deze twee kritische barrières zijn de hersenen extra beschermd tegen schadelijke stoffen (o.a. medicamenten).

## SAMENSTELLING VAN DE COMPARTIMENTEN

Alleen de belangrijkste punten worden hieronder besproken.

- qua **ionen** valt vooral het verschil tussen intra- en extracellulaire vloeistof op. Binnen de cel veel kaliumionen, weinig natrium- en chloorionen; buiten de cel weinig kaliumionen, veel natrium- en chloorionen. Aangezien de capillaire membraan goed doorlaatbaar is voor klein-moleculaire stoffen verschillen bloedplasma en weefselvocht niet wezenlijk wat betreft deze ionen. De verschillen tussen intra- en extracellulair worden veroorzaakt en in stand gehouden door de specifieke eigenschappen van de celmembraan (*zie 4*).

- **verschil tussen bloedplasma en weefselvocht**: dit betreft vooral de aanwezigheid van **plasmaeiwitten** in het bloed. In het weefselvocht is de eiwitconcentratie minimaal. Doordat de plasmaeiwitten de capillaire membraan niet kunnen passeren kunnen zij osmotisch water aantrekken uit het weefselvocht (colloid osmotische druk, *zie 4 en 56*).

Daarnaast hebben de plasmaeiwitten vele andere functies, zoals: afweerfunctie (antistoffen, *zie 52*), stolling (*zie 51*), koppeling en transport van bepaalde stoffen (bijvoorbeeld bilirubine en ijzer, *zie 49*), zuurgraadregulatie (*zie 47*) etc.

- **verschil tussen weefselvocht en intracellulaire vloeistof**: de verschillen in kalium- en natriumionenconcentraties zijn van belang voor de membraanpotentiaal. Daarnaast bevat de cel een relatief hoge concentratie magnesiumionen: dit speelt een rol bij een aantal enzymen, zoals het Mg-ATP-ase dat noodzakelijk is voor de natrium-kaliumpomp (*zie 4*).

De hoge concentratie fosfaten is niet verwonderlijk gezien hun belangrijke functie bij de synthese van nucleïnezuren en eiwitten (*zie 2*) en bij de oxydatieve fosforylering (*zie 3*).

Uiteraard bevat de cel vele eiwitten met een grote diversiteit aan functies.

De totale concentratie opgeloste stof in de cel (ongeveer 200 meq/l) is hoger dan daarbuiten: tezamen met de aanwezigheid van eiwitten veroorzaakt dit een osmotische aantrekking van water waardoor de cel normaal in licht gezwollen toestand verkeert.

- **transcellulaire ruimte**: over de samenstelling hiervan is weinig algemeen te zeggen aangezien deze van geval tot geval verschilt. Als voorbeeld is de samenstelling van de liquor gegeven; deze lijkt het meest op die van extracellulaire vloeistof. In andere gevallen (bijvoorbeeld in het labirynth) lijkt de samenstelling meer op die van intracellulaire vloeistof.

De samenstelling van de extracellulaire vloeistof (het milieu intérieur van de cel) wordt door allerlei regulatiemechanismen zo constant mogelijk gehouden: men spreekt van **homeostase**. Deze homeostase kan gehandhaafd worden door een zinvolle functionele samenwerking van verscheidene organen (bijv. longen, lever, nier). Dit is de reden dat het belichten van de functie van één orgaan slechts beperkte waarde kan hebben. Dit blijkt enerzijds uit de complexiteit, anderzijds uit de logica van pathofysiologische processen. Een mooi voorbeeld is insufficientia cordis (*zie 58*). Homeostase is mogelijk dankzij talrijke feed-back-processen. Een aantal van deze mechanismen wordt in dit boek besproken (*zie 45, 46 en 47*).

Ref.: A

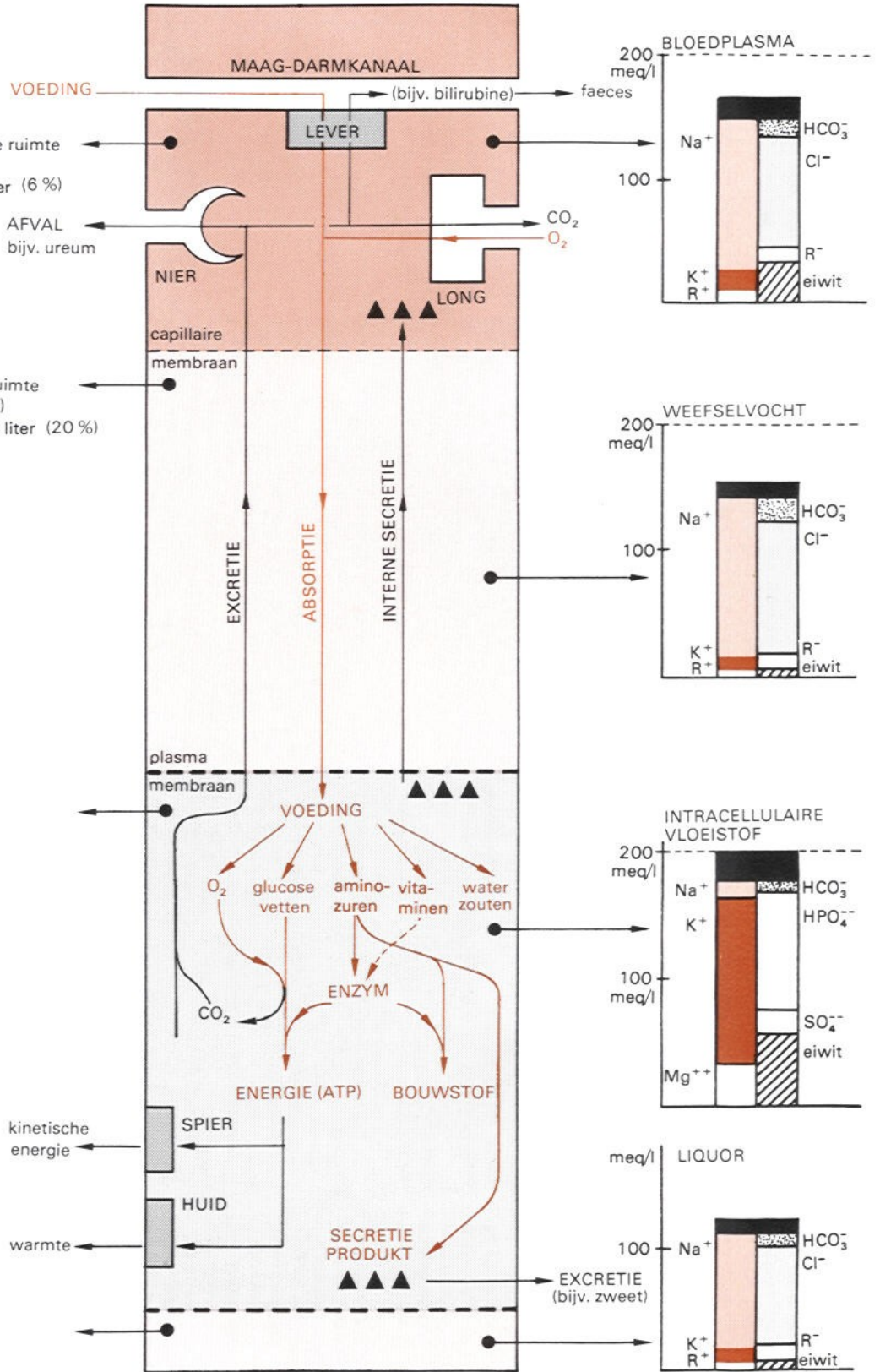


MILIEU EXTÉRIEUR

MILIEU INTÉRIEUR  
= EXTRACELLULAIRE RUIMTE (E.R.)

INTRACELLULAIRE RUIMTE (I.R.)

transcellulaire ruimte (liquor, pleuravocht, synoviaal vocht)  
H<sub>2</sub>O: 1 à 2 liter (1%)



## 6. MEMBRAANPOTENTIAAL

### Indeling

*De grijze blokken bovenaan geven de hoofdfactoren aan die het potentiaalverschil over de membraan (membraanpotentiaal) bepalen.*

*Grijze vlak: uitwerking van een situatie waarin alleen kaliumionen de membraan zouden kunnen passeren.*

*Roze vlak: idem voor natriumionen.*

*Mengkleur: idem voor chloorionen.*

*De witte driehoek middenin bevat de combinatiegevallen: in de drie uithoeken wanneer twee van de drie ionen volgens de aangegeven permeabiliteitsverhouding kunnen stromen; in het centrum is de werkelijke situatie weergegeven. De witte driehoek bevat als het ware de 'gewogen gemiddelden' tussen de randgevallen.*

### Algemeen

Vroeg in de evolutie bestond waarschijnlijk alleen chemische communicatie tussen cellen. Het ontstaan van een membraanpotentiaal, d.w.z. elektrische prikkelbaarheid kan worden gezien als een belangrijke 'ontdekking' in de evolutie; immers, het overbrengen van elektrische signalen is sneller en efficiënter. Hoewel het bestaan van een potentiaalverschil over de membraan van een cel een fundamentele eigenschap van iedere cel is, spelen wijzigingen van de membraanpotentiaal vooral in het zenuwstelsel een belangrijke rol voor de informatieoverdracht. Ons inzicht in de functie van het zenuwstelsel is hoofdzakelijk hierop gebaseerd. Het betreft de volgende elektrische verschijnselen:

- sensoren: generatorpotentiaal (zie 13)
- zenuwvezels (axonen) en spiervezels: actiepotentiaal (zie 7 en 8)
- neuronale synaps: EPSP's en IPSP's (zie 9)
- neuromusculaire synaps: eindplaatpotentiaal (zie 8).

Voor het begrip van de normale en afwijkende functie is een inzicht in de factoren die de membraanpotentiaal bepalen bijzonder nuttig.

Over de functie van de membraanpotentiaal in andere weefsels tast men nog veelal in het duister; vaak lijkt het een rol te spelen bij het transport van geladen deeltjes (bijvoorbeeld in tubuluscellen).

### Factoren die het potentiaalverschil bepalen (bovenzijde van het schema).

Wanneer men uitgaat van een vloeistof die elektrisch neutraal is, d.w.z. die evenveel positieve als negatieve lading (ionen) bevat, dan zal er een potentiaalverschil ontstaan door stroming van ionen. Men spreekt van **ionen-flux**. Bij de cel hebben we te maken met twee door een membraan gescheiden compartimenten. De ionenflux door de celmembraan zal nu afhangen van:

1. het **concentratieverschil** over de membraan voor dat ion; de kaliumionenconcentratie binnen de cel is 140 meq/l, buiten de cel 5 meq/l, d.w.z. binnen de cel is de concentratie 28 maal zo hoog. Voor natrium is de concentratie buiten de cel 14 maal zo hoog als binnen, voor chloor buiten 25 maal zo hoog als binnen. De concentratieverschillen worden in het algemeen in stand gehouden door talrijke homeostatische mechanismen. In pathologische gevallen kunnen echter wel afwijkingen van deze concentraties ontstaan waardoor membraanpotentialen kunnen veranderen (bijvoorbeeld hypokaliëmie leidt tot vergrote kalium-efflux uit de cel en daardoor tot hyperpolarisatie van de membraan; klinisch kan zich dit uiten in verlammingen).

In het algemeen kan men stellen dat de grootte van het concentratieverschil de diffusiekracht bepaalt en dus de sterkte van de ionenflux; hoe meer lading zich verplaatst, des te groter wordt het potentiaalverschil.

2. De **permeabiliteit** van de membraan voor het betreffende ion. Bij een grote permeabiliteit leidt eenzelfde concentratieverschil tot een grotere ionenstroom. De permeabiliteit bepaalt de mate waarin het concentratieverschil tot uiting kan komen.

De permeabiliteit van een membraan kan door inwerking van transmitters of hormonen ingrijpend gewijzigd worden.

Werken geen invloeden op de membraan in dan heeft de permeabiliteit een bepaalde rustwaarde en stelt zich een **rustpotentiaal** in.

### Kalium (grijze vlak links)

Is de celmembraan alleen permeabel voor kalium, en gaan we uit van een elektrisch neutrale toestand, dan zal kalium naar buiten stromen onder invloed van het concentratieverschil (binnen de cel een 28 maal hogere concentratie): er ontstaat een **kaliumefflux**.

Door deze kaliumefflux verdwijnt positieve lading uit de cel zodat het binnenste van de cel negatief wordt ten opzichte van de buitenzijde. Dit potentiaalverschil remt de kaliumefflux af totdat er een evenwicht bestaat: de **diffusiekracht** is dan gelijk aan de **elektrische tegenkracht**. Hoe groter het concentratieverschil, des te groter is het ontstane potentiaalverschil (net als bij een gewicht dat aan een veer wordt gehangen: de zwaartekracht trekt het gewicht naar beneden, hierdoor rekt de veer uit en ontstaat er een tegenkracht: hoe groter het gewicht des te sterker wordt de veer uitgerekt).

Bij de heersende concentratieverschillen blijkt

een potentiaalverschil van  $-90$  mV te ontstaan: de **kaliumevenwichtspotentiaal**.

De evenwichtspotentiaal is berekenbaar voor ieder ion via de formule van Nernst:

kaliumevenwichtspotentiaal:

$$E_k = 61 \log \frac{[K^+]_{ER}}{[K^+]_{IR}} = 61 \log \frac{5}{140} = -90 \text{ mV}$$

$E_k$  = kaliumevenwichtspotentiaal

61 = constante

$[K^+]_{ER}$  = kaliumionenconcentratie extracellulair  
(5 meq/l)

$[K^+]_{IR}$  = idem intracellulair (140 meq/l)

Met behulp van deze formule kan men zo voor ieder ion de evenwichtspotentiaal berekenen.

Normaal is de membraan goed permeabel voor kaliumionen waardoor kalium een belangrijke invloed heeft op de evenwichtspotentiaal.

Een permeabiliteitsverhoging voor kalium zal ertoe leiden dat de kaliumevenwichtspotentiaal dichter benaderd wordt (door de invloed van de andere ionen is de rustpotentiaal normaal  $-75$  à  $-80$  mV): er ontstaat een **hyperpolarisatie**. Dit mechanisme speelt een rol bij de inhiberende synaps: door de inwerking van een transmitter wordt onder andere de kaliumpermeabiliteit vergroot waardoor een IPSP ontstaat (inhibitoire postsynaptische potentiaal, *zie 9*).

De vergrote permeabiliteit voor, en efflux van kaliumionen is tevens oorzaak van de repolarisatiefase van de actiepotentiaal. Doordat de kaliumefflux nog voortduurt na het herstel van de membraanpotentiaal ontstaat zelfs een **na-hyperpolarisatie** (*zie hiervoor verder 7*).

### **Natrium** (*roze vlak rechts*)

Het concentratieverschil voor natriumionen is juist tegengesteld aan dat voor kaliumionen. Is de membraan alleen permeabel voor natrium dan zal een natriuminflux en een positieve **natriumevenwichtspotentiaal** ontstaan (ongeveer  $+60$  mV volgens de formule van Nernst).

Normaal is de natriumpermeabiliteit relatief laag. Bij een vergroting van de permeabiliteit ontstaat een **depolarisatie** en eventueel zelfs omkering van het potentiaalverschil (bijvoorbeeld in het geval van de actiepotentiaal, *zie 7*). Vergrote natriumpermeabiliteit ontstaat ook door inwerking van transmitters in de excitatoire synaps, in de neuromusculaire synaps en bij sensoren (respectievelijk EPSP = excitatoire postsynaptische potentiaal (*zie 9*); EPP = eindplaatpotentiaal, *zie 8*; generatorpotentiaal, *zie 13*).

### **Chloor** (*mengkleur onderzijde*)

De diffusiekracht levert hier een influx van negatieve chloorionen op zodat een negatieve **chloorevenwichtspotentiaal** het gevolg is (ongeveer  $-80$  mV). Deze potentiaal ligt dicht bij de werkelijke rustwaarde ( $-75$  à  $-80$  mV). Vergroting van de chloorionenpermeabiliteit zal daarom slechts met een lichte hyperpolarisatie gepaard gaan. Belangrijk is dat de membraanpotentiaal **stabiel** is wanneer chloorionen gemakkelijk kunnen passeren. Iedere verandering van de membraanpotentiaal zal dan tot een chloorionenstroom leiden die die verandering tegenwerkt. In de inhibitoire synaps wordt naast de kaliumpermeabiliteit ook de chloorpermeabiliteit vergroot zodat behalve hyperpolarisatie ook een stabilisatie ontstaat (*IPSP*, *zie 9*). Bij verminderde permeabiliteit voor chloorionen neemt de gevoeligheid van de membraan juist toe.

### **Combinaties** (*witte driehoek in het midden*)

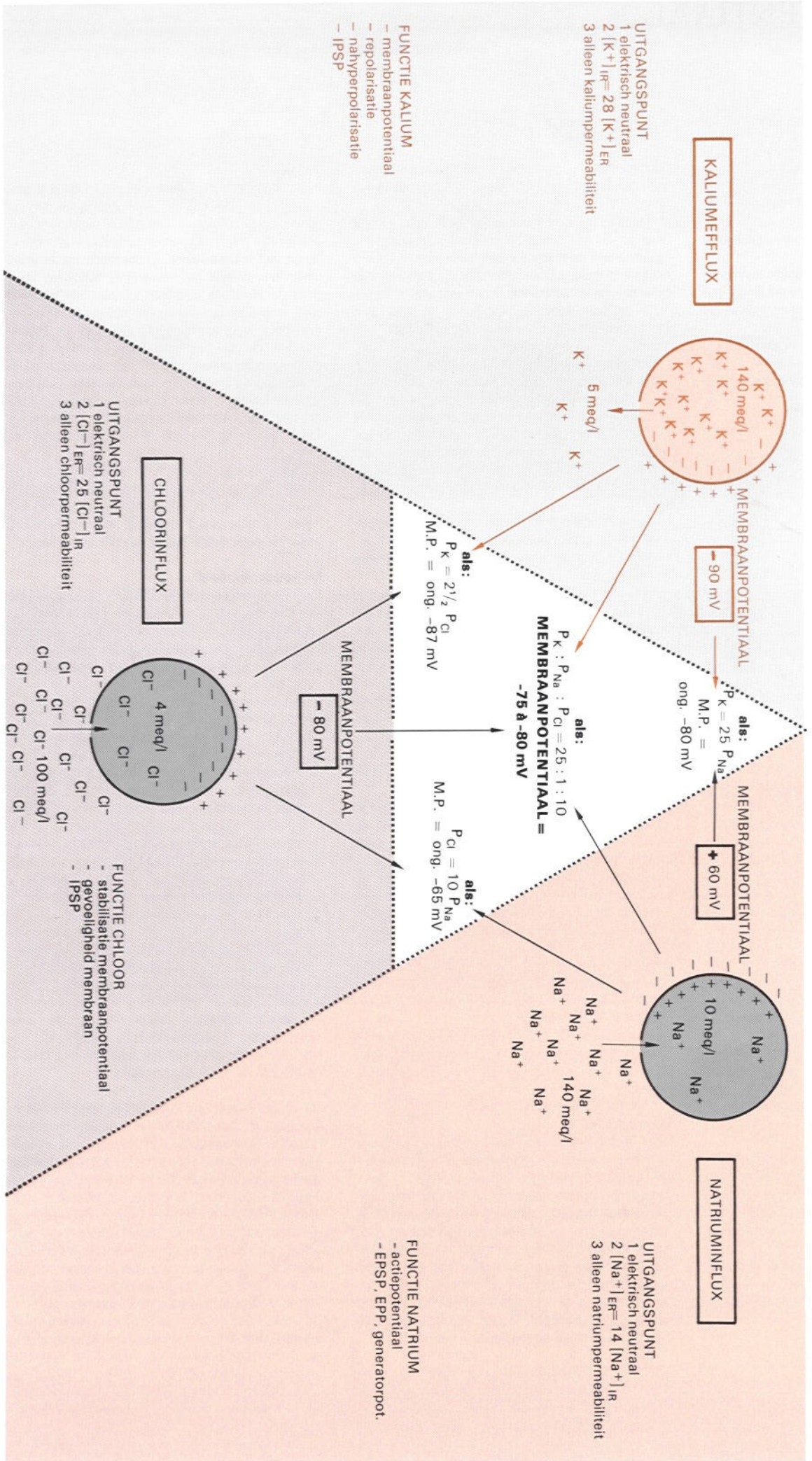
**Kalium en natrium:** de permeabiliteit voor kalium is 25 maal zo hoog als die voor natrium. De gemiddelde potentiaal zal dus 25 maal zo dicht bij  $-90$  als bij  $+60$  liggen, Dit levert een waarde op van ongeveer  $-80$  mV (gewogen gemiddelde).

**Natrium en chloor:** geeft een gemiddelde van ongeveer  $-65$  mV.

**Kalium en chloor:** levert ongeveer  $-87$  mV op. Wanneer **kalium, natrium en chloor** kunnen stromen volgens de aangegeven permeabiliteitsverhouding (25 : 1 : 10) is de resultante een **membraanpotentiaal van  $-75$  mV à  $-80$  mV**.

Uiteraard dragen ook andere ionen bij zoals calcium en magnesium. De bovenstaande, op basis van drie ionen berekende, waarde is daarom slechts een benadering. Bovendien verschillen de permeabiliteitseigenschappen per weefseltype zodat ieder celtype zijn eigen kenmerkende membraanpotentiaal heeft.

Ref.: 27, 29, 30, 33, A, E



# 7. ACTIEPOTENTIAAL

## Indeling

*Bovenste grijze strook: hoofdfactoren die de membraanpotentiaal bepalen (zie ook 6). Hieraan is effect 2 toegevoegd.*

*Roze strook daaronder: combinatie van de effecten 1a, 1c en 2.*

*Grijze strook daaronder: toepassing van deze principes voor natrium en kalium. Direct onder dit grijze vlak is het potentiaalverloop met een dikke lijn aangegeven.*

*Geheel onderaan een zenuwvezel waarin de flux- en potentiaalveranderingen zijn aangegeven corresponderend met het potentiaalverloop daarboven.*

## Algemeen

De bij cijfer 1 aangegeven principes kwamen reeds bij het vorige schema aan de orde. In dit schema hebben we slechts te maken met het effect 1a en 1c, aangezien de concentratieverschillen voor de ionen constant worden verondersteld. Er blijkt echter nog een effect te bestaan: het potentiaalverschil over de membraan heeft een invloed op de permeabiliteitseigenschappen van de membraan (effect 2). Dit effect is gebleken uit de zogenaamde voltage clamp experimenten waarbij een bepaald potentiaalverschil aan de membraan werd opgelegd: men nam toen waar dat de permeabiliteit van de membraan afhing van de opgelegde potentiaal. De precieze oorzaak van het effect is onbekend maar men kan zich voorstellen dat moleculen in de membraan van ligging kunnen veranderen onder invloed van elektrische krachten (juist zoals een spijkertje onder invloed van een magneet). De structuurverandering in de membraan is dan verantwoordelijk voor de permeabiliteitsverandering.

## Combinatie van effect 1 en 2

Door combinatie van deze effecten ontstaat een **cirkel**: de permeabiliteit veroorzaakt een ionenflux, de ionenflux een potentiaalverschil, en het potentiaalverschil is weer van invloed op de permeabiliteit. Er zijn nu 2 mogelijkheden: de cirkel is **vicious** (zichzelf versterkend, sneeuwbal effect, positieve feed-back) of **'zichzelf tegenwerkend'** (herstellend, tegenkoppeland, negatieve feed-back). Beide mogelijkheden blijken voor te komen, afhankelijk van het ion waar het om gaat.

## Toepassing

### Voor natrium

Voor natrium blijkt de cirkel onder bepaalde omstandigheden een vicieuze te zijn: toename van de natriumpermeabiliteit veroorzaakt een toename van de natriuminflux, de vergrote natriuminflux veroorzaakt een depolarisatie, de depolarisatie veroorzaakt weer een toename van de natriumpermeabiliteit.

De cirkel blijkt echter pas op gang te komen wanneer een kritische depolarisatie is bereikt: de **firing level** of **drempelwaarde**.

In het diagram onder het **grijze vlak** ligt de firing level op  $-50$  mV, d.w.z.  $20$  mV gedepolariseerd ten opzichte van de rustpotentiaal van  $-70$  mV. De cirkel kan op gang worden gebracht door een chemische prikkel (bijvoorbeeld een transmitter) die primair de permeabiliteit beïnvloedt of door een elektrische prikkel die primair de potentiaal beïnvloedt.

Fysiologisch betreft het vaak primaire permeabiliteitsveranderingen; directe elektrische prikkeling is waarschijnlijk een uitzondering (bijv. in het hart). Bij het op gang komen van de cirkel (**Hodgkincycclus** genaamd) neemt de natriumpermeabiliteit snel toe en zal de membraanpotentiaal veranderen in de richting van de natriumevenwichtspotentiaal. De waarde  $+60$  mV wordt echter niet bereikt aangezien:

- de permeabiliteitstoename een **kort en snel** effect is (oorzaak onbekend)
- door de depolarisatie ook de kaliumpermeabiliteit vergroot.

Afhankelijk van het weefseltype wordt een waarde van  $0$  tot  $+30$  mV bereikt. Het potentiaalverloop is voor deze **depolarisatiefase** met een *dikke rode lijn* aangegeven. Het gedeelte dat op de tekening boven de *nullijn* komt noemt men de **overshoot** of **omkeerpotentiaal**.

(Men kan deze gebeurtenissen voorstellen als bij een wc-stortbak: er is een zekere drempelprikkel, bij overschrijding daarvan stort een vaste hoeveelheid water naar beneden.)

### Voor kalium

Depolarisatie blijkt tevens de kaliumpermeabiliteit te vergroten. Dit effect treedt echter iets later op en duurt bovendien langer. Depolarisatie ten gevolge van de natriuminflux is dus al opgetreden voordat de kaliumefflux op gang kan komen. Door de kaliumefflux verdwijnt positieve lading uit de cel en wordt de depolarisatie dus tegengewerkt: hierdoor ontstaat de **repolarisatiefase** van de actiepotentiaal. Omdat dit effect nog even blijft voortduren nadat de rustpotentiaal al is bereikt ontstaat zelfs een **hyperpolarisatie** ('**positieve**' na-potentiaal genaamd; positief omdat men in het algemeen extracellulair registreert).

De kaliumcirkel is dus een potentiaalherstellende cirkel: iedere verstoring van de membraanpotentiaal wordt door in- of efflux van kaliumionen tegengewerkt.

### Voor calcium

Door depolarisatie van de membraan neemt ook de calciumionenpermeabiliteit toe; deze komt echter nog later op gang dan die van kalium.

Tijdens de repolarisatiefase zal hierdoor een **calciuminflux** ontstaan. Hierdoor wordt de repolarisatie tegengewerkt. Bij ventrikelmyocardvezels is dit calcieffect bijzonder duidelijk: het veroorzaakt de **plateaufase** van de actiepotentiaal (zie 53). Bij andere weefsels is dit effect in wisselende mate aanwezig (gladde spieren, skeletspieren, zenuwweefsel). De afbuiging in de repolarisatie heeft men de **negatieve na-potentiaal** genoemd.

NB: Permeabiliteitseigenschappen van de membraan zijn bepalend voor de aard van de na-potentiaal. Na-potentiaal zijn veranderbaar (plasticiteit/geheugen). Zo kan een neuron, na intensieve prikkeling soms gedurende lange tijd verhoogd prikkelbaar worden, zgn. long-term potentiering (LTP); dit verschijnsel speelt mogelijk een rol bij de geheugenfunctie van de hippocampus (zie 37). Ook het omgekeerde effect komt voor: long-term depression.

### **Prikkels**

Kunstmatig kan men zenuwen elektrisch prikkelen waardoor depolarisatie of hyperpolarisatie ontstaat (onder respectievelijke kathode of anode). In vivo betreft het meestal chemische prikkeling onder invloed van **transmitters**. Exciterende transmitters vergroten primair de natriumpermeabiliteit waardoor depolarisatie ontstaat, inhiberende transmitters vergroten de kalium- en chloorpermeabiliteit waardoor hyperpolarisatie en stabilisatie ontstaat.

Prikkels die de drempelwaarde bereiken noemt men **supraliminaal**; zij kunnen de vicieuze natriumcirkel op gang brengen en een actiepotentiaal doen ontstaan. **Subliminale** prikkels zijn niet voldoende om deze vicieuze cirkel op gang te brengen: na een korte verstoring herstelt de membraanpotentiaal zich.

Pacemaker-cellen (zoals in de sinusknop, zie 53) hebben geen prikkel nodig voor activering. De membraaneigenschappen zijn dusdanig dat steeds een 'ionen-lek' plaatsvindt waardoor de cel zichzelf activeert. Na de activatie begint het proces opnieuw.

### **De actiepotentiaal**

De wezenlijke oorzaak van de actiepotentiaal is het feit dat de natriuminflux **eerder en sneller** optreedt dan de kaliumefflux. Wanneer beide ionenstromen even groot zouden zijn en tegelijk zouden optreden zou er aan de membraanpotentiaal niets veranderen.

Men onderscheidt aan de actiepotentiaal de volgende **fasen** (zie *verloop van de dikke lijn aan de onderzijde en de daarmee corresponderende aanduidingen in de zenuwvezel geheel onderaan*):

1. depolarisatie tot aan de **drempelwaarde** (ten gevolge van de prikkel, bijvoorbeeld transmitter)
2. **depolarisatiefase** ten gevolge van natriuminflux tot maximaal ongeveer +30 mV
3. **repolarisatiefase** ten gevolge van kaliumefflux
4. **'negatieve na-potentiaal'** ten gevolge van calciuminflux (vertraging van de repolarisatie)
5. **'positieve na-potentiaal'** ten gevolge van de voortgezette kaliumefflux.

De tijdsverhoudingen zijn in de figuur niet juist aangegeven: de depolarisatiefase duurt slechts een onderdeel van een milliseconde; repolarisatie + positieve na-potentiaal kan enkele honderden milliseconden bedragen. Na de positieve na-potentiaal zijn de permeabiliteiten van de celmembraan weer normaal en is de cel elektrisch hersteld; echter nog niet chemisch: er is immers natrium naar binnen en kalium naar buiten gestroomd.

De in de membraan aanwezige natrium-kaliumpomp houdt de intracellulaire natrium- en kaliumconcentraties op peil. Een verhoogde intracellulaire natriumconcentratie stimuleert de **natrium-kaliumpomp** zodat ook het chemisch evenwicht wordt hersteld (aangezien dit een actief mechanisme is bestaat er dus een relatie tussen de metabole en elektrische activiteit van de cel).

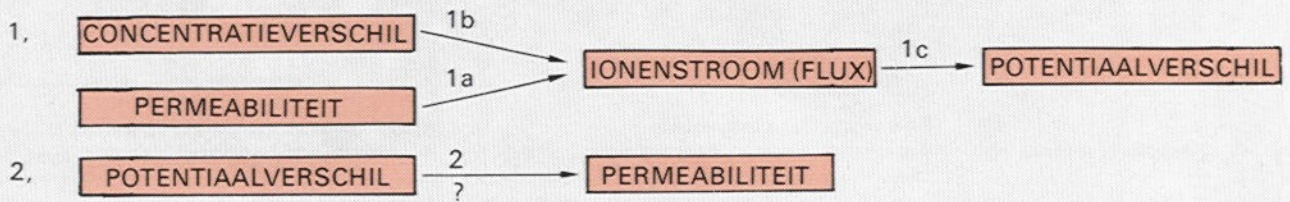
Tijdens de piekfase van de actiepotentiaal is de cel **absoluut refractair**, d.w.z. onprikkelbaar, tijdens de na-hyperpolarisatie **relatief refractair**, d.w.z. verminderd prikkelbaar.

De actiepotentiaal is in principe een **alles of niets verschijnsel**: vorm en grootte van de actiepotentiaal zijn onafhankelijk van de wijze waarop de prikkeldrempel wordt overschreden (juist zoals bij de wc-stortbak!). Het mechanisme van de presynaptische inhibitie vormt een uitzondering op dit principe (zie 11.).

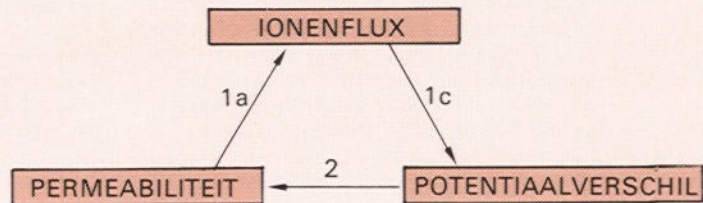
Overdracht van informatie kan dus slechts door andere aspecten plaatsvinden (frequentie, patroon in de tijd van de actiepotentialen).

Ref.: 27, 29, 30, 33, A, E

# ALGEMEEN



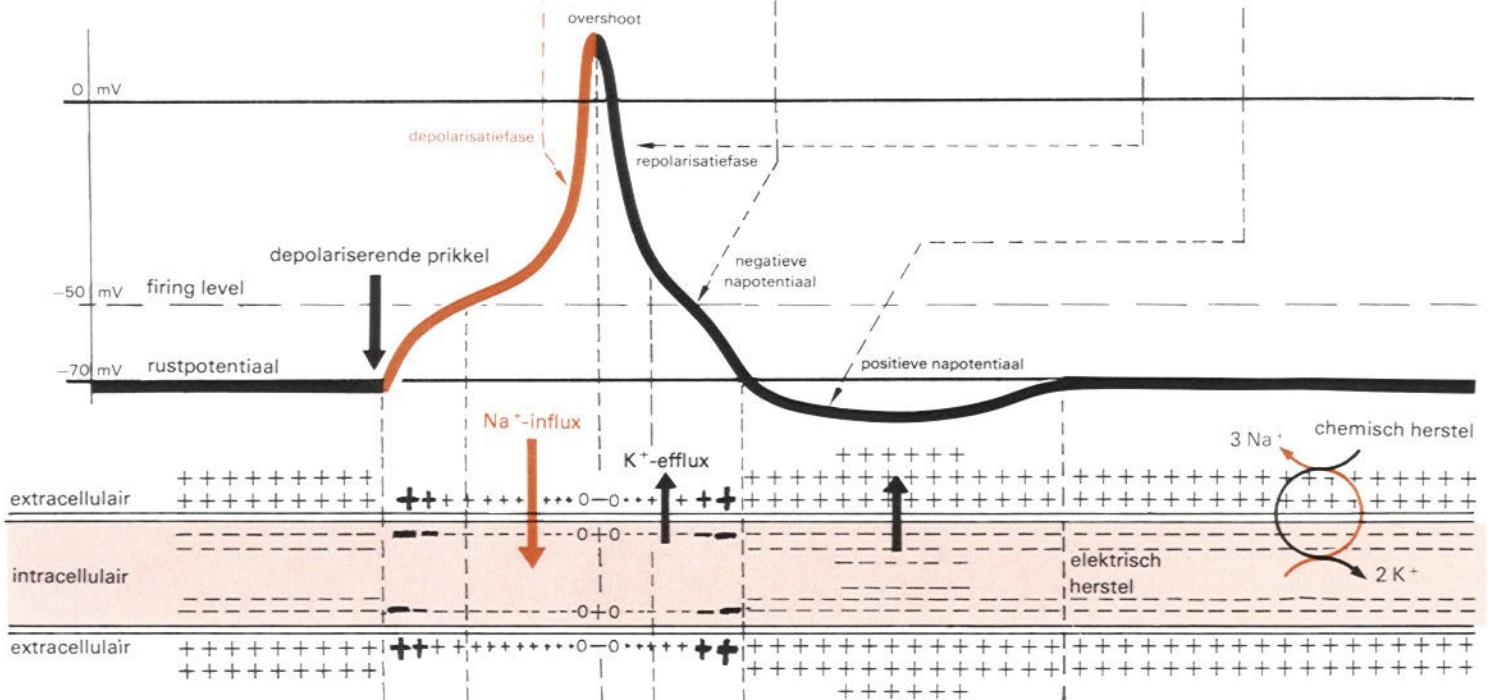
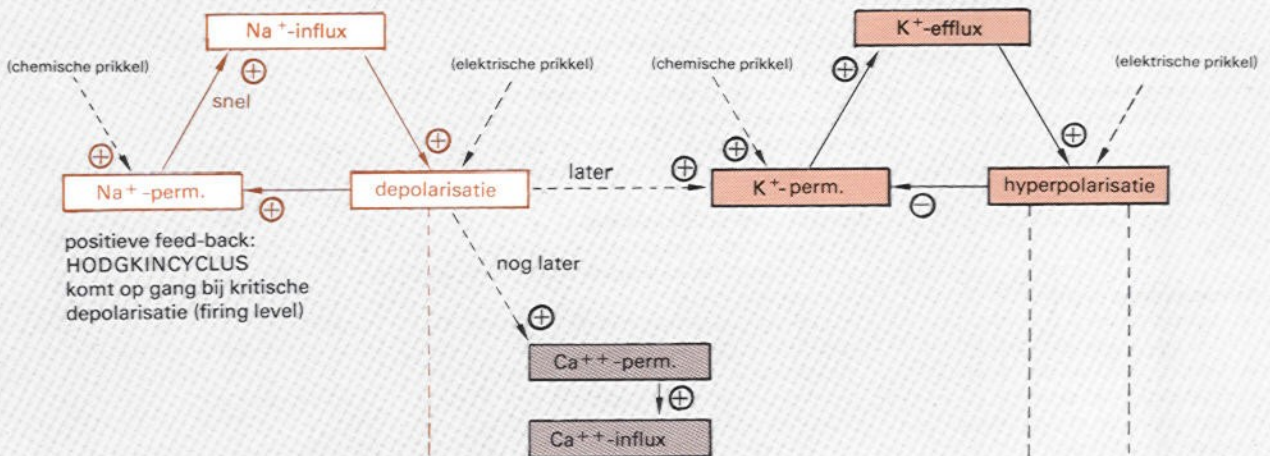
# COMBINATIE 1 en 2



# TOEPASSING

**voor natrium:**  
'potentiaalverstorende cirkel'

**voor kalium:**  
'potentiaalherstellende cirkel'



## 8. CONTRACTIEMECHANISME

### Indeling

*Donkerroze: bloed in spiercapillair; aanvoer van brandstof en zuurstof.*

*Bovenzijde: innerverend axon en neuromusculaire overdracht.*

*Grijs: het binnenste van de spiercel met metabole (links) en contractiele (rechts) machinerie.*

*Rechtsonder: registratie van het mechanisch effect en van warmtevorming.*

### Algemeen

Bij het totstandkomen van een spiercontractie spelen meerdere mechanismen tegelijk een rol:

1. aanvoer van brandstof en zuurstof (nodig bij steady state arbeid, zie 71)
2. energieproductie in de spiercel door middel van katabole reacties
3. neuromusculaire transmissie: de overdracht van de actiepotentiaal van de zenuwvezel op de spiercelmembraan
4. excitatie-contractie-koppeling: de wijze waarop de elektrische activatie van de spiercel de contractie in werking zet
5. het contractiemechanisme: het ontstaan van brugverbindingen tussen actine en myosine
6. het mechanische effect van de contractie: kracht en/of verkorting.

### Het contractiemechanisme (rechts in de spiercel)

De eenheid van spiercontractie is het **sarcomeer**. Rechtsboven in het grijs is een sarcomeer in rust afgebeeld. Het bestaat uit dunne filamenten, het **actine**, en dikke filamenten, het **myosine**. De dunne filamenten zitten vast aan, en staan loodrecht op de Z-membranen. De uiteinden van de actinefilamenten liggen tussen de myosinefilamenten.

Eén sarcomeer is het gedeelte dat zich tussen twee Z-membranen bevindt (ongeveer 3 micrometer lang). In werkelijkheid zijn vele sarcomeren in serie geschakeld en vormen langgerekte **myofibrillen** binnen de spiercel. De dwarse streping van skeletspieren wordt veroorzaakt door de evenwijdige rangschikking van de sarcomeren in de myofibrillen.

Wanneer de spier zijn rustlengte heeft, overlappen de dunne de dikke filamenten gedeeltelijk; op de plaats van overlapping kunnen zich nu reversibele bindingen vormen waardoor de dunne filamenten tussen de dikke getrokken kunnen worden. Afhankelijk van de uitwendige omstandigheden (belasting van de spier) kan **krachtsproductie** of **verkorting** optreden (zie rechtsonder).

Bij krachtsproductie blijft de lengte van het sarcomeer ongewijzigd; men spreekt van een **isometrische** contractie. In dit geval worden de trekkrachten op de Z-membranen naar de spierhechtingen overgebracht.

Bij verkorting worden de brugverbindingen tussen het actine en myosine afwisselend gesloten en verbroken; de dunne filamenten worden nu naar binnen getrokken zodat de afstand tussen de Z-membranen afneemt. Hierdoor wordt de gehele myofibril en ook de spier korter; men spreekt van een **isotonische** contractie (zie hiervoor verder 30).

### Neuromusculaire transmissie

Voorwaarde voor een spiercontractie is het ontstaan van een actiepotentiaal op het alfa-motoneuron dat zijn oorsprong in het ruggemerg heeft. Deze actiepotentiaal wordt over het axon met grote snelheid (**saltatoir** = sprongsgewijs) voortgeleid (ong. 100 m/sec.) en bereikt meerdere spiercellen via verschillende eindvertakkingen. Eén alfa-motoneuron met de bijbehorende spiercellen noemt men een **motor-unit** (zie 31 en 32).

Het uiteinde van een axonvertakking is enigszins ingestulpt in de spiercelmembraan. De aankomende actiepotentiaal maakt **acetylcholine** vrij dat in (de sterk geplooid) spiercelmembraan een vergroting van de natrium-permeabiliteit veroorzaakt door inwerking op membraanreceptoren. Hierdoor ontstaat een depolarisatie ter plaatse van de neuromusculaire synaps: de **eindplaatpotentiaal** (EPP). Het precieze mechanisme is analoog aan de exciterende synaps (zie hiervoor 9). Door de aanwezigheid van deze depolarisatie worden de aangrenzende delen van de spiercelmembraan (sarcolemma) supraliminaal geprikkeld zodat een actiepotentiaal ontstaat die over de gehele spiercel in alle richtingen wordt voortgeleid.

Bij de neuromusculaire transmissie is sprake van een **één-op-één** relatie: iedere prikkel op het neuron wordt op de spiervezels overgebracht. Dit wil zeggen dat de intensiteit van de contractie geheel wordt bepaald door de mate van activering van de motoneuronen in het ruggemerg.

NB: De 'gevoeligheid' van de spiercelmembraan kan veranderen; zo ziet men bij denervatie (bijv. na zenuwletsel) een uitbreiding van receptoren over de spiercelmembraan. Hierdoor wordt de spiercel extra gevoelig (zgn. denervatie-overgevoeligheid).

### Excitatie-contractie koppeling

Bij het totstandkomen van de activatie van de sarcomeren speelt het **sarcoplasmatisch reticulum** een essentiële rol.

Dit is een specialisatie van het endoplasmatisch reticulum (zie 1), bestaande uit:

- **transversale tubuli (T-tubuli)**: deze vormen een netwerk dat loodrecht op de spiervezel staat. De buisjes bereiken het binnenste van de spiercel en zijn zeer waarschijnlijk gevuld met extracellulaire vloeistof
- **longitudinale tubuli (L-tubuli)**: liggen in de lengterichting van de spiercellen (staan dus loodrecht op de T-tubuli). Hun lengte komt overeen met die van een sarcomeer. Zij staan niet in verbinding met de extracellulaire ruimte maar bevatten een intracellulair reservoir van **calciumionen** (rode bolletjes).

Het sarcoplasmatisch reticulum is vooral sterk ontwikkeld in de zogenaamde 'witte' spiervezels (zie 32).

De op het sarcolemma aanwezige actiepotentiaal wordt waarschijnlijk via de T-tubuli naar het binnenste van de spiercel geleid. Op een nog onbekende wijze worden nu de L-tubuli zodanig beïnvloed dat hieruit calciumionen vrijkomen (zie rechts in het grijs). De



calciumionen omspoelen nu de filamenten en activeren (op een complexe wijze) vooral de dunne actinefilamenten. Wanneer nu ATP aanwezig is kunnen de brugverbindingen worden gevormd.

Normaal komt steeds een **reeks** actiepotentialen op de spiercel aan waardoor de verhoging van de intracellulaire vrije calciumionenconcentratie voortduurt. (Activatie treedt pas op wanneer deze calciumionenconcentratie een bepaalde grenswaarde bereikt.) Verhoging van de actiepotentialenfrequentie doet de calciumconcentratie stijgen en veroorzaakt daardoor een krachtigere activatie. Het resultaat is een **tetanische contractie** die des te sterker is naarmate de actiepotentiaalfrequentie hoger is (*zie 31*). In de wand van de L-tubuli bevinden zich waarschijnlijk actieve pompmechanismen waardoor de calciumconcentratie onmiddellijk daalt bij het stoppen van de elektrische activatie. **Aanspanning** en **relaxatie** van een spier heeft dan mogelijk te maken met een evenwicht tussen **vrijkomen** en **terugpompen** van calciumionen uit en in de L-tubuli.

NB: Ook voor het verbreken van de actine-myosine verbinding (relaxatie) blijkt ATP noodzakelijk te zijn.

### Energieproductie

*Links* in de spiercel is de herkomst van het ATP aangegeven. In de spiercel aanwezige voorraden zijn *omkaderd* aangegeven:

- 1.een (geringe) **ATP-voorraad**
  - 2.een wat grotere voorraad **creatinefosfaat** (*zie 3 en 71*)
  - 3.een **glycogeen**voorraad, zowel voor de aërobe als anaërobe verbranding
  - 4.een voorraad **vetten**: na splitsing tot vetzuren kunnen deze via de Krebscyclus bijdragen tot de ATP-productie
  - 5.een **zuurstof**voorraad aan het **myoglobine**: deze is vooral in 'rode' spieren uitgesproken.
- Deze voorraden zijn alle slechts voldoende voor kortdurende arbeid van een spier (bij piek-arbeid van een spier maximaal 2 minuten).

Voor langer durende arbeid van een spier is een **steady state** noodzakelijk. Dit wil zeggen dat de aanvoer van brandstof en zuurstof vanuit het bloed gelijke tred moet houden met het energieverbruik van de spier.

Hierbij is het noodzakelijk dat het gevormde pyrodruivenzuur (**pdz**) niet wordt omgezet in **lactaat** zoals bij de anaërobe energieproductie maar in **acetyl-coënzym-A** dat in de mitochondriën via de Krebscyclus en ademhalingsketen verder wordt afgebroken. Voor het gebruik van vetzuren is dit bovendien de enige weg (*zie ook 3*).

Anaërobe energieproductie (glycolyse) en gebruik van reservevoorraden dienen slechts als overbrugging van de overgang van rust naar arbeid en voor korte inspanningen.

### Warmtevorming (*rechtsonder*).

De verschillende fasen van de spiercontractie komen onder andere tot uiting in de warmteproductie. Bij verkorting (*links*) produceert de spier meer warmte dan bij krachtsproductie (*rechts*). Men onderscheidt:

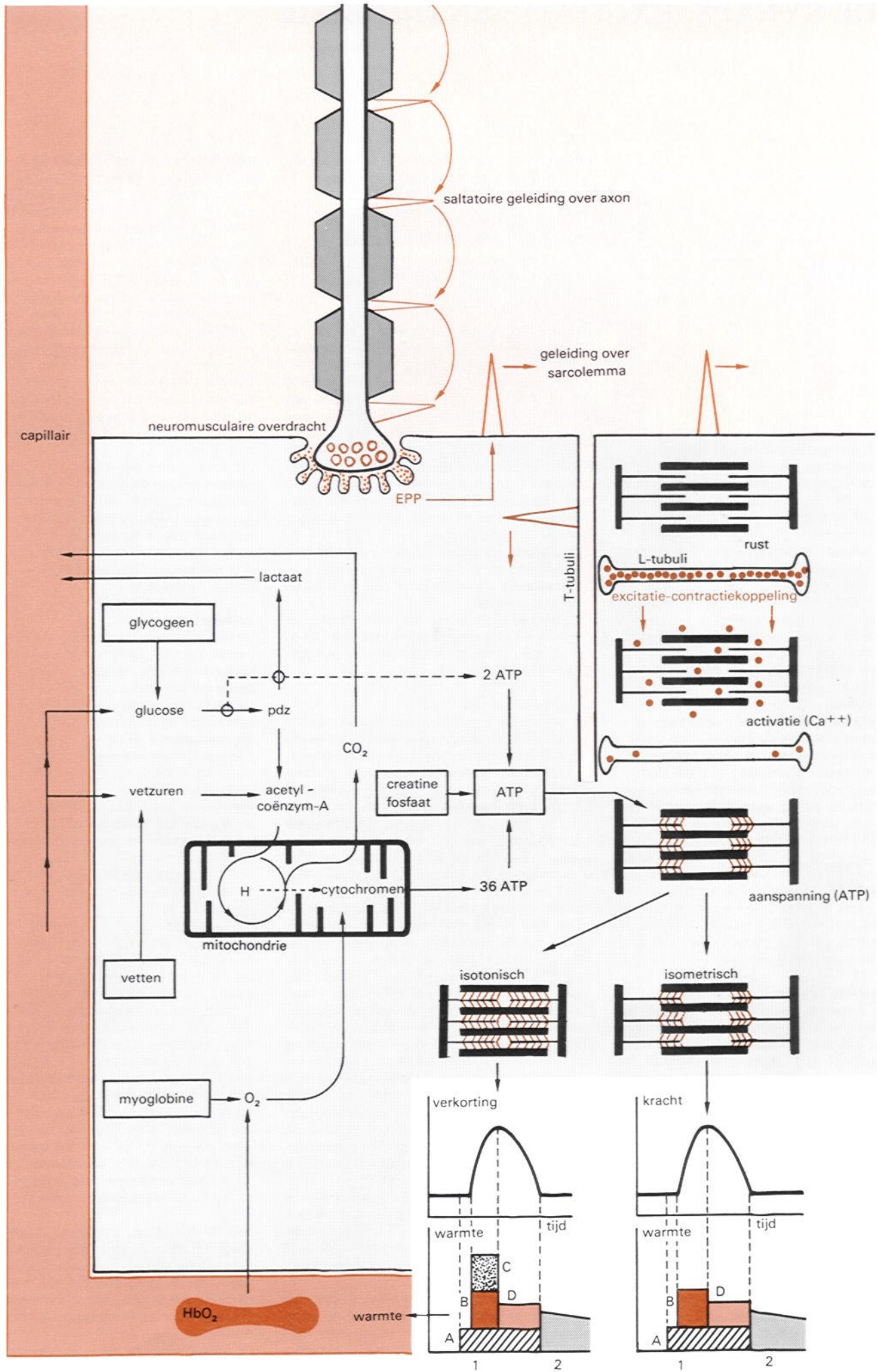
1. **Initiële warmte**: dit is alle warmte die tijdens contractie en relaxatie vrijkomt (*tussen de eerste en vierde streepjeslijn*). Deze is opgebouwd uit:

- A. **activatiewarmte**: ten gevolge van het vrijkomen van calcium en het splitsen van ATP; begint reeds vóór het mechanisch effect van de contractie
- B. **aanspanningswarmte**: ten gevolge van het ontstaan van de actine~myosine bindingen
- C. **verkortingswarmte**: extra warmte die alléén ontstaat wanneer de spier verkort
- D. **relaxatiewarmte** ten gevolge van wrijving van langs elkaar schuivende filamenten; treedt ook op bij passieve verlenging!

2. **Herstelwarmte** of **restitutiewarmte**: alle warmte die na de contractie en relaxatie wordt geproduceerd. Deze is het gevolg van aërobe en anaërobe terugwinning van energievoorraden.

De gevormde warmte wordt ten dele aan het bloed, ten dele direct aan de buitenwereld afgegeven (bij spierarbeid stijgt de lichaamstemperatuur, maar ook de omgevingstemperatuur als de arbeid in een kleine afgesloten ruimte wordt verricht).

Ref.: 2, 28, 30, 34, A



## 9. DE SYNAPS: EXCITATIE EN INHIBITIE

### Indeling

*Links, grijze achtergrond, rode tekst en symbolen: excitatie (facilitatie).*

*Rechts, roze achtergrond, zwarte tekst en symbolen: inhibitie.*

*Tekst in rode kaders: deelprocessen bij synaptische overdracht.*

*Van boven naar beneden: axon, eindknopje, synaptische spleet, neuronale membraan, intracellulaire ruimte.*

### Chemische transmissie

Overdracht van elektrische signalen (actiepotentialenreeksen) van de ene op de andere cel vindt plaats door middel van een aantal chemische tussenstappen (in een aantal gevallen is ook directe elektrische overdracht mogelijk, bijvoorbeeld in het hart). Deze chemische overdracht vindt plaats:

1. in het centraal zenuwstelsel en in het perifere autonome zenuwstelsel (de synaps: overdracht van neuron op neuron)
2. tussen motorische zenuwvezel en spiercel (neuromusculaire synaps, *zie 8*)
3. mogelijk bij de overdracht van sensorcellen op afferente vezels, *zie 13*).

Dit schema betreft de **neuronale synaps**.

Het actiepotentialensignaal komt aan via een aanvoerende zenuwvezel (presynaptische vezel, uiteinde en membraan) en doet een overdrachtsstof (**transmitter**) vrijkomen die inwerkt op de volgende zenuwcel (postsynaptische neuron/membraan). Door deze inwerking verandert de membraanpotentiaal (*zie 6*) van het postsynaptisch neuron waardoor de kans op actiepotentialen vergroot of verkleind wordt (**excitatie/facilitatie** en **inhibitie**). Transmitters zijn bijvoorbeeld: acetylcholine, noradrenaline, dopamine, serotonine, gamma-aminoboterzuur (Gaba), glycine en vele andere stoffen.

Op één zenuwcel (soma, dendrieten of axon) bevinden zich als regel zeer veel synapsen (duizenden): convergentie (*zie 11*), terwijl één zenuwcel via zijn vertakkend axon contact maakt met vele andere neuronen: divergentie (*zie 11*).

### Belang en eigenschappen van de synaps

Tussen de elektrische activiteit van het pre- en postsynaptische neuron bestaat **geen vaste relatie**, d.w.z. het elektrische signaal wordt slechts in uitzonderingsgevallen ongewijzigd overgebracht (één-op-één-relatie, zoals bij de neuromusculaire synaps).

De transmissie is afhankelijk van de membraanpotentiaal van de betreffende postsynaptische zenuwcel; deze hangt af van alle synaptische invloeden die op dat neuron inwerken (*zie 11, 12 en 13*). Zo is het mogelijk dat onder bepaalde omstandigheden (bijvoorbeeld veel inhibitie en weinig excitatie vanuit andere synapsen) een presynaptisch signaal in het geheel niet wordt doorgegeven (d.w.z. niet tot postsynaptische actiepotentialen leidt): de **selectie-** of **filterwerking** van de synaps (bijvoorbeeld tijdens de slaap dringen veel prikkels niet tot het bewustzijn door). In andere gevallen kan het signaal juist **versterkt** worden (d.w.z. de postsynaptische actiepotentiaalfrequentie is hoger dan de presynaptische) zoals bij aandacht. Bij de verwerking van sensorische informatie door het centraal zenuwstelsel is vooral selectie en verzwakking van belang: normaal wordt slechts een zeer kleine fractie van binnenkomende prikkels door de synapsen doorgegeven. Vooral bepaalde **prikkelcombinaties** (spatiële summatie, *zie 10*) en **patronen in de tijd** (temporele summatie, ON/OFF-neuronen, *zie 10*) leiden tot postsynaptische activatie.

EEN SYNAPS HEEFT DUS GEEN VASTE INPUT-OUTPUT RELATIE.

DE EIGENSCHAPPEN VAN DE SYNAPS HANGEN TEN DELE AF VAN HET VERLEDEN VAN DIE SYNAPS.

Deze eigenschappen van de synaps en van het neuron vormen de basis van de zogenaamde **plasticiteit** ('vervormbaarheid') van het zenuwstelsel: in het zenuwstelsel treden allerlei morfologische en functionele veranderingen op, **op geleide van de verwerkte informatie**. Leer- en geheugenprocessen berusten dus voor een groot deel op veranderingen van de eigenschappen van de synaps: vertakking van uiteinden, verandering van de gevoeligheid van het receptieve oppervlak van de postsynaptische membraan, hoeveelheid vrijkomende transmitter etc. In principe zijn twee veranderingen mogelijk (*zie ook 17*):

1. **habituatie**: de synaps wordt minder 'doorgankelijk', 'stompt af' (bij niet-relevante prikkels)
2. **sensitisatie**: de synaps wordt gevoeliger (bij relevante prikkels).

NB: Wanneer een neuron input verliest ontstaat denervatie-overgevoeligheid. Dit speelt een rol bij het ontstaan van spasticiteit en soms bij pijn (zgn. de-afdifferentiatie-pijn).

### Excitatie (*linkerzijde*)

Via de axonen wordt de actiepotentiaal naar de eindvertakkingen (eindknopjes) geleid. Het gevolg is dat de membraan van het axon en de eindknopjes kortdurend **gedepolariseerd** worden. Deze elektrische verandering veroorzaakt een beweging van **transmitterblaasjes** in de richting van de synaptische spleet: via een proces van **exocytose** komt de inhoud van de blaasjes (de transmitterstof) in de synaptische spleet vrij (zoals aangegeven speelt een influx van calciumionen een rol bij de initiëring van dit exocytoseproces).

Na het vrijkomen (**release**) **diffundeert** de transmitter naar de subsynaptische membraan en reageert met daar aanwezige **receptoren**. Receptoren zijn bepaalde moleculen in de membraan met een specifieke lading en structuur. De transmitterstof 'past' in de receptor zoals een sleutel in een slot (*hier aangegeven door een rood vierkantje dat past in de receptor*). Door de reactie tussen transmitter en receptor treedt een verandering in de membraanstructuur (bijvoorbeeld configuratie van moleculen) op

waardoor de **permeabiliteit** voor kleine ionen (vooral natrium) toeneemt. Op het schema is dit voorgesteld door middel van het 'poriënmodel': de membraan bevat poriën waarvan de wand in rust bekleed is met positief geladen calciumionen: de effectieve diameter van de porie is hierdoor te klein om een natriuminflux toe te laten. Door de transmitter-receptor reactie verdwijnen de calciumionen uit de poriën zodat de natriumpermeabiliteit toeneemt ( $P_{Na}$ ). Met nadruk zij gesteld dat deze wijze van voorstellen slechts een model is: in werkelijkheid betreft het een activatie van carriersystemen (*zie 4*).

De permeabiliteitsverandering duurt slechts kort aangezien de transmitterstof door enzymen (zoals acetylcholine-esterase) wordt afgebroken. Een deel van de brokstukken wordt weer in het axonuiteinde opgenomen (re-uptake) en kan voor de **synthese** van nieuwe transmitterstof gebruikt worden. De korte permeabiliteitstoename voor natriumionen veroorzaakt een kleine **natriuminflux** waardoor een geringe **depolarisatie** ontstaat: de **EPSP** (excitatoire postsynaptische potentiaal).

Deze EPSP is hoogstens enkele millivolts groot en duurt ongeveer 15 msec. Eén actiepotentiaal in het presynaptische uiteinde veroorzaakt op deze wijze één EPSP op de postsynaptische membraan. Eén EPSP is **subliminaal** of **supraliminaal**, d.w.z. dit hangt af van de op dat moment heersende membraanpotentiaal. Is de membraan sterk gedepolariseerd door talrijke EPSP's afkomstig van andere synaptische uiteinden, dan kan één EPSP juist voldoende zijn om de drempel te doen bereiken: de postsynaptische cel wordt dan **geëxciteerd** (geactiveerd) en er ontstaat een actiepotentiaal.

Is de membraanpotentiaal 0 mV, zoals op het schema aangegeven, dan is één EPSP niet voldoende voor excitatie: wel is gedurende korte tijd de afstand tot de drempelwaarde verminderd, men spreekt van **facilitatie**, d.w.z. de kans op activatie is vergroot.

Dit gehele proces van transmissie is alleen mogelijk wanneer een voortdurende transmitters**synthese** plaatsvindt. Dit is een anabool proces en kost dus energie (ATP). De hoeveelheid mitochondriën is dan ook groot in het axonuiteinde. De benodigde stoffen (bijvoorbeeld enzymen, brandstof) worden door een axoplasmastroom continu vanuit het cellichaam aangevoerd.

### **Inhibitie**

De verschillende tussenstappen (synthese, opslag, release etc.) zijn gelijk aan die bij excitatie. De transmitterblaasjes bevatten echter een **inhiberende** stof. De reactie van deze stof met de receptor heeft een vergrote permeabiliteit tot gevolg voor kalium- en chloorionen; hierdoor ontstaat een **hyperpolarisatie** (**IPSP** = inhibitoire postsynaptische potentiaal) en een **stabilisatie** van de membraan (*zie 6*). Het huidige 'paradigma' (onbewezen uitgangspunt) is dat:

**een neuron aan al zijn uiteinden steeds dezelfde transmitter vrijmaakt**; er zouden dus geen synapsen bestaan die zowel kunnen exciteren als inhiberen: in het schema zijn beide processen in één synaps aangegeven om te laten zien dat de transmissieprocessen grotendeels analoog verlopen.

Het lokale potentiaaleffect van EPSP's en IPSP's wordt via **decrement**-geleiding voortgeleid over de membraan van de postsynaptische cel. Dit wil zeggen dat de potentiaalversterking afneemt met de afstand tot de prikkelplaats (de betreffende synaps). Ter plaatse van de **axonheuvel** (initieel segment) is de drempelwaarde van het neuron het laagst (5 à 10 mV). Wanneer voldoende EPSP's spatieel en/of temporeel worden opgeteld, en niet te veel IPSP's aanwezig zijn ontstaat de actiepotentiaal in het initiële segment (men kan dit vergelijken met de laagste plaats in de rand van het zwembad: bij stijging van het waterniveau loopt het bad hier het eerst over). *Zie schema 10* voor summatieprocessen. Het eerdergenoemde verschijnsel 'sensitisatie' wordt deels veroorzaakt doordat het aantal synapsen op het initiële segment toeneemt.

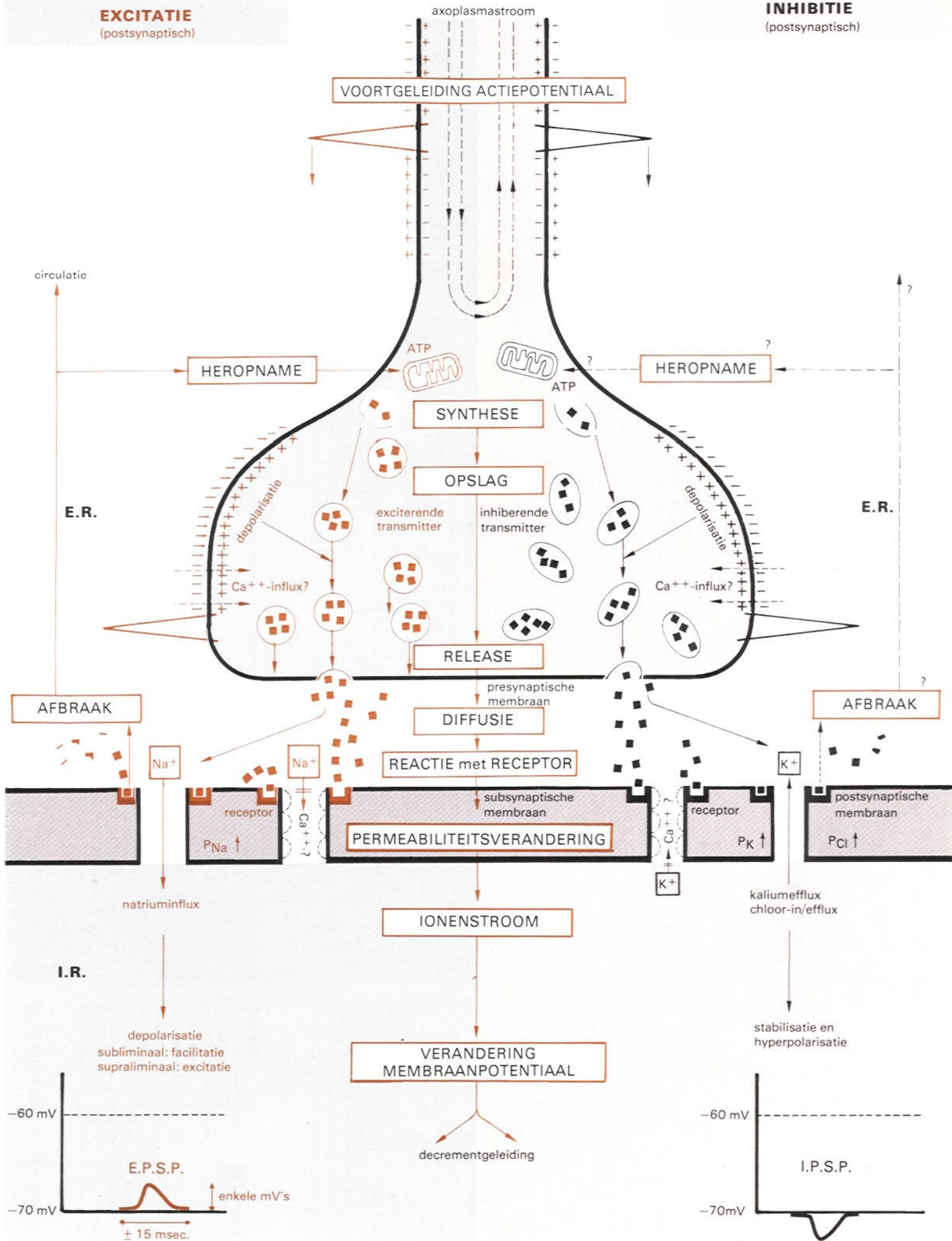
NB: Of een synaps exciterend of inhiberend is hangt niet alleen af van de transmitterstof maar tevens van de aard van de receptor (b.v.: acetylcholine exciteert in grensstrengganglia, maar inhibeert de cellen van de sinusknoop). Het is dus niet juist om te spreken van een exciterende of inhiberende transmitter.

Recentelijk staan de zgn. **neuromodulators** in het middelpunt van de belangstelling. Dit zijn stoffen die de effectiviteit van de neurotransmissie kunnen wijzigen. Het bekendst zijn de **endorfinen** (*zie 23*).

Ref.: 27, A, E

**EXCITATIE**  
(postsynaptisch)

**INHIBITIE**  
(postsynaptisch)



# 10. TEMPORELE EN SPATIËLE SUMMATIE; VERKLARING VUURPATROON

## Indeling

Het schema is opgebouwd uit drie balken (witte, roze en grijze achtergrond) die achtereenvolgens van links naar rechts gelezen moeten worden.

Bovenste, witte balk: subliminale veranderingen; geheel rechts: de actiepotentiaal.

Middelste, roze balk: analoog-digitaal conversie bij stapsgewijs toenemende excitatie en daarna toenemende inhibitie; geheel rechts: drempelcurve (de y-as correspondeert met die geheel links).

Onderste grijze balk: stapsgewijs en random fluctuerende membraanpotentiaal: ontstaan van een 'vuurpatroon'. Geheel rechts: karakteristieken van neuronen (y-as correspondeert met die geheel links).

Membraanpotentiaal in rode lijn: veranderingen ten gevolge van excitatie.

Idem in zwarte lijn: ten gevolge van inhibitie.

$E$  = excitatie;  $I$  = inhibitie.

## Algemeen

In dit schema komt aan de orde hoe presynaptische activiteit (afkomstig van vele excitatoire en/of inhibitoire vezels) postsynaptische activiteit veroorzaakt. De presynaptische activiteit kan men de **input** van het neuron noemen, de postsynaptische de **output**. Door het neuron wordt het input-sigitaal 'vertaald' in een outputsignaal. In het algemeen is er een sterke **reductie** van informatie: de input is veel groter dan de output. Alleen de écht relevante informatie wordt doorgelaten, zodat het brein wordt beschermd tegen nodeloze overprikkeling. De relatie tussen de input en output wordt bepaald door de eigenschappen ('**karakteristiek**') van het neuron: het ene neuron 'vertaalt' eenzelfde input in een geheel andere output als het andere neuron. Bovendien is de karakteristiek van een neuron afhankelijk van zijn verleden (geheugen, zie ook 9 en 17) en van moment tot moment verschillend (plasticiteit, habituatie, sensitivatie). Het schema geeft dus slechts een momentopname van één neuron.

Een deel van de neuronen (bijvoorbeeld in de hersenen) is 'spontaan actief', dat wil zeggen dat activiteit geregistreerd kan worden zonder dat deze duidelijk gecorrelleerd is met prikkels uit de omgeving. Deze activiteit ('vuurpatroon') is natuurlijk niet echt 'spontaan' aangezien ook in rust en bij sensorische deprivatie talrijke prikkels het zenuwstelsel bereiken (bijvoorbeeld uit het lichaam: spijsvertering, hart, spierspieren etc.). Mogelijk speelt deze spontane activiteit een belangrijke rol bij het onderhouden van het **bewustzijn**.

Hieronder worden achtereenvolgens situaties van toenemende complexiteit beschreven: van het eenvoudige geval van één enkele synaptische input (*linksboven*) tot de situatie van een continu wisselende synaptische input (*rechtsonder*).

### I. SUBLIMINALE VERANDERINGEN (de omcirkelde nrs. 1 t/m 10)

1. Een actiepotentiaal komt aan via één excitatoir presynaptisch uiteinde. Postsynaptisch ontstaat één EPSP (zie 9).

2. Idem voor inhibitoire synaps (zie 9).

3. **Temporele summatie**: wanneer de volgende actiepotentiaal aankomt voordat het postsynaptische effect van de vorige is afgelopen (d.w.z. binnen ongeveer 15 msec.) wordt de tweede EPSP gedeeltelijk bij de eerste opgeteld. Deze summatie treedt dus op wanneer de actiepotentiaalfrequentie zodanig is dat het tijdsinterval tussen de actiepotentialen kleiner dan 15 msec is (bij frequenties boven ongeveer 60/sec.). Het postsynaptische effect is sterker naarmate de presynaptische frequentie hoger is.

4. Idem maar bij inhibitoire synaps. Door een continue actiepotentialenstroom kan de postsynaptische membraan gehyperpolariseerd worden tot bijvoorbeeld 5 mV.

5. **Spatiële summatie**: de effecten van twee presynaptische uiteinden worden opgeteld (wanneer zij althans binnen 15 msec. optreden). Wanneer EPSP's en IPSP's precies even groot maar tegengesteld van teken zijn en precies tegelijk op de postsynaptische membraan worden opgewekt, doven zij elkaar uit (in werkelijkheid zijn zij niet precies even groot en zullen zij ook niet precies tegelijk ontstaan: dan treedt toch een geringe verstoring van de postsynaptische potentiaal op).

6. Twee tegelijk aankomende EPSP's geven een dubbel zo groot effect op de postsynaptische membraan.

7. **Temporele en spatiële summatie**: de beide actiepotentiaalreeksen geven nog juist enige temporele summatie. Ten gevolge van de relatief lage presynaptische frequentie is de spatiële summatie echter niet voldoende om de drempel te bereiken.

8. Spatiële combinatie van 3 en 4: doven elkaar uit.

9. De excitatoire presynaptische frequentie is hoger dan de inhibitoire: de resultante is een lichte depolarisatie.

10. Twee synaptische inputs als in 3: de spatiële summatie veroorzaakt nu een depolarisatie die de drempelwaarde bereikt zodat een **actiepotentiaal ontstaat** (zie 7).

Gedurende enkele msec. (maximaal 5) is het neuron onprikkelbaar (**absoluut refractaire periode**): men kan ook zeggen: 'de drempel is oneindig hoog' (zie *streepjeslijn*). In werkelijkheid duurt de absoluut refractaire periode meestal korter dan één msec.; om didactische redenen is op het schema de waarde van 5 msec. aangenomen. Daarna volgt een periode waarin de cel verminderd prikkelbaar is (**relatief refractaire periode**, 20 à 200 msec.). Hierin kan het neuron alleen door sterkere depolarisatie geactiveerd worden (de *streepjescurve keert geleidelijk terug tot de normale waarde*).

### II. ANALOOG-DIGITAAL CONVERSIE

Stel dat één excitatoire input continu actief is als in *plaatje 3*: de postsynaptische potentiaal is dan bijvoorbeeld 0 mV (subliminale depolarisatie). Deze input ('1 E') veroorzaakt dus 10 mV depolarisatie.

**2E**: veroorzaakt 20 mV depolarisatie: de postsynaptische potentiaal ligt nu precies op de drempelwaarde. Dit betekent dat de volgende actiepotentiaal weer ontstaat op het moment dat de drempelwaarde de normale waarde heeft bereikt: dit is na afloop van beide refractaire periodes. Het interval tussen de actiepotentialen is dan 'A'. *In de grafiek van de drempelcurve geheel rechts is aangegeven* hoe dit interval geconstrueerd kan worden door het snijpunt te bepalen van de drempelcurve met de hoogte van de heersende postsynaptische potentiaal (PSP).

**4E**: de depolarisatie bedraagt nu 40 mV. Bij deze postsynaptische potentiaal ontstaat de volgende actiepotentiaal eerder in de relatief refractaire periode (na interval 'B'). De postsynaptische actiepotentiaalfrequentie is nu dus hoger dan in het vorige geval.

**5E**: de volgende actiepotentiaal ontstaat nóg eerder (na interval 'C'). Aan de drempelcurve is te zien dat dit interval gelijk is aan de absoluut refractaire periode (wanneer deze 5 msec. bedraagt zal de actiepotentiaalfrequentie 200/sec. zijn).

**6E**: verdere depolarisatie heeft **geen** effect meer op de postsynaptische frequentie: de maximale vuurfrequentie was al bij '5E' bereikt.

**6E + 21**: resulteert in een depolarisatie van 40 mV. De postsynaptische frequentie is even hoog als bij 4E.

**6E + 31**: resulteert in 30 mV depolarisatie. De postsynaptische potentiaal is dus -40 mV. Hierbij hoort interval 'D'.

**6E + 51**: slechts 10 mV depolarisatie blijft over: het neuron is door de sterke inhibitie tot zwijgen gebracht.

**6E + 71**: geeft 10 mV hyperpolarisatie (*als in plaatje 4 boven*).

**Samenvatting**: het neuron vertaalt de input (= de postsynaptische potentiaal) in een actiepotentiaalfrequentie die bij deze postsynaptische potentiaal hoort. De input is een **analoog signaal** (kan iedere waarde aannemen), de output een **digitaal signaal**, d.i. een 'telbaar' signaal (een opeenvolging van actiepotentialen, d.w.z. een alles of niets verschijnsel).

Een analoog som-signaal, dat het resultaat is van vele synaptische inputs wordt op deze wijze omgezet in een actiepotentiaal-code (**analoog-digitaal conversie**).

### III. VUURPATROON

Bij een stapsgewijze afwisseling van bovenstaande inputs (*bijv. zoals linksonder aangegeven*): achtereenvolgens 2E, 4E, (4E + 21), (4E + 31), (8E + 31) ontstaan de actiepotentialen steeds op de corresponderende onderlinge intervalsafstanden: een eerste aanduiding van een specifiek vuurpatroon. In werkelijkheid varieert het aantal, de aard en de frequentie van de synaptische inputs zodat een 'random' (= lukraak) fluctuerende membraanpotentiaal ontstaat. Hierdoor ontstaat een actiepotentiaalreeks waarin actiepotentialen elkaar na wisselende intervallen opeenvolgen. Hoewel het nu ontstane vuurpatroon totaal onregelmatig lijkt, ligt het tijdstip van iedere actiepotentiaal volledig vast en wordt geheel bepaald door het verloop van de postsynaptische potentiaal (de PSP wordt 'geïntegreerd' in wiskundige zin).

#### **Karakteristieken van 4 neuronen**

*De rode curve 'I'* geeft ongeveer het neuron van dit schema weer: bij iedere PSP (y-as) hoort een output-frequentie (x-as) die bepaald wordt door de eigenschappen van het neuron (met name de duur van de refractaire periodes en het verloop van de drempelcurve). Het neuron begint te 'vuren' bij een PSP van 0 mV (bijvoorbeeld met 25/sec bij een totale refractaire periode van 40 msec.) en bereikt zijn maximale frequentie (200/sec. bij een absoluut refractaire periode van 5 msec.) bij een depolarisatie tot -20 mV.

Ieder neuron heeft zo zijn eigen karakteristiek en daarmee een eigen drempelwaarde die de gevoeligheid bepaalt (zie curve II, III en IV en de daarbij aangegeven eigenschappen). Deze karakteristiek is niet vast. Eigenschappen van neuronen en dus ook van neurale netwerken veranderen onder invloed van leerprocessen.

Ref.: 22, A, E

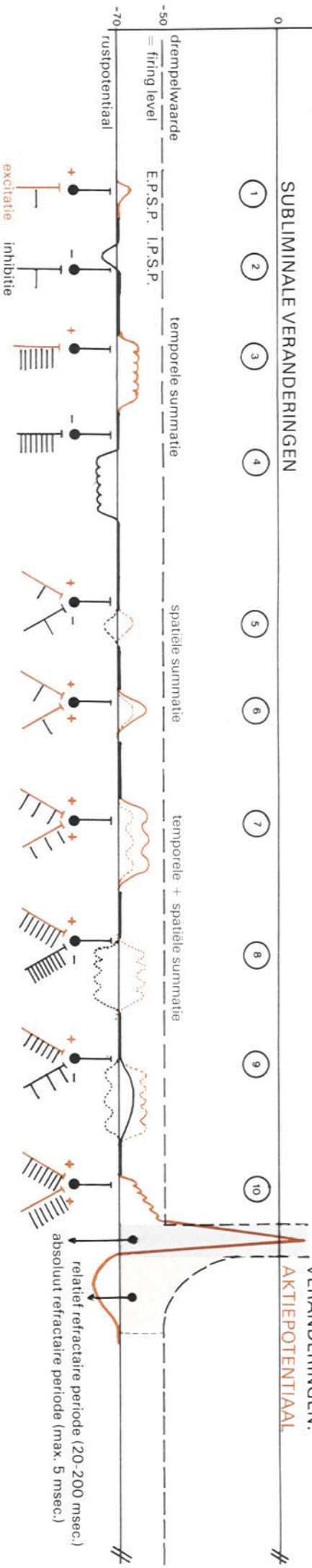
membranepotentiaal (mV)

SUBLIMINALE VERANDERINGEN

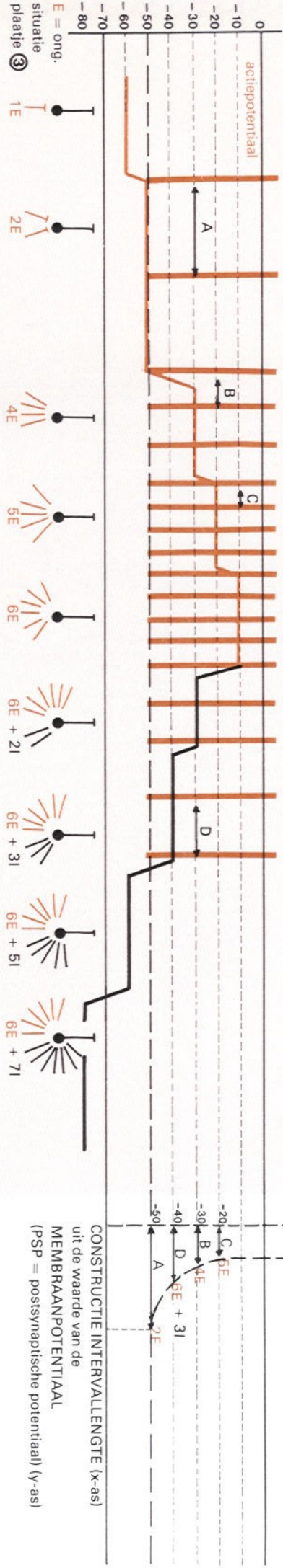


SUPRALIMINALE VERANDERINGEN:

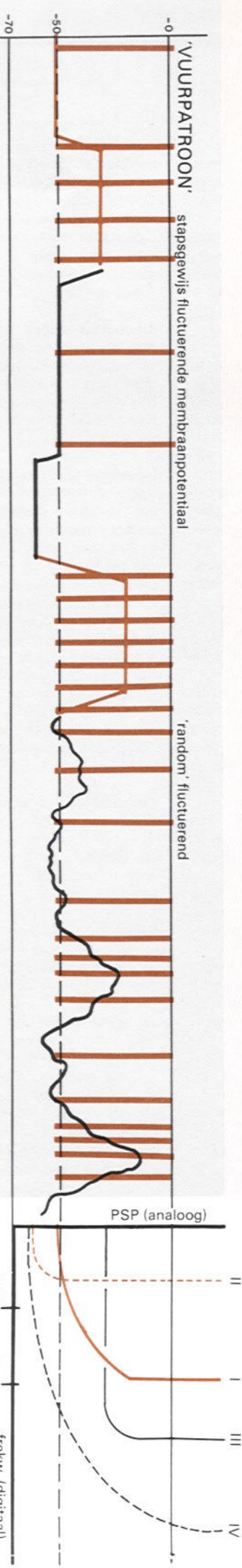
AKTIEPOTENTIAAL



ANALOG-DIGITAAL CONVERSIE

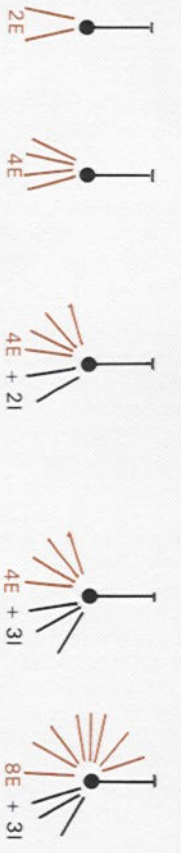


CONSTRUCTIE INTERVALLENGTE (x-as)  
 uit de waarde van de MEMBRANPOTENTIAAL  
 (PSP = postsynaptische potentiaal) (y-as)



KARAKTERISTIEKEN VAN 4 NEURONEN  
 I. ± neuron  
 II. gevoelig ON-OFF neuron  
 III. ongevoelig ON-OFF neuron  
 IV. gevoelig neuron met groot codeertraject

WISSELENDE SYNAPTISCHE INPUT, VARIËRENDE FREQUENTIE VAN DE INPUT





# 11. NEURONALE SCHAKELINGEN I

## Indeling

1. Soorten synapsen.

2. Presynaptische beïnvloeding.

A. (roze): zonder presynaptische beïnvloeding.

Wijze waarop presynaptische activiteit normaal tot postsynaptische leidt (van onder naar boven); zie ook 9.

B. (grijs): met presynaptische suppressie. Verschillen met A zijn in rood aangegeven.

C. (mengkleur): presynaptische facilitatie.

3. Enkele schakelingen: + = excitatie; - = inhibitie.

## Algemeen

In *schema 9 en 10* zijn de eigenschappen van het neuron en de synaps besproken. Hier bleek reeds dat enkele essentiële eigenschappen van het zenuwstelsel als geheel in elementaire vorm aanwezig zijn in het neuron. Zo is de plasticiteit van het zenuwstelsel als geheel mogelijk dankzij de eigenschappen van de 'bouwstenen' (plasticiteit van de synaps).

Bij processen als handelen, waarnemen, denken en voelen functioneren steeds talrijke neuronen in een specifieke samenhang. Bij verschillende processen speelt vaak een aantal min of meer gelijke **deeloperaties** een rol, bijvoorbeeld geheugen, regulatie, alternerende activiteit, selectie, uitbreiding in plaats en tijd etc. In vele menselijke activiteiten komen deelprocessen voor die bouwstenen zijn voor het totale proces. Zo is bijvoorbeeld de alternerende activatie van biceps en triceps nodig bij alle handelingen waarbij de onderarm gebogen wordt (tafeltennisslag, kopje oppakken); de volgorde 'reiken-grijpen-buigen' komt in vele handelingen voor (iets oppakken, vangen van een bal). Het is dus niet verwonderlijk dat men overal in het centraal zenuwstelsel neurale netwerken vindt die dergelijke patronen kunnen genereren. Ieder netwerkje heeft zijn eigen, karakteristieke eigenschappen, die tijdens de ontwikkeling en tijdens het leren ontstaan en die bovendien zeer waarschijnlijk aan continue veranderingen onderhevig zijn. Al deze zenuwnetwerken zijn met elkaar verbonden en functioneren in een onderlinge samenhang. Op dit moment zijn nog slechts enkele eenvoudige principes van dit functioneren bekend.

## 1. SOORTEN SYNAPSEN

3 soorten zijn aangegeven:

a. **Axosomatisch**: presynaptisch uiteinde op de somamembraan. Vooral synapsen op of in de buurt van het initiële segment kunnen de activiteit van een neuron (ondanks vele andere input) relatief sterk beïnvloeden.

b. **Axodendritisch**: presynaptisch uiteinde op dendriet. Door een wijd vertakte dendrietboom kan een neuron via zijn dendrieten informatie uit ver verwijderde gebieden 'oppikken' (men zou kunnen zeggen: door een wijd vertakte dendrietboom is eigenlijk ieder neuron overal aanwezig!).

c. **Axoaxonaal**: presynaptisch uiteinde op axonuiteinde. Hierdoor kan het effect van een bepaalde input op een volgend neuron selectief gemoduleerd worden (zie verder onder punt 2).

Vele andere vormen van synapsen zijn aangetoond, bijvoorbeeld somasomatisch, dendrodendritisch, synaptisch contact tussen twee eindknopjes. De precieze betekenis is niet altijd duidelijk.

## 2. PRESYNAPTISCHE BEÏNVLOEDING

A. De hoeveelheid transmitterstof (het aantal blaasjes) die vrijkomt uit het axonuiteinde blijkt gerelateerd te zijn aan de potentiaalsprong die door de aankomende actiepotentiaal in het eindknopje wordt veroorzaakt. In de *onderste grafiek* is aangegeven dat deze sprong 100 mV bedraagt (van -70 mV tot +30 mV). Hierdoor wordt een zeker aantal blaasjes vrijgemaakt (bijvoorbeeld 100) zodat een EPSP op de postsynaptische membraan ontstaat van een corresponderende grootte (bijvoorbeeld 100 eenheden).

De grootte van de presynaptische potentiaalsprong bepaalt dus de grootte van het postsynaptische effect.

B. In dit geval veroorzaakt het *in rood aangegeven neuron* via een axo-axonale synaps een lichte (subliminale!) depolarisatie van het presynaptische zenuwuiteinde. In de *onderste grafiek* is te zien dat hierdoor de potentiaalsprong die door een aankomende actiepotentiaal veroorzaakt wordt **afneemt** (de beginwaarde is nu 0 mV; de topwaarde blijft gelijk: deze hangt immers voornamelijk af van de permeabiliteitsverandering van de axonale membraan tijdens activatie: deze verandert niet).

De potentiaalsprong is nu bijvoorbeeld 90 mV zodat slechts 90 blaasjes vrijkomen waardoor de postsynaptische EPSP kleiner is (90 eenheden, zie *bovenste grafiek*).

Het effect van deze excitatoire synaptische input is dus verminderd (eigenlijk dus een **des-excitatie**). Dit mechanisme staat echter bekend als **presynaptische inhibitie** ter onderscheiding van postsynaptische inhibitie. Beter zou het zijn van presynaptische suppressie of desexcitatie te spreken. Een belangrijk verschil met de postsynaptische inhibitie is dat hierdoor selectief de invloed van bepaalde synaptische uiteinden op het neuron onderdrukt kan worden. Bij postsynaptische inhibitie wordt steeds het gehele neuron verminderd prikkelbaar (ongeacht voor welke input).

Uit dit presynaptische mechanisme blijkt bovendien dat men inhibitie niet gelijk mag stellen met hyperpolarisatie, en excitatie niet met depolarisatie. **Presynaptisch** veroorzaakt depolarisatie juist een afremming en hyperpolarisatie juist een facilitatie.

C. Wanneer het axonuiteinde via een axoaxonale synaps wordt gehyperpolariseerd zal het tegengestelde effect optreden: de potentiaalsprong wordt groter, meer blaasjes komen vrij en de EPSP wordt groter. Deze **presynaptische facilitatie** is op verschillende plaatsen in het centraal zenuwstelsel aangetoond.

### 3. ENKELE SCHAKELINGEN

6 voorbeelden zijn in het schema opgenomen, afwisselend *in grijze en roze achtergrond*.

**Convergentie en divergentie:** ieder neuronaal netwerk kan men uit convergente en divergente schakelingen opgebouwd denken. Door convergentie kan informatie van verschillende plaatsen in het zenuwstelsel of van verschillende zintuigen op één neuron terechtkomen. Dit speelt bijvoorbeeld een rol bij herkenningprocessen (gnosis, *zie 36*): een bepaalde combinatie van bijvoorbeeld auditieve en visuele prikkels heeft een betekenis.

Ook kan informatie van één punt op het lichaam, of van één sensor via divergentie talrijke neuronen activeren (bijvoorbeeld bij de wekreactie: het akoestische signaal van de wekker leidt tot activatie van alle sensorische en motorische schorsgebieden (*zie verder 12 en 15*)).

**4 parallele wegen:** zoals aangegeven kan hierdoor één aankomende actiepotentiaal in een reeks worden omgezet. Het effect van een prikkel blijft hierdoor, juist zoals een voetstap in de sneeuw, nog enige tijd voortduren. Mogelijk speelt dit mechanisme een rol bij de 'short term memory' (korte geheugen).

**Negatieve feed-back** (bijvoorbeeld recurrente of Renshaw-inhibitie, *zie 18 en 29*).

Een dergelijke schakeling van neuronen laat slechts in beperkte mate informatie door: wordt de input te hoog, dan neemt automatisch de inhibitie van het betreffende neuron toe. Zo kan bijvoorbeeld een reeks van 4 actiepotentialen worden gereduceerd tot één enkele actiepotentiaal. Zulke neurale schakelingen zijn bijv. aangetoond in de motorische voorhoorn en in de hersenschors. De karakteristiek van een dergelijk netwerkje verandert natuurlijk wanneer de eigenschappen van de interneuronen veranderen (zoals bij het aanleren van vaardigheden).

*In schema 18 wordt aangegeven dat bij de motoriek talrijke negatieve feed-back-kringen een rol kunnen spelen.*

**Positieve feed-back** (reverberatie-circuit, vicieuze cirkel). Een aankomende actiepotentiaal kan hierdoor in principe tot eeuwig durende activiteit leiden. Mogelijk speelt dit een rol bij de verklaring van spontane neuronale activiteit (*zie 10*), bij de shortterm memory (labiele, elektrische opslag) en bij ontstaan van epileptische activiteit. Ook bij het onderhouden van bewustzijn en spiertonus spelen positieve feed-back circuits een rol (respectievelijk tussen schors en formatio reticularis en tussen formatio reticularis en spierspieren).

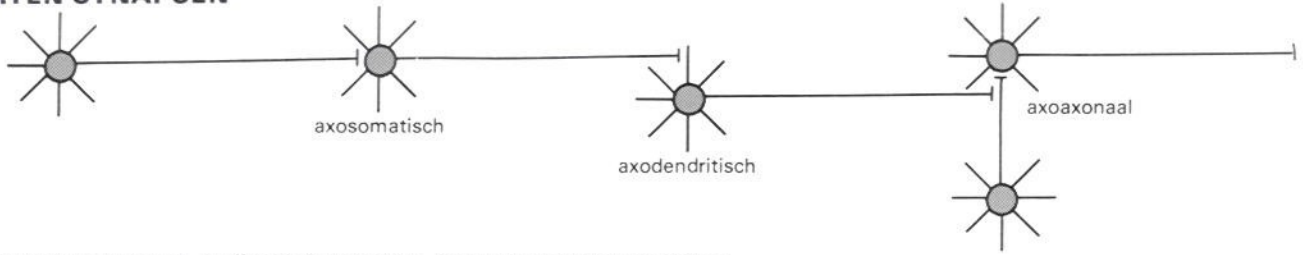
**Alternerende activiteit** (zoals bij de ademhaling en tijdens lopen) wordt mogelijk verklaard door twee, elkaar wederzijds remmende reverberatiecircuits. Wanneer de activiteit in het ene circuit hoog is, is die in het andere automatisch afgeremd. Uitdoving van die activiteit (vermoeidheid, uitputting etc.) veroorzaakt een **ontremming** van het andere circuit waardoor het eerste circuit weer extra wordt afgeremd etc. (*zie 66*).

**Reciproke inhibitie:** activatie van het ene neuron (bijvoorbeeld het alfa-motoneuron van een flexorspier) gaat gepaard met een inhibitie (via een interneuron) van een ander neuron (bijvoorbeeld alfa-motoneuron van een extensor). Flexie van een ledemaat wordt hierdoor begeleid door een relaxatie van de extensoren (die anders de beweging zouden hinderen) (*zie ook 29*).

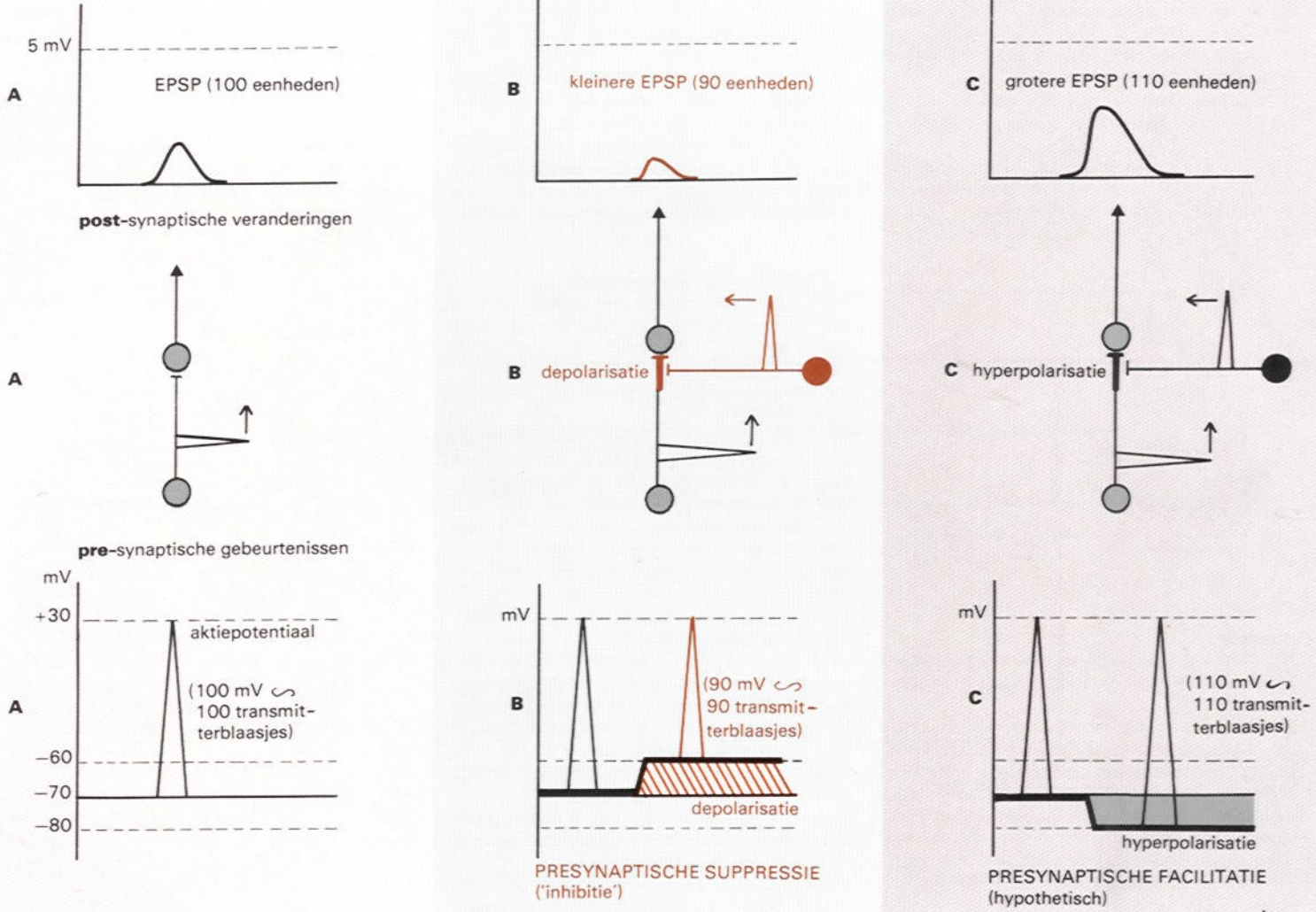
Vaak is zo'n netwerk in zijn geheel weer reciprook verbonden met neuronen aan de andere zijde van het lichaam, bijvoorbeeld bij het lopen: flexie van het ene been wordt begeleid door: (1) relaxatie van extensoren in dat been, (2) activatie van extensoren in het andere been en (3) relaxatie van flexoren in het andere been. Een ander voorbeeld van reciproke beïnvloeding vinden we bij de blaas: de M. Detrusor en M. Sphincter internus worden altijd tegengesteld beïnvloed (*zie 70*).

Ref.: 22, A, E

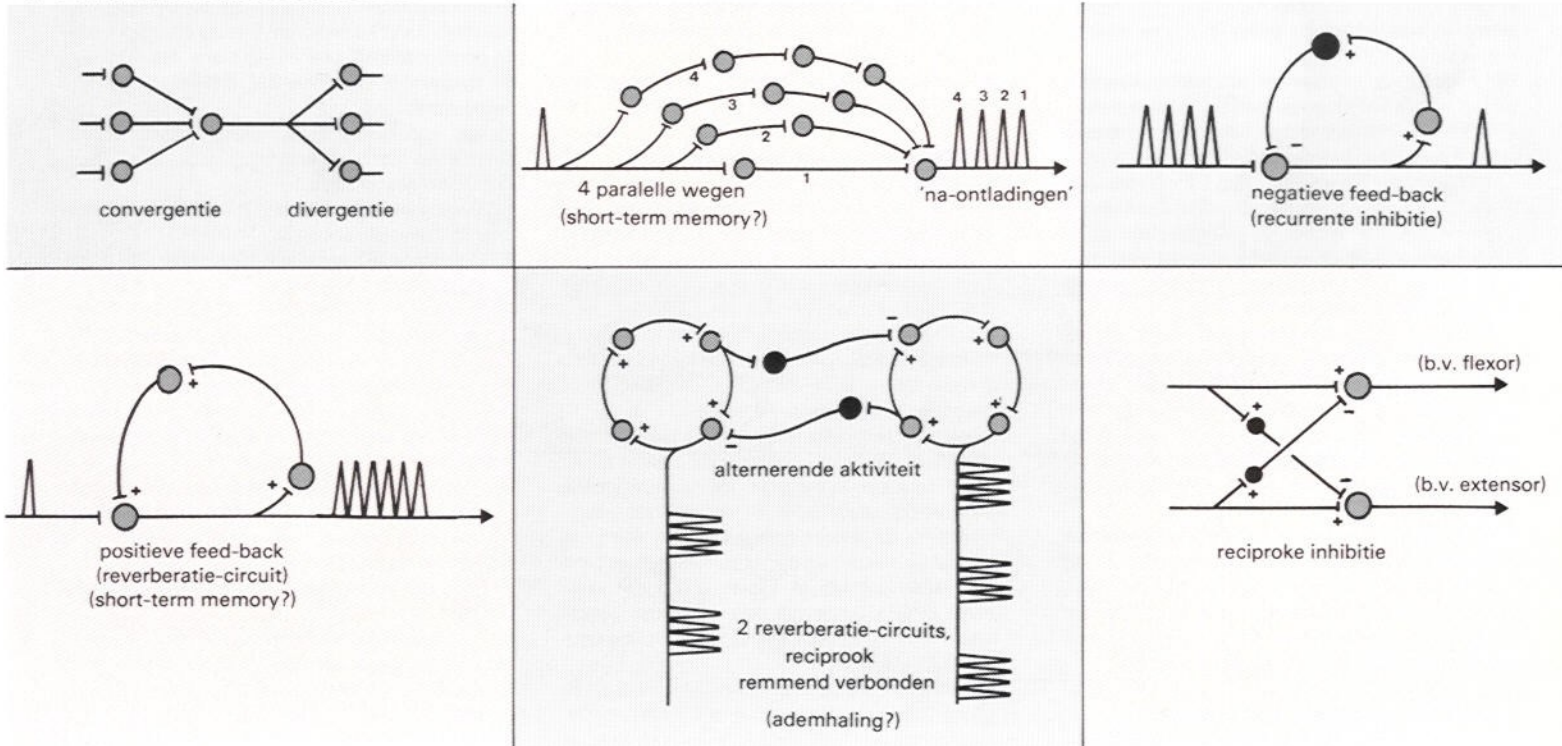
# 1. SOORTEN SYNAPSEN



# 2. PRESYNAPTISCHE BEINVLOEDING (dwz. via axoaxonale synapsen)



# 3. ENKELE SCHAKELINGEN



# 12. NEURONALE SCHAKELINGEN II

## Indeling

I. (roze achtergrond, boven): één EPSP in de synapsen is voldoende voor overdracht.

II. (witte achtergrond, midden): 3 EPSP'S nodig voor overdracht.

III. (grijze achtergrond, onder): 2 EPSP'S nodig voor overdracht.

Rood gekleurde neuronen: geactiveerd.

Licht- en donkerroze gekleurde neuronen liggen in de subliminale zone.

Rechtsonder: voorbeeld van een neuronale schakeling met inhiberende interneuronen, waardoor randcontrast ontstaat (laterale inhibitie).

Rode balken links: uitwendige prikkels (bijvoorbeeld op de huid).

## Algemeen

Nog maar al te vaak wordt het zenuwstelsel vergeleken met een telefoonkabelnet: niets is minder waar!

De wijze waarop een sensorische prikkel wordt verwerkt ligt geenszins vast maar wordt geheel bepaald door de **mate van facilitatie** die in de verschillende synapsen aanwezig is. Dit schema is een uitwerking van het principe dat in *schema 15.3* wordt weergegeven.

Voordat een prikkel tot het bewustzijn kan doordringen worden **minstens** 3 synapsen gepasseerd (*van links naar rechts op het schema*): in de achterhoorn (vitale sensibiliteit, *zie 22*) of medulla oblongata (gnostische sensibiliteit, *zie 22*), in de thalamus en waarschijnlijk meerdere synapsen in de hersenschors.

Het principe van een **sensorisch baansysteem** is op het schema sterk vereenvoudigd aangegeven:

- Iedere zenuwvezel vertakt zich steeds in **drieën** en maakt dus divergerend contact met 3 postsynaptische neuronen. Eén postsynaptisch neuron wordt dus convergent beïnvloed door 3 presynaptische vezels. In werkelijkheid is de convergentie en divergentie meestal veel sterker en van plaats tot plaats verschillend (gemiddeld 3 à 4000 synapsen per neuron).
- Onder I, II en III (*roze, wit en grijs*) is een situatie weergegeven waarbij respectievelijk één, drie of twee EPSP's voldoende zijn voor synaptische overdracht. In werkelijkheid hangt dit erg af van de toestand waarin het individu verkeert (slaap of aandacht) en liggen deze getallen veel verder uit elkaar (bijvoorbeeld van één EPSP tot duizenden).

Het schema ziet geheel af van de **frequentie** van de neuronale activiteit maar laat alleen zien of het neuron geactiveerd is of niet (*een geactiveerd neuron is rood aangegeven*). In werkelijkheid draagt de frequentie belangrijke informatie (bijvoorbeeld ten aanzien van de intensiteit, *zie 13*).

### 1. Eén EPSP voldoende voor overdracht

De prikkel treft slechts één sensorische eenheid (= één afferente perifere vezel met alle bijbehorende sensoren aan de eindvertakkingen). De actiepotential op deze ene vezel veroorzaakt, via het in drieën vertakkend axon, een EPSP op **drie** postsynaptische neuronen die in dit geval supraliminaal geprikkeld worden aangezien in dit geval de neuronen zodanig gefaciliteerd zijn dat één EPSP voldoende is voor activatie.

De actiepotentialen in deze drie vezels activeren nu op dezelfde wijze 5 neuronen in de thalamus, en deze 5 weer 7 in de hersenschors.

Een relatief geringe sensorische prikkel kan op deze wijze een uitgebreide **divergentie van activiteit** veroorzaken zodat bijvoorbeeld de gehele hersenschors actief wordt (bijvoorbeeld wekreactie).

### II. 3 EPSP's nodig voor overdracht

Een prikkel als in I zou hier de eerste synapsen al niet kunnen passeren daar ieder postsynaptisch neuron dan slechts één EPSP krijgt (wanneer de frequentie van de actiepotentialen hoog genoeg is kan echter wel activatie ontstaan door temporele summatie).

Op eenvoudige wijze is te zien dat minimaal drie perifere vezels geactiveerd moeten zijn om ontlading van één postsynaptisch neuron te veroorzaken. Op het schema zijn 7 vezels geactiveerd. Alleen die neuronen die convergent door **drie** verschillende perifere vezels worden gedepolariseerd kunnen een actiepotential initiëren. Dit zijn dus slechts 5 neuronen (*vol-rood aangegeven*).

De neuronen aan de rand van het geactiveerde gebied zijn wel **gefaciliteerd** (door 2 respectievelijk één EPSP: *donker- en lichtroze gekleurd*) maar niet geactiveerd: ze verkeren in een soort aangeslagen toestand. Men spreekt van de **subliminale zone**. Na passering van de volgende synapsen blijven slechts drie geactiveerde neuronen over en in de schors, *geheel rechts*, is nog slechts één neuron geactiveerd.

Hier is dus sprake van een sterke **convergentie van activiteit**: informatie van een relatief groot oppervlak komt in één punt terecht. Wanneer minder dan 7 perifere vezels actief zijn dooft de informatie geheel uit voordat de hersenschors bereikt is. Het grootste deel van de sensorische prikkels die normaal het lichaam bereiken dooft op deze wijze ergens in het zenuwstelsel uit (**selectie- en filterwerking**).

Uiteraard draagt ook de adaptatie van de perifere sensoren tot deze filterwerking bij (*zie 13*).

### III. 2 EPSP's nodig voor overdracht (*grijs*)

Drie gevallen zijn aangegeven:

- een prikkel die één vezel activeert veroorzaakt geen supraliminaal effect. De postsynaptische neuronen zijn subliminaal gedepolariseerd.

- twee naast elkaar geactiveerde vezels activeren ook twee postsynaptische neuronen en deze weer twee in de volgende synapsen enz.: de informatie wordt, ruimtelijk, ongewijzigd doorgegeven. Het actieve gebied is omgeven door neuronen in de subliminale zone.
- twee van dergelijke prikkels op kleine afstand van elkaar: iedere prikkel activeert 2 naast elkaar liggende sensorische units, de tussenliggende sensorische vezel wordt echter niet geactiveerd. Bij de synaptische overdracht komt het middelste neuron echter in de subliminale zone van beide prikkels te liggen, d.w.z. het krijgt twee EPSP's toegevoerd en wordt dus geactiveerd. Postsynaptisch zijn nu 5 neuronen geactiveerd ( $2 + 2 = 5!$ ).

Dit betekent dat deze beide prikkels te dicht bij elkaar liggen om gescheiden te kunnen worden waargenomen. De divergentie en convergentie in de sensorische baansystemen is een beperkende factor voor het discriminerend vermogen.

**NB:**

Door verschillen in de vuurfrequenties van de postsynaptische neuronen blijft de ruimtelijke informatie toch tot op zekere hoogte behouden. Dit is bijvoorbeeld te zien wanneer men tweemaal **drie** sensorische vezels prikkelt met één niet geactiveerde tussenliggende.

De middelste vezel van een groepje van drie heeft dan als regel een hogere vuurfrequentie dan de randvezels. Na synaptische overdracht blijkt de middelste van de 7 (!) geactiveerde postsynaptische neuronen een lagere vuurfrequentie te hebben.

Men kan zich voorstellen dat bovenstaande mechanismen een rol spelen bij **gerichte aandacht** voor bepaalde aspecten van de omgeving. De prikkels worden als het ware naar de betreffende schorsgebieden 'gesluisd'.

Bijvoorbeeld:

- noem alle **rode** dingen die je ziet (kleur),
- noem alle **ronde** dingen die je ziet (vorm).

Bij selectieve aandacht voor het ene (bijv. kleur), wordt het andere (vorm) onderdrukt. Hierdoor wordt begrijpelijk dat het brein een subjectieve en individuele **constructie** maakt van de werkelijkheid (en dus geen natuurgetrouwe **reconstructie**).

**Laterale inhibitie** (*rechtsonder*)

Bij alle synaptische schakelniveaus zijn steeds ook **inhiberende interneuronen** betrokken. Deze interneuronen zijn ten dele betrokken bij het doen ontstaan van een **randcontrast** in de neuronale activiteit. Dit houdt in dat randen van een sensorische prikkel (bijvoorbeeld een munt op de huid, het beeld van een verlichte schijf op de retina etc.) overdreven tot uiting komen in de verandering van neuronale activiteit.

*Rechtsonder* is het mechanisme hiervan sterk vereenvoudigd aangegeven.

Stel dat een heldere schijf de retina zodanig verlicht dat de afferente vezels afkomstig uit het gebied van het beeld een vuurfrequentie van 100 impulsen per sec. hebben. De rest van de vezels heeft een frequentie van bijvoorbeeld 20 per sec. (achtergrondintensiteit). Iedere vezel beïnvloedt beide naastliggende postsynaptische neuronen via een inhiberend interneuron. Stel nu dat deze inhibitie postsynaptisch een effect heeft van 10% van de frequentie waarmee het interneuron geactiveerd wordt.

Nu kan voor ieder postsynaptisch neuron de frequentie worden berekend.

Van boven naar beneden:

1. 20 excitatie – 2 inhibitie – 2 inhibitie = 16 actiepotentialen per seconde

2. 20 excitatie – 2 inhibitie – 10 inhibitie = 8

3. 100 excitatie – 2 inhibitie – 10 inhibitie = 88

4. 100 excitatie – 10 inhibitie – 10 inhibitie = 80 etc.

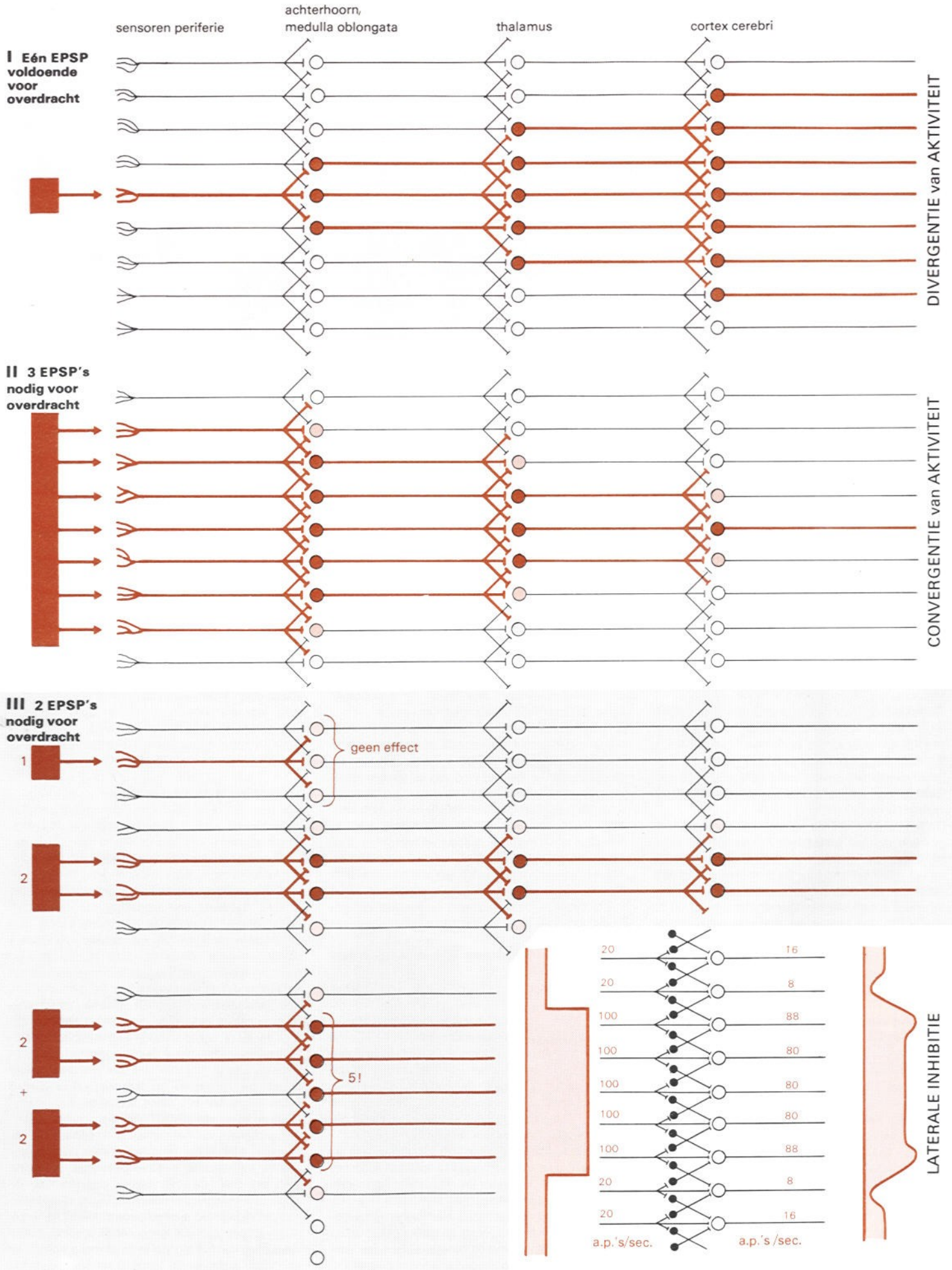
De, ruimtelijk georganiseerde, vuurfrequenties 20, 20, 100, 100, etc. worden vertaald in: 16, 8, 88, 80, 80, etc: de randen worden verscherpt.

Dergelijke mechanismen spelen hoogstwaarschijnlijk ook bij de motoriek een rol; zo zouden bijvoorbeeld Renshaw-neuronen in het ruggemerg een inhiberende werking uitoefenen op omliggende motoneuronen. Een ruimtelijk relatief diffuus signaal uit de hersenen wordt na transmissie 'verscherpt' in de motoneuronenpool. Hierdoor is het mogelijk om selectief één enkele motor-unit te activeren.

Uit het bovenstaande blijkt dat er een belangrijk verschil is tussen de 'objectieve' prikkel en de 'subjectieve' sensatie. De relatie hiertussen wordt dus bepaald door de aard van de neuronale schakelingen en de toestand van de synapsen (*zie 15*).

Ref.: 22, A, E

b.v. SENSORISCH BAANSYSTEEM



# 13. SENSORISCHE INFORMATIEVERWERKING

## Indeling

*Het schema moet van boven naar beneden gelezen worden.*

*Links in roze: de weg van de prikkel naar de hersenen.*

*Grijze achtergrond: fysiologische processen, in rode hoofdletters aangegeven, in het geval van een tonische reactie (niet adapterende sensor).*

*Links en rechts van grijze kolom: fasisch en fasisch-tonische reactiewijze.*

*Onder in witte kolommen: synaptische overdracht bij veel excitatie (links) en veel inhibitie (rechts) van het tweede neuron.*

## Algemeen

In het lichaam bevinden zich **sensoren** (receptoren, zintuigen) die specifiek zijn voor allerlei prikkels. De prikkel waar een sensor specifiek gevoelig voor is noemt men de **adequate prikkel**. Zo bestaan er mechano-, thermo-, chemo-, foto-, noci- en osmosensoren. De prikkel kan van buiten komen (exterosensoren), uit het bewegingsapparaat (propriosensoren) of uit het inwendige van het lichaam (interosensoren). *Zie ook 16*. Iedere sensor 'vertaalt' de betreffende prikkel in een elektrisch effect (**generatorpotentiaal**): de **transducerfunctie** (juist zoals een microfoon geluid omzet in een elektrische stroom). De generatorpotentiaal **genereert** een reeks actiepotentialen waarvan de frequentie een maat is voor de intensiteit van de prikkel. De plaats- en tijdaspecten van de prikkel worden gecodeerd in de ruimtelijke rangschikking en tijdsduur van de neuronale activiteit. De actiepotentiaalreeks bereikt via de primaire de secundaire (associatie-) hersenschors (*zie 36*) waar de subjectieve gewaarwording ontstaat.

De subjectieve gewaarwording staat in een zekere relatie tot de objectieve aspecten van de prikkel (*zie 15*). De subjectieve sterkte van een prikkel is als regel **logaritmisch** gerelateerd aan de fysische intensiteit (bijvoorbeeld 100 identieke geluidsbronnen worden subjectief tweemaal zo sterk waargenomen als 10!).

Op het schema is *links (in roze)* het voorbeeld uitgewerkt van een **tastsensor** (lichaampje van Pacini), omdat de verschillende tussenstappen hierbij min of meer bekend zijn. De processen bij andere sensoren zijn waarschijnlijk grotendeels analoog (mogelijk speelt ook een transmitter een rol bij de overdracht van sensor op afferente vezel). In de *grijze kolom* is, om didactische redenen, het voorbeeld voor een tonische sensor uitgewerkt (het lichaampje van Pacini is juist een voorbeeld van een fasische sensor).

## Werking van de sensor

Het mechanisme waardoor een prikkel van een bepaalde modaliteit wordt vertaald in een elektrisch effect verschilt per sensor. Zo wordt bijvoorbeeld in de retina licht door middel van fotopigmenten omgezet in een generatorpotentiaal. Tast- of druksensoren werken via mechanische vervorming (ook geluid wordt via mechanische vervorming omgezet).

De tastprikkel (*linksboven, rode pijl*) veroorzaakt een indeuking in de huid. Hierdoor treedt een vervorming op van zintuigelementjes (bijvoorbeeld lichaampjes van Pacini) die vlak onder de huid liggen. In het inwendige van de sensor ligt het afferente uiteinde van het eerste neuron (*rood gestippeld*). Men stelt zich nu voor dat de membraan van het vezeluiteinde wordt gerekt waardoor de permeabiliteit voor kleine ionen (vooral natrium) toeneemt. Hierdoor ontstaat een **natriuminflux** en daardoor een **depolarisatie**. Deze depolarisatie is groter naarmate de vervorming (en dus de prikkel) sterker is. Wanneer de sensor niet adapteert duurt de depolarisatie voort zolang als de prikkel aanhoudt; men spreekt van **tonisch** reagerende sensoren (dit is echter slechts bij hoge uitzondering het geval; enige adaptatie treedt bijna altijd op).

Deze depolarisatie die in sterkte en duur correleert met de prikkel is de **generatorpotentiaal** (ook wel receptorpotentiaal).

De intensiteit van de prikkel ( $I_1, I_2$  en  $I_3$ ) komt tot uiting in de **hoogte** van de generatorpotentiaal.

De membraan van het afferente zenuwuiteinde is gespecialiseerd in de opwekking van generatorpotentialen. Hier ontstaan geen actiepotentialen. De generatorpotentiaal veroorzaakt een depolarisatie van de axonmembraan in de dichtstbijzijnde **insnoering van Ranvier**: de membraan heeft hier een zekere drempelwaarde waardoor actiepotentialen kunnen worden opgewekt.

De actiepotentialen worden des te sneller na elkaar opgewekt naarmate de depolarisatie (en dus de generatorpotentiaal) groter is: de hoogte van de generatorpotentiaal wordt vertaald in de **frequentie** van de actiepotentialen: **analoog-digitaal conversie** (het mechanisme hiervan is in *schema 10* aan de orde gekomen). De intensiteit van de prikkel komt, behalve in de impulsfrequentie (**frequentiemodulatie**), ook tot uiting in het **aantal** geactiveerde sensoren en afferente vezels (**recruterings**).

In veel gevallen vertonen afferente vezels een zekere basisfrequentie. De prikkel veroorzaakt dan een tijdelijke verhoging van deze basisfrequentie. Bij een fasische reactie (*links*) adapteert de sensor en duurt de generatorpotentiaal slechts kort. De afferente vezel vertoont een 'burst' van actiepotentialen (bijvoorbeeld lichaampjes van Pacini).

Bij een fasisch-tonisch reagerende sensor (*rechter witte kolom*) treedt gedeeltelijk adaptatie op zodat de actiepotentiaal frequentie in het begin van de prikkel hoger is. Aan het eind van de prikkel treedt dan een extra daling op van de eventuele basisfrequentie. Begin en eind van de prikkel worden hierdoor extra gemarkeerd (een verschijnsel analoog aan de laterale inhibitie: spatiaal en temporeel contrast). In sommige gevallen ontstaat **sensitisatie** van sensoren: onder invloed van vrijkomende stoffen neemt de gevoeligheid van zintuigcellen en/of zenuwuiteinden toe (bijv. een huidgebied dat gevoelig of pijnlijk wordt na herhaalde prikkeling).

## Geleiding en overdracht in het zenuwstelsel (signaaltransmissie)

De actiepotentiaalreeks wordt via het axon van het eerste neuron (waarvan het cellichaam in het spinale ganglion ligt) naar het centraal zenuwstelsel geleid (bijvoorbeeld ruggemerg). Dit kan via directe geleiding (dunne, C-vezels) of via **saltatoire** geleiding (dikkere vezels met myelineschede). In dit laatste geval 'springen' de impulsen van knoop naar knoop door een elektrische beïnvloeding op afstand (hierbij wordt dus effectief gebruik gemaakt van de **hoogte** van de actiepotentiaal).

Iedere actiepotentiaal doet een EPSP ontstaan op de membraan van het tweede (postsynaptische) neuron (*zie 9*). Wanneer de frequentie voldoende hoog is ontstaat temporele summatie (*zie 10*) zodat op de postsynaptische membraan een depolarisatie ontstaat die in vorm enigszins gelijk op de oorspronkelijke generatorpotentiaal (men zou kunnen spreken van een digitaal-analoog-conversie).

Het effect van deze depolarisatie hangt sterk af van alle andere convergente invloeden op het tweede neuron:

- wanneer relatief veel convergente excitatie aanwezig is (bijvoorbeeld bij aandacht) ontstaat een sterke verhoging van de impulsfrequentie van het tweede neuron: de prikkel wordt versterkt tijdens de verwerking in het centraal zenuwstelsel (*linker witte kolom onder*)
- *in de grijze kolom* is een min of meer ongewijzigde overdracht weergegeven (door andere convergente invloeden is de regelmaat echter enigszins verstoord)
- wanneer veel convergente inhiberende invloeden op het tweede neuron inwerken (veel IPSP's) en bovendien de EPSP's afkomstig uit het eerste neuron via presynaptische inhibitie worden verkleind, is de postsynaptische depolarisatie onvoldoende om actiepotentialen op te wekken: de prikkel is geheel uitgedoofd bij de eerste synaps (**centrale adaptatie**) (*rechter witte kolom*). Een dergelijk mechanisme speelt waarschijnlijk een rol bij pijn demping door lichte prikkeling (bijv. vibratie) (gate-control, *zie 23*).

Bij de overdracht van het tweede op het derde neuron (in de thalamus) treedt hetzelfde mechanisme nog eens op: de doorschakeling van het sensorisch signaal naar de hersenschors hangt af van allerlei convergente invloeden die op de thalamus inwerken.

Uit het bovenstaande zal duidelijk zijn dat een ongewijzigde overdracht van een sensorisch signaal naar de hersenschors een hoge uitzondering is. Deze wijziging van het sensorische signaal heeft steeds te maken met de relevantie van de prikkel voor het individu. Deze verschilt per prikkel en hangt van de omstandigheden af. **Veranderingen** van prikkels hebben in het algemeen een veel grotere relevantie dan continue prikkels (bijvoorbeeld wakker worden doordat het tikken van de wekker stopt!).

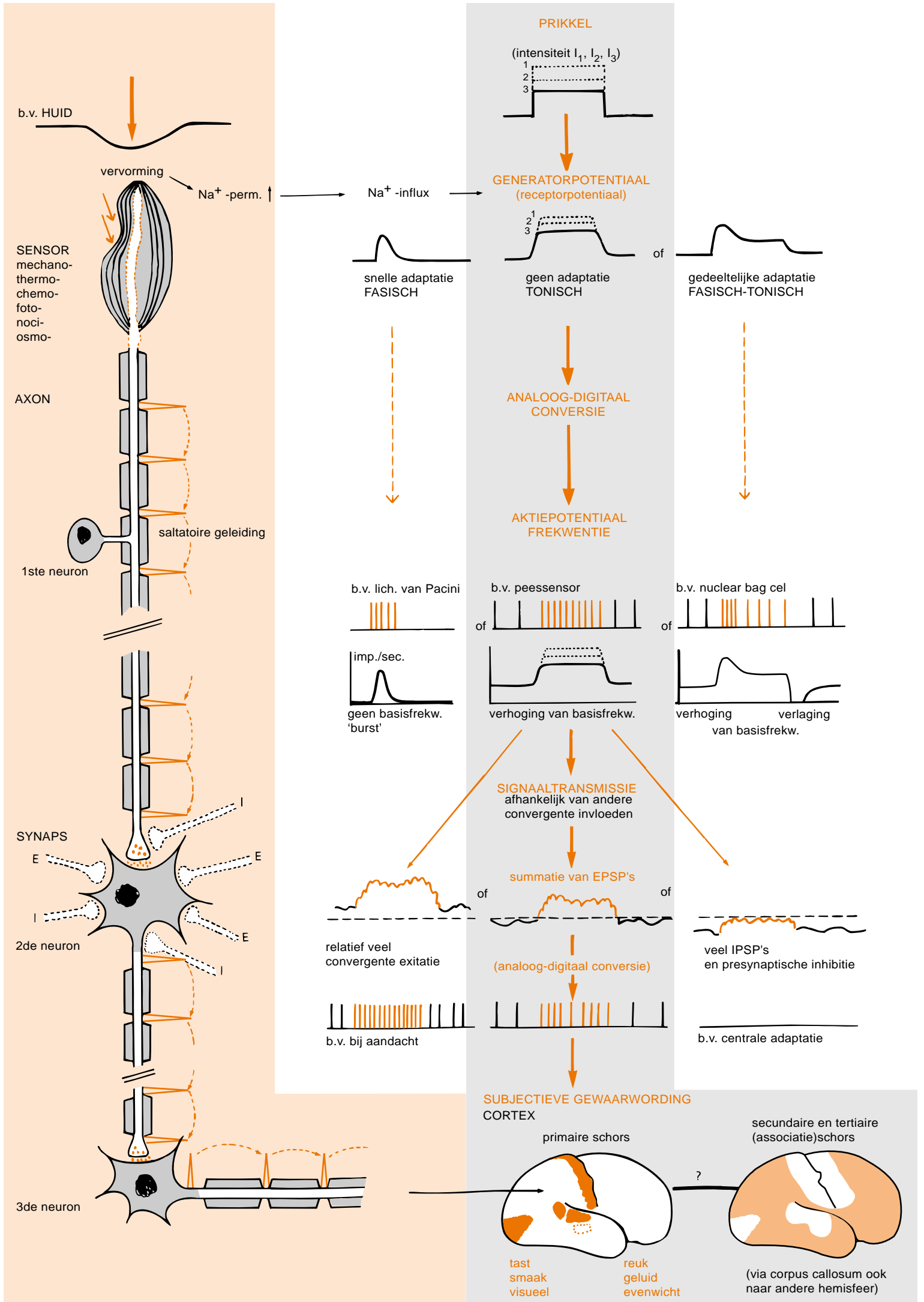
Bij verschillende methoden van pijnbestrijding wordt gebruik gemaakt van convergente beïnvloeding van de sensorische informatieverwerking (acupunctuur, vibratie van de huid, akoestische pijnverlichting, transcutane elektrostimulatie etc.) (*zie 23*).

### **Verwerking in de hersenschors**

Een deel van de sensorische informatie bereikt de hersenschors en wordt bewust. Via specifieke thalamocorticale verbindingen wordt eerst het betreffende **primaire schorsgebied** bereikt (visuele, akoestische, somatosensorische etc.). Iedere sensorische modaliteit komt in een vast schorsgebied terecht: '**labelled line**' **codering** (*zie 15*). Iedere elektrische activiteit die in de visuele schors ontstaat correspondeert met een subjectieve **visuele** gewaarwording, ook wanneer de fysische prikkel geen lichtprikkel was (klap op het oog, elektrische prikkeling van de visuele schors). De primaire corticale gebieden kunnen van grootte veranderen (door het leren van braille vergroot het corticale gebied dat bij de braille-lezende vinger hoort; bij blindgemaakte katten blijkt de akoestische schors in grootte toe te nemen). Na de primaire schors wordt de secundaire en tertiaire schors bereikt (*roze*) (ongeveer 200 msec. **na** de prikkel) en ontstaat de **bewuste** gewaarwording.

Aanwezigheid van het signaal in de primaire en secundaire schors kan men registreren door middel van de zogenaamde **evoked potential**. Hierbij registreert men de elektrische activiteit van de schors na sensorische prikkeling (bijvoorbeeld tast- of lichtprikkel). De evoked potential blijkt nu te bestaan uit een primaire kortdurende potentiaal (aanwezigheid van het signaal in de primaire schors) en een later optredende langerdurende secundaire potentiaal (signaal in secundaire schors).





# 14. MODELLEN VAN HET ZENUWSTELSEL I: 'horizontaal'

## Indeling

Het schema geeft 9 varianten c.q. afgeleiden van het reflexmodel.

Voor ieder plaatje geldt:

Links, zwart: sensoriek, afferente wegen.

Rechts, rood motoriek, efferente wegen.

De 'plateaus' stellen horizontale niveaus voor (in plaatje 2 t/m 5 zijn dit segmentale niveaus, in plaatje 6 t/m 9 hiërarchische niveaus).

## Algemeen

Een groot deel van onze huidige neurofysiologie is gebaseerd op het **reflexmodel**. Het schema geeft weer hoe dit model op allerlei manieren kan worden gemodificeerd of uitgebreid. Het betreft steeds een prikkel die tot een reactie of respons wordt verwerkt. Het is een zogenaamd **open systeem** (Eng. open loop), d.w.z. een systeem zonder terugkoppeling (die de reflex-'boog' tot 'kring' zou sluiten (zie 16)).

### 1. Reflexmodel; Stimulus-respons model

Het geheel van **prikkels (stimuli)** behoort tot de **sensoriek** (= waarneming in de breedste zin); prikkels worden in **reacties (responsen)** vertaald. Het geheel van acties en reacties noemt men **motoriek**. Sensoriek leidt dus tot motoriek (zie verder 16). De neurofysioloog is vooral geïnteresseerd in de processen die **in** het zenuwstelsel plaatshebben, de psycholoog bestudeert meer de relaties tussen prikkels en responsen, daarbij het zenuwstelsel als 'black-box' beschouwend. Met een reflex bedoelt men meestal een min of meer vaste, stereotype reactie op een prikkel. Dit is (gelukkig!) lang niet altijd het geval: door allerlei leer- en conditioneerprocessen zijn andere reacties aan te leren (zie 17). Het zou bovendien wel erg beperkt zijn te veronderstellen dat ieder menselijk gedrag op uitlokkende prikkels gebaseerd zou zijn: er bestaat ook zoiets als 'spontaan' gedrag, d.w.z. gedrag dat vanuit een interne motivatie ontstaat (bijv. een plotseling idee). Een andere beperking van het reflex-model is het ontbreken van terugkoppeling: motoriek leidt immers steeds tot prikkels (sensori-motorische cirkel, zie 16). Het reflexmodel verklaart dus slechts een deel van ons functioneren.

### 2. Monosegmentale reflex

Dit is het eenvoudigste voorbeeld van een reflex: een prikkel komt op een bepaald segmentaal niveau (bijv. spinaal L-2) binnen en veroorzaakt een reactie (spiercontractie) in spieren die vanuit dat niveau worden geïnnerveerd. De kniepeesreflex is een voorbeeld hiervan: door een tik op de pees wordt de spierspoel (op uiterst onnatuurlijke wijze!) geprikkeld (zie verder 27). De impulsen bereiken het ruggemerg via afferente vezels en een contractie van de betreffende spier wordt via efferenten opgewekt: het onderbeen 'schopt even naar voren!' Zo heeft iedere spier zijn 'eigen' spierspoelreflex (vandaar ook wel de 'Eigenreflex' genoemd). Een monosegmentale reflex is echter eerder uitzondering dan regel: de meeste reflexen zijn multisegmentaal (zie plaatje 4). In bepaalde gevallen kunnen echter specifieke segmentale reflexinteracties optreden (zie hierna, plaatje 3).

### 3. Segmentale interactie

Via een segment kunnen allerlei reflex-relaties bestaan tussen organen en structuren die tot dat segment behoren. De bovenzijde van het plaatje laat een **viscerale** reflex zien: de prikkel begint en eindigt in een ingewand. Aan de onderzijde de **somatische** reflex: de prikkel begint in de huid en/of een spier c.q. bewegingsstelsel, de reactie treedt op in de spieren (bijv. terugtrekreflex, spierspoelreflex). Er kan echter een interactie bestaan tussen deze reflexen:

- A. **viscero-somatische** weg: de prikkel ontstaat in een ingewand (bijv. een blindedarmonsteking), het effect treedt op in dwarsgestreepte spieren (bijv. aanspanning buikspieren, zgn. *défense musculaire*)
- B. **somato-viscerale** weg: de prikkel wordt gegeven in de huid c.q. onderhuid (bijv. massage, acupunctuur) of het bewegingsstelsel (bijv. manuele therapie), het effect treedt op in een ingewand.

Bepaalde delen van het menselijk lichaam behoren als het ware tot dezelfde 'horizontale' etage: ze staan in een segmentale relatie tot elkaar (zie voor verdere uitwerking schema 40).

### 4. Multisegmentale reflex

De prikkel komt in één of enkele segmenten binnen, breidt zich longitudinaal over verscheidene segmenten uit en geeft een reactie vanuit vele segmenten. Een voorbeeld is de **terugtrekreflex**: men brandt bijv. z'n vinger en als reactie reageert het gehele lichaam (arm, been, kreet etc.) en deinst terug. Ook de **tonische halsreflexen** zijn multisegmentaal. Draaiing van het hoofd (symmetrisch: naar voren of achteren; asymmetrisch: naar links of rechts) geeft *een* veranderde stand en/of tonus van alle ledematen (bijv. draaiing van hoofd naar rechts geeft extensie van rechterarm en -been en flexie van linkerarm en -been). Vooral sensoren in de kapsels van de cervicale wervels worden hierbij geprikkeld. De opgewekte prikkels komen cervicaal binnen en breiden zich longitudinaal in het ruggemerg uit. (NB: Deze reflexen zijn soms in het 1e levensjaar geïsoleerd zichtbaar; normaal verdwijnen zij; bij hersenletsel kunnen zij aanwezig blijven c.q. terugkeren). Vele houdingsreflexen zijn multisegmentaal (staan in tram, op ski's etc.).

## 5. Long-loop reflex

Men heeft aangetoond dat bijna alle prikkels ook een lange lus afleggen via de hersenschors. De 'long-loop' is eerder regel dan uitzondering. Sommige vezels geleiden zo snel (tot 120 m/sec.) dat enkele tientallen milliseconden al voldoende zijn voor het doorlopen van de gehele lus. Bij een intact zenuwstelsel heeft de hersenschors dus kennelijk zijn aandeel in het ontstaan van reflex-responsen.

## 6. Fylogenetische niveaus

Men kan het zenuwstelsel in fylogenetische volgorde opgebouwd denken uit drie tegelijk en parallel werkende niveaus, nl.:

- a. **Archi**-niveau (ruggemerg en formatio reticularis) voor de elementaire reflex-functies (bijv. spierspanning)
- b. **Paleo**-niveau (limbisch systeem, basale kernen, hypothalamus) voor de emotionele en expressieve functies, houdingsregulatie en automatische motoriek
- c. **Neo**-niveau (hersenschors en corpus callosum): het fylogenetisch jongste niveau dat vooral te maken heeft met nauwkeurige, bewuste vaardigheden en herkenning.

Men kan zich voorstellen dat bij iedere actie steeds alle niveaus betrokken zijn, zoals bijv. bij een tennisslag: door de spierspanning (archi) valt het racket niet uit de handen, een juiste houding (paleo) is een voorwaarde voor een goede, effectieve en uitgekiende klap (neo). Tussen de niveaus bestaat een soort hiërarchie: de hogere niveaus houden de lagere als het ware in het gareel (neurofysiologisch vaak inhibitie). Bij letsels kan daarom ontremming van bepaalde functies optreden (*zie plaatje 8 en 9*). De indeling in **drie** niveaus is uiteraard arbitrair!

## 7. Van prikkel naar effect

Uit de voorgaande principes volgt dat prikkels (bijv. therapeutische) langs verschillende wegen tegelijk tot effecten kunnen leiden. Op het plaatje zijn 5 wegen aangegeven:

1. **lokaal**: direct mechanisch (structuren verplaatsen), humoraal (bijv. vrijkomen van histamine), axonreflexen (roze verkleuring rond lokale kras op huid)
2. **spinale reflexen**: bijv. reflex-responsen in spier of bloedvaten
3. **supraspinale** responsen: bijv. effect op spiertonus en houding
- 3a. via de hypothalamus kunnen **hormonen** worden vrijgemaakt (bijv. ACTH, endorfinen)
4. **corticale/cerebrale** respons: de betekenis van een prikkel kan worden herkend, men kan opgewonden raken etc.
5. **psychische** invloeden, zoals bijv. bij het placebo-effect. Hier worden effecten bedoeld die niet via een specifiek werkingsmechanisme ('neuronale route') totstandkomen, maar die meer te maken hebben met 'weten dat men behandeld wordt', 'geloven in de therapie' etc.

Een deel van bovenstaande effecten kan elektromyografisch worden aangetoond (*zie EMG-respons rechtsonder*). Voordat de prikkel is gegeven, is er al een elektrische verandering aantoonbaar (anticipatie-respons). Dit heeft te maken met het effect 5); na de prikkel ziet men eerst de spinale (2) daarna de supraspinale (3) en corticale (4) respons.

NB: De 'hogere' lussen zijn plastischer, d.w.z. kunnen veranderen door leerprocessen (bijv. leren staan op schaatsen).

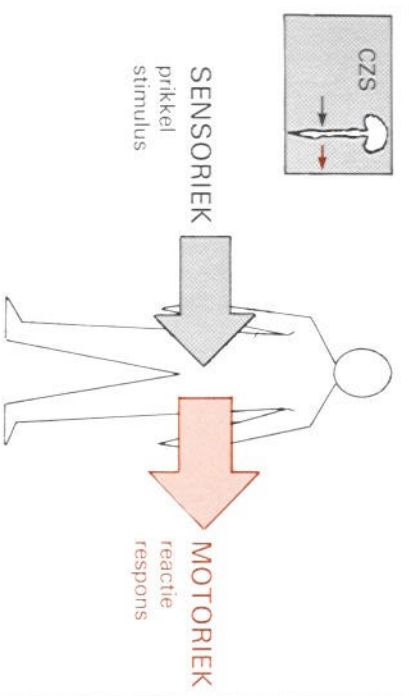
## 8. Lesie op neo-niveau (bijv. CVA)

Als voorbeeld is de **centrale facialisparese** gekozen (lesie lateraal in de motorische schors): de patiënt heeft een scheef gelaat, kan op verzoek de tanden niet symmetrisch laten zien maar kan wel lachen als er iets grappigs gebeurt (expressieve motoriek, paleo-niveau!). Bij letsels op neo-niveau zijn op deze wijze automatische/expressieve functies (paleo) en reflexfuncties (archi) intact en soms zelfs versterkt. Bekend is het zgn. dwanghuilen en lachen: de patiënt begint plotseling, zonder duidelijke aanleiding te huilen of te lachen. Hyperreflexie is een ontremming van het archi-niveau.

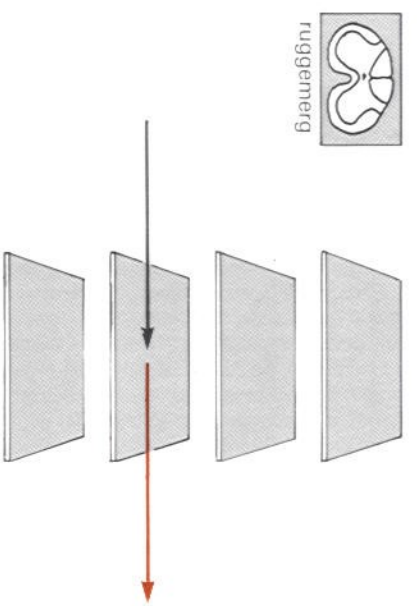
## 9. Lesie op paleo-niveau (bijv. parkinsonisme)

Hier zijn juist de automatische/expressieve functies gestoord (maskergelaat, bewegingsarmoede). *Op plaatje B* is bijv. aangegeven dat één arm niet automatisch meebeweegt tijdens het lopen. Met bewuste inspanning of bij uitlokkende prikkels (bijv. marsmuziek) kan de arm soms wél gaan meebewegen (ander niveau?). Sommige patiënten zeggen dat ze 'bij alle bewegingen moeten nadenken' (corticale compensatie). Ook hier is het archi-niveau ontremd: de parkinson-patiënt heeft een hoge spiertonus (rigiditeit) (*zie 33*).

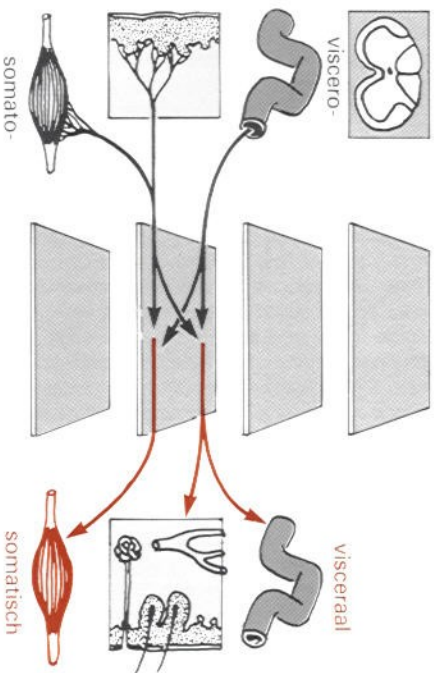
**1 REFLEXMODEL**



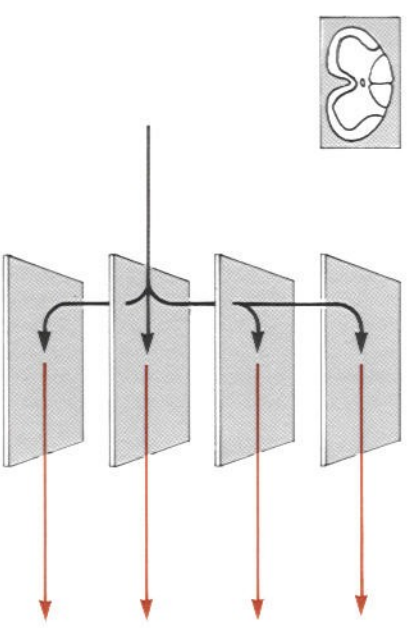
**2 MONOSEGMENTALE REFLEX**



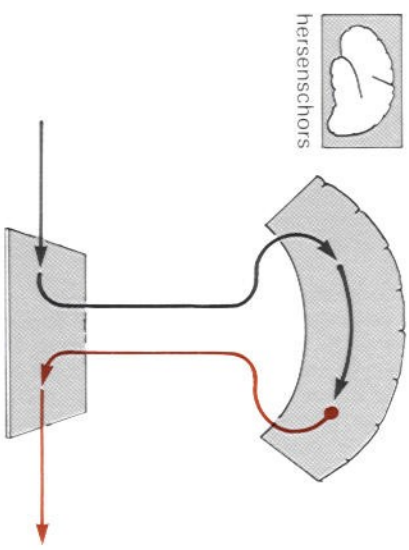
**3 SEGMENTALE INTERACTIE**



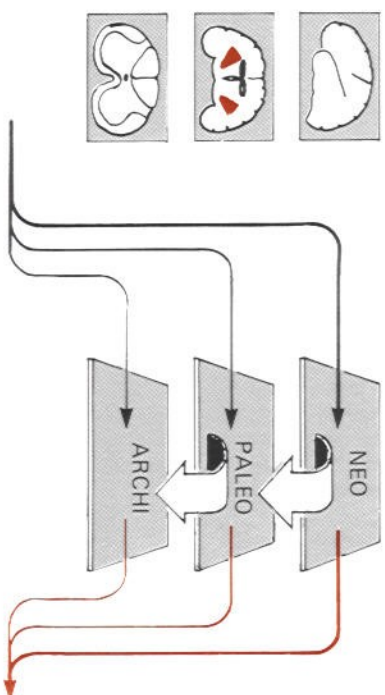
**4 MULTISEGMENTALE REFLEX**



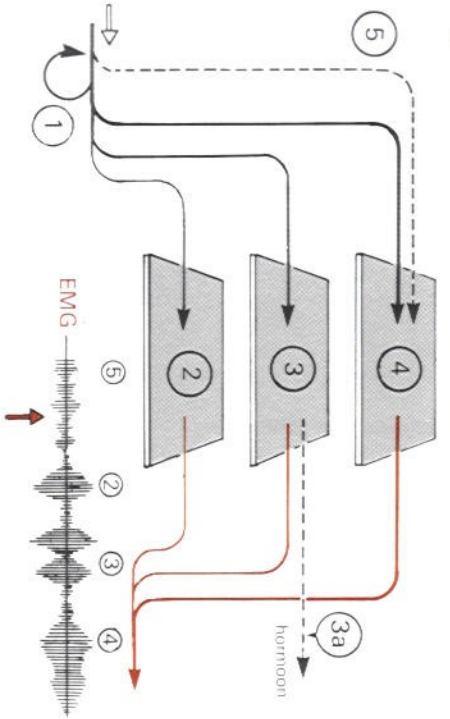
**5 LONG-LOOP REFLEX**



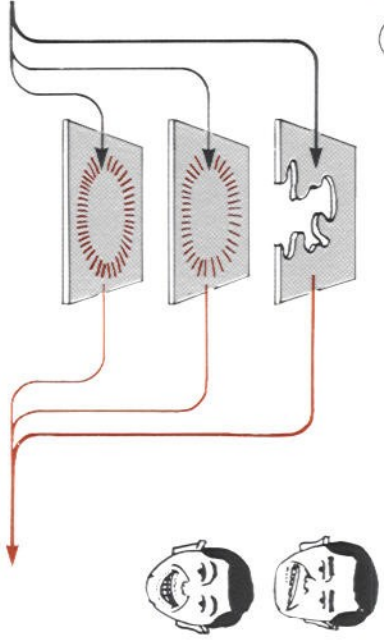
**6 FILOGENETISCHE NIVEAUS**



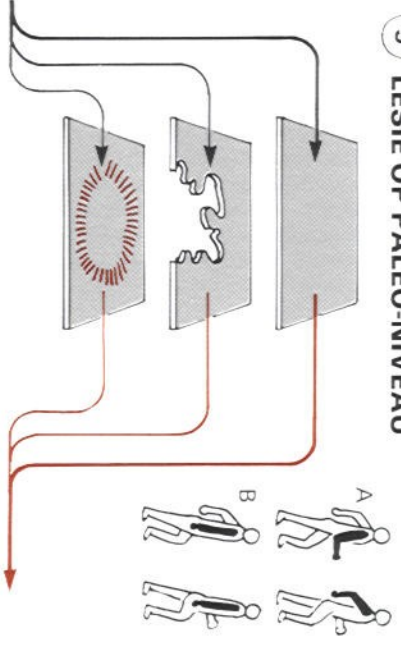
**7 VAN PRIKKEL NAAR EFFECT**



**8 LESIE OP NEO-NIVEAU**



**9 LESIE OP PALEO-NIVEAU**



# 15. MODELLEN VAN HET ZENUWSTELSEL II: ‘verticaal’

## Indeling

Het schema geeft in 9 plaatjes een aantal aspecten weer van longitudinale/verticale informatieverwerking door het zenuwstelsel. Voor ieder plaatje geldt:

Zwart: sensoriek

Rood: motoriek

Bovenzijde: centraal

Onderzijde: perifeer.

## Algemeen

Verticale systemen in het zenuwstelsel leggen als het ware de relatie tussen het ‘subjectieve’ en het ‘objectieve’, resp. ‘VAN INTENTIE NAAR ACTIE’ en ‘VAN PRIKKEL NAAR PERCEPTIE’. Bij beschrijvingen van de functie van het zenuwstelsel komen bijna altijd ‘banen’ ter sprake die informatie van of naar de hersenen vervoeren. Dat deze banen lang niet altijd geïsoleerd functioneren als ‘exclusieve’ kabels moge uit dit schema blijken.

### 1. Exclusieve banen

Zintuigsystemen (oog, huidsensibiliteit, oor etc.) en spieren zijn volgens dit model via een exclusieve baan verbonden met een exclusieve plaats (‘centrum’) in de hersenschors. Men spreekt wel van een ‘labeled line’. Binnen zo’n schorsgebied bestaat dan weer een nauwkeurige organisatie in plaats. Zo zijn toonhoogten als een toetsenbord in de akoestische schors gerepresenteerd: tonotopie; ook voor sensibiliteit, motoriek en visueel systeem geldt een dergelijke organisatie (somatotopie, retinotopie, zie 22, 24, 26, 36 en 37). Prikkeling van zo’n baansysteem wekt altijd de betreffende functie (gewaarwording, spiercontractie) op, ongeacht of de prikkel ‘onderweg’, aan de sensor of in de schors optreedt (wet van Müller; zie 13 en 36). Van belang is hierbij het verschijnsel **projectie**: de gewaarwording wordt, ongeacht de plaats van prikkeling, gevoeld/gezien in de periferie, bijv. compressie van de N. Medianus in de pols geeft tintelingen in de vingertoppen, elektrische activatie in de visuele schors (zoals bij migraine en vormen van epilepsie), maar ook een klap op het oog, geeft optische verschijnselen (bijv. sterretjes zien). Voor de klinische diagnostiek is dit model van groot belang.

### 2. Parallele banen met interactie

Ook binnen de talrijke baansystemen bestaat een fylogenetische volgorde: de dunne, langzaam geleidende banen liggen mediaal en zijn fylogenetisch oud; **fylogenetisch jonge systemen** die uit dikkere en sneller geleidende vezels bestaan, leggen zich lateraal tegen de reeds bestaande banen aan. *Op het plaatje zijn drie systemen aangegeven* (uiteraard arbitrair!): bijv. secundaire pijn (de meest grove en diffuse sensatie), primaire pijn (scherp, gelokaliseerd) (zie 21) en fijne tast (nauwkeurig) (*linksboven in zwart aangegeven*). Zo ook bij de motoriek: de dunne, fylogenetisch oude systemen voor grove massale motorische patronen, de dikke, fylogenetisch jonge systemen voor selectieve distale bewegingen (bijv. vingervaardigheden) (*zie rechtsonder in rood*). Juist zoals bij de eerdergenoemde hiërarchische niveaus (zie 14) beïnvloeden de banen elkaar (ter plaatse van de ‘relaisstations’, bijv. de achterhoorn, formatio reticularis etc). De fylogenetisch jonge systemen hebben een modulerende (vaak inhiberende) invloed op de informatieverwerking in de oude systemen (*zie hiervoor verder 22*).

Activiteit in de dunne systemen (‘pijn’) kan nu ontstaan door selectieve onderbreking van dikkere systemen. Omdat fylogenetisch jonge systemen in het algemeen **kwetsbaarder** zijn, komt dit in de praktijk vaak voor, bijv. bij afkoeling worden handen gevoeliger (een geringe prikkel is al pijnlijk). Ook allerlei symptomen bij compressie of ischemie van zenuwen kunnen op deze wijze verklaard worden: symptomen ontstaan doordat bepaalde (dikke, fylogenetisch jonge) systemen selectief zijn uitgevallen, ontremming van activiteit in andere (dunne, fylogenetisch oude) systemen kan het gevolg zijn.

### 3. Convergentie en divergentie

Prikkeling van één enkele vezel (bijv. één punt op de huid, *zie links onderin*) kan in de schakelstations ‘overspringen’ op naastliggende neuronen. Op deze wijze kan informatie over het gehele zenuwstelsel ‘uitwaaieren’ (bijv. wakker worden; een lang verwachte aanraking door een geliefde etc.): divergentie. In andere gevallen kan uitgebreide prikkeling (bijv. een kledingstuk dat de gehele huid raakt) na het passeren van de schakelstations sterk verminderen en zelfs geheel uitdoven: convergentie. Of convergentie dan wel divergentie optreedt, hangt af van de toestand van de synapsen in de schakelstations: staan deze ‘op scherp’ (waakzaamheid, angst etc.) dan divergeert de prikkel; zijn ze minder gevoelig (sufheid, slaap etc.) dan kan convergentie optreden. Het model laat zien dat de sterkte van de gewaarwording voor een groot deel afhangt van de toestand waarin het zenuwstelsel (en het gehele individu!) verkeert; de intensiteit van de prikkel (die objectief vaststelbaar is) is in ieder geval niet alleenbepalend (*zie ook 12*).

### 4. Convergentie

In de verschillende schakelplaatsen van sensorische (*links*) en motorische (*rechts*) systemen bestaat een convergentie van activiteit. Het samenspel van al deze invloeden bepaalt of een prikkel wel of niet, gewijzigd of ongewijzigd wordt doorgegeven. De gate-controltheorie is een uitwerking van dit convergentie-concept (*zie 23*). Pijn kan gedempt worden door selectieve prikkeling van dikke vezels (bijv. vibratie). Ook het in de fysiotherapie gebruikte facilitatieprincipe (vergrote kracht en/of motorische controle na stimulatie) berust op dit convergentie-principe. De convergentie-projectietheorie is een verklaring voor referred pain (*zie 21*). Van

een prikkel die in de schors begint, is daarom a priori niet te zeggen wat het motorische gevolg zal zijn; van een prikkel op de huid (bijv. massage) is niet zonder meer te zeggen hoe deze zal worden waargenomen (zie 13).

### 5. Sensorische banen (met name de huidsensibiliteit)

Dit plaatje is een *uitwerking van plaatje 2*. Aangegeven is:

- de fylogenetische volgorde, dunne en dikke systemen (van links naar rechts)
- de interactie tussen de systemen, vooral van dikke naar dunne systemen
- het aantal schakelingen: links vele trappen ('multisynaptische ketens'), rechts meer 'één-ruk-verbindingen'
- dat fylogenetisch oude systemen diffuser zijn (zie de *uitwaaiende pijlen*) en minder doordringen tot de hogere niveaus.

Men kan dit model gebruiken als alternatief voor het veel gehanteerde (maar neurofysiologisch niet correcte) 'twee-banen-concept' (vitale en gnostische sensibiliteit; zie 22).

### 6. Motorische banen

Ook dit plaatje is een *uitwerking van plaatje 2*. Dezelfde elementen als in plaatje 5 zijn erin verwerkt. Het aandeel van de hersenschors (neo) neemt toe *naar rechts*. Ook hier staat de veelheid van banen in contrast tot het in de kliniek gehanteerde 'tweebanen-concept' (piramidaal en extrapiramidaal). De piramidebaan blijkt een enorm aantal collateralen te hebben, o.a. naar de formatio reticularis, achterstrengkernen, basale kernen etc. Bij het normale functioneren zijn deze collateralen waarschijnlijk essentieel (efference copy, feed-back, zie 18).

### 7. Psychosomatische samenhang

Formatio reticularis, hypothalamus en limbisch systeem vormen een (fylogenetisch oude) centrale, mediaal gelegen 'emotionele as' van ons zenuwstelsel. Vanuit deze structuren worden psychische functies (angst, woede, honger, spanning etc.) in samenhang gebracht met somatische functies:

- **neuro-endocrien**, vnl. via de hypofyse (bijv. ACTH, cortisol)
- **autonoom**: sympathisch en/of parasympathisch (bijv. bloeddruk, mictie)
- **somatisch**: dwarsgestreepte spieren (bijv. spierspanning)
- **ventilatie**: aanpassing en verandering van het adempatroon (bijv. zuchten).

NB: Het immuunsysteem wordt sterk beïnvloed door de psyche.

Dit alles wordt verder uitgewerkt in *schema 43*.

### 8. Drie functionele systemen (Luria)

Om het functioneren van ons zenuwstelsel begrijpelijk te maken onderscheidde Aleksander Luria (een Russische psycholoog/neuroloog) drie functionele units, nl.:

1. **een unit voor waarneming**: analyse en opslag van informatie (*links*)

2. **een unit voor actie**: planning van gedrag/actie, mentale processen (*rechts*)

3. **een unit voor activatie**: systemen uitgaande van de formatio reticularis voor de regulatie van waakzaamheid/bewustzijn en spiertonus.

De drie systemen werken niet onafhankelijk: via collateralen beïnvloeden zij elkaar op zinvolle wijze. Als er veel prikkels zijn (*unit 1*, spitsuur) worden we alert (collateralen naar *unit 3*) en zijn we bereid tot actie (*unit 2*), waarmee onze spiertonus in overeenstemming wordt gebracht (collateralen naar *unit 3*).

Motoriek heeft een invloed op sensoriek (*pijl onderzijde*), sensoriek heeft een invloed op motoriek (*pijl bovenzijde*): de sensori-motorische samenhang (zie 16 en 36).

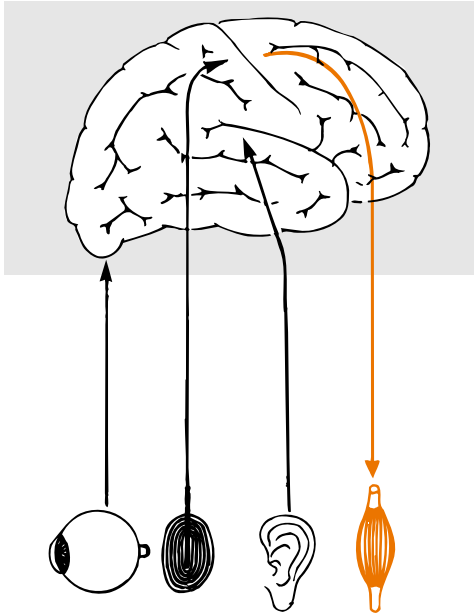
### 9. De relatie tussen het objectieve en het subjectieve

Dit plaatje kan men zien als een uitwerking van unit 1 (waarneming) en unit 2 (actie). Het centrale zenuwstelsel 'ontdekt' de organisatie en samenhang in de prikkels (**objectief**), die vervolgens tot taferelen of gebeurtenissen (**subjectief**) worden gereconstrueerd. Hierbij speelt de hersenschors (primaire, secundaire en tertiaire) een onmisbare rol: **prikkels** worden samengevoegd tot zinvolle taferelen (**gnosis**). Volkomen analoog wordt een plan tot doelgerichte actie (bijv. patat kopen) (subjectief) omgezet in daden via een samenspel van spiercontracties (objectief) (**praxis**). Contracties worden in tijd en ruimte geordend tot doelgerichte acties (zie 36 voor verdere uitwerking). In de neurologie heeft men vaak te maken met een verstoring in de relatie tussen het objectieve en het subjectieve, bijv.:

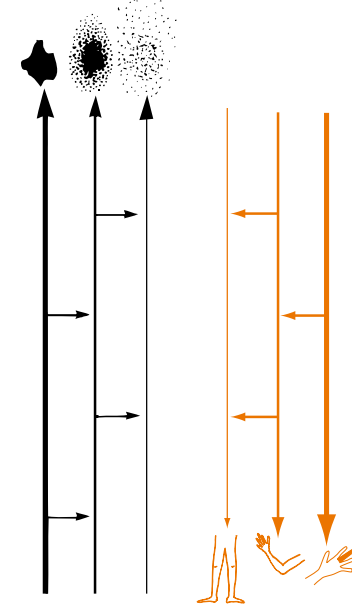
- **parese**: de patiënt wil wel bewegen c.q. handelen maar de spiercontracties treden niet op
- **tremor**: de patiënt wil niet trillen maar trilt toch
- **anesthesie**: er is een prikkel op de huid maar de patiënt voelt niets
- **paresthesieën**: de patiënt voelt kriebelingen of tintelingen maar er is geen prikkel.

Ref. 24, 27, 66

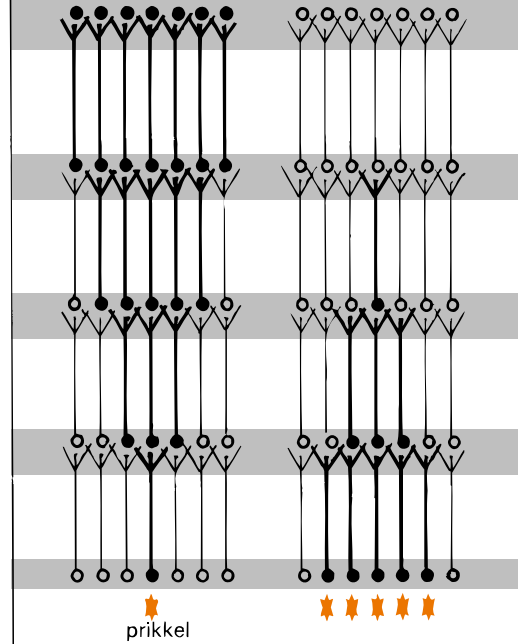
① EXCLUSIEVE BANEN



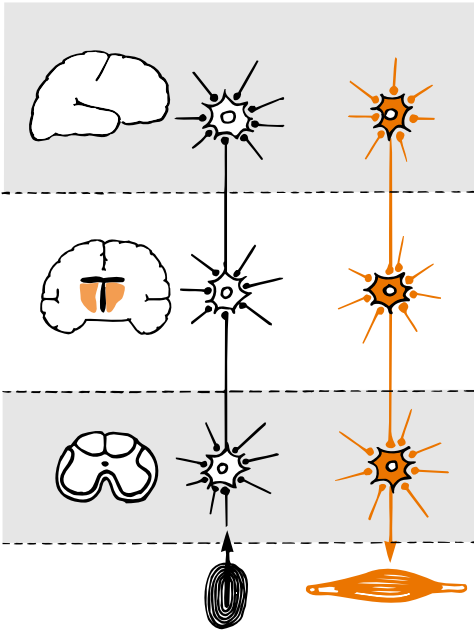
② PARALLELE BANEN MET INTERACTIE



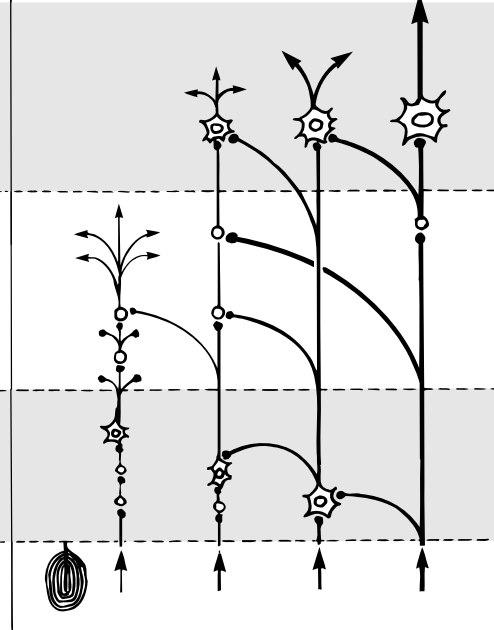
③ DIVERGENTIE EN CONVERGENTIE



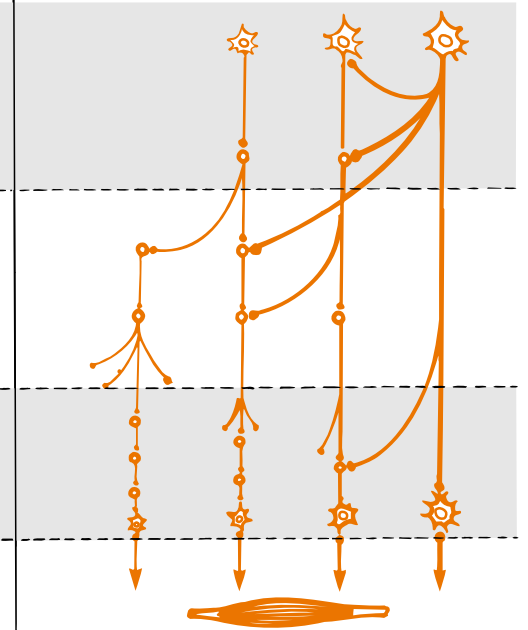
④ CONVERGENTIE



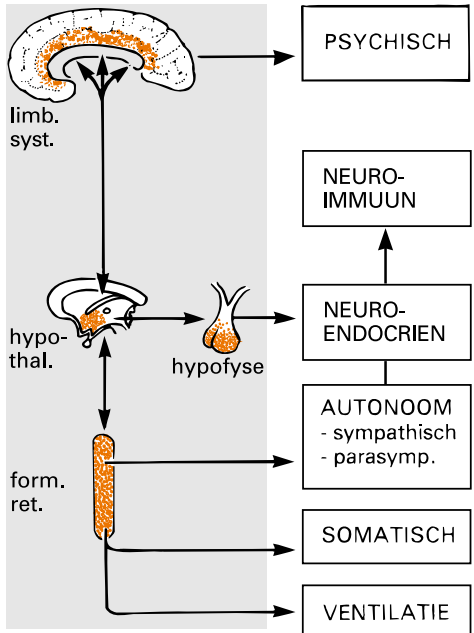
⑤ SENSORISCHE BANEN



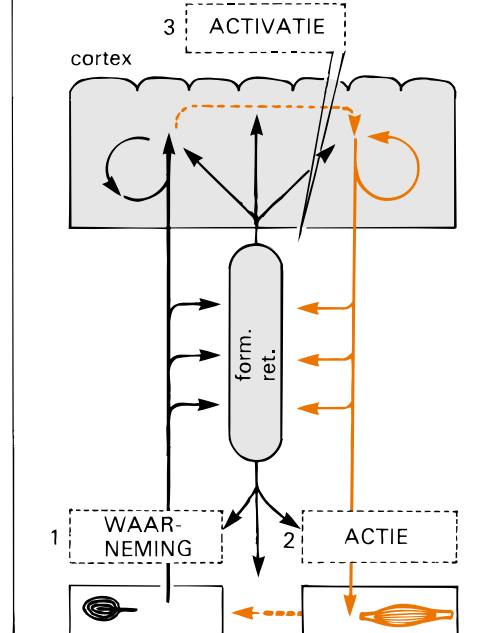
⑥ MOTORISCHE BANEN



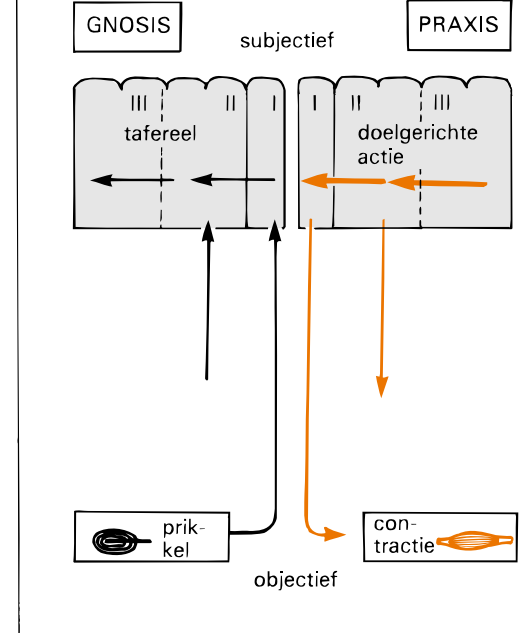
⑦ PSYCHOSOMATISCHE SAMENHANG



⑧ DRIE FUNCTIONELE SYSTEMEN



⑨ RELATIE SUBJECTIEF - OBJECTIEF



# 16. FUNCTIONEEL BOUWPLAN VAN HET ZENUWSTELSEL

## Indeling

*Grijs: lichaam*

*Binnenste wit: zenuwstelsel*

*Buitenste wit omgeving*

*Groene lijnen en tekst: sensoriek*

*Rode lijnen en tekst: motoriek*

*Zwarte lijnen: sensori-motorische integratie/samenhang*

*Binnen het centrale zenuwstelsel zijn verschillende niveaus aangegeven: ruggemerg, hersenstam en hersenen.*

*Het schema is een synthese van enkele modellen: reflex, sensori-motorische samenhang, niveaus en plasticiteit c.q. geheugen (zie 14, 15 en 17).*

*Men kan het schema opvatten als één individu in zijn omgeving.*

*De pijlen die aan de onderzijde het schema verlaten resp. binnenkomen, kunnen betrekking hebben op een ander individu. Om dit zichtbaar te maken kan men een tweede exemplaar van dit schema 180° gedraaid er onder tegenaan leggen.*

*De motoriek van het ene individu (bijv. spraak) is dan ex-afferentie voor het andere.*

*S = sensor; M = effector ('motor')*

## Algemeen

**Sensoren** zijn gespecialiseerde orgaantjes aan de uiteinden van afferente vezels. Ze zijn gevoelig voor bepaalde prikkels (**adequate** prikkels, bijv. licht bij retinasensoren) of voor verscheidene prikkelsoorten (**polymodale** sensoren, bijv. in de huid). Prikkels kunnen mechanisch, chemisch, thermisch, osmotisch of elektromagnetisch zijn. Iedere sensor 'vertaalt' de betreffende prikkel in een reeks actiepotentialen (**codering**) die via de afferente vezel naar het centraal zenuwstelsel geleid wordt (zie 13). Naar ligging kan men drie hoofdgroepen sensoren onderscheiden:

1. **exterosensoren**: zijn gevoelig voor prikkels uit de omgeving. Zij bevinden zich in of op het lichaamsoppervlak (d.w.z. op de grens lichaam-omgeving). Hieronder vallen de 'vijf zintuigen': gezicht, gehoor, reuk, smaak en sensibiliteit.
2. **propriosensoren**: liggen in het bewegingsapparaat (spieren, pezen en gewrichten). Hieronder kan men ook het evenwichtsorgaan rekenen. Ze zijn gevoelig voor mechanische prikkels (spanning, lengte, stand, versnelling, etc.) (zie verder 27, 28 en 29).
3. **interosensoren**: liggen in de inwendige organen (entoderm), bijv. reksensoren in de longen en het maagdarmkanaal, chemo- en osmosensoren.

In het schema is aangegeven dat de afferente vezels kunnen intreden in het ruggemerg, de hersenstam of direct in de hersenen. Dit laatste geldt bijv. voor de N. Opticus (zien) en de N. Olfactorius (reuk). Sensoren kunnen ook **in** het centraal zenuwstelsel liggen (zie 'S' linksboven). Voorbeelden hiervan zijn de centrale chemosensoren (zie 59 en 60) en de osmosensoren (zie 45).

Een belangrijk onderscheid binnen de sensoriek heeft te maken met de herkomst van de informatie. Sensoriek die afkomstig is van de eigen activiteit noemt men *re-afferentie* (bijv. het horen van het geluid van de eigen voetstap). Komt de informatie van elders dan spreekt men van **ex-afferentie** (bijv. voetstappen van anderen). De re-afferentie vormt voor het zenuwstelsel belangrijke informatie over de gevolgen van de eigen bewegingen. Als zodanig is dit van belang voor leerprocessen (zie 17 en 18). Zo leert het kind fietsen doordat het de gevolgen van de sturbewegingen 'ontdekt'. Men kan verstaanbaar spreken doordat men zijn eigen spraak hoort.

**Effectoren** zijn spieren of klieren. **Skeletspieren** bewegen het lichaam of lichaamsdeel in de ruimte of kunnen kracht produceren. Ze oefenen dus invloed uit op de omgeving (en zijn daarom *op de grens van grijs en wit aangegeven*); dit laatste geldt ook voor enkele klieren (bijv. geur van zweet). Effectoren binnen het lichaam (*de in het grijs gelegen 'M'*) kunnen klieren zijn (bijv. bijniemerg, klieren van het maagdarmkanaal) of **gladde spieren** (bijv. wand maagdarmkanaal, bloedvaten). De hartspier is echter dwarsgestreept (net als de skeletspieren). Bedenk dat ook hormonen een invloed kunnen hebben op effectoren (bijv. de invloed van oxytocine op de uterus spier, zie 44). Een belangrijk deel van de motoriek staat in dienst van de communicatie: spraak, mimiek, gebaren, etc.

## Sensori-motorische kringen (aan de onderzijde is – letterlijk – zo'n kring getekend)

Prikkels die op de huid inwerken worden in vertaalde vorm (actiepotentialen) via afferente vezels naar het ruggemerg geleid. In het ruggemerg kan de prikkel, eventueel na een of meer interneuronen, overschakelen op efferente neuronen ('motoneuronen') die de activiteit naar de effector geleiden. Hier wordt het elektrische signaal weer vertaald in een mechanisch effect (een vorm van decodering) (zie 8). Dit is de beschrijving van een klassieke **reflex** (zie 14). De motorische respons heeft echter weer zijn invloed op de sensorische prikkeling (*zwarte pijlen via re-afferentie*) waarmee de kring gesloten is. Men kan deze kring dus opgebouwd denken uit twee componenten:

### 1. Invloed van sensoriek op motoriek

In zijn eenvoudigste vorm de **reflexboog** maar ook meer complex bij allerlei bewuste reacties. In het laatste geval wordt de prikkel via opstijgende baansystemen naar de hersenen geleid waar **bewustwording** optreedt (*opstijgende groene lijnen*). Hierdoor kan een psychisch proces op gang gebracht worden (het plan om een actie te ondernemen), waarna afdalende systemen geactiveerd worden (*rode afdalende lijnen*). Hierdoor worden motoneuronen en effectoren geactiveerd. Binnen deze verticale systemen bestaan snelle 'één-ruk-verbindingen (*aangegeven met de groene en roze band*), maar ook wegen met talrijke overschakelingen ('stapsgewijs'). De fylogenetisch jonge linea recta verbindingen maken het mogelijk dat het hoogste niveau in



het zenuwstelsel – de hersenschors – zeer direct betrokken kan zijn bij gebeurtenissen in de periferie (denk bijv. aan nauwkeurige vaardigheden van vingers en hand). Een ‘reflex’ in het dagelijks leven bestaat als regel uit de som van de responsen die via al deze verschillende wegen verlopen.

Dit gedeelte van de sensorimotorische kring komt tot stand binnen het centrale zenuwstelsel. *In het schema is tevens aangegeven dat er behalve de directe weg via het ruggemerg en de lange lus, via de hersenschors vele andere wegen mogelijk zijn (bijv. via delen van de hersenstam).*

## 2. Invloed van motoriek op sensoriek

Ons functioneren zou niet bijster adequaat zijn wanneer ons handelen geen invloed zou hebben op de waarneming: de automobilist ziet de witte middenstreep naar rechts verschuiven – hij stuurt bij (reactie) – en ziet de streep weer naar links gaan! Als regel worden door onze motoriek verscheidene sensoren tegelijk beïnvloed: het zetten van een voetstap wordt gevoeld (voetzool-druk), is hoorbaar etc. (*zie 18*).

Deze **sensorische feed-back** (re-afferentie) ten gevolge van de eigen motoriek is essentieel tijdens het **aanleren van motorische vaardigheden**. In het zenuwstelsel wordt hierdoor nl. geleidelijk bekend wat de sensorische gevolgen van bewegingen zijn (*zie verder 17.9*). De verschillende soorten feed-back worden *in schema 18 verder uitgewerkt*.

De hierboven beschreven SENSORIMOTORISCHE CIRKEL IS DE FUNCTIONELE BOUWSTEEN VAN EEN ‘LEREND’ ZENUWSTELSEL EN IS DAARDOOR DE BASIS VOOR EEN ADEQUAAT FUNCTIONEREN VAN HET ORGANISME ALS GEHEEL.

## Communicatiefuncties

Deze nemen een bijzondere plaats in aangezien de informatiestroom via een ander individu verloopt. In het geval van mondelinge communicatie kunnen we, beginnend *links* bij het ‘oor’, de weg van de informatie in het schema volgen:

**iemand zegt iets tegen mij** – prikkeling gehoororgaan (*‘S’ gehoor*) – actiepotentialen in gehoorzenuw – bereiken hersenstam – banen naar akoestische schors (decodering) en sensorisch taalcentrum (taalbegrip) – bewustwording van de betekenis (*geheel boven*) – psychisch/cognitief proces (bijv. het gezegde wordt getoetst aan ervaring uit het geheugen) – motorisch taalcentrum (taalgebruik: verzinnen en coderen van een antwoord) – banen naar hersenstam – beïnvloeding van motoneuronen voor spraak, mimiek en gebaren (*rode pijl naar rechts*) – omzetting van een elektrisch signaal in een verbaal **antwoord** – dit antwoord bereikt weer het oor van een ander (*meest rechtse rode pijl naar beneden*) en veroorzaakt in die ander eenzelfde keten van processen. Naast de **indirecte** feed-back (via een ander individu) is er ook een **directe** feed-back: men hoort zichzelf spreken (re-afferentie). Het belang hiervan blijkt bij de spraakmoeilijkheden die dove mensen ondervinden. Vooral voor het **leren** spreken is dit van belang.

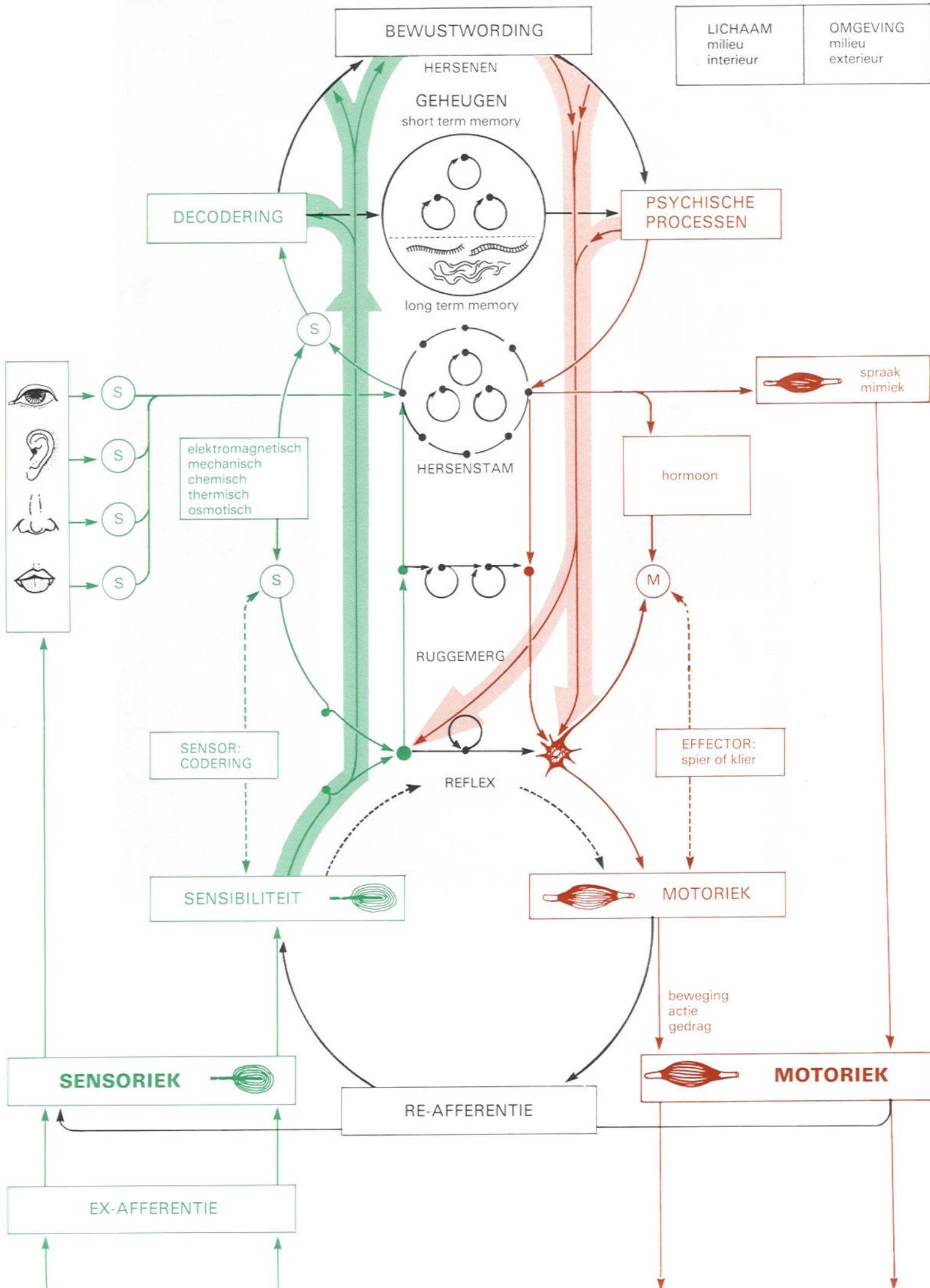
## Geheugen

Bij al deze processen kan informatie in het geheugen worden vastgelegd. Hoewel geheugenprocessen ingewikkeld en grotendeels onbegrepen zijn, zijn in het schema twee veelgehanteerde vormen van geheugen aangegeven. Ten eerste een kort geheugen (**short term memory**) dat zou bestaan uit een meer labiele elektrische opslag, bijv. door actiepotentialen in neuronale circuits (*zie 11*). *Ook op andere plaatsen in het schema is een ‘cirkeltje’ als symbool voor geheugen gebruikt.* Verder kan informatie (bijv. als deze zich vaak herhaalt) meer stabiel worden vastgelegd in een **long term memory**. Deze laatste vorm van geheugen heeft zeer waarschijnlijk te maken met moleculaire en/of morfologische veranderingen in het zenuwstelsel (bijv. proteïnen, DNA, synapsverbindingen). Via het geheugen kunnen prikkels worden vastgehouden die pas later eventueel in gedrag tot uiting komen: er is geen vaste tijdsrelatie meer tussen prikkel en reactie (zoals bij een reflex).

NB: Het schema suggereert wellicht ten onrechte dat alle processen via het cerebrum bewust verlopen. Dit is – gelukkig – niet waar: vele nauwkeurige en ingewikkelde bewegingen kunnen geheel automatisch totstandkomen (*zie ook 72*).

NB: *Het schema toont ook viscerosomatische en somatoviscerale wegen (zie verder 40).*

Ref.: 16, 17, 20, 21, 24, A, E



BEWUSTWORDING

LICHAAM  
milieu  
interieur

OMGEVING  
milieu  
exterieur

HERSENEN

GEHEUGEN  
short term memory

DECODERING

PSYCHISCHE  
PROCESSEN

long term memory

S

HERSENSTAM

elektromagnetisch  
mechanisch  
chemisch  
thermisch  
osmotisch

hormoon

M

RUGGEMERG

REFLEX

EFFECTOR:  
spier of klier

SENSOR:  
CODERING

SENSIBILITEIT

MOTORIEK

spraak  
mimiek

beweging  
actie  
gedrag

RE-AFFERENTIE

MOTORIEK

SENSORIEK

EX-AFFERENTIE

# 17. PLASTICITEIT EN LEREN

## Indeling

Door middel van 9 plaatjes worden enkele aspecten van de begrippen plasticiteit en leren toegelicht. Voor ieder plaatje geldt:

Zwart: sensoriek

Rood: motoriek.

## Algemeen

Plasticiteit is een biologisch begrip en verwijst naar het mechanisme achter leerprocessen. Tegenwoordig is het goed mogelijk een koppeling te leggen tussen plasticiteit en leren: het centraal zenuwstelsel is geen black box meer.

Het begrip **plasticiteit** staat tegenwoordig centraal in de neuro-wetenschappen: door de flexibiliteit van het zenuwstelsel is de mens in staat om zich aan te passen aan de meest uiteenlopende omstandigheden (**adaptatie**). Het **aanleren** van vaardigheden, betekenissen, taal etc. speelt hierbij een rol. Men zou kunnen stellen: 'ons zenuwstelsel is ons orgaan om te leren'. Het biologische fenomeen plasticiteit is het organische substraat voor deze functie. Men moet zich realiseren dat de 'veranderbaarheid' van ons zenuwstelsel een specifieke en individuele leerrichting en ontwikkeling mogelijk maakt.

### 1. Plasticiteit: het principe

Men kan het zenuwstelsel zien als informatieverwerkend orgaan: **input** (sensoriek, *links*) wordt verwerkt tot **output** (motoriek, *rechts*). De informatie die 'door het zenuwstelsel stroomt' laat echter zijn sporen na, gelijk een voetstap in de sneeuw: *het onderste plaatje* laat zien dat de eigenschappen van het zenuwstelsel zijn veranderd (hier puur schematisch weergegeven). Deze veranderingen zijn op verschillende gebieden aangetoond, bijv.:

**fysiologisch**: allerlei elektrische veranderingen

**biochemisch**: transmitters, RNA- en DNA-moleculen, proteïnen

**morfologisch**: veranderingen van synapsen, vertakking van dendrieten, netwerkeigenschappen.

### 2. Opslag van neuronale activiteit

Het plaatje laat zien hoe het zenuwstelsel een prikkelpatroon kan opslaan, onthouden en oproepen.

A: een prikkel kan het gevolg zijn van een therapie (bijv. massage, acupunctuur) of van een verwonding (bijv. het scheuren van een band). Dit heeft enerzijds reflexmatige gevolgen zoals bijv. lokaal verhoogde spierspanning ('horizontaal'), anderzijds wordt dit bewust waargenomen ('verticaal'), bijv. als pijn.

B: de prikkel is verdwenen (bijv. genezing) de pijn is echter gebleven. Het zenuwstelsel heeft de neuronale activiteit opgeslagen (*cirkeltje*).

C: de prikkel is verdwenen, maar de verhoogde spierspanning is gebleven.

D: later (maanden, jaren) kan een prikkel die lijkt op de oorspronkelijke (een of ander sportletsel, manuele therapie) dezelfde klachten oproepen (pijn en spierspanning).

Impulspatronen kunnen op deze wijze worden 'onthouden'. Hierdoor kan aannemelijk gemaakt worden dat de effecten van therapieën veel langer kunnen duren dan de duur van de therapie zelf; maar ook wordt begrijpelijk dat sommige pijnen als het ware worden 'ingebouwd' in het zenuwstelsel en daardoor een eigen leven gaan leiden.

### 3. Plasticiteit van de synaps en het neuron

De **synaps** is de plaats waar de zenuwimpuls via een chemische tussenstap van een neuron op een volgend neuron kan worden overgedragen ('transmissie') (*zie 9*). Gebleken is dat op synaptisch en neuronaal niveau allerlei veranderingen kunnen optreden als gevolg van bepaalde activiteit: ook op micro-niveau laat de informatie kennelijk z'n sporen na. Het plaatje laat zien dat herhaalde activatie van een synaps (*bovenste neuron*) allerlei plastische veranderingen teweeg kan brengen (*onderste neuron*), zoals: verbreding en soms zelfs vertakking van synaptische eindknopjes, verandering van de hoeveelheid vrijkomende transmitterstof, veranderingen van de postsynaptische membraan, vertakking van dendrietbomen, allerlei chemische veranderingen binnen het neuron en de celkern (proteïnen, RNA-, DNA-samenstelling etc.). Onderzoek naar deze processen is in volle gang.

Dit alles resulteert in veranderde eigenschappen van het neuron zodat nu bijv. slechts twee impulsen nodig zijn voor overdracht (was aanvankelijk zeven, *zie bovenste plaatje*): in dit geval is het neuron gevoeliger geworden: sensitisatie. Ook het omgekeerde is beschreven: een neuron wordt ongevoelig na herhaalde activatie: habituatie (*zie 9*).

### 4. Klassieke conditionering 1

Dit is een vorm van leren die te maken heeft met **associatie van prikkels**. De basis hiervoor is op neuronaal niveau aantoonbaar, zoals hier is weergegeven: het neuron reageert aanvankelijk (*1e plaatje*) alleen op input A en niet (*2e plaatje*) op input B. Na herhaalde associatie van de prikkels A en B (*3e plaatje*) 'leert' het neuron op input B te reageren (*4e plaatje*).

### 5. Klassieke conditionering 2

Men kan zich voorstellen dat men via klassieke conditionering een visueel beeld leert te associëren met een bepaald geluid. Bijvoorbeeld: men pakt zijn portemonnee bij het zien van de aankomende bus. Even daarvoor is de bus echter al hoorbaar. Na enkele keren pakt men de portemonnee reeds bij het horen van de bus. In de hersenen wordt kennelijk een verbinding gevormd of geopend die aanvankelijk niet bestond: de visuele en akoestische schors liggen immers in de hersenen op verschillende plaatsen. Of

het hier werkelijk een nieuwe verbinding (morfologisch) dan wel een opening van een reeds bestaande weg ('unmasking', zie 42) betreft, is een tot nu toe niet opgeloste vraag.

## 6. Operante conditionering

Dit is een vorm van actief leren: 'al doende leert men'. In *fase a* reageert een dier (bijv. een tijger) bij het zien of horen van een ander dier (bijv. een ratelslang) nu eens met 'vlucht' dan weer met 'aanval' (hier 50-50%). De aanval leidt echter tot negatieve gevolgen (pijnlijke beet), die bij vlucht vermeden wordt. Door deze ervaring leert het dier voortaan met vermindering of vlucht te reageren en zal nauwelijks meer aanvallen (*fase b*).

Kortom: gedragingen die positieve gevolgen hebben worden versterkt, gedragingen die negatieve gevolgen hebben worden onderdrukt. Het zal uit dit voorbeeld duidelijk zijn dat het principe van de operante conditionering in ieders dagelijks leven optreedt. Zo kan 'klagen over hoofdpijn' (een bepaald gedrag) tot het relatief positieve gevolg leiden dat men tijdelijk verschoond blijft van een bezoekje van schoonmoeder: dit kan al spoedig een effectief middel blijken en men leert dit gedrag (vaak tegen wil en dank) aan.

## 7. Leercirkel – schematheorie

De cirkel geeft de samenhang en wisselwerking aan tussen motoriek en sensoriek. Ook hier geldt: al doende leert men. De hersenen produceren elektrische signalen die aanvankelijk tot allerlei lukrake bewegingen leiden (armpjes-baby-rammelaar). Sommige van deze bewegingen hebben echter succes, d.w.z. een bepaalde sensorische consequentie. Het kind ontdekt nu een soort wetmatigheid tussen de 3 elementen: 1. **elektrische signalen** – 2. **bewegingen** – 3. **sensorische consequenties**. Richard Schmidt, de ontwerper van deze schematheorie, noemde dit het **recall-schema** (het juiste signaal oproepen) en het **recognition-schema** (de juiste beweging herkennen). Een schema is volgens deze theorie dus een soort regel aan de hand waarvan het zenuwstelsel doeltreffende bewegingen kan genereren (ongeveer zoals een grammatica onbewust gebruikt wordt om begrijpbare zinnen te produceren). Een complicerende factor is dat de **beginsituatie** (bijv. de uitgangspositie van het kind) kan verschillen, zodat de bewegingen die succes hebben ook verschillen. Men kan zich echter voorstellen dat deze beginsituatie bij het leerproces kan worden ingecalculerd, wanneer variërende uitgangssituaties bij de oefeningen worden aangeboden.

## 8. Plasticiteit en motoriek

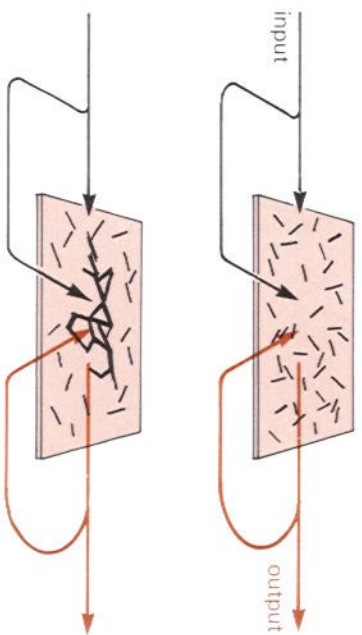
Bij het leren van motorische vaardigheden treden plastische veranderingen op in verschillende niveaus: cerebrum, ruggemerg en spier. Op al deze niveaus is nl. steeds sprake van een bepaalde input en output, d.w.z. een bepaalde informatiestroom. De aard van deze informatiestroom wordt bepaald door het **gebruik** van de spier (snelheid, kracht, uithoudingsvermogen, nauwkeurigheid etc.). Behalve veranderingen in de spier (hypertrofie, witte/rode vezels etc.) ontstaan beslissende veranderingen in het sturende orgaan, het zenuwstelsel (het is immers moeilijk te zien aan iemands handen of het een pianist betreft; dit is veel meer een zaak van verfijnde sturing dan van anatomische bouw van de hand!). Corticale projecties van de hand en vingers kunnen aanzienlijk veranderen onder invloed van prikkeling en training; dit is dierexperimenteel aangetoond, maar ook bij mensen (braille, vioolspelen).

## 9. Leercirkel-engramtheorie

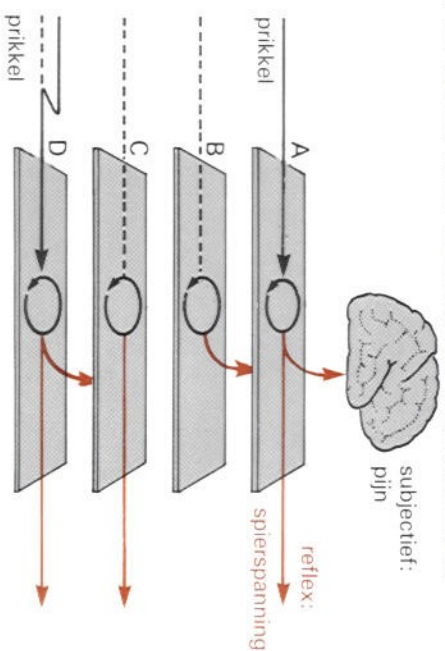
Men stelt zich voor dat door het zien (tennislag), horen (melodie), of voelen (passief bewegen) een geheugenspoor – het **sensorische engram** – gevormd wordt, dat de sensorische consequentie vertegenwoordigt van een ideaal uitgevoerde beweging (fase I). Door te oefenen (fase II) ontvangt men feed-back informatie van de eigen bewegingen (re-afferentie) die men kan vergelijken met het ideaal: het **motorische engram** vormt zich. Wanneer dit engram gevormd is (wat dit ook moge zijn!) heeft men nauwelijks meer externe informatie of een sensorisch engram nodig (fase III van het leerproces). De Parallelschwung 'zit in de benen', het muziekstuk 'zit in de vingers'. NB: Men spreekt van procedureel geheugen: beheersing van een vaardigheid zonder te weten hoe. In de literatuur over 'leren' komt men herhaaldelijk 3 leerfasen tegen: de **cognitieve** of verkennende fase (I), de **associatieve** of oefenfase (II) en de **automatische** fase (III) (zie ook 72).

Ref.: 16, 20, 21, 24, 40, 41, 42, 43, 45, 46

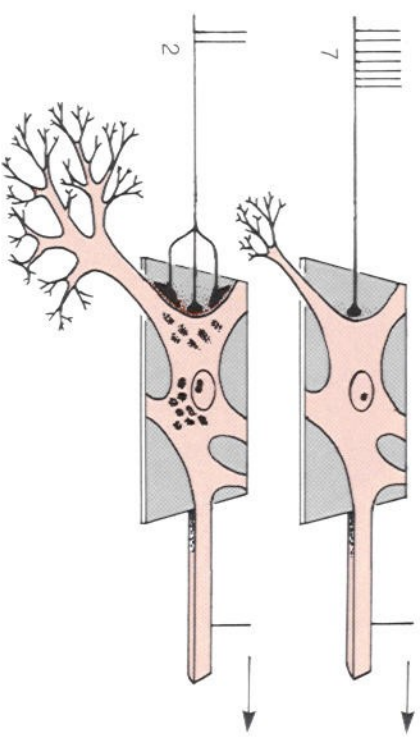
**1 PLASTICITEIT: HET PRINCIPE**



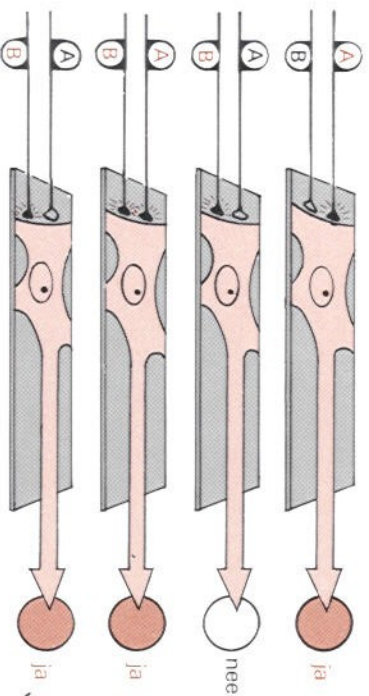
**2 OPSLAG VAN NEURONALE ACTIVITEIT**



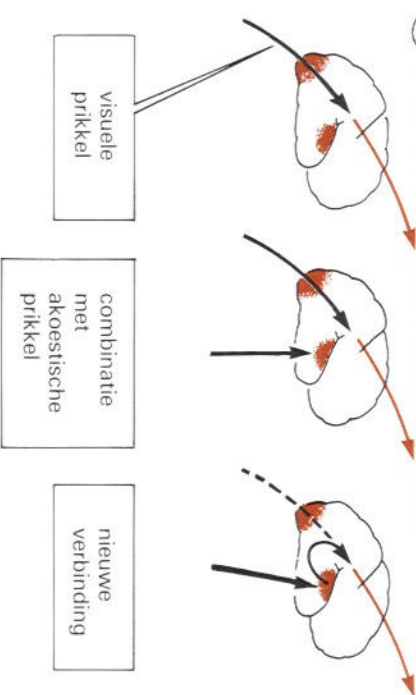
**3 PLASTICITEIT: NEURON EN SYNAPS**



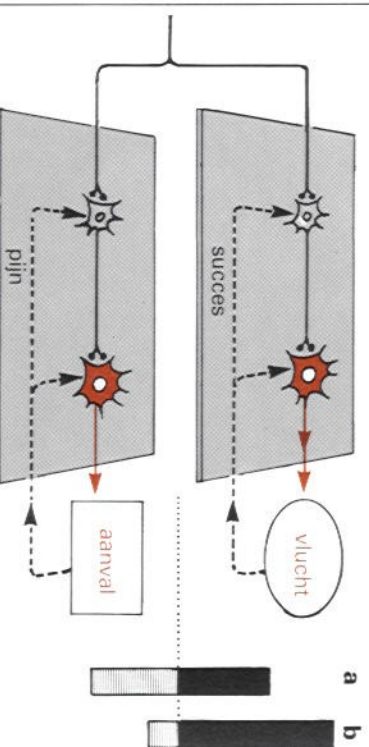
**4 KLASSEKE CONDITIONERING I**



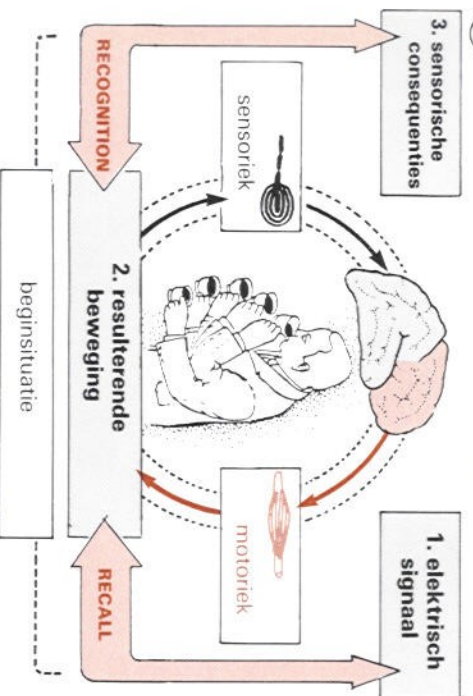
**5 KLASSEKE CONDITIONERING II**



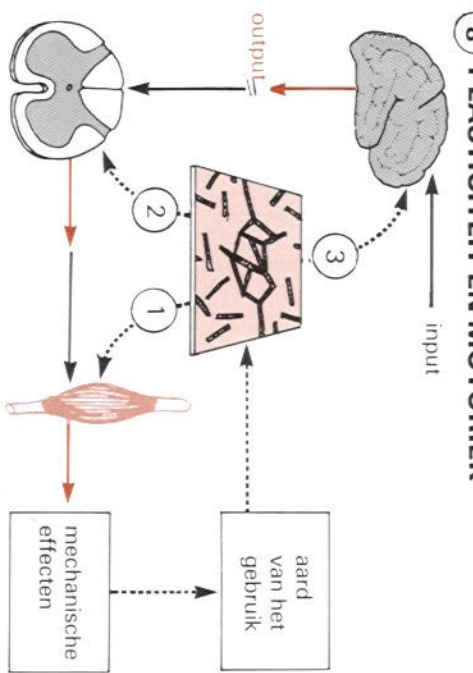
**6 OPERANTE CONDITIONERING**



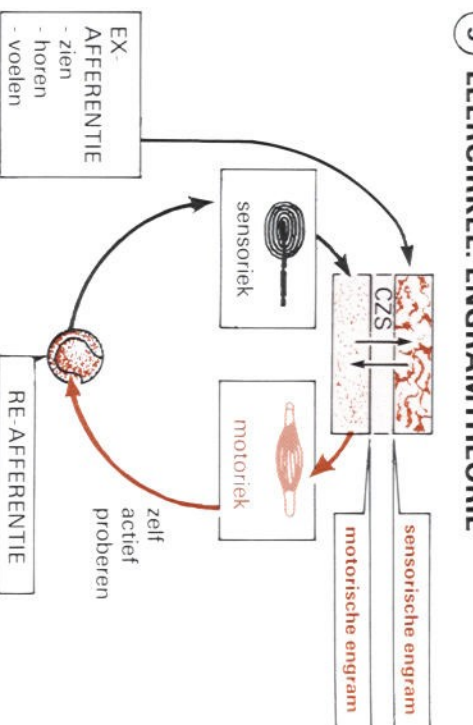
**7 LEERCIRKEL: SCHEMATHEORIE**



**8 PLASTICITEIT EN MOTORIEK**



**9 LEERCIRKEL: ENGRAMTHEORIE**



# 18. FEED-BACK IN MOTORIEK

## Indeling

Grijs: omgeving

Wit: lichaam/zenuwstelsel

Groene lijnen en tekst: sensoriek

Rode lijnen en tekst: motoriek

Zwarte lijnen: sensori-motorische integratie

Links: feed-back-kringen uitgesplitst naar zintuigstelsel en de rol van het cerebellum.

Rechts: 3 functionele systemen (15.8) waarin de feed-back is aangegeven (interne/externe feed-back, efference copy).

## Algemeen

In *schema 16* kwam reeds ter sprake hoe belangrijk de wisselwerking tussen motoriek en sensoriek is. Het feit dat bewegingen sensorische gevolgen hebben, is van belang voor het **aanleren** en **handhaven van vaardigheden**.

Wanneer men een handeling gaat verrichten ontstaat er een signaal in de **cortex cerebri**. Dit **'opdrachtssignaal'** (1) wordt via afdalende banen naar de motoneuronen van het ruggemerg geleid. Het motoneuron geleidt het **'uitvoeringssignaal'** naar de spier.

In allerlei stadia van dit proces is terugkoppeling (feed-back) en correctie mogelijk.

## Feed-back via het cerebellum (*linker schema*)

In *het schema* is aangegeven dat het opdrachtssignaal (1) ook in het cerebellum terechtkomt via collateralen van de corticospinale banen. Men spreekt van **efference copy**. Dit signaal wordt hier korte tijd vastgehouden. In die periode bereikt tevens **'informatie over de uitvoering'** (2) het cerebellum. Deze is voor een belangrijk deel afkomstig van propriosensoren (lengte, spanning, hoeken etc.). In het cerebellum vindt nu een soort **'vergelijking'** plaats tussen beide signalen. Wanneer de informatie over de uitvoering (2) niet klopt met het opdrachtssignaal (1) ontstaat er een **'verschilssignaal'** (3) dat voor correctie gebruikt kan worden. Het schema geeft 2 wijzen van correctie aan: correctie van de opdracht (4) d.m.v. beïnvloeding van de hersenschors en correctie van de uitvoering (5) via afdalende banen naar het ruggemerg. Het cerebellum maakt ook gebruik van visuele, akoestische, exteroceptieve en vestibulaire informatie. In het schema is alleen dit laatste aangegeven. *Zie verder schema 34*. Recentelijk is gebleken dat het cerebellum ook een belangrijke rol speelt bij de **programmering van bewegingen**: lang (tot 800 msec) vóórdat een (spontane) beweging optreedt, kan activiteit in het cerebellum worden aangetoond. Het lijkt wel alsof een 'bewegingsopdracht' eerst intern op z'n juistheid wordt gecontroleerd en bijgesteld voordat de activiteit op de spieren wordt losgelaten. Samenvattend kan men stellen dat het cerebellum in twee feed-back-kringen opgenomen is:

1. **cerebro-cerebellair**: cortex cerebri – efference copy – cerebellum – terug naar de cortex cerebri

2. **spino-cerebellair**: ruggemerg – spier – propriosensoren – opstijgende banen naar het cerebellum (2) – via (3) en (5) terug naar het ruggemerg.

NB: Theorievorming over de rol van het cerebellum is in volle gang. Recentelijk is door onderzoek aannemelijk gemaakt dat het cerebellum vooral belangrijk is bij het aanleren van **nieuwe taken** (ook cognitieve).

## Andere feed-back kringen

### Recurrente inhibitie (Renshaw, (8))

Collateralen van de alfa-motorische vezels keren terug en synapteren met een inhiberend interneuron: de Renshaw-cel. Dit neuron inhibeert het betreffende en de omliggende motoneuronen. Deze inhibitie zou kunnen voorkomen dat de activiteit in de efferente vezel te hoog wordt. Ook andere functies zijn gesuggereerd (*zie verder 29*). Vast staat dat de gevoeligheid van het Renshaw-neuron afhankelijk is van afdalende invloeden. Een veranderde afdalende invloed op de Renshaw-neuronen speelt een rol bij het ontstaan van spasticiteit bij hersenletsel.

### Proprioceptieve feed-back

Deze feed-back-kringen hebben te maken met de regulatie van de lengte en de spanning van spieren en de hoeken die botstukken in de gewrichten met elkaar vormen. Als zodanig spelen deze circuits een belangrijke rol bij de **houdingsregulatie**. Behalve de reeds genoemde feed-back-kring via het **cerebellum** zijn nog andere kringen mogelijk, nl.:

- via de **cortex cerebri**: in dit geval kan gecorrigeerd worden op geleide van bewuste houdings- en bewegingszin
- op **spinaal** niveau: directe feed-back via het ruggemerg.

### Sensibele feed-back

Een beweging kan tast of 'pijnprikkels tot gevolg hebben. Lichte druk op de voetzool geeft bijv. een extensie van het betreffende been (extensiereflex, positieve steunreflex), terwijl een noxische prikkel juist flexie geeft. Als regel zijn één of meer interneuronen ingeschakeld. Deze feed-back-kringen kunnen zuiver spinaal zijn (*de kortste weg van 'extero' naar het motoneuron*). Exteroceptieve informatie kan echter ook de hersenschors bereiken. Dit is met name het geval wanneer sprake is van **intentioneel gedrag** (op de tast iets zoeken in het donker).

### Vestibulaire feed-back

Door een beweging verandert de stand en snelheid van het lichaam. Wanneer het hoofd hierbij is betrokken kan dit worden waargenomen via het evenwichtsorgaan (vestibulum). Deze informatie kan via verschillende kringen worden verwerkt:

- direct terug naar het ruggemerg via de vestibulaire kernen (6)
- via het cerebellum: (6) – (2) – cerebellum – (5). Dit betreft het oudste deel van het cerebellum (archicerebellum, *zie 34*)

- via de hersenschors. Hierbij kunnen bewuste evenwichtssensaties een rol spelen (lobus temporalis, zie 37). Vestibulaire informatie vormt een belangrijke bron voor de houdingsregulatie ('het bewaren van het evenwicht', zoals bij schaatsen, fietsen en skiën).

### **Feed-back via reuk en smaak**

Uiteraard zijn er ook acties waarbij deze zintuigen een belangrijke rol vervullen (eten, de bron van een vies luchtje opsporen etc.).

### **Akoestische feed-back**

Iedere beweging of handeling kan met geluid gepaard gaan (voetstappen, deur sluiten, wegrijden in een auto etc.). Veel geluid is 'ongewenst'. Bewegingen worden echter vaak bijgestuurd op geleide van geluid. Geluid kan ook het doel van een handeling zijn: zingen, spreken, het bespelen van een muziekinstrument etc. De feed-back-kring voor de *spraak is apart aangegeven*.

### **Visuele feed-back**

Door een beweging verandert het visuele beeld van de omgeving. Het oog is van speciaal belang omdat hiermee waarneming op afstand mogelijk is: het oog is net als het oor een **telesensor**. Hierdoor kan men **anticiperen** op dreigende ontsporingen: correcties kunnen worden aangebracht vóórdát de beweging mislukt. Het onzekere lopen van een blinde in een drukke omgeving berust op de afwezigheid van deze visuele anticipatie.

### **Feed-forward**

Dat wil zeggen dat op basis van sensorische informatie een bijstelling van de beweging optreedt **vóórdát** een verstoring ontstaat. De verstoring wordt dus verhinderd. Vooral visuele en akoestische informatie is hiervoor bruikbaar (de telesensoren). Een adequaat bewegen in bijv. het verkeer of tijdens balsporten is ondenkbaar zonder deze feed-forward regulatie. Zeer algemeen zou men kunnen stellen dat de rol van sensorische informatie in de diverse regelkringen tweërlei is: (1) sensoriek zegt iets over **de veroorzakende beweging** (re-afferentie, feed-back); (2) sensoriek maakt **voorspellingen** over de toekomst mogelijk ('als ik niet rem, ontstaat er een botsing'). Bijna steeds spelen beide principes een rol.

### **Samenwerking tussen deze regelkringen**

Bij iedere actie spelen verscheidene circuits tegelijk een rol, bijv.:

- lopen: proprioceptief, vestibulair, visueel, akoestisch
- vioolspelen: akoestisch, tactiel, proprioceptief.

Bij uitval van de ene kring kan de functie vaak geheel of gedeeltelijk gecompenseerd worden via andere kringen:

- blinden: lezen via braille, het vergroten van de tactiele wereld met een stok
- doven: liplezen, mimiek en gebaren (d.w.z. visuele compensatie)
- achterstrengstoornis: de patiënt kijkt naar zijn voetstappen.

### **Indeling van feed-backsystemen (rechter schema) – een opsomming**

1. **Externe feed-back (onderzijde)**: wordt veroorzaakt door interactie met de omgeving. Men kan onderscheiden (enigszins arbitrair):

a. **re-afferentie**: feed-back die het directe gevolg is van de motoriek of daarmee onlosmakelijk is verbonden (ook wel 'intrinsieke' of obligate feed-back genoemd). Verdere indeling naar zintuig.

b. meer **indirecte**, facultatieve vormen van feed-back zoals:

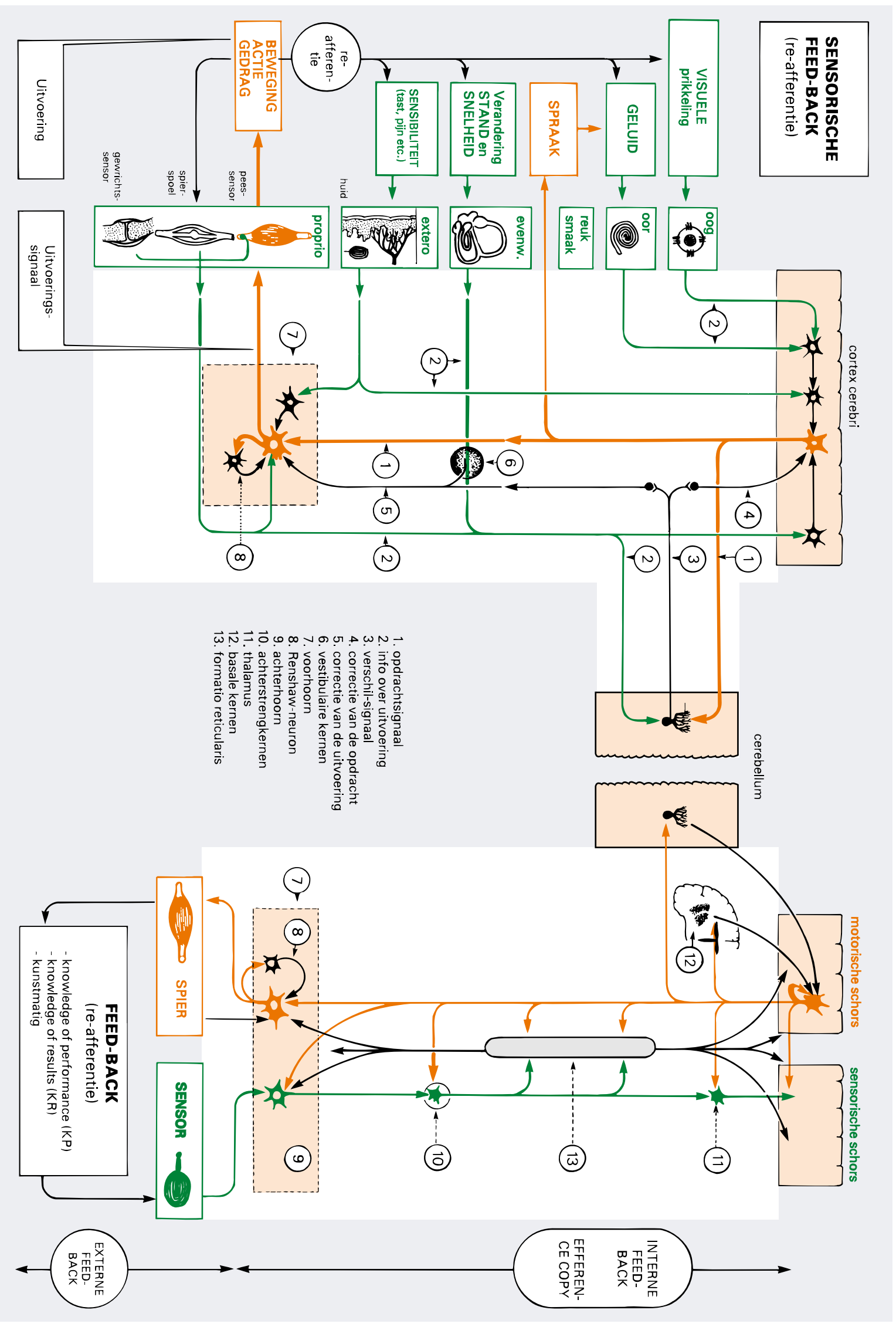
- **knowledge of performance (KP)**: informatie over de juistheid van de beweging zelf: een turnoefening, een balletsprong, een correcte – maar bijv. niet effectieve – tennisslag
- **knowledge of results (KR)**: informatie over het resultaat: score, tijd, video-opname, een effectieve – maar bijv. niet correcte – tennisslag.

c. **kunstmatig** gewijzigde feed-back (men spreekt ook wel van sensorische manipulatie): blinddoeken, het gebruik van spiegels, het lopen op blote voeten op diverse ondergronden, elektromyografie etc.

2. **Interne feed-back**: feed-back die geheel binnen het zenuwstelsel plaatsvindt.

a. echte feed-back kringen (*linksboven*): in de hersenschors (recurrent), via de basale kernen, via het cerebellum. Deze kringen zijn van groot belang bij de voorbereiding van een beweging.

b. **effeference copy (rechts)**: via collateralen takken de motorische opdrachtsignalen af naar veel plaatsen in het centrale zenuwstelsel. Het gaat hier om feed-forward mechanismen: delen van het zenuwstelsel worden 'op de hoogte gebracht' van uitgestuurde signalen en zo voorbereid op verwachte sensorische informatie (die het gevolg is van de beweging). Belangrijke bestemmingen voor de effeference copy zijn: de sensorische schors, de thalamus, de formatio reticularis, de achterstrengkernen (tast en kinesthesie) en de achterhoorn.





# 19. AUTONOOM ZENUWSTELSEL

# 20. SOMATISCH EN AUTONOOM ZENUWSTELSEL

## Indeling 19

*Middenkolommen: de (interne) organen met segmentale afferente innervatie.*

*Links: afferente en efferente routes via de parasympathicus en de N. Phrenicus.*

*Rechts: afferente en efferente routes via de sympathicus (grensstreng).*

*Zwarte pijlen + grijs: afferent*

*Rode pijlen + roze: efferent*

*Kolom geheel links: parasympathische functies*

*Kolommen geheel rechts: sympathische functies + segmentale innervatie*

*De oorsprong van de plexus brachialis en de plexus lumbosacralis is met grijze en roze driehoekige vlakken aangegeven.*

## Algemeen

Het is gebruikelijk, hoewel arbitrair, het zenuwstelsel in te delen in een **somatisch (animaal)** en een **autonoom (vegetatief of visceraal)** deel. Het autonome zenuwstelsel heeft, grof gezegd, te maken met functies die een rol spelen bij de **homeostase** van het lichaam. De term 'autonoom' heeft te maken met het feit dat deze processen vaak buiten de wil om verlopen. De activiteit van het autonome zenuwstelsel is steeds in overeenstemming met de toestand van het individu. Ook bewuste, door de wil gestuurde, acties (bijv. inspanning) worden begeleid door hiervoor noodzakelijke veranderingen in het autonome zenuwstelsel (hartslag, bloeddruk, spijsvertering etc.). **Somatisch en autonoom zenuwstelsel kunnen daarom niet los van elkaar gezien worden: ze vormen een samenhangend geheel.** Een mooi voorbeeld hiervan is de aanpassing bij spierarbeid die in *schema 71* uitvoerig besproken wordt.

Het **sympathische** zenuwstelsel is van belang bij zogenaamde **ergotrope** toestanden (verhoogde fysieke en/of psychische activiteit). Het **parasympathische** zenuwstelsel speelt een rol bij **trofotrope** toestanden (rust, relaxatie, herstel). Ook het hormonale systeem stelt zich in op de activiteitstoestand van het individu. Veranderingen in het autonome zenuwstelsel vormen dus slechts één aspect van de aanpassing van het individu aan het activiteitsniveau (*zie verder 43*).

De scheiding tussen autonoom en somatisch zenuwstelsel wordt tegenwoordig steeds meer aangevochten.

## Centrale sturing van autonome functies (*niet in schema*)

Hoewel vele autonome functies zuiver spinaal tot stand kunnen komen zijn voor een genuanceerde en adequate aanpassing toch altijd centrale structuren noodzakelijk. De dwarslesiepatiënt heeft wel een mictiereflex (spinaal) maar kan deze niet of moeilijk door de wil beïnvloeden (hetgeen normaal nodig is). Belangrijke centrale structuren voor autonome functies zijn:

- **formatio reticularis** (hersenstam)
- **hypothalamus** (diencefalon)
- **limbisch systeem** (mediaal in hemisferen)

Deze structuren staan ook in intensief contact met de hersenschors en ontvangen informatie uit vrijwel alle opstijgende en afdalende systemen. Vanuit deze structuren worden autonoom en somatisch zenuwstelsel en het hormonale stelsel in samenhang gereguleerd (*zie verder 43*).

## Afferente innervatie van ingewanden (*zie 19, zwarte lijnen, uitgaande van de middenkolommen*)

Afferente vezels ('viscero-afferenten') kunnen verschillende routes volgen. De volgende vier wegen zijn de belangrijkste (*zie ook schema 20 'VA' rechtsboven*):

1. via de **truncus sympathicus**. Vanuit het orgaan bereiken de afferenten de grensstreng, treden in maar synapteren niet. Ze lopen door en bereiken via de achterwortel het ruggemerg (het cellichaam ligt in het spinale ganglion). De impulsen kunnen dan opstijgen en leiden tot **viscerale sensaties** of ze veroorzaken spinale reflexen (viscerale of viscerosomatische reflexen, *zie 14 en 40*). Viscero- en somato-afferenten convergeren in de achterhoorn op gemeenschappelijke neuronen. Hiermee wordt verklaard dat pijn ten gevolge van ingewandsstoornissen vaak wordt gevoeld in het segmentaal overeenkomende dermatoom (*zie 20, links*): **referred pain**. Voor het totstandkomen van pijn bij ingewandsstoornissen is deze eerste route waarschijnlijk essentieel (*zie 40*).
2. Met de **Nn. Pelvici** mee naar het sacrale ruggemerg (S-2 t/m S-4). Viscerale sensaties: mictiedrang, defecatie, erectie. Reflexen: mictie, defecatie, erectie.
3. Met de **N. Vagus** mee (de N. Vagus bestaat voor 80% uit afferenten!). O.a. prikkels uit baro-, chemo- en reksensoren. In vele gevallen is de functie van de afferente innervatie door de N. Vagus niet bekend. Alle interne organen in borst- en buikholte worden door de N. Vagus geïnnerveerd. De zenuw speelt een rol bij vele reflexen en is waarschijnlijk van belang voor specifieke viscerale sensaties zoals: honger, verzadigingsgevoel, misselijkheid etc. De prikkels bereiken geheel buiten het ruggemerg om (van belang in geval van een dwarslesie, *zie 39*) de hersenstam. De vaguskern strekt zich uit tot in segment C-3 (segmentale interactie!).
4. De **N. Phrenicus** innerveert vliezen van organen rond het diafragma. Bij interne stoornissen worden deze vliezen vaak geprikkeld (leverafwijkingen, maagzweer, angina pectoris, appendicitis etc.). De prikkels komen in C-2 t/m C-4 terecht hetgeen

kan verklaren dat bij ingewandsstoornissen vaak referred pain voorkomt in nek en schouder (cervicale dermatomen). Hoever de innervatie door de N. Phrenicus reikt is niet duidelijk (*zie de blind eindigende streepjeslijnen*).

Bijna steeds spelen verscheidene wegen tegelijk een rol: weg 1, 3 en 4 voor de borst- en buikorganen, weg 1 en 2 voor de bekkenorganen. Complexe pijnpatronen en reflexreacties kunnen het gevolg zijn (*zie verder 40*).

NB: Viscero-afferenten uit het hoofdgebied verlopen via de N. Trigemini (V), N. Facialis (VII) en N. Glossopharyngeus (IX) (reflexen zoals slikken, niezen etc.).

### **Efferent sympathisch gedeelte** (*in 19: rood/roze rechts*) (*in 20: 'VES'*)

Oorsprong: de **zijhoorn** van de segmenten C-8 t/m L-2. De (preganglionaire) vezels verlaten het ruggemerg via de voorwortel en bereiken de truncus sympathicus. Van hieruit zijn er verschillende mogelijkheden (*zie 20 rechtsboven, rode lijnen*):

- 1.de synaps in het grensstrengganglion (**paravertebraal**); de postganglionaire vezel bereikt de spinale zenuw. Via de zenuwvertakkingen worden de effectororganen bereikt.
- 2.de vertakking in de grensstreng naar hoger en lager gelegen ganglia. Vanuit één ruggemergssegment kunnen zo vele ganglia worden geactiveerd, bijv. vanuit T-5 de ganglia T-1 t/m T-10: een enorme **divergentie** dus. Dit is de reden dat in de perifere sympathische innervatie geen strakke segmentale opbouw te herkennen is. In *schema 20 (rechtsonder)* zijn daarom grofweg 5 arealen aangegeven: C-8 t/m T-2 pupil; T-2 t/m T-5 hoofd; T-2 t/m T-8 arm; T-4 t/m T-12 romp; T-9 t/m L-2 been.
- 3.de vezels passeren de grensstreng zonder schakeling en treden weer uit als de **Nn. Splanchnici** die een aantal mediaan gelegen (**pre-vertebrale**) ganglia bereiken (coeliacum, mesentericum sup. en inf.). Hier schakelen zij over op postganglionaire vezels die het orgaan innervieren. Een deel van de vezels uit de Nn. Splanchnici innerveert het bijniermerg: de postganglionaire cel secerneert adrenaline in het bloed (dit zijn dus neurosecretoire cellen).

### **Transmitters** (*zie 20 rechtsboven*)

Preganglionair: altijd acetylcholine; postganglionair: als regel noradrenaline, met als uitzondering:

- cholinerge zweetsecretie
- mogelijk is ook cholinerge vasodilatatie.

De adrenaline uit het bijniermerg ondersteunt de meeste sympathische effecten maar heeft een sterker metabool effect, werkt sterker op het hart en geeft dilatatie van de spieraten.

### **Sympathische functies** (*zie 19, kolom geheel rechts*)

Merk op dat ook de extremiteiten sympathisch geïnnerveerd zijn. De segmentale sympathische innervatie is echter anders dan de segmentale somatische innervatie! (de oorsprong van de plexus is *met roze vlakken aangegeven*). Dit heeft enkele consequenties, nl:

- het hoofd wordt sympathisch geïnnerveerd vanuit C-8 t/m T-5  
Een lesie op niveau C-8/T-1 kan dus sympathische stoornissen aan het hoofd geven (syndroom van Horner t.g.v. het uitvallen van de sympathische innervatie van de pupil) gecombineerd met somatische afwijkingen aan de arm (bijv. atrofie van onderarmspieren). Onderarm en pupil horen segmentaal bij elkaar! (*rood aangegeven op onderzijde schema 20*)
- bij een dwarslesie op niveau L-2 is er een paraparese (verlamming van beide benen). De sympathische innervatie van de benen is echter intact (*zie 39*).

In een aantal gevallen is sympathische innervatie aangetoond maar is de precieze functie niet bekend. Dit geldt bijv. voor de sympathische innervatie van sensoren (bijv. de spierspoel), nieren en pancreas.

### **Efferent parasymphatisch gedeelte** (*in 19: rood/roze links*) (*in 20: 'VEP'*)

Oorsprong: de hersenstamkernen van de hersenzenuwen III, VII, IX en X en het sacrale ruggemerg S-2 t/m S-4. De vezels lopen met de hersenzenuwen of Nn. Pelvici mee en schakelen over in een perifeer gelegen ganglion (bijv. het Gg. Ciliare in de oogkas) of in de wand van het orgaan. De N. Vagus innerveert borst- en buikorganen, de Nn. Pelvici de bekkeningewanden.

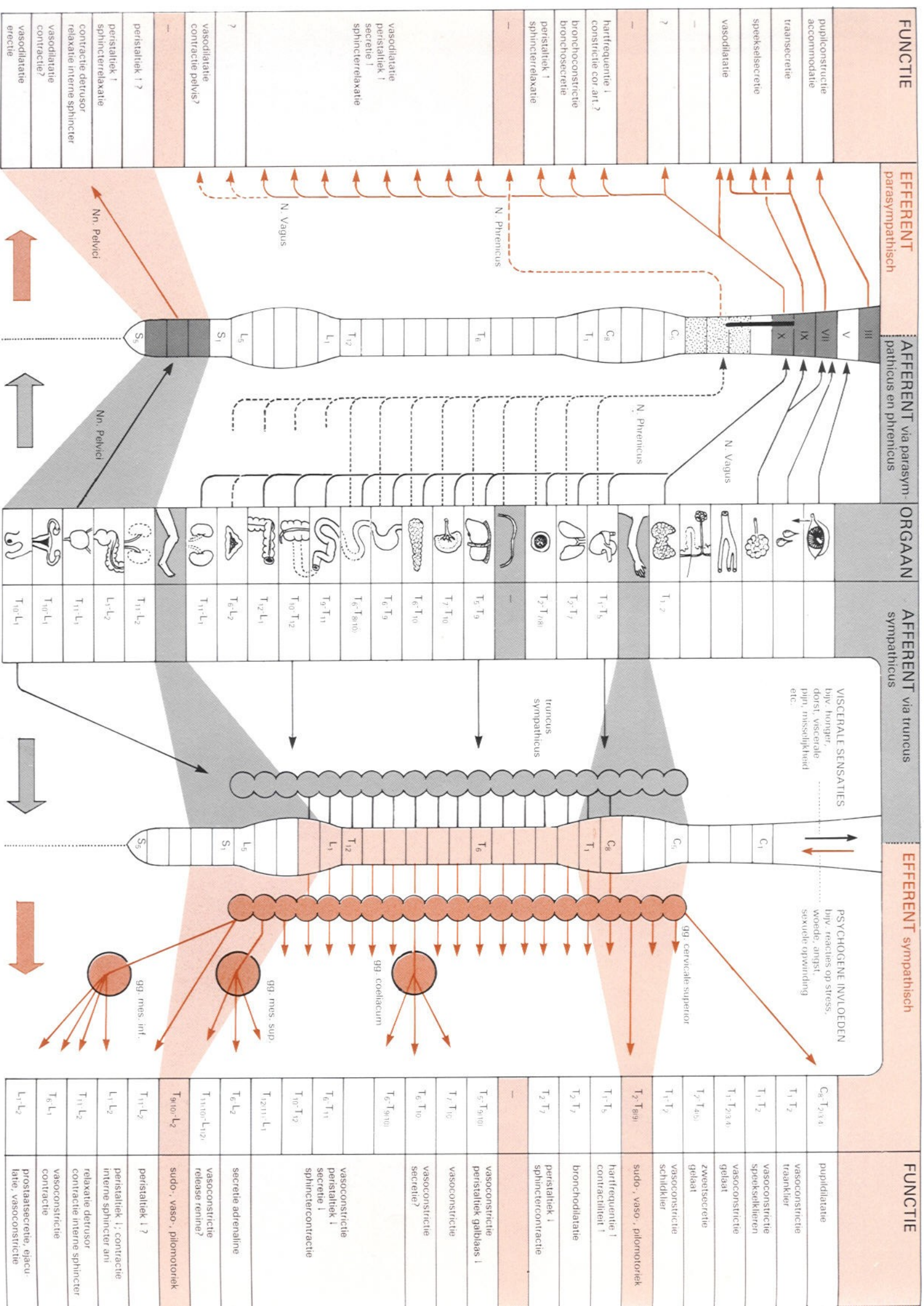
**Transmitters:** acetylcholine, zowel pre- als postganglionair.

### **Parasymphatische functies** (*zie 19, kolom geheel links*)

Meestal tegengesteld aan de sympathische functies. Vele organen worden door parasymphaticus en sympathicus antagonistisch beïnvloed. Vaak overheerst echter één van beiden, bijv.:

- voornamelijk parasymphatisch: accommodatiespier van het oog, sinusknop van het hart, blaaswandspier, kliercellen van het maagdarmkanaal
- voornamelijk sympathisch: arteriolen, contractiliteit van het hart. NB: Extremiteiten en huid (sude-, vaso-, pilomotoriek) worden uitsluitend sympathisch geïnnerveerd.

Consequenties van dit innervatiepatroon: alle ruggemergslesies boven S-2 geven alleen parasymphatische uitval van de sacraal geïnnerveerde organen. De N. Vagus passeert immers alle ruggemergslesies (ook hoog cervicale) (*zie verder 39*). Zoals de *vraagtekens in de linkerkolom* laten zien, is de functie van parasymphatische innervatie lang niet altijd bekend.



# SOMATISCH ZENUWSTELSEL

# AUTONOOM ZENUWSTELSEL

### Indeling

Bovenzijde: vezelverloop, schakelplaatsen en transmitters van het somatisch en autonoom zenuwstelsel

Midden-links: ontstaan extremiteiten, dermatomen (somatisch)

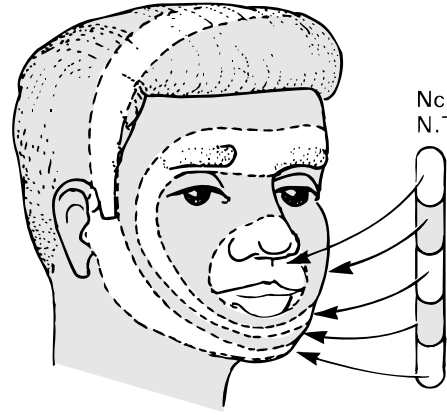
Onderzijde links: sympathische innervatie (linker mannetje)

Onderzijde rechts: parasympathische innervatie (rechter mannetje)

D.m.v. corresponderende arceringen en kleuren is de segmentale verwantschap aangegeven.

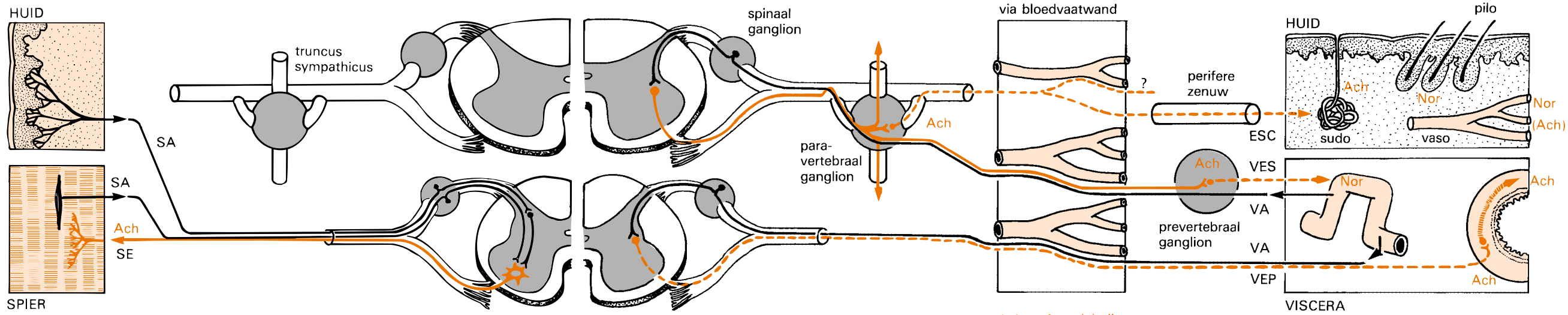
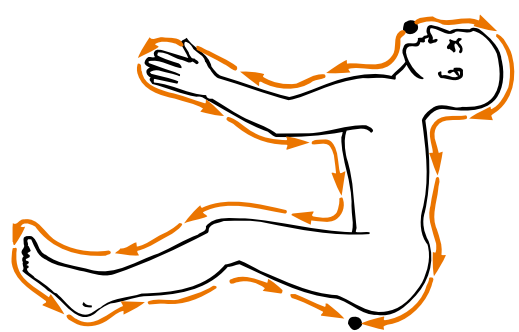
De 'hondhouding' is gekozen omdat dan duidelijk is dat mond + neus ('snoet') het hoogste en anus + staart het laagste segment is.

'dermatomen' van het gelaat



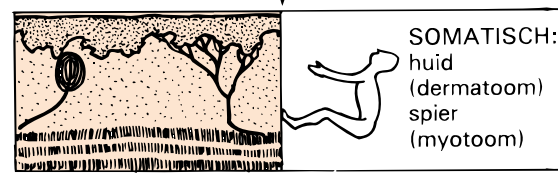
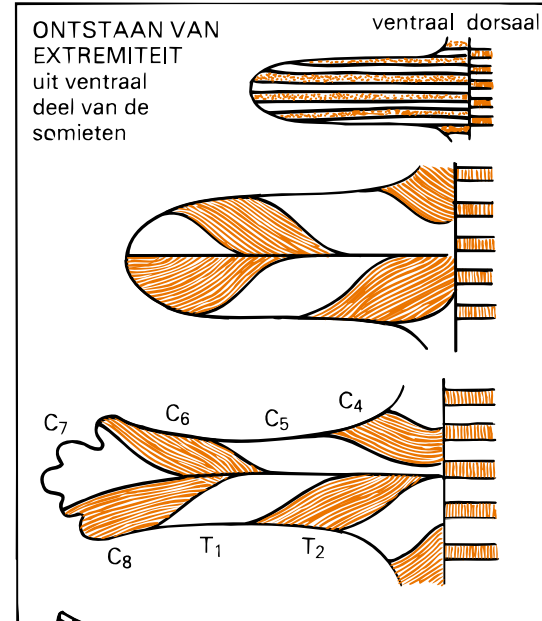
Nc. Spinalis  
N. Trigemini

Ventrale en dorsale sequentie van dermatomen en myotomen

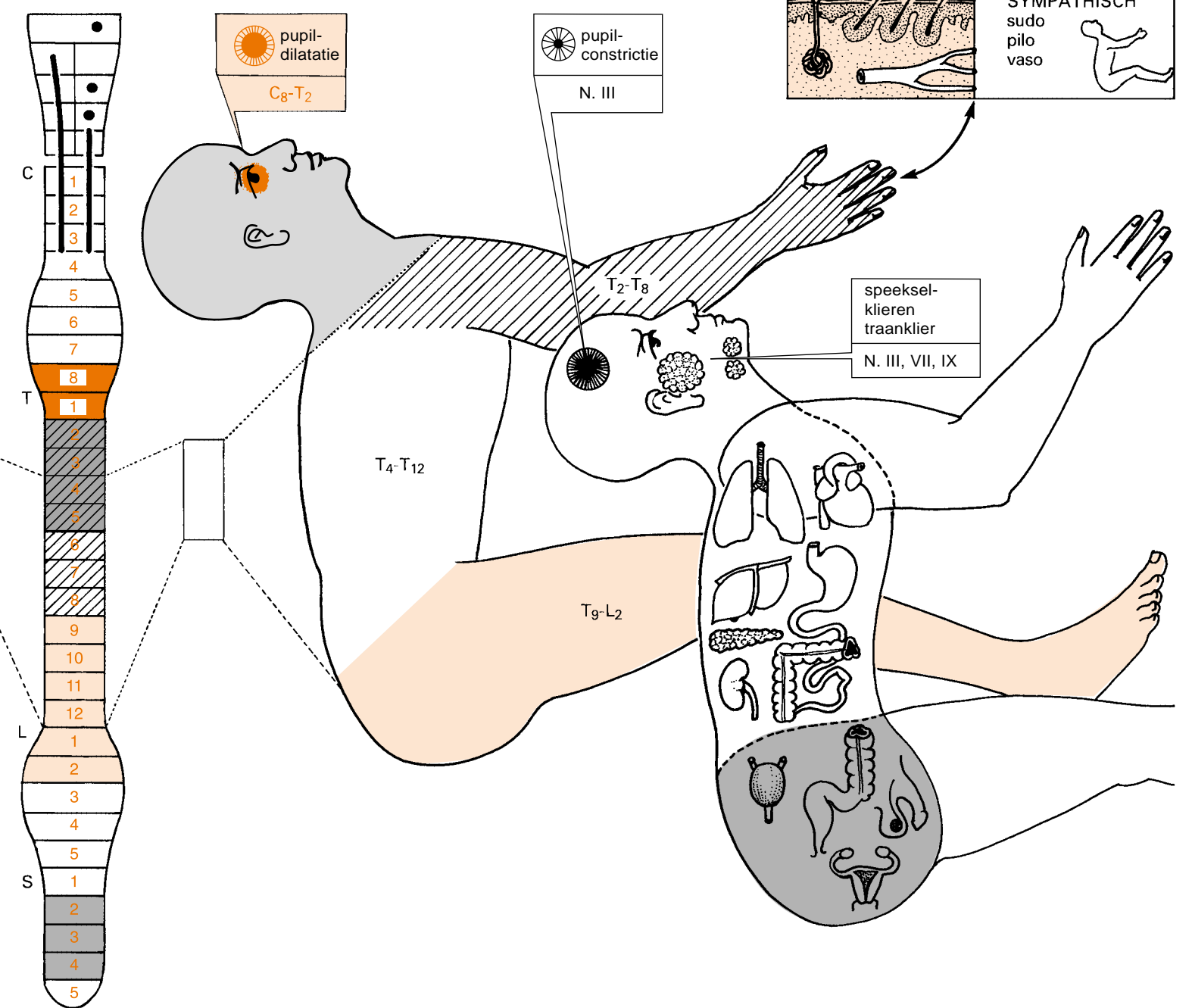


Ach = Acetylcholine  
Nor = Noradrenaline  
NB: vasoconstrictie d.m.v. adrenerge sympathische vezels  
vasodilatatie d.m.v. andere (cholinerge?) sympathische vezels

- SA = somato-afferent
- SE = somato-efferent
- VEP = viscer-efferent parasympathisch
- VES = viscer-efferent sympathisch
- VA = viscer-afferent
- ESC = efferent sympathisch cutaan



Segmentale verwantschap tussen:  
ulnaire onderarm + hand ..... pupil  
thorax ..... arm ..... gelaat  
onderbuik ... rug ..... been + voet  
achterzijde been ..... bekkeningewanden



# 21. PIJN I: UITGANGSPUNTEN

## Indeling

Het schema geeft een vijftal uitgangspunten: 1. Pijn als signaal; 2. Pijn en schade; 3. Aspecten van de pijngewaarwording; 4. Dualiteit van de pijn; 5. Indeling naar oorzaak van de pijn.

## Algemeen

Pijn is een gevoel en als zodanig per definitie **subjectief**. Bij het totstandkomen van dit gevoel speelt het zenuwstelsel op verschillende manieren een rol. Reeds eerder (*schema 15.9*) werd gesteld dat men ons zenuwstelsel kan zien als het orgaan dat de 'relatie legt tussen de objectieve werkelijkheid en het subjectieve'. Een objectief zeer geringe prikkel kan in bepaalde omstandigheden toch zeer schadelijk zijn (bijv. in geval van een pas gesloten wond): het pijngevoel ontstaat dan veel eerder. In andere gevallen voelt men zo'n prikkel misschien niet eens. De hersenen maken een 'constructie' van de werkelijkheid. Uit dergelijke voorbeelden blijkt overduidelijk dat de objectief meetbare sterkte van een prikkel weinig zegt over de hoeveelheid activiteit die daardoor in het zenuwstelsel wordt opgewekt en over de daaruit voortvloeiende intensiteit van de gewaarwording. Het kwantificeren en meten van prikkels is daarom zeker niet hetzelfde als het meten van pijn. Bij het 'kwantificeren' van een subjectief gevoel als pijn, honger, angst etc. zal men moeten afgaan op wat de patiënt zelf ('introspectief') zegt over zo'n gevoel. (Gezien het bovenstaande zal duidelijk zijn dat 'pijnpijnkels' eigenlijk niet bestaan: er zijn prikkels – objectief – en er kan pijn zijn – subjectief).

Juist vanwege de individueel subjectieve aspecten van het verschijnsel pijn, is pijn een onderwerp dat zich niet binnen de grenzen van een vakgebied laat indelen: filosofie, psychologie, ethologie (leer van het gedrag), neurofysiologie, neurochemie, klinische neurologie en nog veel meer wetenschappen kunnen elkaar aanvullende benaderingen van het fenomeen pijn geven.

### 1. Pijn als signaal: de zin van de pijnzin

Hoewel we de betekenis van pijn vaak niet begrijpen, is de waarschuwendende signaalfunctie van pijn in vele gevallen overduidelijk: zich branden, zich verwonden, ziekten van de ingewanden (bijv. buikpijn) etc. De pijnzin is een 'alarmsysteem'. De pijn kan een signaalfunctie hebben op minstens drie niveaus, die *op plaatje 1 staan afgebeeld*:

Het **organische** niveau (1): mechanische verwonding, ingewandsstoornis (bijv. appendicitis). Een mooi voorbeeld is het beeld van de claudicatio intermittens (intermitterend hinken): door een vernauwing van een grote beenarterie ontstaat ischemie, vooral bij arbeid (lopen). Het betreffende been komt niet in een steady state en t.g.v. de anaërobie stofwisseling (*zie 71*) hopen zich stoffen op die uiteindelijk schadelijk zijn. Het signaal 'pijn' waarschuwt, de patiënt stopt even met lopen en haalt aldus zijn energieschuld in.

Het **psychische** niveau (2): pijn kan een signaal zijn van onvrede, spanning in het huwelijk of op het werk. Ook dit signaal moet verstaan worden: de relatie tussen hoofdpijn en 'te veel hooi op je vork' nemen, kan bij sommige mensen heel duidelijk zijn. Een adequate reactie is dan op zijn plaats (net als de terugtrekreflex bij het zich branden): een probleem aanpakken of oplossen, werk afstoten, relatie verbreken etc.

Het **maatschappelijk** niveau (3) duidt op het feit dat bepaalde pijnen vooral 'populair' zijn in bepaalde maatschappijen of culturen. Er is een groot verschil tussen het 'klachtenprofiel' van mensen in de grote stad en op het platteland, westerse en oosterse culturen, ontwikkelde 'hoog-beschaafde' en onderontwikkelde 'primitieve' volken. De vele hoofdpijnen en lage rugklachten in westerse culturen kan men als signaal opvatten, evenals een epidemie van infectieziekten een signaal kan zijn voor de vervuiling van drinkwater. De oorzaak kan dan op verschillende terreinen gezocht worden: psychische overbelasting, verkeerde houdingen, slechte conditie, erfelijk bepaalde zwakke punten etc. Adequate maatregelen betreffen vooral het maatschappelijke terrein.

### 2. Pijn en weefselschade: brand of loos alarm?

Om de variabele relatie tussen pijn en weefselschade aan te geven zijn vier niveaus te onderscheiden: 1) de **noxische prikkel**, bijv. hitte, punaise, 2) **nociceptie**, de opgewekte zenuwactiviteit, 3) **pijngewaarwording**, het subjectieve gevoel 'pijn', 4) **pijngedrag**, klagen, houdingsverandering, pillen slikken etc. In het ideale geval zou iedere schadelijke prikkel pijn geven en zou pijn altijd een signaal zijn voor weefselschade. Het pijngedrag is dan gericht op tegenwerken of vermijden van de schadelijke invloed. In werkelijkheid is er vaak geen duidelijke relatie tussen weefselschade en pijn (daarom zijn de blokken schuin boven elkaar geplaatst). De letters A t/m F geven de discrepanties weer. Enkele voorbeelden:

- A: verdoving, bevroering; röntgen/radioactieve straling, bepaalde chemische stoffen richten schade aan zonder dat we gewaarschuwd worden
- B: niet-gemerkt verwonding tijdens sportinspanning
- C: pijn wordt niet geuit
- D: overgevoeligheid rond een verwonding
- E: hoofdpijn, fantoompijn
- F: extreem pijngedrag bij relatief geringe pijn.

Pijn is lang niet altijd een signaal voor een **oorzaak**, maar kan ook een **doel** hebben, d.w.z. pijn dwingt zinvol gedrag af: ander bewegingspatroon, evenwicht in een problematisch huwelijk of eenvoudigweg: 'pijn dwingt tot nadenken'.

Bij sommige pijnen, zoals trigeminusneuralgie en fantoompijn is echter nauwelijks een zin aan te geven. Een sluitend bewijs dat pijn zinloos is ('loos alarm'), is echter bijna nooit te leveren.

### 3. Dualiteit van de pijn

Wanneer men zich plotseling verwondt of brandt, voelt men meestal eerst een scherpe gelokaliseerde pijn: de **primaire** pijn. Pas later komt een meer diffuse, brandende pijn opzetten: de **secundaire** pijn. De primaire pijn komt tot stand via gemyeliniseerde A-delta vezels (fylogenetisch relatief jong), de secundaire pijn via de dunne ongemyeliniseerde, langzamer geleidende C-vezels. De A-delta vezels hebben een kleiner receptief gebied, overlappen minder en dringen meer oppervlakkig door in de huid (*zie rode vezels*) dan de C-vezels (*zwarte vezels*). De huid bevat als het ware twee waarschuwende lagen: één laag voor een in tijd en ruimte nauwkeurig alarm (primaire pijn) en een tweede laag voor een 'paniekalarm', dat veel grover werkt maar waar men niet omheen kan (secundaire pijn).

### 4. Aspecten van de pijngewaarwording

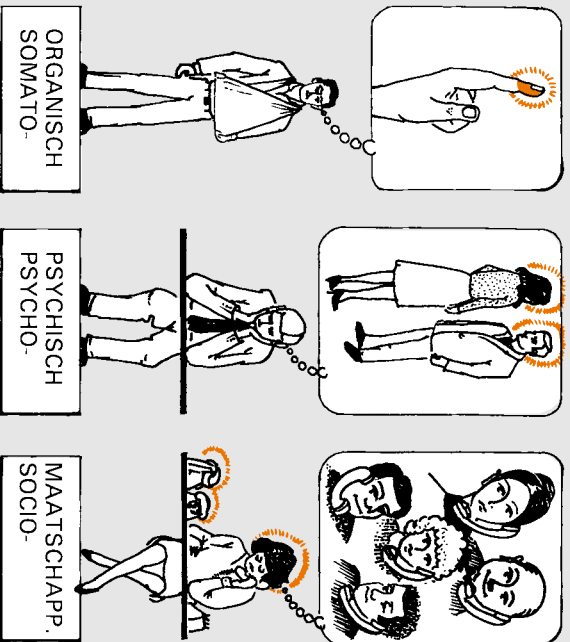
In iedere gewaarwording kan men een aantal componenten onderscheiden, zo ook bij pijn: aan de ene kant aspecten van de **pijnsensatie** zelf, aan de andere kant allerlei **reacties** op en bij pijn. Normaal zijn deze componenten gekoppeld en vormen wat men zou kunnen noemen de 'totaalgewaarwording'. D.w.z. zich branden, au-zeggen, terugdeinzen etc. behoren allen tot dat ene complexe fenomeen pijn. Bij het totstandkomen van deze totaal-gewaarwording speelt het **zenuwstelsel als geheel** een rol: verschillende structuren c.q. niveaus hebben hierbij een deeltaak (*zie ook 36*). Uit recent PET-scanonderzoek blijkt inderdaad dat bij pijn zeer uiteenlopende hersengebieden geactiveerd worden. De activatiepatronen zijn verschillend voor nociceptieve en neuropathische pijn.

1. **sensorisch**/discriminatief: pijn ja of nee, precieze plaats van de pijn etc.: gyrus postcentralis
2. **affectief**: pijn is een onaangenaam gevoel: limbisch systeem
3. **cognitief**: de betekenis wordt begrepen: er stond toch spanning op die draad!: hersenschors
4. **bewustzijn**: je wordt wakker geschud door pijn en bent weer helemaal alert en op je qui vive: ARAS (arousal-systeem)
5. **expressief**: je roept 'au' of slaakt een kreet: basale kernen
6. **ventilatie**: bij iedere emotie wordt de ademhaling beïnvloed: adem inhouden, zuchten etc. (*zie 43*): ademcentra
7. **autonoom**: je wordt bleek, het zweet breekt je uit, je hart slaat op hol etc.: sympathisch en/of parasympathisch zenuwstelsel
8. **somatisch**: je trekt terug (flexie-reflex) of er ontstaat hypertonie (bijv. lage rug): dwarsgestreepte spieren

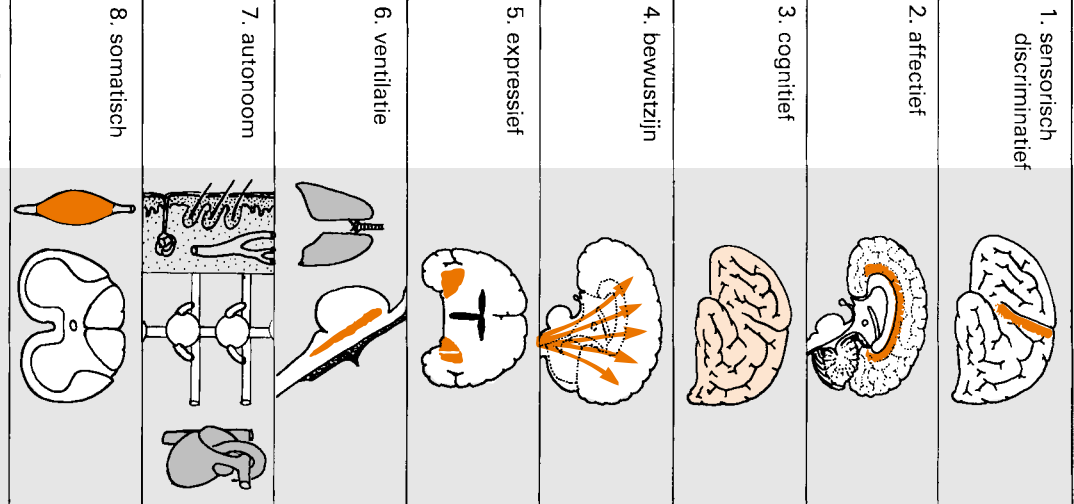
**5. Indeling naar de oorzaak van de pijn**: waar zit de bron van de pijn? *De rode pijn geeft de prikkel aan; de plaats van de pijn is in rood weergegeven.*

- 1a. **somatogene** pijn: prikkeling van nociceptieve zenuwuiteinden (A-delta en C) door een 'beschadigende' prikkel in de huid of het bewegingsstelsel (spieren, banden, gewrichten etc.). De pijn wordt gevoeld op de plaats van prikkeling.
- 1b. **viscerogene** pijn: een beschadigende prikkel in de ingewanden. Er is een doffe, diffuse pijn (bijv. buikpijn), vaak gecombineerd met **referred pain**: pijn in een oppervlakkig huidgebied dat segmentaal overeenkomt met de afferente innervatie van het ingewand. Bijv. pijn in de linkerschouder (N. Phrenicus, C-2 t/m C-4), in de thorax en de ulnaire onderarm links (afferenten via de grensstreng, T-1 t/m T-5). *Zie hiervoor verder de schema's 19 en 40*. De plaats van de pijn is hier dus onnauwkeurig en zelfs verwarrend (dwaalsporen!). NB: 1a + 1b ook wel **nociceptieve** pijn.
2. **neurogene** (ook wel: **neuropathische**) pijn: letsel van het pijngeleidende c.q. verwerkende systeem zélf veroorzaakt pijn in het lichaamsdeel waar de impulsen normaal vandaan komen: de pijn is **geprojecteerd**. De pijn wordt op een andere plaats gevoeld dan de plaats van de lesie (de dia zit in de 'projector', de afbeelding wordt op het scherm 'geprojecteerd'). De plaats van prikkeling kan zijn: perifere zenuw (bijv. carpale tunnel), wortel (bijv. ischias), ruggemerg (bijv. cervicale artrose), cerebrum (ischemie van de thalamus: syndrome thalamicque). De plaats van de pijn is hiermee in overeenstemming:
  - 2a: perifeer: prikkeling van zenuwen of wortels, bijv. compressie van sacrale wortels bij ischias
  - 2b: centraal: banen of kernen, bijv. tintelingen en/of pijn in nek/rug en/of ledematen bij compressie van het cervicale ruggemerg
3. **psychogene** pijn: zuiver psychische factoren kunnen het pijnalarm in gang zetten. Dit heeft te maken met een invloed op die delen van het zenuwstelsel die een rol spelen bij de pijngewaarwording (*zie punt 4*): prikkeling van het 'andere uiteinde' van het pijnsysteem. Hoofdpijn, nekpijn, buikpijn en lage rugpijn zijn voorbeelden. Het denken in termen van 'oorzaak van de pijn' is soms vruchteloos. De pijn kan een zinvol doel hebben.

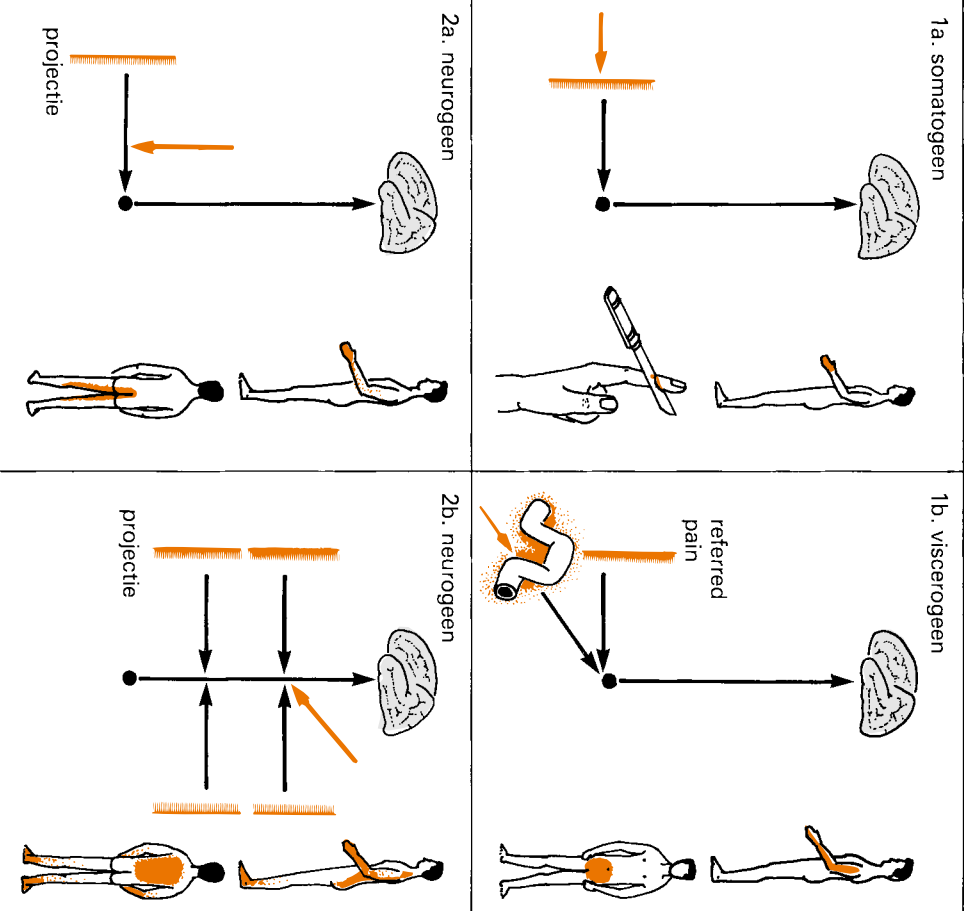
**1 PIJN ALS SIGNAAL**



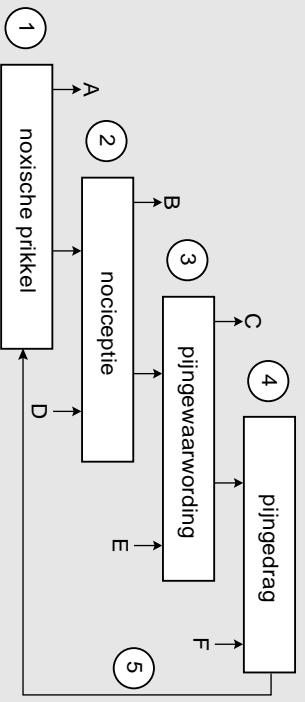
**4 DE PIJNGEWAARWORDING**



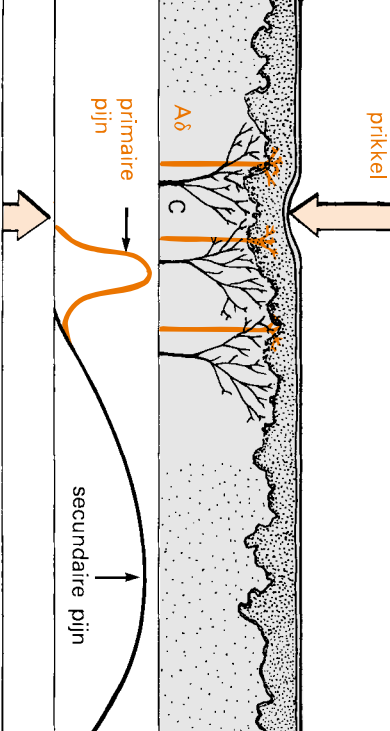
**5 INDELING NAAR OORZAAK VAN DE PIJN**



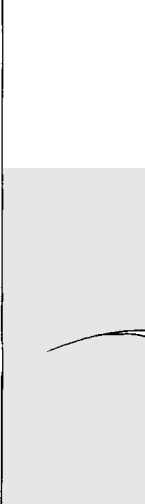
**2 PIJN EN WEEFELSCHADE ?**



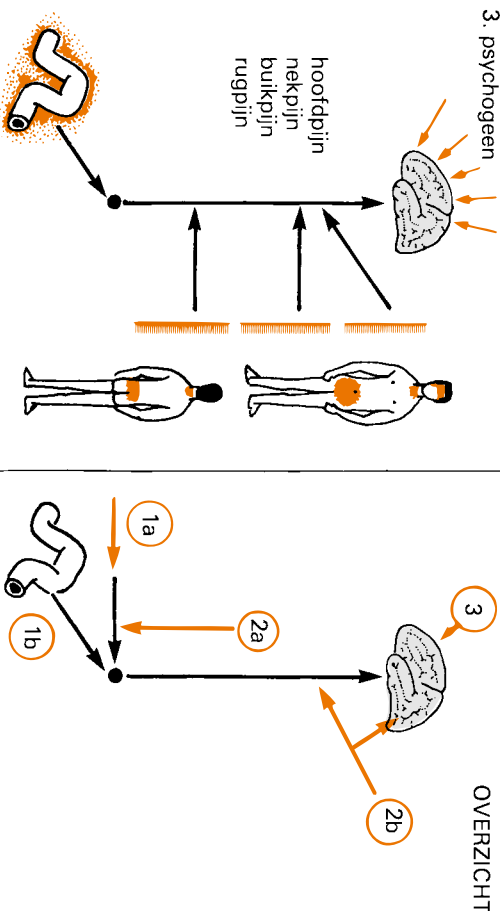
**3 DUALITEIT VAN DE PIJN**



**ZENUWSTELSEL ALS GEHEEL**



**OVERZICHT**



## 22. SOMATOSENSORISCHE BAANSYSTEMEN EN LESIES

### Indeling

*Het schema kan het beste gelezen worden met de prikkel mee, d.w.z. beginnend rechtsonder in de periferie en via de baansystemen naar linksboven tot in de hersenschors.*

*Zwarte lijnen: de weg van de gnostische sensibiteit*

*Groene lijnen: de weg van de vitale sensibiteit*

*Roze rasters 1 t/m 14: lesies*

*Geheel links: opbouw van en somatotopie in baansystemen.*

*Rechtsboven: sensorische homunculus. De nummers corresponderen met de nummers in de hersenschors.*

*Perifere en centrale projecties in het gelaat zijn apart aangegeven.*

*De halve ovalen rechtsonder geven de overlap aan van gnostische en vitale sensibiteit voor resp. perifere zenuwgebieden en dermatomen.*

### Algemeen

Onder somatosensoriek of sensibiteit verstaat men de **bewuste** gewaarwordingen die samenhangen met de zintuiglijke functie van het lichaamsoppervlak en de dieper gelegen structuren (o.a. het bewegingsapparaat). Vele sensoren dragen hiertoe bij: talrijke gespecialiseerde zintuigorgaanjes (o.a. de lichaampjes van Pacini), gewrichtssensoren, vrije zenuwuiteinden etc. (proprio-, extero- en enterosensoren. *Zie ook 16, 27, 28, 29*).

**Functioneel** maakt men onderscheid tussen:

1. **vitale** sensibiteit (groen): pijn, temperatuur en grove tastzin, met een vooral **waarschuwend** karakter

2. **gnostische** sensibiteit: de meer nauwkeurige, discriminatieve sensibiteit zoals fijne tast, stereognosie, vibratie-, houdings- en bewegingszin (kinesthesie) (in de praktijk van de klinische neurologie gebruikt men de uiterst vage term 'diepe gevoel'); het betreft vooral de **herkende** functies.

In de kliniek is het gebruikelijk deze twee vormen van sensibiteit te relateren aan twee baansystemen in het centrale zenuwstelsel, namelijk:

1. de **tractus spinothalamicus** voor de vitale en

2. het **achterstrengsysteem** (tractus gracilis en cuneatus) voor de gnostische sensibiteit.

Intussen staat wel vast dat een dergelijk 'twee-banen-concept' veel te eenvoudig is. Het ruggemerg bevat een heel scala aan baansystemen die waarschijnlijk allemaal tegelijk gebruikt worden (*zie ook 15 en 23*). Tegenwoordig maakt men wel onderscheid tussen **specifieke en aspecifieke** sensorische systemen. Onder het specifieke systeem valt het gehele achterstrengsysteem en een deel van de tractus spinothalamicus (neospinothalamiche baan voor de primaire pijn, *zie 23*). Het aspecifieke systeem bestaat uit vele baansystemen: paleospinothalamiche baan, spinoreticulaire neuronketens (secundaire pijn, *zie 23*).

*In dit schema wordt, om praktische redenen, uitgegaan van het vereenvoudigde twee-banen-model.*

De weg van de prikkel volgend kan men twee niveaus onderscheiden:

- een **segmentaal** niveau: perifere zenuwgebied, plexus, achterwortel en grijze stof van het ruggemerg

- een **longitudinaal** niveau: opstijgende baansystemen in de witte stof van ruggemerg en hersenstam (*linkerzijde van het schema*).

Deze indeling is van groot praktisch belang aangezien de uitvalsverschijnselen in beide gevallen wezenlijk verschillen.

### SEGMENTAAL NIVEAU

#### 1. Perifere zenuwgebieden (*kleinere ovalen rechtsonder*)

De innervatiegebieden van perifere zenuwen hebben een relatief geringe overlap (10-30%). De vitale sensibiteit (fylogenetisch oud, dunne vezels) overlapt sterker dan de gnostische (*de groene ovalen zijn groter dan de zwarte*). Dit heeft zijn consequenties voor de functie-uitval bij perifere zenuwlesies:

*Lesie 1*: een centraal gebied van totale uitval, d.w.z. van tast en pijnzin (anesthesie en analgesie) met een randzone van veranderde of verminderde sensibiteit. Totale uitval: *wit*; gedeeltelijk of veranderde sensibiteit: *roze gearceerd*. In de randzone bestaat vaak hyperpathie: lichte prikkels worden sterk en onaangenaam gevoeld (de randzone wordt alleen door dunne vezels geïnnerveerd).

(NB: Tegenwoordig spreekt men van **allodynie**: een veranderde, onaangename gewaarwording bij prikkels die normaal niet als pijnlijk worden ervaren). De tastzin is in een groter gebied uitgevallen (minder overlap!) dan de pijnzin (*zie verder 41*).

#### 2. Plexus

Ter plaatse van de plexus (cervicobrachiaal en lumbosacraal) lopen de vezels niet rechtstreeks dóór tot in de achterwortels. Er vindt een hergroepering plaats via een ingewikkeld netwerk van zenuwtakken: de plexus. Vezels uit één perifere zenuw bereiken het ruggemerg via verscheidene achterwortels (*drie op het schema*) en één achterwortel bevat dus vezels uit verscheidene perifere zenuwen.

*Lesie 2*: plexuslesies kunnen uitval van sensibiteit veroorzaken die, afhankelijk van de plaats van de lesie, lijkt op de uitval van perifere zenuwen, achterwortels of combinaties daarvan.

#### 3. Achterwortel



Door de hergroepering van vezels in de plexus hoort bij één achterwortel een ander huidgebied dan bij één perifere zenuw. Deze gebieden heten **dermatomen** (zie 20) en zijn op het schema voorgesteld door de grote halve ovalen rechts. Dermatomen overlappen als regel 50% of meer; vooral op de extremiteiten is de overlap groot. Tastgebieden overlappen sterker dan pijngebieden.

*Lesie 3:* bij een lesie van één achterwortel is er geen totaal verlies van de sensibiliteit maar alleen een verandering of vermindering in één dermatoom. De tastzin is in een kleiner gebied gestoord dan de pijnzin. Ook hier zien we vaak hyperpathie resp. allodynie. *Schema 20* geeft meer informatie over dermatomen.

#### 4. Achterhoorn

Hier synapteren de perifere neuronen van de vitale sensibiliteit. De achterhoorn (grijze stof) bevat een netwerk van vele interneuronen en vormt een eerste selectie en filterstation voor prikkels uit de periferie (zie verder 13 en 23).

*Lesie 4:* bij een heftige schok van het ruggemerg door een trauma (bijv. van de nek: contusio cervicalis posterior, ernstige whiplash) ontstaat een sterke hyperpathie in de bijbehorende dermatomen. Kennelijk is de werking van het interneuronennetwerk zodanig verstoord dat lichte prikkels versterkt worden doorgegeven (selectieve uitval van inhiberende interneuronen?).

#### 5. Centrale grijze stof

Hier kruist het tweede neuron van de vitale sensibiliteit en loopt naar boven in de tractus spinothalamicus aan de contralaterale zijde.

*Lesie 5:* dubbelzijdige uitval van vitale sensibiliteit (zich bijv. uitend in brandwonden aan beide handen) in de bijbehorende dermatomen (bijv. syringomyelie, centrale myelumbloedingen).

### LONGITUDINAAL NIVEAU

#### 1. Vitale sensibiliteit (groene lijnen)

Stijgt op in de **tractus spinothalamicus** contralateraal. Voor een deel zijn de vezels somatotopisch gerangschikt (*geheel links aangegeven*): hoge segmenten mediaal, lage lateraal. Vezels uit het gelaat schakelen in een ver naar caudaal doorlopende kern, de **Nc. Spinalis N.V** en voegen zich mediaal bij de andere vezels. Na schakeling in de thalamus projecteren de vezels deels somatotopisch op de **gyrus postcentralis** (primaire somatosensorische schors) of naar andere hersengebieden (bijv. limbisch systeem), deels diffuus op de gehele hersenschors. Voor de bewustwording van bepaalde vormen van sensibiliteit (bijv. secundaire pijn) is de hersenschors waarschijnlijk niet noodzakelijk (zie ook 23).

#### 2. Gnostische sensibiliteit (zwarte lijnen)

De perifere vezels buigen in het ruggemerg direct af naar de achterstreng (**tractus cuneatus** voor de arm, **tractus gracilis** voor het been). Er is een strenge somatotopische rangschikking: vezels uit hogere segmenten liggen lateraal (zie geheel links). De eerste synaptisering treedt pas op in de achterstrengkernen (Nc. Cuneatus en Gracilis). Het tweede neuron kruist (de zogenaamde sensorische decussatie) en loopt verder in de **lemniscus medialis** tot aan de thalamus. Vezels uit het gelaat voegen zich na schakeling in de **Nc. Princeps N.V** hierbij. Na schakeling in de thalamus (laterale kernen) projecteren de vezels somatotopisch op de gyrus postcentralis.

NB: Er bestaan ook somatotopische projecties op andere plaatsen in de hersenen (zgn. multipele representatie). Uit recent onderzoek is gebleken dat de sensibele projectiegebieden in de schors kunnen wijzigen door training (plasticiteit, zie 17). Tevens worden ook andere schorsgebieden direct bereikt (bijv. de motorische schors). Op de schors zijn het been mediaal, het gelaat en de hand meer lateraal geprojecteerd. Nauwkeurig voelende lichaamsdelen hebben hierbij een relatief groot schorsgebied. De 'misvormde' **homunculus rechtsboven** geeft dit weer.

NB: Steeds lager gelegen delen in de Nc. Spinalis van de N.V (vitale sensibiliteit) blijken te corresponderen met van mediaal naar lateraal verlopende concentrische ringen in het gelaat! (Zie ook 20.)

#### Overige lesies (roze raster, rood genummerd)

6. gnostische uitval beide benen

7. vitale uitval, contralateraal, beginnend enkele segmenten onder de lesie (de kruising 'kost' enkele segmenten)

8. syndroom van Brown-Sequard: eenzijdige ruggemergslesie: homolateraal uitval gnostisch en motoriek, contralateraal uitval vitaal (zie ook 26)

9. lateraal medulla oblongata-syndroom: vitale uitval gelaat homolateraal (kern: segmentaal), lichaamshelft contralateraal (baan: longitudinaal). Hemianalgesia alternans

10. uitval sensibiliteit gelaatshelft

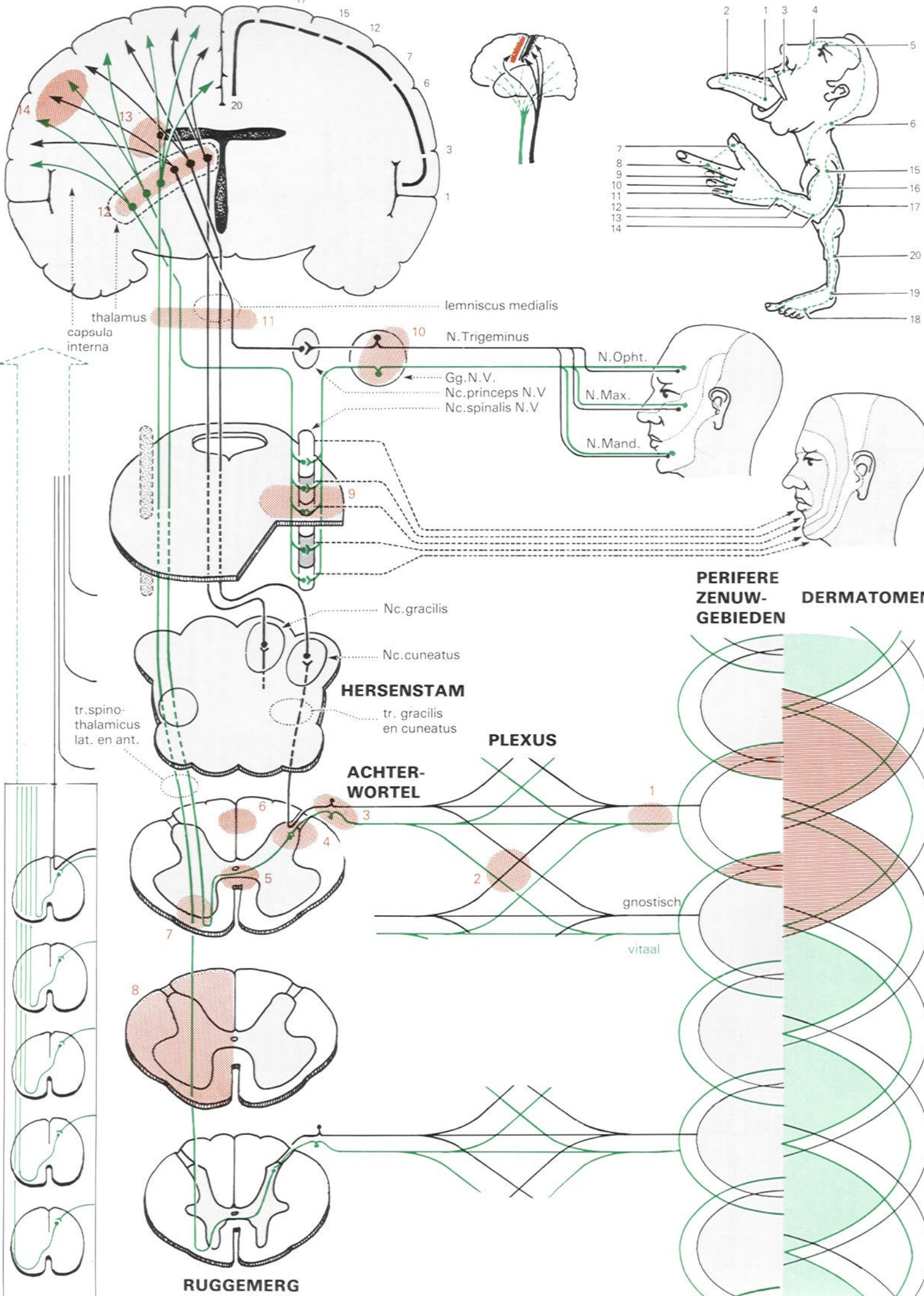
11. uitval vitale en gnostische sensibiliteit in gelaat en lichaam, beide contralateraal

12. thalamus; idem 11, maar accent op gnostische stoornissen. Vaak hevige pijn en hyperpathie (allodynie) ('syndrome thalamique')

13. capsula interna; idem 12. Uitval groter naarmate de lesie dieper in de capsula interna zit

14. hersenschors: uitval van vooral gnostische sensibiliteit. Hier vnl. gelaat en hand. Uitval op andere locaties kan gemakkelijk aan de hand van de nummertjes worden afgelezen.

Ref.: A, E, F



# 23. PIJN II: GELEIDING EN VERWERKING

## Indeling

Het schema is ingedeeld in verticale stroken, van links naar rechts:

1. (geheel links, roze): fysiologie; het principe van convergentie en integratie
2. achterhoornmechanismen
3. pijnbanen specifiek: primaire pijn
4. pijnbanen aspecifiek: secundaire pijn
5. endogeen analgetisch systeem

In het midden zijn de anatomische niveaus aangegeven; via de grijze stroken corresponderen deze met de andere kolommen.

Rode lijnen: efferent, descenderend.

## Algemeen

In *schema 21* werd reeds gesteld dat 'pijnprikkels' niet bestaan: prikkels zijn objectief en meetbaar, pijn is subjectief. Een bepaalde prikkel kan de ene keer als pijn gevoeld worden, de andere keer niet opgemerkt worden. Bekend zijn de talrijke invloeden die hierbij een rol kunnen spelen zoals de emotionele betekenis van de prikkel (baring, inwijdingsriten etc.), motoriek (oorlog, sport), andere (afleidende) sensoriek (bijv. akoestische pijnverlichting), bewustzijn/aandacht/anticipatie, culturele factoren, cognitieve factoren (bijv. de reden van de pijn begrijpen).

Het zenuwstelsel heeft tot taak om op basis van al deze gegevens het subjectieve gevoel 'pijn' al dan niet tot stand te brengen.

### 1. Convergentie en integratie (links, roze)

Dit plaatje geeft het principe weer van de fysiologie van de pijn: in verscheidene (*hier 2*) stappen wordt 'beslist' of prikkels tot pijn worden. Deze beslissingen vinden op verschillende niveaus plaats (achterhoorn, thalamus, formatio reticularis etc.). Prikkels (impulsen) worden dus niet zomaar verder geleid in het zenuwstelsel (*zie ook 13*). Op basis van allerlei convergente informatie (*zie zwarte pijltjes*) wordt bepaald **of** en **hoe** een prikkel verder gaat. Dit proces, in de neurofysiologie 'integratie' genoemd, herhaalt zich verscheidene keren. In zo'n 'beslissingsstation' bevinden zich inkomende vezels (uit de periferie, maar ook van centraal), de oorsprong van uitgaande vezels (*zie lange pijl naar boven*) en een netwerk van exciterende (*wit*) en inhiberende (*zwart*) interneuronen. Men kan het neuronennetwerk binnen zo'n schakelstation beschouwen als een soort sluis (gate) waarvan de opening door verschillende factoren wordt bepaald ('control'): andere prikkels, de toestand van het individu etc. In de jaren zestig poneerden Melzack en Wall hun '**gate-control-theorie**'. Hoewel een aantal neurofysiologische details (bepaalde schakelingen, presynaptische inhibitie etc.) niet juist bleken te zijn, staat het principe van deze theorie nog recht overeind. Voor de therapeutische mogelijkheden van pijnbestrijding is dit principe van groot belang.

### 2. Achterhoorn-mechanismen ('gate-control')

De achterhoorn is het eerste schakelstation waar de prikkels binnenkomen: hier vindt de eerste beslissing plaats. De gate-control principes die hier gelden kunnen worden samengevat aan de hand van de convergente invloeden 1 t/m 6:

1. **C-vezels** voor de secundaire pijn. Een deel van de (grote groep) C-vezels is specifiek nociceptief (d.w.z. gevoelig voor schade).
2. **A-delta-vezels** voor de primaire pijn. Ook hier blijkt slechts een deel van de vezels specifiek nociceptief te zijn (de overige C- en A-delta vezels zijn aspecifiek en polymodaal d.w.z. gevoelig voor verscheidene prikkelsoorten).
3. **A-alfa en bèta vezels**, de fylogenetisch jonge, dikke en snel geleidende vezels voor de fijne tast en de houdings- en bewegingszin (gnostische sensibiliteit). Activiteit in deze dikkere vezels heeft een **modulerende** invloed op de verwerking van activiteit uit de dunne vezels. Hierdoor kan selectieve prikkeling van deze dikke vezels soms pijnvermindering geven: wrijven over de wond, transcutane elektroneurostimulatie (TENS), acupunctuur en andere methoden, kortom pijn-demping door **prikkeling**. Zo ook kan worden verklaard dat soms pijn ontstaat door selectieve uitval van dikke vezelsystemen (*zie 15 en 41*): compressie, ischemie, virusinfecties etc.
4. **reticulospinale banen** (*rood*) geven op ieder segmentaal niveau collaterale takken af naar de achterhoorn. De transmissie-eigenschappen van de achterhoorn kunnen hierdoor gemoduleerd worden. Prikkeling van bepaalde oorsprongsgebieden in de hersenstam (formatio reticularis) kan zo een complete analgesie veroorzaken. Kennelijk betreft het hier een 'pijn-inhiberend' systeem (*zie verder onder 5, endogeen analgetisch systeem*).
5. ook **piramidebanen** (*rood*) geven collateralen af naar de achterhoorn (in feite blijkt een zeer groot deel van de piramidebaanvezels te eindigen in de achterhoorn!).
6. **achterstrengvezels** geven ook op ieder niveau (teruglopende) collateralen af. Hierop berust de pijn-demping door cervicale achterstrengstimulatie: via de collateralen bereiken de impulsen de achterhoorn op verscheidene niveaus.

Recent is gebleken dat in de achterhoorn plastische veranderingen kunnen optreden (sensitisatie of habituatie). Permanente veranderingen (re-organisatie) kunnen ten grondslag liggen aan chronische pijn.

Een samenspel van al deze factoren bepaalt of prikkels via de achterhoorn doorgegeven en eventueel 'tot pijn worden'.

### 3. Pijnbanen, specifiek: primaire pijn.

Prikkels die de achterhoorn zijn gepasseerd kunnen terechtkomen in een of meer 'pijnbanen'. Voor de primaire pijn bestaan andere routes dan voor de secundaire.

1. het **achterstrengsysteem** is van belang voor de primaire pijngewaarwording (o.a. de nauwkeurige lokalisatie van de pijn).
  2. het **neospinothalamische systeem** is het fylogenetisch jongste gedeelte van de tractus spinothalamicus (*zie 22*). De vezels zijn somatotopisch gerangschikt, bereiken in één ruk lateraal gelegen thalamuskernen en projecteren vandaar op de gyrus postcentralis.
- Bij het neurologisch onderzoek naar de pijnzin (speld) wordt in feite alleen de primaire pijnzin getest.  
Via beide baansystemen wordt de schors bereikt na **twee** synapsen (d.w.z. drie neuronen).

#### 4. Pijnbanen, specifiek: secundaire pijn

3. het **paleospinothalamische systeem** is het fylogenetisch oudste deel van de tractus spinothalamicus. Het systeem geeft vele collateralen af naar de formatio reticularis en de hypothalamus en bereikt meer mediaal gelegen kernen van de thalamus. Vandaar projecteren de vezels diffuus naar de gehele schors (ARAS, *zie 36*) en bereiken tevens het limbisch systeem.
4. **spino-reticulaire neuronketens**: via netwerken van korte interneuronen centraal in de grijze stof kunnen impulsen uiteindelijk de formatio reticularis bereiken.
5. vóór het binnentreden in de achterhoorn geven de vezels verticaal verlopende collateralen af die verbindingen leveren met andere (o.a. hogere) segmentale niveaus: de **tractus van Lissauer** (*zie ook kolom 2*). Dit is in feite een propriospinaal systeem. Het is zichtbaar op de dwarsdoorsnede als een soort kapje op de achterhoorn. Ook via dit systeem kunnen prikkels stapsgewijs de hersenstam bereiken.

De systemen 1 en 2 noemt men wel **specifiek**. Ze liggen lateraal en dorsaal en dringen door tot in de hersenschors. De systemen 3 t/m 5 zijn **aspecifiek**, liggen mediaal en zijn in sterke mate verbonden met de 'emotionele as' van het centrale zenuwstelsel (*zie 15 en 43*). Het bestaan van deze vele routes (5 stuks versus die ene 'pijnbaan' waar men in de kliniek van uitgaat) maakt het begrijpelijk dat tractotomie/cordotomie (= het doorsnijden van de tractus spinothalamicus) ter pijnbestrijding vaak weinig effectief is: de pijn komt bijna altijd in alle hevigheid terug (re-routing!, *zie 42*).

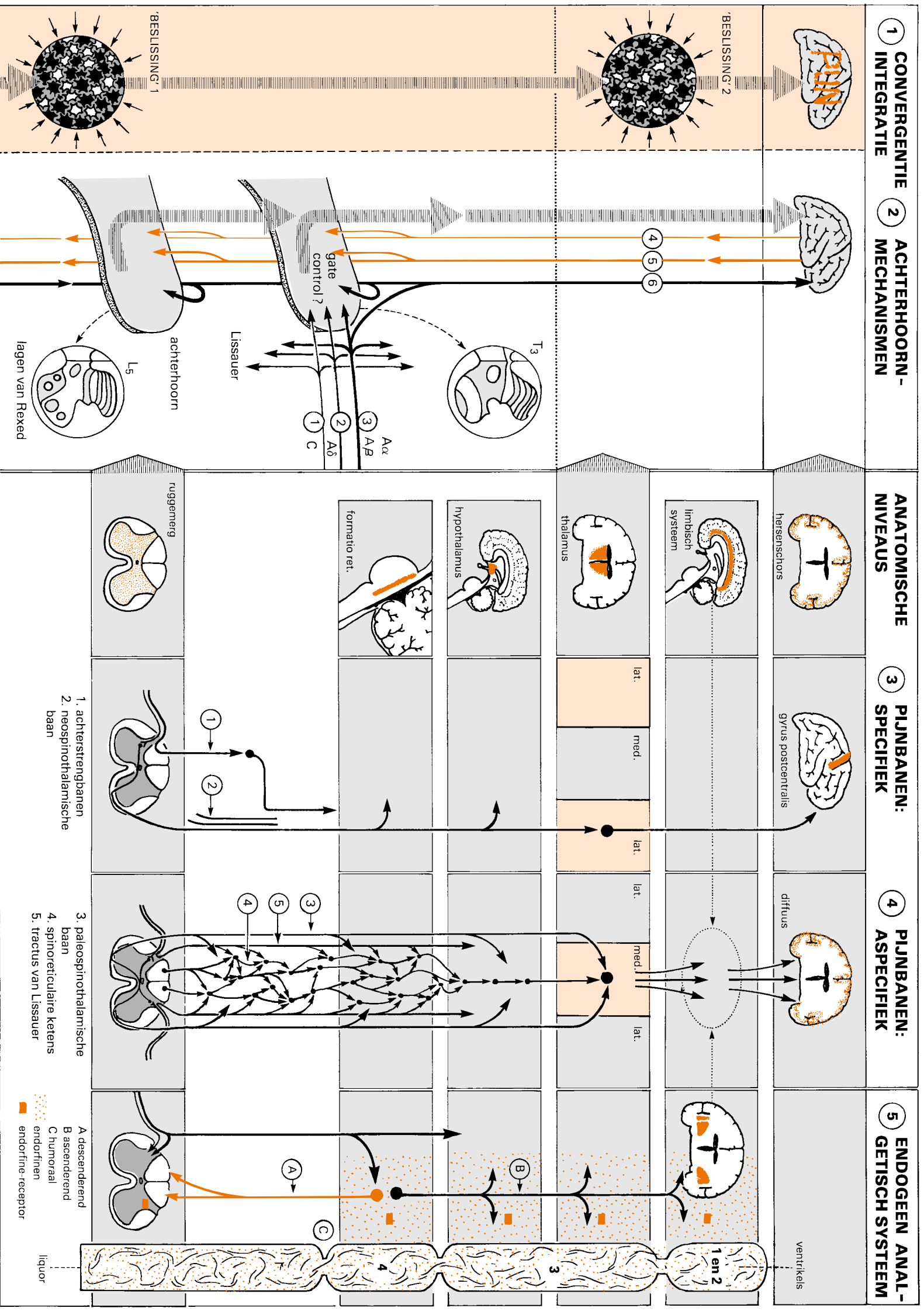
**5. Endogeen analgetisch systeem.** In het centrale zenuwstelsel blijken ook allerlei pijnremmende systemen te bestaan. Sommige werken met zgn. **endorfinen**: door het lichaam zelf geproduceerde morfineachtige stoffen. Belangrijke oorsprongsplaatsen van pijnremmende systemen zijn de nc. raphe magnus (in de pons) en de peri-aqueductale grijze stof (in het mesencefalon). In deze gebieden blijkt zelfs een somatotopische ordening te bestaan. Op het schema is de oorsprong van deze remmende systemen vereenvoudigd weergegeven met 'formatio reticularis'. Morfineachtige stoffen hebben vooral een invloed op de secundaire pijn. Het is dan ook niet verwonderlijk dat men juist in structuren die tot de 'emotionele as' van het centraal zenuwstelsel behoren morfinegevoelige receptoren heeft kunnen aantonen (limbisch systeem, hypothalamus, formatio reticularis, basale kernen, achterhoorn: *zie rode blokjes*).

Wanneer veel endorfinen worden geproduceerd, zal de pijn verminderen en kan zelfs een algehele analgesie ontstaan. Bij een verminderde concentratie van endorfinen ontstaat dan een vergrote gevoeligheid voor prikkels of zelfs spontane pijn.

Experimenten maken aannemelijk dat allerlei invloeden via dit endorfine-systeem tot stand kunnen komen: acupunctuur, hypnose, placebo-effecten, prikkeling van de hersenstam, TENS (Transcutane Elektro-Neuro-Stimulatie), psychogene analgesie etc. Mogelijk speelt het systeem ook een rol bij het ontstaan van pijn (psychogeen, somatogeen etc). Binnen de pijnremmende systemen kunnen drie werkingsmechanismen onderscheiden worden:

- A. het **descenderend analgetisch systeem**: het eerdergenoemde reticulospinale systeem wordt geactiveerd door endorfinen. Prikkeling van dikke vezels (*zie zwarte dikke lijn*) kan d.m.v. een lus via de formatio reticularis de 'sluis' in de achterhoorn dicht zetten voordat prikkels uit de C-vezels de achterhoorn bereiken (een feed-forward mechanisme, *zie 18*).
- B. het **ascenderend analgetisch systeem** heeft vooral een dempende invloed op de verwerking in hogere structuren.
- C. het **humorale analgetisch systeem** is gebaseerd op veranderingen van de endorfine-concentratie in de liquor. De ventrikels grenzen aan structuren die endorfine-receptoren bezitten ('emotionele as') zodat het gehele pijnverwerkende systeem kan worden beïnvloed.

Ref.: 30, 32, 55, 65, 67, 80, 81



## 24. VISUEEL BAANSYSTEEM EN LESIES

### Indeling

*Het schema kan men opvatten als een horizontale doorsnede, van boven gezien.*

*Rood/roze: linker gezichtsvelden, rechter retinahelften, banen en schors.*

*Zwart/grijs: rechter gezichtsvelden, linker retinahelften, banen en schors.*

*Schuin gearceerd, rood en zwart: de onderste helften van de gezichtsvelden corresponderend met de bovenste gedeelten van de optische schors.*

*Zwarte 'balkjes': lesies 1 t/m 9.*

*Rechts, in roze achtergrond: gezichtsvelduitval bij lesies 1 t/m 9.*

*In het midden is een aanzicht van de mediale zijde van de rechter hemisfeer afgebeeld.*

### Algemeen

Het visuele (of optische) systeem behoort tot een **specifiek** sensorisch systeem (*zie 22*). Dit houdt in dat het gevoelig is voor specifieke prikkels (licht) die vervoerd worden naar specifieke schorsgebieden (**lobus occipitalis**, rond de **sulcus calcarinus**).

De schorsgebieden zijn gekruist ten opzichte van de **gezichtsvelden; retinahelften** liggen aan dezelfde zijde als de schorsgebieden (lichtstralen kruisen immers in het brekende systeem van het oog). Deze organisatie is mogelijk dankzij het vezelverloop in het **chiasma opticum**: hier kruist 50% van de vezels, en wel dié vezels die afkomstig zijn van de mediale (nasale) retinahelften (en dus corresponderen met de laterale gezichtsvelden).

Aangezien bij de mens de ogen recht naar voren zijn gericht overlappen de gezichtsvelden voor 80 à 90%. Van de meeste voorwerpen ontstaat daardoor een volledig beeld op het netvlies van zowel linker als rechteroog; de beelden verschillen echter iets. Uit deze kleine verschillen kunnen de hersenen afstanden en stereometrische vormen 'berekenen'.

Het grootste deel van de retina heeft een **waarschuwend** functie (zien 'dat er iets is', bijvoorbeeld zien van beweging in de periferie). Een relatief klein gedeelte, in de optische as gelegen, de gele vlek (= macula lutea of **fovea centralis**) dient voor het scherp zien. Wanneer we gericht naar iets **kijken** (bijvoorbeeld bij lezen) richten we de ogen zodanig dat de beelden op beide gele vlekken vallen: alleen dan is een nauwkeurige vorm- en kleurperceptie mogelijk. De gele vlek bevat een grote hoeveelheid (en uitsluitend) **kegeltjes**; naar de periferie van de retina neemt de hoeveelheid kegeltjes af, de hoeveelheid **staafjes** relatief toe. Het belang van de fovea centralis blijkt uit het feit dat bij het lezen toch de ogen voortdurend heen en weer bewegen, hoewel het gehele boek binnen het gezichtsveld van beide ogen valt.

Hieronder volgt een korte beschrijving van de weg van de lichtprikkel van de periferie naar de hersenschors.

### Het oog

Via het berekend systeem (**cornea** met een vaste **lens** met een variabele sterkte) wordt een beeld van de omgeving geprojecteerd op de retina. De **fotosensoren** van de retina (kegeltjes voor kleuren- en scherpzien, staafjes voor donkerzien) zetten licht, via generatorpotentialen, om in actiepotentiaalreeksen die via de **N. Opticus** naar de hersenen geleid worden. In de retina vindt reeds een deel van de sensorische verwerking plaats, bijvoorbeeld opwekking van lateraal contrast (hieruit blijkt dat men de retina kan opvatten als een deel van de hersenen). Via de **papil van de N. Opticus** (blinde vlek, mediaal van de gele vlek) verlaten de afferente vezels het oog.

### N. Opticus

In beide Nn. Optici zijn de vezels op specifieke wijze gerangschikt (**retinotopie**); deze ordening blijft tot in de hersenschors behouden: bij ieder punt op de retina hoort een bepaalde plaats op de hersenschors (*zie 15*).

De Nn. Optici verlopen naar mediaal en vormen het **chiasma opticum**.

### Chiasma opticum

Hier kruisen de vezels afkomstig van de mediale retinahelften. Voor de klinische neurologie is van belang dat de **hypofyse** vlak achter, en de beide **Aa. Carotes Int.** juist lateraal van het chiasma liggen.

Uit het chiasma vormen zich de beide **tractus optici**.

### Tractus optici

Zij bevatten vezels van de homolaterale retinahelften (die dus overeenkomen met de contralaterale gezichtsvelden) en treden in in het diencefalon.

De vezels synapteren in het **corpus geniculatum laterale** (de meest laterale thalamuskern). Vlak vóórdat het corpus geniculatum laterale wordt bereikt takken vezels af naar het mesencefalon (o.a. naar de **colliculi sup.**) voor een aantal **optische reflexen** (zoals pupilreflex op licht, *zie 35*).

### Radiatio optica

Vezels uit het corpus geniculatum laterale verlopen in het onderste deel van de capsula interne, **radiatio optica** genoemd, naar de lobus occipitalis. De vezels verlopen waaivormig om de temporaalhoorn van de ventrikels. In het bovenste gedeelte ('*mediaal*' op het schema) verlopen de vezels die afkomstig zijn van de bovenste retinahelften (dus corresponderen met de onderste

gezichtsvelden (*schuin gearceerd*). Zij bereiken het schorsgedeelte vlak boven de sulcus calcarinus. Evenzo bereiken prikkels uit de bovenste gezichtsvelden de optische schors vlak onder de sulcus calcarinus.

### Visuele schors

Het grootste deel ligt mediaal in de lobus occipitalis. De vezels komen aan in de **primaire visuele schors** (delen onmiddellijk grenzend aan de sulcus calcarinus). Verdere verwerking vindt plaats in de **secundaire visuele schors** (associatieschors): *zwart gestippeld* op het mediaal aanzicht.

Vezels uit de fovea centralis hebben een relatief groot projectiegebied dat zich naar meer lateraal uitbreidt. Bovendien zijn de foveae centrales zeer waarschijnlijk **bilateraal** gerepresenteerd.

*In het schema is dit aangegeven door middel van de rode en zwarte stippen en kruisjes; zwart = linkerdeel, rood = rechterdeel van de fovea centralis: stip = linker-, kruisje = rechteroog.*

Het 'herkennende' deel van de retina, de gele vlek, is dus in zijn geheel zowel in rechter als linker primaire visuele schors gerepresenteerd.

Deze dubbelzijdige projectie komt mogelijk tot stand via 'terugkruising' van vezels via het corpus callosum (*zie onderbroken rode en zwarte lijnen*).

In de primaire visuele schors is de informatie uit linker- en rechteroog geordend in afwisselende banden van ong. 1 mm breed. Bij de verdere verwerking van visuele informatie kunnen afzonderlijke systemen onderscheiden worden voor de herkenning van beweging, lokalisatie, kleuren en gezichten.

Zoals aangegeven heeft de optische schors een dubbele bloedvoorziening: vanuit de **A. Basillaris en beide Aa. Cerebri posteriores** wordt het mediale en onderste deel, door de **A. Cerebri media** het meer laterale gedeelte van de optische schors verzorgd (*zie ook 57*).

### Hemianopsieën

NB: *De op het schema aangegeven cirkels* stellen de gezichtsvelden (dus niet retina's) voor. Het is nuttig na te gaan wat de consequenties voor het dagelijks leven zijn van de verschillende vormen van gezichtsvelduitval.

1. Beschadiging van één oog, retina of N. Opticus (bijvoorbeeld neuritis optica): blindheid (= **anopsie**) van één oog: het gehele gezichtsveld van het rechteroog is uitgevallen; gezien de overlap tussen beide gezichtsvelden is het verlies echter slechts 10 à 20%.
2. Beschadiging van vezels die lateraal in het chiasma liggen, bijvoorbeeld ten gevolge van een aneurysma van de A. Carotis int. Is de lesie dubbelzijdig dan vallen beide nasale gezichtshelften uit: **binasale hemianopsie** (zeldzaam). (NB: De hemianopsie wordt steeds benoemd naar de gezichtsvelden.)
3. Lesie van de in het chiasma kruisende vezels, meestal ten gevolge van druk van achter door een hypofysetumor: beide mediale retinahelften vallen uit, d.w.z. een **bitemporale hemianopsie**. NB: Bij 2 en 3: het ene oog 'compenseert' wat het andere niet ziet.
4. Lesie van de tractus opticus: uitval van beide contralaterale gezichtshelften: in dit geval een **linkszijdige homonyme hemianopsie** (homonym wil zeggen: dezelfde gezichtsveldhelft van ieder oog; heteronym: verschillend in linker- en rechteroog, zoals bij 2 en 3). Bij een homonyme hemianopsie is men de helft van het gezichtsveld kwijt. Dit vormt een behoorlijke handicap (oversteken, zijstraten, lezen etc.).
5. Lesie van het bovenste deel van de rechter radiatio optica: uitval van de linker onderkwadranten van beide gezichtsvelden.
6. Idem onderste deel: uitval linker bovenkwadranten.
7. Lesie van de gehele rechter radiatio optica: linkszijdige homonyme hemianopsie, meestal met centrale uitsparing. Door de bilaterale representatie van de fovea centralis blijft het centrale zien relatief intact. De patiënt merkt de afwijking hierdoor vaak niet op.
8. Afsluiting van de A. Basillaris: zowel linker als rechter visuele schors worden ischemisch. Door de meer uitgebreide en laterale lokalisatie van de fovea centralis kan de bloedvoorziening hier voldoende blijven via de Aa. Cerebri media. Hierdoor ontstaat een **dubbelzijdige hemianopsie(!)** met intact centraal zien (kokervormig gezichtsveld).
9. Lesie in de rechter visuele schors (bijvoorbeeld een encefalomalacie): contralaterale hemianopsie met intact centraal zien. Verreweg het meest voorkomend zijn de hemianopsieën ten gevolge van een CVA in een hemisfeer; dit zijn dus homonyme hemianopsieën: linkszijdige gezichtsvelduitval bij lesies in de rechter hemisfeer, rechtszijdige bij lesies in de linker hemisfeer (*zie 38*).

Wanneer zich lesies in de secundaire **visuele** schors bevinden ontstaan geen hemianopsieën maar visuele herkenningsstoornissen: **visuele agnosie** (*zie 37*).

**Alexie** of **dyslexie** (niet kunnen lezen) is hier een speciale vorm van: de patiënt ziet wel woorden en letters maar kan ze niet herkennen of begrijpen.

Ref.: A, E, F

### GEZICHTSVELDEN

temporaal (lateraal)

temporaal (lateraal)

nasaal (mediaal)

linker oog

RETINAHELFTEN

rechter oog

temporaal

nasaal

temporaal

fovea centralis

N.OPTICUS

CHIASMA OPTICUM

TRACTUS OPTICUS

1

2

3

4

5

6

7

8

9

A.Car.int.

hypofyse

optische reflexen (colliculi sup.)

CORPUS GENICULATUM LATERALE

(onderste deel)

RADIATIO OPTICA

(bovenste deel)

A.Basillaris

corpus callosum

PRIMAIRE OPTISCHE SCHORS

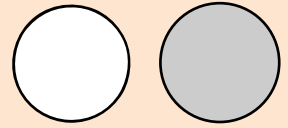
lobus occipitalis

A. Cerebri post.

A.Cerebri media

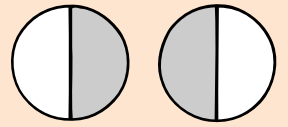
### HEMIANOPSIE

1



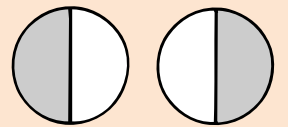
anopsie rechter oog

2



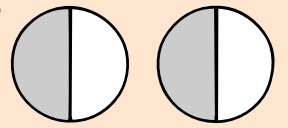
binasale hemianopsie

3



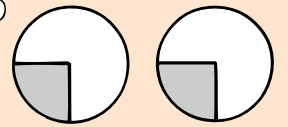
bitemporale hemianopsie

4



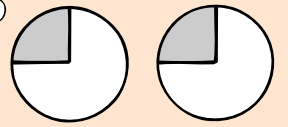
linkszijdige homonyme hemianopsie

5



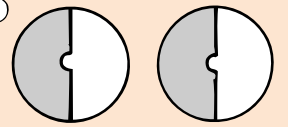
idem onderkwadrant

6



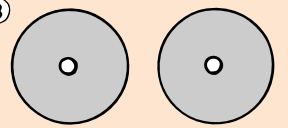
idem bovenkwadrant

7



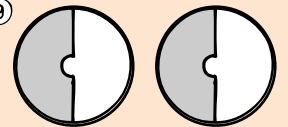
idem centraal zien intact

8



dubbelzijdige hemianopsie met centrale uitsparing

9



idem 7



# 25. VESTIBULAIR SYSTEEM

## Indeling

*Links, in wit: werking en functie semicirculaire kanalen.*

*Midden, in roze: werking en functie utriculus en sacculus.*

*Rechts, in grijs: vestibulaire verbindingen.*

## Algemeen

Naast informatie uit de propriosensoren is het evenwichtsorgaan van belang voor de regulatie van houding en beweging. Via cerebellum en/of vestibulaire kernen bestaan invloeden op de **houdingsmotoriek** (zie 33 en 34). Het vestibulaire systeem is specifiek gericht op de registratie en regulatie van de stand en beweging van **het hoofd** in de ruimte. De houdingsmotoriek van het lichaam is hierbij vaak ondergeschikt aan de oriëntatie van het hoofd via allerlei vestibulaire reflexen.

Voor vaardigheden als fietsen, zwemmen, schaatsen, skiën etc. is de sensorimotorische cirkel via het evenwichtsorgaan essentieel (zie 18).

## Semicirculaire kanalen

Ze liggen rechts en links in het os temporale, aan iedere zijde drie. De beide 'horizontale' (laterale) kanalen liggen in een vlak dat een hoek van 30°

maakt met het horizontale vlak. Ze liggen dus echt horizontaal wanneer het hoofd 30° naar voren is gebogen. De vlakken van beide andere kanalen (anterior en superior) staan hier loodrecht op en bovendien loodrecht op elkaar; ze maken beide een hoek van 45° met het frontale vlak. Dit heeft tot gevolg dat:

- het rechter voorste kanaal en het linker achterste kanaal in evenwijdige vlakken liggen (*de grijze vlakken*). As I staat hier loodrecht op
- het linker voorste kanaal en het rechter achterste kanaal in evenwijdige vlakken liggen (*de gestreepte vlakken*). As II staat hier loodrecht op
- beide laterale kanalen in hetzelfde vlak liggen (*de roze vlakken*). Deze staan loodrecht op as III.

Alle semicirculaire kanalen monden uit in de holte van de **utriculus** (ligt mediaal van de kanalen). In de kanalen bevindt zich **endolymfe** (lijkt qua samenstelling op intracellulaire vloeistof). In het kanaal bevindt zich een verwijding, de **ampulla**, met een beweegbaar schot, de **cupula**. Door een endolymfestroom buigt dit schot af in de stroomrichting. Een afbuiging van het schot naar mediale zijde treedt op bij een **centripetale** endolymfestroom (aan de rechterzijde, – d.w.z. *links in het schema* – is dit tegen de klok in, aan de linkerzijde met de klok mee). De afbuiging naar mediaal veroorzaakt een **toename van de actiepotentiaalfrequentie** in de afferente vezels die de ampulla verlaten (vezels in de N. Vestibularis, N. VIII). Iedere rotatie van het hoofd kan nu ontbonden worden in rotatiecomponenten rond de drie genoemde assen:

- 'nee-zeggen' = rotatie rond verticale as, d.w.z. rond as III (*rood aangegeven*)
- 'ja zeggen' = rotatie rond links-rechts as, d.w.z. gedeeltelijk rond as I, gedeeltelijk rond as II
- 'hoofdschudden' = rotatie rond voor-achter as, d.w.z. ook rond as I en II.

Bij rotatie rond een bepaalde as worden steeds beide hierop loodrecht staande kanalen tegengesteld beïnvloed, d.w.z.:

- rotatie rond as I: de kanalen in de *grijze vlakken*
- rotatie rond as II: de kanalen in de *gestreepte vlakken*
- rotatie rond as III: de kanalen in de *roze vlakken*.

Als voorbeeld is een draaiing *rond as III naar rechts* uitgewerkt (*de punten A, B, C en D hieronder corresponderen met het schema*):

A. Wanneer het hoofd niet in beweging is is er een **basis-actiepotentiaalfrequentie** in de vezels van de N. Vestibularis. De frequentie is links gelijk aan rechts.

B. Bij het starten van een draaiing naar rechts is er een **rotatieversnelling**: de endolymfestroom blijft bij de draaiing achter. Hierdoor ontstaat een centripetale stroom in het rechter horizontale, en een centrifugale stroom in het linker horizontale kanaal (wanneer het hoofd 30° naar voren is gebogen worden de verticale kanalen nauwelijks beïnvloed). De actiepotentiaalfrequentie neemt hierdoor rechts toe, links af: dit verschil wordt in de hersenen 'geïnterpreteerd' als 'draaiing naar rechts'. De ogen worden reflectoir zodanig beïnvloed dat zij compensatoir in tegengestelde richting draaien, d.w.z. zij draaien naar links. Bij volledig ronddraaien schieten zij met een zeer snelle terugslag, 3 à 6 keer per omwenteling, terug naar de middenstand. De richting van deze **vestibulaire nystagmus** wordt benoemd naar die van de terugslag: er is dus een nystagmus naar rechts. Samenvattend kan men zeggen dat de evenwichtsinformatie zodanig in de oogbewegingen wordt verwerkt dat de ogen op de omgeving georiënteerd blijven. Deze nystagmus moet onderscheiden worden van de optokinetische nystagmus die in 35 ter sprake komt (verschuivende retinabeelden spelen geen rol bij de opwekking van de vestibulaire nystagmus). Is de draaiing eenmaal op gang gekomen en lineair geworden, dan komt ook de endolymfestroom op gang. Ten opzichte van het lichaam stopt de endolymfestroom dus: na enige tijd bereiken de impulsfrequenties weer hun uitgangswaarde. De reactie is dus een typisch fasische reactie: rotatieversnelling wordt waargenomen. Iedere **dreigende standsverandering van het hoofd** kan men als een rotatieversnelling opvatten.

C. Bij het plotseling stoppen van de draaiing draait de endolymfe nog enige tijd door: alle verschijnselen zijn nu tegengesteld. Omdat de proefpersoon nu niet meer draait kan men ook een **valneiging** (naar rechts) constateren en is de nystagmus (naar links) goed zichtbaar.

**Voorbij wijzen** naar rechts wil zeggen dat het met gesloten ogen wijzen naar een tevoren zichtbaar punt, naar rechts afwijkt. De draaisensatie naar links wordt in het wijzen ingecalculleerd (bij een werkelijke draaiing naar links draait de omgeving immers naar rechts).

D. Een eenzijdige aandoening van het evenwichtsorgaan of van de N. Vestibularis (N. VIII) onderbreekt de impulsen aan één kant (hier rechts): **duizeligheid** is het gevolg (d.w.z. de patiënt heeft een draaisensatie terwijl hij niet draait). De verdere verschijnselen komen globaal overeen met geval C.

#### **Utriculus en sacculus** (*roze strook in het midden*)

De zintuigen zijn haarcellen. Op de haarcellen rusten kleine 'steentjes', de **statolieten**. De plaats waar zich de sensoren bevinden noemt men de **macula** (lett. 'vlek'). De macula in de utriculus ligt horizontaal, die in de sacculus verticaal. De haarcellen zijn waarschijnlijk gevoelig voor verschillende prikkels: sommige voor afbuiging naar de ene kant, andere voor afbuiging naar de andere kant, weer andere voor trek of druk.

Door hun gewicht hebben de statolieten een traagheid: zij blijven achter bij versnellingen en beïnvloeden daardoor de positie van de zintuigharen. De afbuiging van de zintuigharen wordt gecodeerd in actiepotentiaal frequenties. Drie gevallen zijn (*van boven naar beneden*) aangegeven:

- horizontale versnelling (optrekken): zintuigharen in de utriculus buigen naar achteren, die in de sacculus worden ingedrukt
- verticale versnelling (lift): zintuigharen van de utriculus worden ingedrukt, die in de sacculus naar beneden afgebogen
- hoofd wordt in een naar voren gebogen stand gehouden: afbuiging naar voren van utriculushaarcellen, trek aan sacculushaarcellen.

Op deze wijze kan de **stand** en de **beweging** van het hoofd in de ruimte worden waargenomen. Van de precieze werkwijze van utriculus en sacculus is nog weinig bekend.

#### **Vestibulaire verbindingen** (*in grijze achtergrond, rechts*)

De informatie komt – *linksonder in het schema* – binnen via de **N. Vestibularis**. Lateraal in de medulla oblongata liggen **vestibulaire kernen** waar de binnenkomende vezels synapteren. In deze kernen vindt, naast eenvoudige doorschakeling, reeds een deel van de vestibulaire integratie plaats. Vanuit de vestibulaire kernen zijn vijf neuronale verbindingen aangegeven:

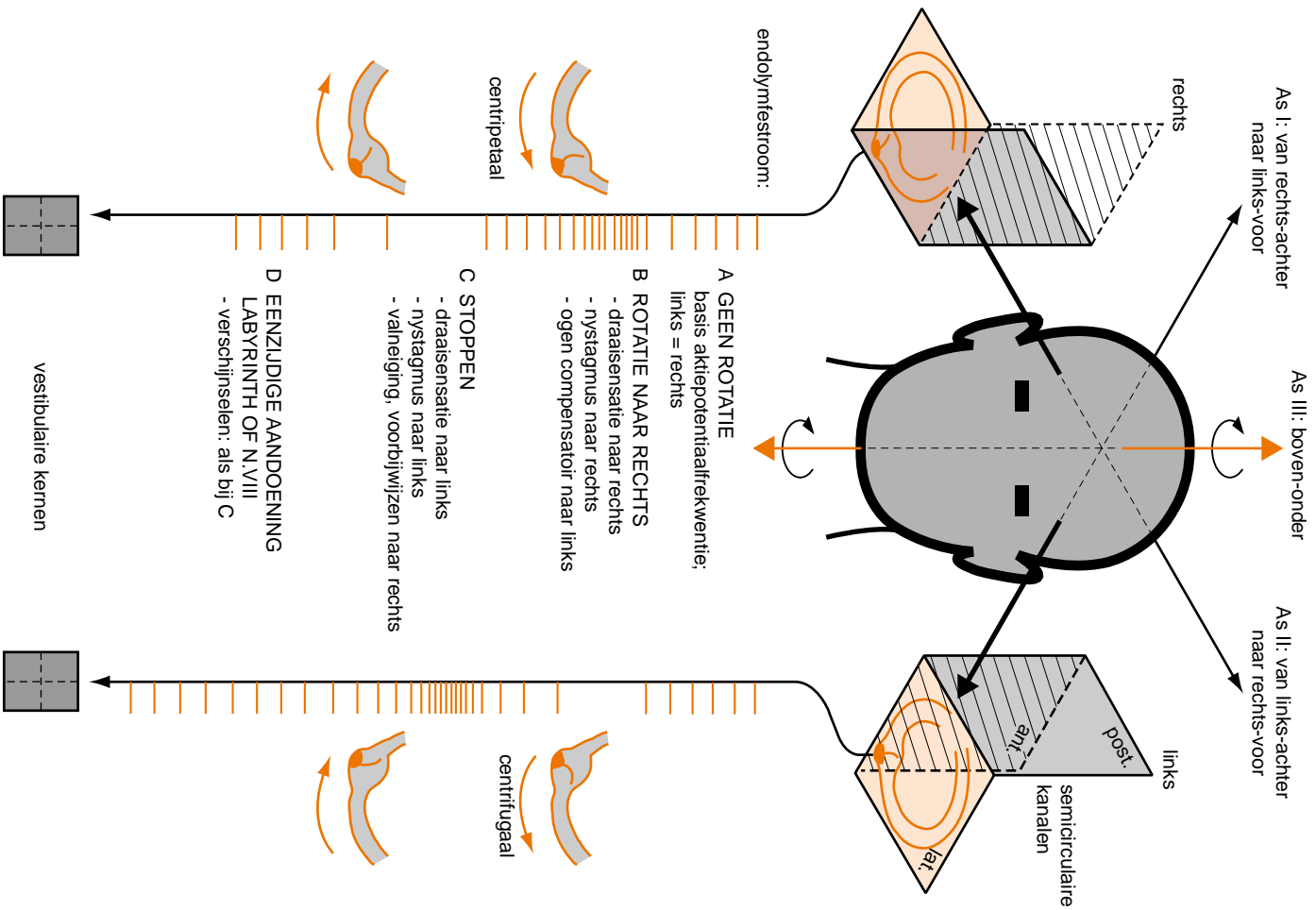
1. Vezels naar het **archicerebellum** (*zie 34*).
2. Vezels naar **oogspierkernen** van beide zijden (via de pontine blikcentra). De oogspieren worden zodanig beïnvloed dat zij geconjugeerd bewegen in tegengestelde richting als de beweging van het hoofd (compensatoire oogbewegingen en vestibulaire nystagmus). Deze zgn. vestibulo-oculaire reflex (VOR) komt deels via het cerebellum tot stand. Bij omkering van de zichtbare bewegingen via speciale prisma's blijkt ook de reflex-respons om te keren: de VOR is kennelijk **plastisch**.
3. Banen die via de thalamus de **hersenschors** bereiken. Het deel van de schors waar de bewuste evenwichtssensatie ontstaat, is niet zeker; waarschijnlijk in de lobus temporalis, in de buurt van de akoestische schors (volgens anderen echter in de lobus parietalis, vlak achter de somatosensorische schors). Tevens is aangegeven dat er verbindingen met de **hypothalamus** bestaan: deze houden verband met de vegetatieve dysregulatie die bij sterke vestibulaire prikkeling en bij tegenstrijdige vestibulaire en optische informatie kan ontstaan zoals bij 'motion sickness': zeeziekte, wagenziekte etc.
4. Verbindingen met de **vestibulaire kernen** aan de andere zijde.
5. **Vestibulospinale banen** naar gamma-motoneuronen van extensoren (anti-zwaartekracht), hals en nekspieren (stand van het hoofd) en armen (balansfunctie) Via deze banen komen de **tonische labyrinthreflexen** tot stand (Magnus en De Kleyn).

De **zwarte onderbroken lijn** geeft **spinovestibulaire verbindingen** weer: de propriosensoren van de hals en nekspieren geven ook informatie over het evenwicht (lengtes van halsspieren zijn gerelateerd aan de stand van het hoofd).

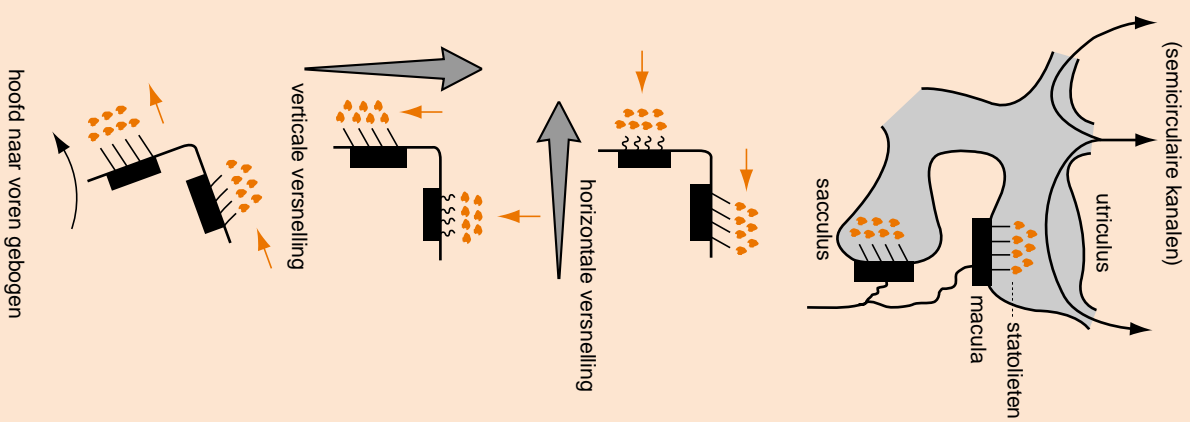
NB: Ook visuele informatie is van belang voor het bewaren van het evenwicht. Men kan dit op ieder station waarnemen: men bevindt zich in een stilstaande trein, de trein ernaast gaat rijden. Dit kan een bewegingsillusie geven en, men kan het evenwicht verliezen. Ook het feit dat men met ogen dicht gemakkelijker het evenwicht verliest (bijv. op één been staan) wijst op het belang van visuele informatie.

Ref.: A, E

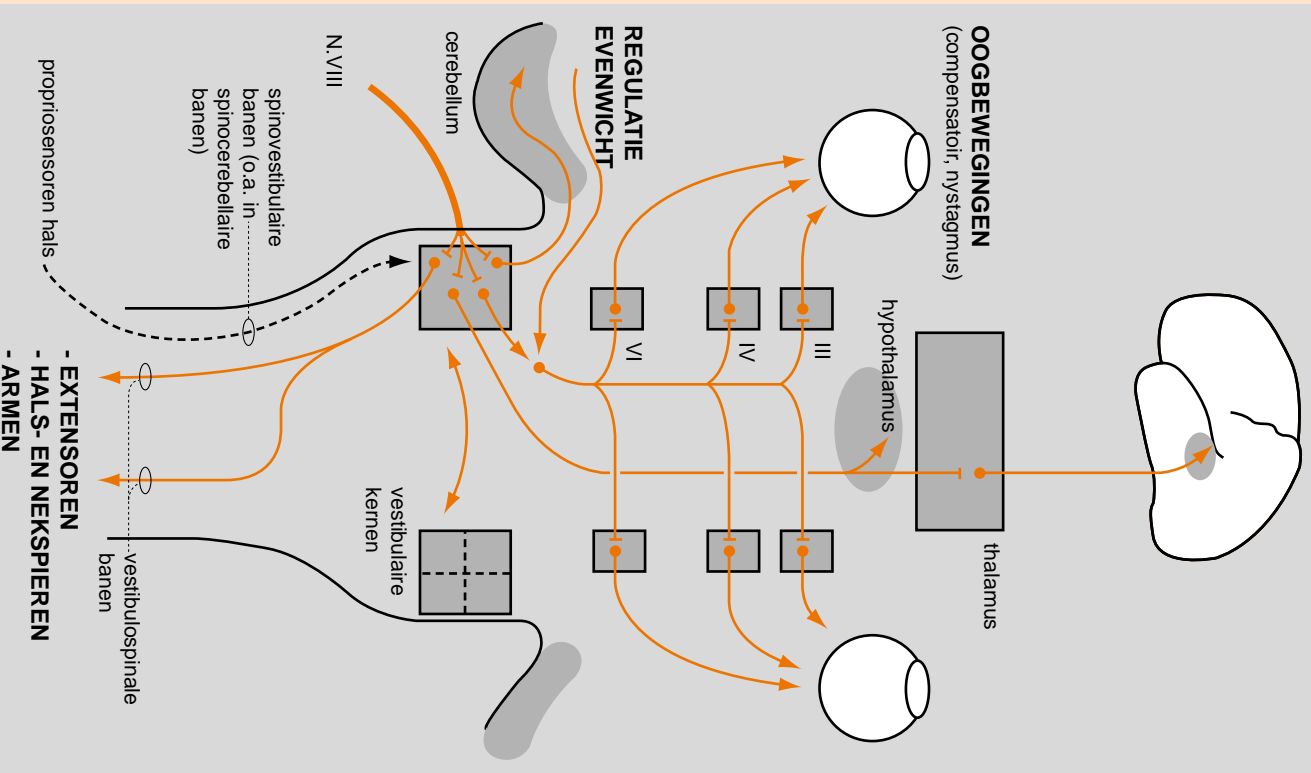
## ROTATIEVERSNELLING/VERTRAGING (= DREIGENDE STANDSVERANDERING)



## STAND EN BEWEGING VAN HET HOOFD IN DE RUIMTE



## BEWUSTE EVENWICHTSSENSATIE



# 26. CORTICOSPINAAL, CORTICONUCLEAIR SYSTEEM EN LESIES

## Indeling

*Het schema kan het beste gelezen worden met de prikkel mee, d.w.z. beginnend linksboven in de motorische schors en eindigend rechtsonder in de spier.*

*Rood: motorische banen, oorsprong en spieren*

*Roze rasters 1 t/m 19: lesies*

*Groene lijnen, tekst en centra: systemen voor oogbewegingen*

*Rechtsboven: oorsprong piramidebaan en homunculus. De nummers corresponderen met de nummers in de hersenschors.*

*Myotomen zijn aangegeven door overlappende rechthoeken*

## Algemeen

Het hier afgebeelde systeem wordt ook wel ‘**piramidebaan**’ genoemd. De weg naar het ruggemerg verloopt nl. via de zogenaamde piramiden onder in de hersenstam. Volstrekt analoge banen lopen echter naar de hersenstamkernen zonder dat de piramiden gepasseerd worden. Daarom spreekt men tegenwoordig wel van het **corticospinaal** en het **corticonucleair** systeem (in plaats van nucleair ook wel **bulbair**). De neuronen in deze banen verlopen in één ruk, zonder synaptische onderbreking, van de hersenschors naar de voorhoorn en hersenstamkernen. Als regel worden de alfa-motoneuronen beïnvloed via één of meer interneuronen. Een uitzondering zijn de motoneuronen voor de handbewegingen: deze kunnen direct worden gestuurd door piramidebaanvezels. Het piramidebaansysteem is fylogenetisch jong en staat waarschijnlijk vooral ten dienste van de nauwkeurige distale motoriek en vaardigheden. Geïsoleerde lesies van de piramidebaan komen in de kliniek nauwelijks voor. Vrijwel steeds zijn verscheidene systemen tegelijk aangedaan. De precieze functie van de piramidebaan is echter nog een raadsel. Op alle niveaus takken collateralen af (niet op het schema aangegeven, *zie 18*), o.a. naar de achterstrengkernen en achterhoorn. Dit suggereert dat de piramidebaan ook een **sensorische** functie heeft.

## Motorische schors

De piramidebaan ontspringt voor een deel in de **gyrus precentralis** (de primair motorische schors) maar ook in meer frontaal gelegen schorsgebieden (secundair motorisch, premotorisch, *zie 37*) en in de somatosensorische schors. Men kan de piramidebaan zien als de uiteindelijke weg waarlangs ‘opdrachtssignalen’ de hersenschors verlaten (een soort ‘final common path’). Het bewegingsplan en de programmering van acties vindt plaats in andere hersendelen (o.a. secundaire en tertiaire schorsgebieden, *zie 36 en 37*). Geïsoleerde activiteit van de piramidebaan komt waarschijnlijk niet voor: verscheidene uit de hersenen afdalende systemen worden tegelijk geactiveerd (o.a. het cortico-reticulo-spinale systeem, *zie 33*).

In de primaire motorische schors bestaat een **somatotopie**: hogere segmenten liggen lateraal, lagere meer mediaal (evenals bij de sensibiliteit). De nauwkeurigheid van de bewegingen komt tot uiting in de grootte van het projectiegebied: de ‘misvorming’ van de motorische **homunculus** (rechtsboven) komt grofweg overeen met die van de sensorische homunculus. De motorische projectie is plastisch, d.w.z. kan wijzigen door stimulatie of training: de zgn. ‘moving motor map’.

Piramidebaanvezels convergeren in de capsula interna tot een compacte vezelbundel in de pedunculi cerebri van het mesencefalon. Diepe lesies (bijv. lesie 4) kunnen daarom een uitgebreide motorische uitval geven. Zoals gezegd zijn bij lesies steeds ook andere, parallel verlopende systemen betrokken. Wanneer de longitudinale baansystemen of hun oorsprong getroffen zijn, ontstaat het kenmerkende beeld van de **spastische parese**: kracht en vaardigheidsverlies, hyperreflexie, spasticiteit en pathologische reflexen (allen zogenaamde **longitudinale symptomen**). In de acute fase, alsook bij bepaalde lokalisatie (*zie 37*), kan de parese **hypotoon** zijn.

## Oogbewegingen (in groen aangegeven)

Ieder oog kan door middel van 6 spieren rond drie assen bewogen worden (links/rechts, boven/onder, rotatie). Deze spieren worden geïnnerveerd door drie hersenzenuwen: N. III: Oculomotorius (4 oogspieren), N. IV: Trochlearis en N. VI: Abducens (ieder één oogspier). Voor geconjugeerde (parallele) oogbewegingen moeten de kernen van deze hersenzenuwen als regel asymmetrisch worden beïnvloed; symmetrische functie treedt alleen op bij verticale en convergente oogbewegingen. Deze centrale sturing vindt plaats vanuit een aantal zogenaamde blikcentra via een mediaal gelegen vezelbundel, de **fasciculus longitudinalis medialis** (*verticale groene lijnen*). Er zijn 4 blikcentra:

1. de **frontale blikcentra** voor de bewuste, willekeurige, spontane oogbewegingen (bijv. iets zoeken met de ogen). Het rechtercentrum beweegt beide ogen naar links.
2. de **occipitale blikcentra** voor de automatische fixatie en volgbewegingen (*zie ook 35*).
3. de **mesencefale blikcentra** voor de verticale oogbewegingen.
4. de **pontiëne blikcentra** voor de horizontale oogbewegingen. Het linkercentrum beweegt beide ogen naar links, d.w.z. het linker oog via de N. VI, het rechter oog via de N. III (resp. de M. Rectus lateralis en medialis).

Lesies van banen en centra voor oogbewegingen veroorzaken een **blikparese**: beide ogen kunnen niet in een bepaalde richting bewogen worden. Lesies op het segmentale niveau (kern, zenuw, eindplaat, spier) geven een **oogspierparese**. Het betreffende oog kan niet in een bepaalde richting bewogen worden. Als regel ontstaan dan (in tegenstelling tot bij blikparese) **dubbelbeelden**.

### Corticonucleaire banen

Ontspringen lateraal in de schors en liggen mediaal in de hersenstam. De hersenzenuwkernen worden als regel **dubbelzijdig** (eventueel echter asymmetrisch) beïnvloed (één hersenzenuw kan dus vanuit beide hemisferen gestuurd worden). Een uitzondering hierop vormt het onderste deel van het gelaat: dit wordt alleen vanuit de gekruiste hemisfeer beïnvloed. Door deze situatie ontstaat een **bulbairparese** (dysfagie, dysmasesie en dysarthrie = slik-, kauw- en spraakstoornis) wél bij een eenzijdige perifere (bijv. lesie 9), maar niet bij eenzijdige centrale lesies. Ook het vaak voorkomende scheve gelaat (m.n. onderzijde) bij CVA's is een uiting van deze situatie.

### Corticospinale banen

Kruisen voor 80 à 90% in de decussatio pyramidum en verlopen in zij- en voorstreng als resp. tractus corticospinalis lateralis en anterior. Uiteindelijk worden de gekruiste alfa-motoneuronen beïnvloed. Over de functie van de ventrale baan is weinig bekend (proximale, axiale spieren, bilateraal). In de laterale baan is een duidelijke somatotopie aanwezig (arm mediaal, been lateraal). De alfa-motoneuronen divergeren in de plexus zodat verscheidene spieren door vezels uit één segment bereikt worden. Alle **motor-units** (zie 32) die tot één segment behoren vormen een **myotoom**. In één spier bevinden zich dus motor-units van verschillende segmentale oorsprong, m.a.w. de myotomen overlappen elkaar (*aangegeven met de grijze rechthoeken*).

### Lesies (rode rasters)

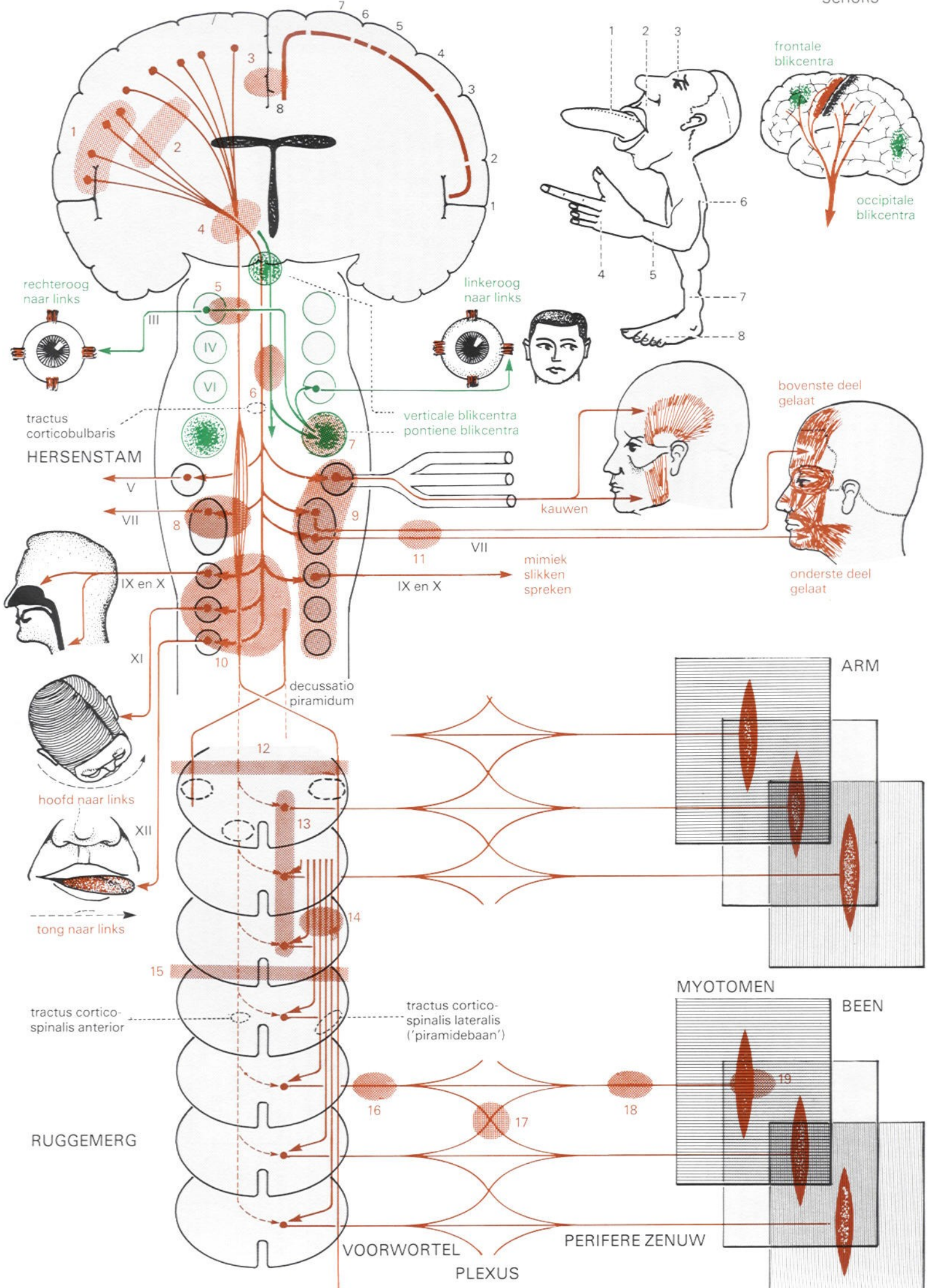
1. Rechts lateraal in de motorische schors: parese van hand en gelaat (in het gelaat vooral de onderzijde: **centrale facialisparese**). Ligt de lesie meer naar voren: blikparese naar links, de ogen staan in een dwangstand naar rechts. Ook hoofd- en tongbeweging kunnen gestoord zijn (asymmetrische beïnvloeding). De patiënt heeft bijv. een dwangstand van het hoofd naar rechts.
2. Subcorticaal: idem 1, maar uitgebreider (bijv. ook het been).
3. Mediane lesie, bijv. een tumor in de falx cerebri: spastische parese van beide benen (te onderscheiden van lesie 15!).
4. Capsula interna: een relatief geringe lesie veroorzaakt een uitgebreide parese: **spastische hemiparese** (arm, been, gelaat).
5. Mesencefalon (rechts): oculomotoriusparese rechts (dubbelbeelden); tevens linkszijdige hemiparese door onderbreking van de piramidebaan (oorzaak bijv. afsluiting van een tak van de A. Basillaris hoog in de hersenstam).
6. Mesencefalon (mediaan): onderbreking van beide corticonucleaire banen: men spreekt van een **'pseudobulbairparese'** (= centrale bulbairparese): dysfagie, dysmasesie en dysarthrie (oorzaak bijv. afsluiting van de A. Basillaris).
7. Pons (links): blikparese naar links, dwangstand ogen naar rechts.
8. Pons (rechts, ter plaatse van de facialiskern): facialisparese rechts (segmentaal/perifeer, d.w.z. gehele gelaat) met linkszijdige hemiparese (longitudinaal, t.g.v. onderbreking van de piramidebaan). Men spreekt van **hemiplegia alternans**.
9. Bulbaire kernen (links): **bulbairparese** incl. facialisparese.
10. Pons/medulla oblongata (mediaan): tetraparese (= parese van alle ledematen), bulbairparese en ademhalingsstoornissen (zie 66).
11. **Perifere facialisparese**, boven- én onderzijde. De mond staat scheef naar rechts, het linkeroog kan niet krachtig gesloten worden.
12. Cervicale dwarslesie: **tetraparese** (zie verder 39).
13. Voorhoornaandoening (poliomyelitis, ALS): slappe parese van de betreffende spieren.
14. Zijstreng links thoracal: spastische parese linkerbeen.
15. Thoracale dwarslesie: spastische **paraparese** (zie verder 39).
16. Lesie van één voorwortel: geen totale verlamming i.v.m. overlap van de myotomen. Duidelijke **paralyse** bij aandoening van verscheidene wortels (bijv. polyradiculopathie van Guillain-Barré).
17. Plexusletsel: parese/paralyse van het betreffende lichaamsdeel. De ernst is afhankelijk van de uitbreiding.
18. Perifeer zenuwletsel: parese/paralyse van de geïnnerveerde spier.
19. Aandoeningen van een spier (bijv. dystrofie) of eindplaat (bijv. myasthenia gravis). Dit zijn meestal dubbelzijdige aandoeningen.

NB: Longitudinale symptomen bij de nrs. 1 t/m 4, 6, 7, 12, 14, 15

Segmentale symptomen bij de nrs. 9, 11, 13, 16 t/m 19

Combinatie bij de nrs. 5, 8, 10 (eventueel ook 12 en 15)

Ref.: A, E, F, 70, 71



# 27. SPIERSENSOREN I

## Indeling

*Links, grijs: voorhoorn met motoneuronen die intra- en extrafusale spier innervieren.*

*Midden: schematische weergave van spier met spierspoel en peessensor.*

*Rechts: spierafferenten en hun respons op passieve rek.*

*Roze achtergrond: passieve lengtetoenname (plotseling beginnend en na enige tijd eindigend: rechthoeksprikkel) met respons van de sensoren met en zonder gamma-activatie.*

*Rode streepjes: actiepotentialen.*

## Algemeen

Zowel activatie vanuit het zenuwstelsel (actief) als ook uitwendige invloeden (passief) veroorzaken in de spier steeds **verandering van lengte en/of spanning** (zie 30).

Voor een adequate motoriek is het daarom noodzakelijk dat het zenuwstelsel continu geïnformeerd kan worden over de heersende lengte en spanning van de spieren. Enerzijds kan hierdoor worden nagegaan of motorische opdrachtsignalen hun gewenst effect hebben (bijvoorbeeld bij houdingsregulatie), anderzijds kunnen – versturende – effecten van uitwendige invloeden door een aanpassing van de motoriek worden gecompenseerd, bijv. het optillen en naar de mond brengen van een kop koffie in een schokkende trein.

Bij deze feed-back spelen meestal vele sensoren een rol (zie 18). De **propriosensoren** van de spier verzorgen de – voornamelijk onbewuste – feed-back over de lengte en spanning van de spier **zelf** (proprio = eigen). Effecten van spieractiviteit op het lichaam en de omgeving komen meer tot uiting in bijvoorbeeld visuele en tactiele feed-back.

Gewrichtssensoren (zie 29) hebben een belangrijk aandeel in het bewuste stands- en bewegingsgevoel (statesthesie en kinesthesie). Recentelijk is echter gebleken dat ook spierspoelen hiertoe bijdragen.

## De spierspoel

Iedere dwarsgestreepte spier bevat een aantal kleine spoelvormige orgaantjes (enkele mm's lang): de spierspoelen. Een spier die zeer nauwkeurig kan werken (bijvoorbeeld oogspieren) bevat relatief veel spierspoelen.

Iedere spierspoel bevat enkele (max. ong. 10) intrafusale vezels: dit zijn de zintuigcellen. Men onderscheidt 2 typen; de **nuclear chain** en **nuclear bag vezels** (naar de ligging van de kernen in een keten of zakje).

Afferente uiteinden van I-a en II vezels staan in nauw contact met deze zintuigcellen. Als regel wordt een spierspoel door één I-a vezel en enkele

II vezels geïnnerveerd. Sommige uiteinden zijn spiraalsgewijs, anderen meer trosvormig ('flower spray').

De uiteinden van de intrafusale cellen zijn verbonden met de spiercelmembraan en bindweefselstructuren van de extrafusale spier, d.w.z. de spierspoel is **parallel** geschakeld met de spier: wordt de spier langer, dan wordt ook de spierspoel langer. De spierspoel is daardoor een **lengtedetector**: lengtetoenname veroorzaakt rek van de zintuigcellen en – via opwekking van een generatorpotentiaal (zie 13) – een verhoging van de actiepotentiaalfrequentie in I-a en II afferenten.

## Tonische en fasische respons (zie ook 13)

In de reactie op een passieve rek kan men een tonische en fasische respons onderscheiden. Nuclear chain vezels veroorzaken een overwegend tonische, nuclear bag vezels bovendien een fasische respons. De meningen hierover zijn echter nog erg verschillend: er zijn waarschijnlijk ook nuclear bag vezels met een tonische, en nuclear chain vezels met een fasische respons.

De reactie van I-a en II vezels bij een passieve rek is in het *roze vlak* aangegeven:

- de I-a vezel reageert aanvankelijk sterk op de lengtetoenname, maar er treedt een gedeeltelijke adaptatie op: de actiepotentiaalfrequentie stelt zich in op een nieuwe (hogere) frequentie. Zowel de heersende lengte als de snelheid van lengteverandering komt dus in de actiepotentiaalfrequentie tot uiting. Deze reactie is *vlak boven de I-a vezel aangegeven*.
- de II vezel heeft een tragere, voornamelijk tonische respons. *Dit is vlak boven de II-vezel aangegeven*.

## De peessensor

Deze bestaat uit eindvertakkingen van I-b vezels tussen de vezels van de pees. Spanningstoename van de pees, d.w.z. een geringe rek, veroorzaakt een activatie van de I-b vezels. De respons is voornamelijk tonisch.

De peessensor is in **serie** geschakeld met de spier zodat in feite een **spanningstoename** in de pees de adequate prikkel is. De peessensor reageert dus ook op spanningstoename zonder lengteverandering (bijvoorbeeld isometrische contractie).

Peessensoren geven dus feed-back over de geproduceerde kracht. Ze spelen een rol bij de nauwkeurige dosering van kracht (toucher pianist, pedalen fiets, roeien) en niet, zoals men vroeger dacht, als bescherming bij te hoge spanning. Peessensoren zijn juist zeer gevoelig en reageren reeds op een contractie van één motor-unit. De peessensoren blijken vooral gevoelig te zijn voor actieve spanningstoename.

## Efferente Innervatie (links)

Witte en rode spiervezels worden resp. geïnnerveerd door fasische (alfa-1) en tonische (alfa-2) motoneuronen. De witte en rode vezels zijn schematisch aangegeven. Fasische motoneuronen veroorzaken een korte felle contractie van de spier, tonische

motoneuronen een trage geleidelijke contractie (fast en slow twitch). Beide vezeltypen, witte en rode, komen in principe in één spier voor (*zie 32*).

In de voorhoorn bevinden zich, naast alfa-motoneuronen, kleinere **gamma-motoneuronen**; hun geleidingssnelheid is veel lager dan die van de alfamotorische vezels, namelijk 20 à 50 m/sec.

De gamma-motoneuronen innervieren **binnen** de spierspoel gelegen myofibrillen (*in roze aangegeven*). Dit spierweefsel is het sterkst uitgesproken in de uiteinden van de zintuigcellen (vooral bij de nuclear bag vezels). De efferente innervatie van de spierspoel wordt wel aangeduid als het 'fusimotore systeem'.

Activatie van de intrafusale spiervezels heeft **geen** effect op spanning en lengte van de spier, maar veroorzaakt een **vergrotere gevoeligheid** van de spierspoel; door de contractie van de uiteinden van de zintuigcellen wordt het middendeel gerekt zodat de actiepotentiaalfrequentie in de afferenten toeneemt.

Het gevolg is dat de spierspoel bij dezelfde heersende spierlengte een hogere actiepotentiaalfrequentie opwekt. De spierspoel kan dus geprikkeld worden door:

1. passieve rek van de spier
2. activatie van gamma-motoneuronen.

De tonische en fasische respons kan hierbij gescheiden worden beïnvloed. Activatie van gamma-1 motoneuronen (dynamische) vergroot de fasische respons (*aangegeven vlak onder de I-a vezel: 'met gamma-1 activatie'*), activatie van gamma-2 motoneuronen (statische) de tonische respons (*vlak onder de II-vezel aangegeven*). De balans tussen de activiteiten van statische en dynamische gamma-motoneuronen hangt samen met het soort houding c.q. actie (springen, hurken, zitten).

### **Reflex-effecten** (*geheel rechts*)

I-a vezels maken in het ruggemerg monosynaptisch contact met alfa-1 motoneuronen. De snelle fasische respons veroorzaakt hierdoor een korte felle spierschok: de lengtetoeename wordt door deze reflex tenietgedaan.

Hoe abrupter de passieve lengtetoeename, des te feller is de spierschok: de snelheid van lengteverandering komt tot uiting in de snelheid van de reflexrespons (dit is de reactie die men kan waarnemen bij het opwekken van de kniepeesreflex).

II vezels maken waarschijnlijk meer contact met alfa-2 motoneuronen zodat meer continue lengtetoestanden ook een langduriger motorisch effect veroorzaken.

(NB: Spasticiteit houdt mogelijk verband met ontremming van gamma-1 motoneuronen, rigiditeit met ontremming van gamma-2 motoneuronen; over de oorzaken van stoornissen van de spiertonus bestaat echter nog veel onduidelijkheid.)

De I-b vezels uit de peessensoren hebben, via interneuronen, een inhiberend effect op de alfa-motoneuronen zodat een spanningstoename reflectoirt tot een relaxatie van de spier leidt.

Deze reflexverbindingen worden in *schema 55* verder uitgewerkt.

## **Samenvatting**

### **I. SPIERSPOEL**

- de spierspoel **registreert lengte** en **lengteverandering**
- de **gevoeligheid** van registratie is via gamma-motoneuronen **instelbaar**
- via de spierspoelreflex kan de **lengte** van de spier **gehandhaafd** worden ondanks of door middel van **variëaties in spanning (regulatie)**
- dit feed-back systeem wordt beschouwd als de basis voor regulatie van de **houding**
- delen van de spierspoel spelen een rol bij de regulatie van de spierspanning (nuclear chain cellen)
- de benodigde gamma-activiteit is taakafhankelijk en wordt waarschijnlijk tijdens het leerproces in het 'motorisch programma' opgenomen
- het aandeel van de spierspoelreflex bij houding en beweging wordt via inhibitie en facilitatie op ruggemerniveau bepaald (o.a. vanuit de hersenen). De spierspoelreflex kan dus in- of uitgeschakeld worden
- de spierspoel draagt ook bij aan de bewuste houdings- en bewegingszin.

### **II. PEESSENSOR**

- de peessensor registreert **spanning**
- de peessensor is vooral gevoelig voor **actief** teweeggebrachte spanning (d.w.z. re-afferent, *zie 16*)
- de gevoeligheid van de sensor is **niet instelbaar**
- via de peessensorreflex wordt de **spanning** van de spier **gehandhaafd** ondanks of door middel van **variëaties in lengte (regulatie)**
- Mogelijk spelen deze reflexen ook een rol als **bescherming** tegen te hoge spanningen
- spanningregulatie is van belang bij allerlei **bewegingen** waarbij de geproduceerde kracht constant moet blijven over een groot bewegingstraject (roeien, fietsen, optillen van voorwerpen etc.)
- het aandeel van de peessensorreflex bij houding en beweging wordt ook op ruggemerniveau gereguleerd.

Ref.: 33, 51, 61, 73, 74, A, E



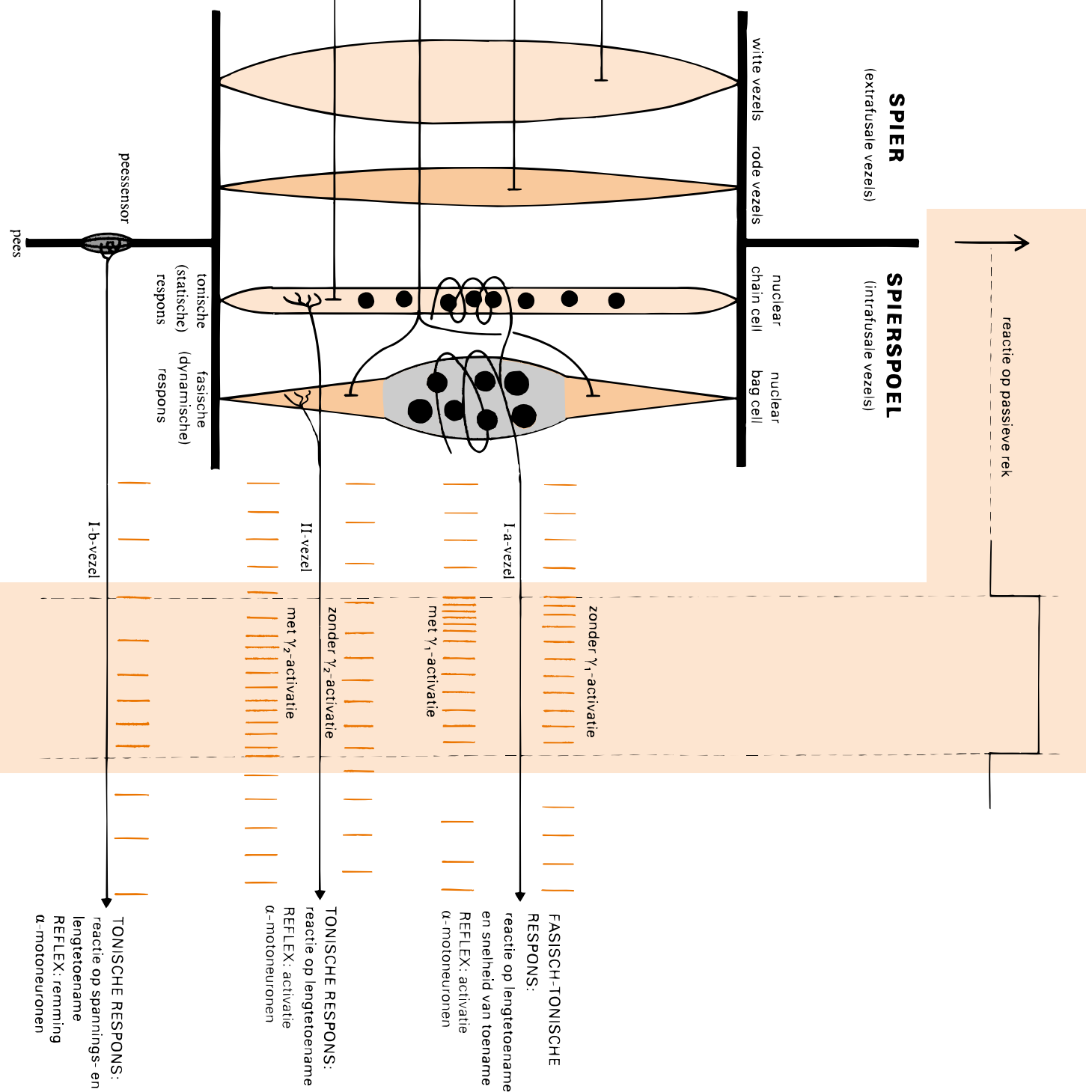
# MOTONEURONEN

$\alpha_1$  FASISCH → dynamische contractie

$\alpha_2$  TONISCH → statische contractie

$\gamma_1$  FASISCH → toename gevoeligheid dynamische respons

$\gamma_2$  TONISCH → toename gevoeligheid statische respons



## 28. SPIERSENSOREN II

### Indeling en opzet

Door middel van de figuren I t/m XII is de respons van de spiersensoren onder verschillende omstandigheden aangegeven.

I t/m III (grijs): passieve veranderingen

IV t/m VI (wit): uitsluitend alfa-activatie

VII en XII (wit): uitsluitend gamma-activatie

VIII t/m XI (roze): gekoppelde alfa en gamma-activatie

In de uitgangssituatie van plaatje I zijn de actiepotentiaal frequenties in alfa-, gamma-neuron en I-a en I-b vezel met een 'rode letter B' aangeduid: de basisactiviteit. De aanduiding +, - of 0 in alle volgende plaatjes geeft aan of de frequentie ten opzichte van deze basisactiviteit toeneemt, afneemt of gelijk blijft. '0' betekent dus: geen verandering ten opzichte van de uitgangssituatie.

Ter vereenvoudiging is afgezien van onderscheid tussen alfa-1 en alfa-2, gamma-1 en gamma-2, nuclear bag en nuclear chain vezels, I en II vezels. Verdikking van de spierbuik betekent: contractie.

De afstand tussen de beide 'T-stukken' is de lengte van de spier.

Er is geheel afgezien van de reflexgevolgen van I-a en I-b activiteit: het schema geeft alleen de relatie weer tussen efferente input en afferente output van de spiersensoren (het reflexgevolg hiervan kan gemakkelijk afgeleid worden: zie 29). Dit schema kan worden beschouwd als een 'oefening' om de eigenschappen van de spiersensoren te leren kennen.

### I. Uitgangssituatie

In rust is de spier geenszins elektrisch 'stil': er is een zekere **basis-gamma-activiteit** die de spierspoel licht activeert: hierdoor ontstaat ook een **basis I-a activiteit**. Dit heeft minstens twee voordelen:

a. ook in rust is de spierspoel gevoelig voor lengteveranderingen: zowel verkorting als verlenging kan worden waargenomen door middel van resp. af- en toename van de I-a activiteit.

b. de I-a activiteit veroorzaakt in het ruggemerg een basis-activatie van de alfa-neuronen die de betreffende spier innervieren. In rust heeft de spier daardoor een geringe spanning: de **rusttonus** (zie ook 31 en 33) (dit reflex-effect is niet aangegeven).

Uit onderzoek blijkt dat de basisactiviteit van alfa-, gamma- en I-a vezels laag is. Tegenwoordig neemt men daarom aan dat vooral de elastische elementen van de spier (zie 30) een rol spelen bij het handhaven van houding en spiertonus. In hoeverre een basisactiviteit van I-b vezels een rol speelt is (nog) onduidelijk.

### II. Passieve verlenging (zie ook 27)

Zowel de lengte als de spanning in de spier neemt toe (bijv. rek nekspieren bij knikkebollen, rek kuitspier bij staan in remmende trein). Spierspoelen en peessensoren worden geactiveerd zodat de impulsfrequentie toeneemt in I-a en I-b vezels (in de I-b vezel waarschijnlijk pas bij extreme verlenging).

### III. Passieve verkorting

Bijv. passieve bewegingen door een fysiotherapeut. Lengte en spanning van de spier nemen af: de I-a en I-b impulsfrequentie daalt daardoor (eventueel tot nul).

Hieruit volgt dat het zenuwstelsel kan 'concluderen' dat veranderingen in de spier passief zijn (d.w.z. ten gevolge van krachten van buiten) wanneer bij ongewijzigde alfa- en gamma-activiteit de I-a en I-b frequentie in dezelfde richting veranderen.

### IV. Isotone contractie via alfa-activatie

Vanuit het centraal zenuwstelsel wordt (bijvoorbeeld via de tractus corticospinalis) het alfa-motoneuron geactiveerd. Men vermoedt dat dit vooral optreedt bij snelle gewilde bewegingen. Wanneer de uitwendige belasting gelijk is aan die in de uitgangssituatie zal de spier zich verkorten (zie 30) bij gelijkblijvende spanning. De I-a activiteit neemt dus af, de I-b activiteit blijft ongewijzigd. Door deze informatie 'weet' het zenuwstelsel dat er een beweging optreedt ongehinderd door een uitwendige kracht.

### V. Isometrische contractie via alfa-activatie

De uitwendige belasting is hierbij te groot om verkorting toe te laten. De spierspanning, en dus I-b activiteit, neemt toe, de spierlengte blijft echter gelijk. Deze combinatie van activiteit duidt op het feit dat een obstakel de beweging hindert en de spanning opgevoerd moet worden om een beweging te bewerkstelligen.

### VI. Auxotone contractie via alfa-activatie

Voor verkorting is een toenemende spanning noodzakelijk. Zowel de spierlengte als de spierspanning verandert. De I-a activiteit neemt af, de I-b activiteit neemt toe.

### VII. Gamma-activatie

Er ontstaat geen mechanisch effect in de extrafusale spier. De uiteinden van de spierspoelcellen contraheren, het middendeel wordt gerek; hierdoor neemt de I-a activiteit toe (het reflexgevolg hiervan is activatie van het alfa-motoneuron zodat de spier

contraheert: contractie via de zogenaamde **gamma-loop** of **lus**). Door de gamma-activatie wordt de spier op een kleinere lengte ingesteld. Via de I-a reflex worden nu afwijkingen rond deze nieuwe instelwaarde gecorrigeerd.

NB: De plaatjes IV t/m VII en XII zijn zuiver theoretisch, d.w.z. komen als zodanig in de praktijk waarschijnlijk niet voor, maar worden hoogstens soms benaderd.

### VIII. Isotone contractie via alfa- en gamma-activatie

Vrijwel alle bewegingen komen waarschijnlijk tot stand door gekoppelde alfa- en gamma-activatie. Men spreekt van ‘alpha-gamma-koppeling’ of ‘coactivatie’. Het nut hiervan is dat de gevoeligheid van de spierspoel in dezelfde richting verschuift als de lengte van de spier: het meetbereik van de spierspoel verandert synchroon met de verkorting. Wanneer inderdaad een ongehinderde verkorting optreedt (zoals bij een isotone contractie) blijft de

I-a activiteit ongewijzigd doordat de afgenomen spierlengte (die de I-a activiteit zou doen dalen) juist in evenwicht is met de toegenomen gevoeligheid van de spierspoel (die de I-a frequentie zou doen stijgen). Een optredend obstakel in het bewegingstraject leidt onmiddellijk tot:

### IX. Isometrische contractie via alfa- en gamma-activatie

De uitwendige belasting (obstakel) is te groot om verkorting toe te laten. In tegenstelling tot geval V neemt de I-a activiteit nu toe (de spierspoel is immers gevoeliger door de gamma-activatie terwijl de verkorting ‘niet lukt’). De vergrote I-a activiteit prikkelt het alfa-motoneuron zodat de spanning wordt opgevoerd en het obstakel kan worden overwonnen.

Zodra de I-a activiteit weer op de rustwaarde gehandhaafd wordt betekent dit dat beweging (verkorting) is opgetreden. De extra activatie van het alfa-motoneuron houdt dan op. Via dit systeem van gekoppelde alfa- en gamma-activiteit gaat een isometrische contractie automatisch over in een isotonische. Het speelt mogelijk een belangrijke rol bij talrijke activiteiten zoals:

- het optillen van allerlei voorwerpen: het kopje koffie dat tijdens het opdrinken een steeds ander gewicht heeft wordt toch iedere keer precies tot aan de lippen opgetild: het wordt niet sneller opgetild naarmate het kopje leger is!;
- tijdens fietsen wordt de kracht in de beenspieren automatisch opgevoerd bij een plotselinge windvlaag; wanneer tijdens de tennisslag de bal het racket raakt, treedt een korte felle verhoging van de spanning in de armspieren op, etc. In hoeverre ook peessensoren een rol spelen bij dit mechanisme is niet bekend.

### X. Auxotone contractie via alfa- en gamma-activatie

In de praktijk zal vaak sprake zijn van deze tussenvorm. De verkorting van de spier blijft iets achter bij de gevoeligheidstoename van de spierspoel: de I-a activiteit neemt iets toe. Evenals in geval IX neemt ook de I-b activiteit toe.

### XI. Excentrische contractie via alfa- en gamma-activatie

In deze situatie is zowel de I-a als de I-b activiteit **maximaal**: de spanning stijgt sterk door de contractie van de extrafusale vezels, terwijl de elastische elementen in de spier bovendien gerekt worden door de uitwendige kracht die de spier verlengt. De maximale I-a activiteit veroorzaakt reflexmatig een maximale tegenkracht via het alfaneuron: hierdoor treedt automatisch een effectieve afremmende functie op (bijvoorbeeld beenextensoren bij het neerkomen na een sprong). Wordt de spanning echter **te** hoog dan overweegt het effect van de I-b activiteit: de spier geeft plotseling mee.

### XII. Passieve verlenging met gamma-activatie

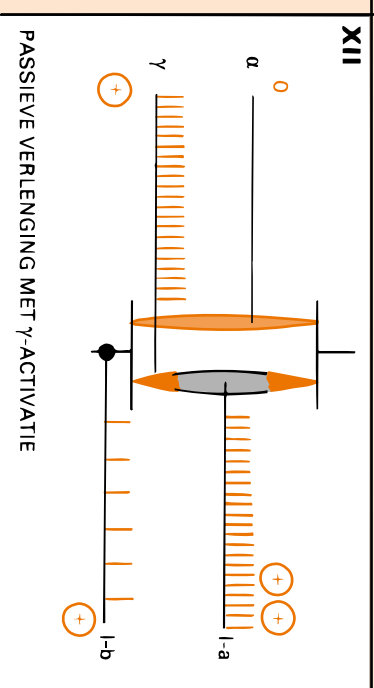
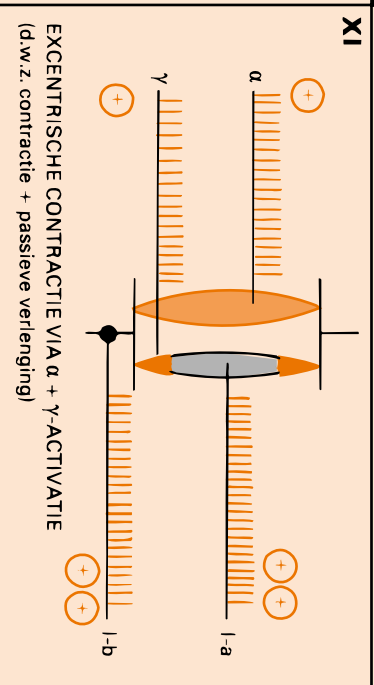
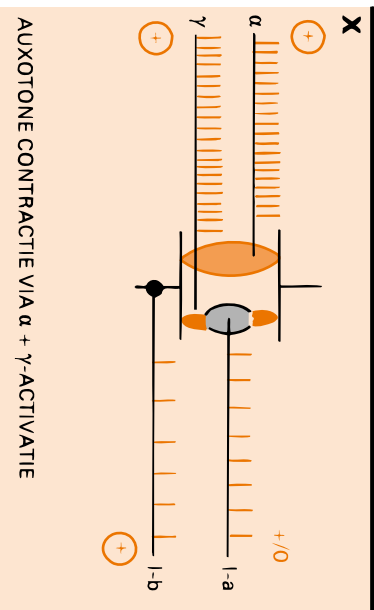
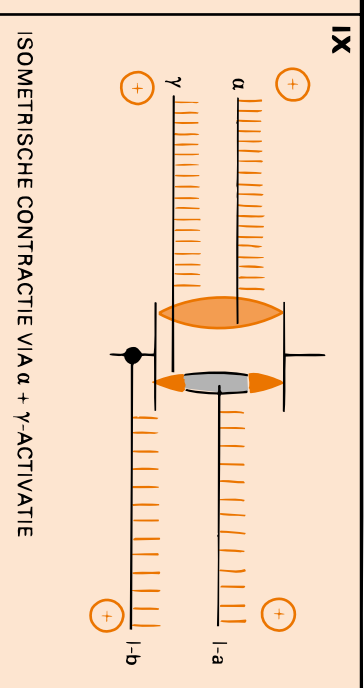
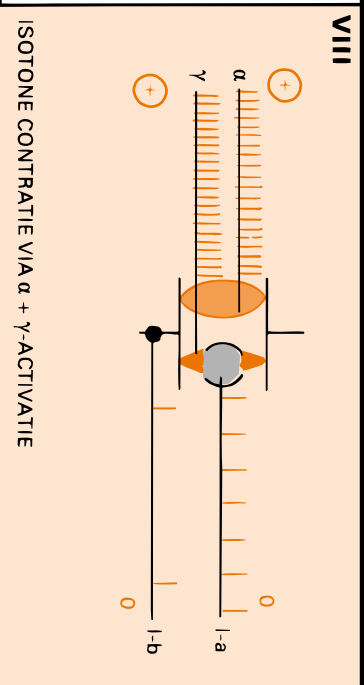
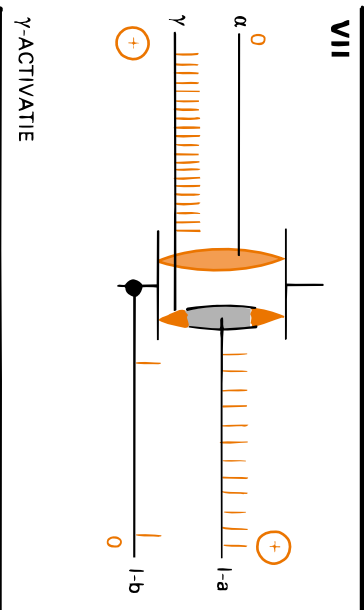
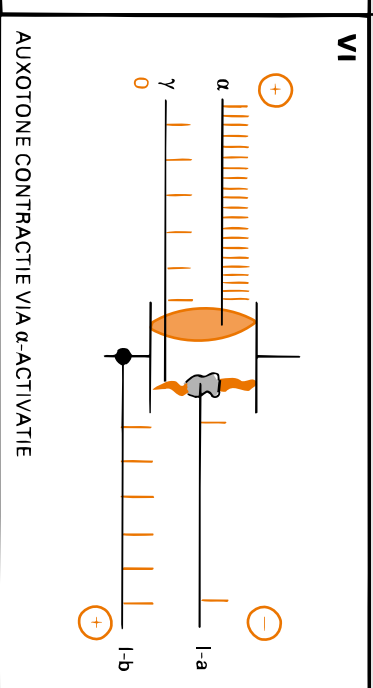
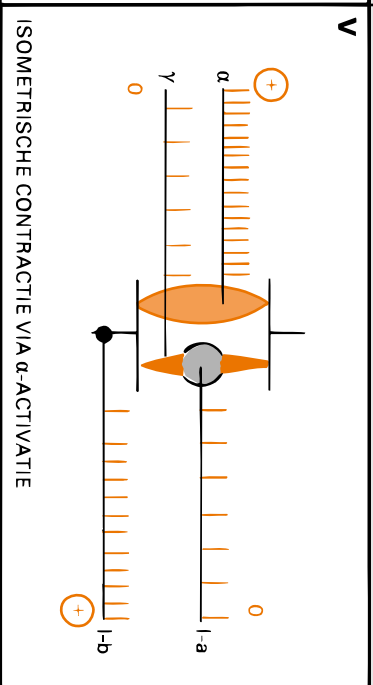
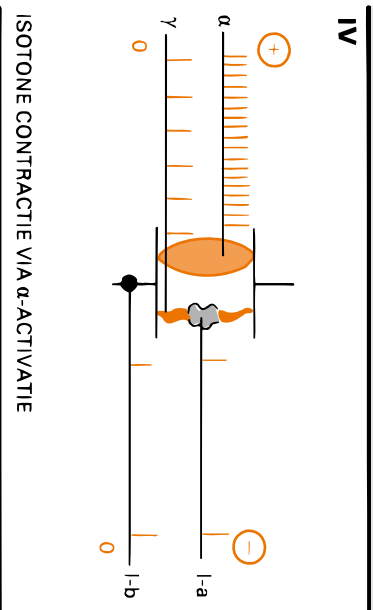
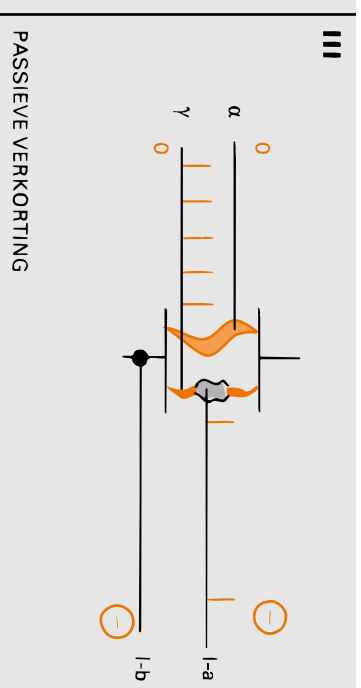
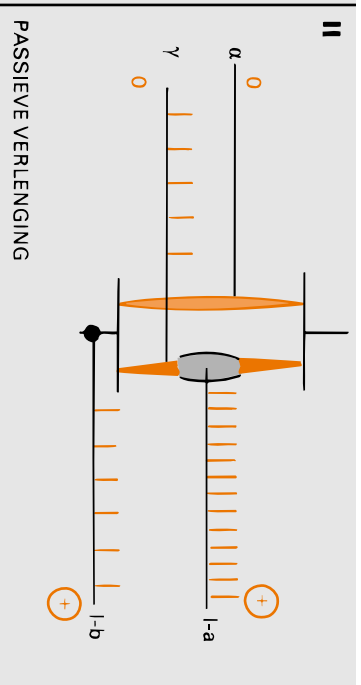
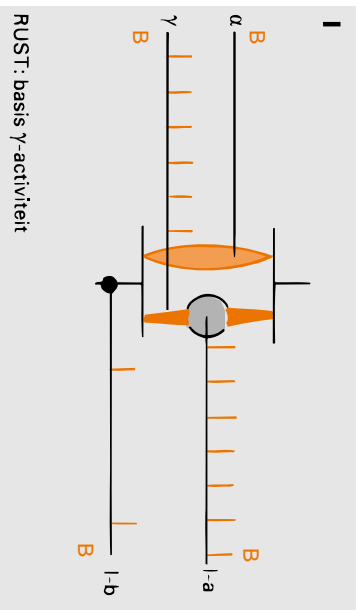
Een zuiver theoretisch voorbeeld! Gamma-activiteit en spierverlenging zijn precies de twee factoren die de spierspoel activeren: de I-a activiteit neemt daardoor extra toe. Uiteraard is de I-b activiteit minder dan in het vorige geval.

### Conclusie

Het systeem van de alfa-gamma-coactivatie maakt een vergaande **automatisering** mogelijk van **houding en bewegingen** op ruggemerniveau. Het is waarschijnlijk een fylogenetisch oud systeem dat supraspinaal door het extrapiramidale systeem wordt beïnvloed. De ogenschijnlijke omweg via de gamma-loop heeft het duidelijke voordeel dat een gewenste eindstand of beweging wordt bereikt ongeacht uitwendige stoorfactoren. Het mechanisme is geheel ondergeschikt aan het **doel** dat bereikt moet worden.

Directe activatie van alleen alfa-motoneuronen vindt waarschijnlijk voornamelijk plaats vanuit de directe corticospinale banen (een fylogenetisch jong systeem); dosering van kracht en verkorting vindt dan – eventueel bewust – plaats vanuit de motorische hersenschors. Het is van belang voor de nauwkeurige distale bewegingen en vaardigheden.

Ref.: 33, 51, 61, 73, 74, A, E



## 29. PROPRIOSENSORISCHE REFLEXEN

### Indeling

Onder, in roze: twee spieren die rond een gewricht werken (bijvoorbeeld biceps en triceps); spierspoelen, peessensoren en gewrichtssensoren.

Grijze cirkel, midden: motorische voorhoorn. Inhiberende interneuronen hebben een zwart, exciterende een grijs cellichaam.

Rode lijnen: afferente vezels en wegen.

Zwarte lijnen: efferente vezels en wegen.

Bovenzijde: supraspinale systemen.

NB: De voorgestelde neuronenschakeling ligt aan één zijde in het lichaam; aan de gekruiste zijde bevindt zich precies zo'n schakeling.

Links en rechts in het schema correspondeert dus met 'agonist-antagonist', en niet met links en rechts in het lichaam.

### Algemeen

Het schema toont een drietal aspecten van motoriek:

- de **perifere organisatie** van spieren en de sensoren (roze achtergrond, beneden)
- de verwerking van proprio sensorische informatie op **spinaal niveau** (grijze cirkel)
- de rol van **supraspinale** (motorische en sensorische) **systemen** (boven)

Alleen homolaterale verbindingen zijn aangegeven. Als regel hebben de afferenten aan de andere zijde een tegengesteld effect.

De hier aangegeven **reflexen** vormen een complex van **feed-back systemen** op segmentaal niveau: men spreekt ook wel van **servo-systemen**. Iedere feed-back kring heeft tot taak om een bepaalde variabele te reguleren, d.w.z. constant te houden ondanks versturende krachten (zie 18).

Descenderende motorische systemen kunnen de **instelling** van de servo-systemen wijzigen, of het gehele systeem uitschakelen en vervangen door een directe – bewuste – regulatie vanuit de hersenschors. Bijv.: voor het handhaven van de schaatsershouding moet de spierspoelreflex van de betreffende spieren zijn ingeschakeld, bij de spieren van de schaatsafzet echter juist uitgeschakeld.

Alle afferente informatie die op spinaal niveau binnenkomt bereikt tevens de hersenen zodat de gebeurtenissen die op verschillende segmentale niveaus optreden ook 'bewaakt' kunnen worden door cerebrum of cerebellum.

**De spierspoelreflex** (syn.: myotatische-, rek- 'pees-reflex') (NB: De term 'pees-reflex' is ongelukkig. Men slaat weliswaar op de pees; de peessensor wordt echter niet geprikkeld.)

Het opwekken van de 'pees-reflexen' in de kliniek is slechts een uiterst kunstmatige wijze om de spierspoelreflexen **zichtbaar** te maken. Tijdens de normale motoriek (fietsen, traplopen) zijn de spierspoelreflexen continu op uiterst zinvolle wijze actief.

Stel dat het weergegeven gewricht door een uitwendige kracht enigszins gestrekt wordt (het horizontale botstuk – bijvoorbeeld de onderarm – gaat naar beneden).

De flexorspier wordt dan gerekt zodat de spierspoel geprikkeld wordt. I-a en II-activiteit bereikt het ruggemerg en **exciteert** monosynaptisch het alfa-motoneuron van de flexor (1); deze contraheert zodat het gewricht terugbuigt naar de uitgangsstand.

In de extensor gebeurt het omgekeerde (die wordt immers korter): de I-a en II-activiteit neemt af zodat het extensor alfa-motoneuron minder geëxciteerd wordt (2) en de extensor enigszins verslapt: de corrigerende flexie wordt hierdoor vergemakkelijkt. Dit effect wordt nog versterkt doordat de I-a en

II vezels uit de flexor het extensor-motoneuron remmen via een inhiberend interneuron (3). Op dezelfde wijze leidt de verminderde I-a en II-activiteit uit de extensor tot een **desinhibitie** (= ontremming) van het flexor-motoneuron (4).

De vier genoemde effecten zijn alle gericht op het handhaven van de oorspronkelijke stand van het gewricht.

Wordt het gewricht door een uitwendige kracht gebogen, dan gebeurt precies het omgekeerde: de extensor contraheert, de flexor verslapt.

Beide spierspoelreflexkringen zijn dus in het ruggemerg **reciprook inhiberend** verbonden.

De reflexkringen die verlopen via de spieren die rond een gewricht werken dragen alle bij tot de handhaving van de stand van dat gewricht.

Via de **gamma-motoneuronen** kan nu de **instelling** van deze lengte-regulerende systemen worden gewijzigd (gamma-loop, zie 28). Wanneer het flexor-gamma-neuron actiever en het extensor-gamma-neuron minder actief wordt zal de flexor verkorten en de extensor verlengen, het gewricht wordt dus gebogen: vanuit de gammamotoneuronen wordt als het ware een nieuwe stand van het gewricht 'geprogrammeerd'; de spierspoelreflexen 'bewaken' nu deze nieuwe stand.

Iedere **houding** (zitten, staan, hurken, etc.) wordt bewerkstelligd en gehandhaafd via specifieke activiteit van de verschillende gamma-motoneuronen. (Iedere houding kan worden beschreven door hoeken van gewrichten, die weer samenhangen met de lengtes van de spieren rond die gewrichten.)

De activiteit van de I-a en II-vezels wordt tevens via ascenderende systemen naar de hersenen geleid. Samenvattend bestaan er minstens **drie** belangrijke verbindingen van de I-a en II-vezels (de drie 'takken' van de rode lijn):

- exciterend naar het alfa-motoneuron van de agonist
- via inhiberend interneuron naar het alfa-motoneuron van de antagonist
- via spinocerebellaire banen naar het cerebellum (rechtsboven) en via de dorsale banen naar het cerebrum (linksboven).

### Peessensorreflex

Stel dat de **spanning** in de pees toeneemt (bijvoorbeeld bij een excentrische contractie), dan verhoogt de I-b activiteit uit de betreffende spier.

Deze activiteit heeft weer minstens drie gevolgen:

- via een inhiberend interneuron wordt het alfamotoneuron van de agonist geremd: de spier relaxeert
- via een exciterend interneuron contraheert de antagonist
- via spinocerebellaire en dorsale banen wordt de activiteit naar de hersenen gevoerd.

Vroeger dacht men dat de reflex een hoge drempelwaarde had: hij beschermde de spier tegen te hoge spanningen (waardoor o.a. peesafscheuring kan worden voorkomen). Recentelijk is echter aangetoond dat het hier een gevoelig en nauwkeurig spannings-regulerend servo-systeem betreft.

### **Gewrichtssensoren**

In de gewrichtskapsels bevinden zich talrijke mechanosensoren die bij bepaalde rekkingsgraden geprikkeld worden. Sommigen zijn tonisch (worden bij een bepaalde hoek van het gewricht geactiveerd) anderen meer fasisch (reageren voornamelijk op hoekverandering). De afferenten behoren tot de groepen II, III en IV.

De precieze reflexverbindingen in het ruggemerg zijn onbekend (*vandaar de 'vraagtekens'*). De vezels stijgen op in de dorsale banen en bereiken de somatosensorische schors in de gyrus postcentralis (*zie 22*). Deze activiteit heeft een belangrijk aandeel bij het bewuste **stands- en bewegingsgevoel** (statesthesie en kinesthesie). Recentelijk zijn er echter aanwijzingen gevonden dat ook de spierspoelen tot het bewuste stands- en bewegingsgevoel bijdragen.

### **Renshaw-inhibitie** (recurrente inhibitie) (*zie ook 18*).

Dit negatieve feed-back circuit reguleert de activiteit van het betreffende alfa-motoneuron. De sterkte van de inhibitie kan waarschijnlijk worden beïnvloed door afdalende banen: is de Renshaw-cel sterk geëxciteerd, dan daalt de (maximale) vuurfrequentie van het alfa-motoneuron. Mogelijk inhiberen Renshaw-cellen ook de **omliggende** alfa-motoneuronen zodat een soort 'lateraal contrast' ontstaat: het motorische effect wordt verscherpt (*zie 12*).

Volgens anderen vindt de inhibitie voornamelijk plaats van fasische naar tonische motoneuronen.

Een veranderde activiteit van Renshaw-neuronen draagt bij aan het klinische fenomeen spasticiteit.

### **Supraspinale descenderende invloeden**

Vanuit de hersenen kan de spieractiviteit in principe langs **twee** wegen worden beïnvloed:

1. directe activatie van het **alfa-motoneuron**, zeer waarschijnlijk voornamelijk door de directe **corticospinale banen**
2. indirect via de **gamma-loop**, gebruik makend van het servo-systeem, zeer waarschijnlijk voornamelijk vanuit **extrapiramidale banen**.

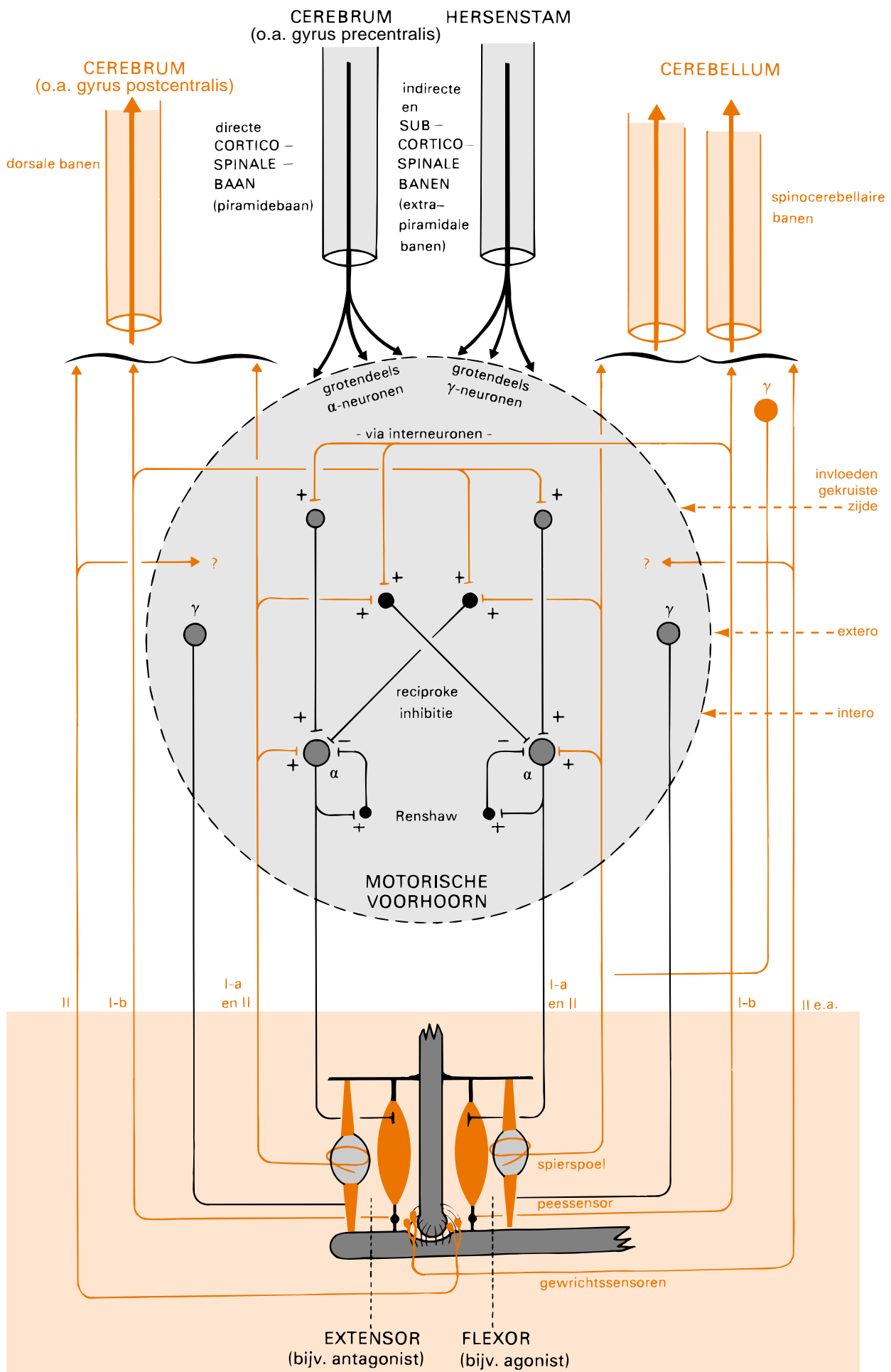
Vrijwel zeker werken beide principes samen (*zie 33 en 28*: gecoördineerde activiteit van piramidiaal **en** extrapiramidaal systeem, en alfa-gamma koppeling).

### **Toepassing**

Stel er is een kramp van een flexorspier die het gevolg is van hoge activiteit van het betreffende alfamotoneuron. Uit het schema kan men nu de volgende theoretische manieren aflezen om deze kramp te verminderen (zonder gebruik te maken van farmaca of neurochirurgische middelen!):

1. Activatie van de Renshaw-cel (onbekend); misschien: contractie van naastliggende spieren, of activatie van een typische 'witte' spier in de buurt.
2. Activatie van het inhiberend interneuron door
  - a. I-a activiteit uit de antagonist (bijvoorbeeld excentrische contractie, vibratie),
  - b. I-b activiteit uit de agonist (bijvoorbeeld sterke rek).
3. Remming van het exciterend interneuron, bijvoorbeeld door verminderde activiteit in de I-b vezel uit de antagonist (passieve verkorting).
4. Remming van I-a activiteit uit de agonist door
  - a. passieve verkorting
  - b. verminderde gamma-activiteit (bewuste relaxatie, bio-feed-back?).
5. Beïnvloeding via exterosensoren (bijv. tast-, nociceptoren) door bepaalde vormen van massage.
6. Beïnvloeding vanuit de gekruiste zijde (proprio- of exterosensoren).
7. Beïnvloeding vanuit andere ruggemergssegmenten, bijv. tonische halsreflexen.
8. Diverse supraspinale beïnvloedingsmogelijkheden op alfa- en/of gamma-motoneuronen (tonische labyrintreflexen, cerebrale en psychische invloeden).

Ref.: 33, 51, 61, 73, 74, A, E



# 30. VORMEN VAN CONTRACTIE

## Indeling

*Horizontale grijze strook, boven: spiermodel met delen.*

*Verticale kolommen I t/m VI: vormen van contractie.*

*Per kolom is van boven naar beneden aangegeven:*

- *spiermodel*
- *lengte-spanningsdiagram*
- *curven (passieve rek, isotone en isometrische maxima)*
- *voorbeeld uit dagelijks leven.*

## Algemeen

In *schema 8* is aan de orde gekomen hoe in de spier de contractiele elementen geactiveerd worden. Het **mechanische** gevolg van de spieractivatie hangt grotendeels af van **uitwendige** factoren. Zo is bij activatie van een spier a priori niet te zeggen of een spier wel of niet zal verkorten: dit hangt af van de belasting.

De mechanische functie van spieren is nogal veelzijdig: beweging, stabilisatie, afremming, geluidsproductie, mimiek etc.

De verschillende contractievormen die hierbij optreden kunnen het best verduidelijkt worden door middel van het **spiermodel** (volgens Hill).

## Het spiermodel

Om het mechanische gedrag van een spier onder verschillende omstandigheden te kunnen verklaren is het noodzakelijk om aan het **contractiele** gedeelte (actine en myosine) een **parallel-** en **serie-elastisch element** toe te voegen.

Het parallel element bestaat uit sarcolemma en bindweefsel binnen de spier, het serie-elastische element voornamelijk uit vezels van de pees (uiteeraard hebben vele andere structuren in de spier een aandeel in de elastische eigenschappen).

Elastisch betekent hier dat een structuur bij vervorming (uitrekking) spanning produceert en bij relaxatie weer precies de oorspronkelijke vorm aanneemt; de optredende spanning is onafhankelijk van de snelheid en richting van vormverandering: bij iedere lengte hoort een vaste spanning.

Naast elastische eigenschappen heeft de spier ook **plastisch/visceuze** eigenschappen: plastisch/visceuze lichamen verzetten zich meer tegen snelle dan tegen langzame veranderingen (zoals een zuiger in een cilinder met olie). Hierdoor kan worden verklaard dat bij een plotselinge uitrekking van een spier de spanning aanvankelijk vrij hoog is maar bij handhaven van de nieuwe lengte geleidelijk afneemt. Ook wordt hierdoor begrijpelijk dat de passieve lengte-spanningscurve zoals geregistreerd bij rekking vanuit de uitgangslengte iets hoger ligt dan bij passieve verkorting vanuit maximale lengte (zgn. **hysterese**). Plastisch/visceuze eigenschappen zijn vooral duidelijk bij glad spierweefsel (bijvoorbeeld de blaaswand, *zie 70*).

Het schema betreft dwarsgestreepte spieren; plastisch/visceuze eigenschappen zijn daarom niet aangegeven.

De actieve spanning die bij contractie in de myofibrillen ontstaat wordt overgebracht op het serie-elastische element.

Via het serie-elastische element wordt de spanning overgebracht op de aanhechtpunten van de spier. De spanning in het contractiele deel is dus steeds gelijk aan die in het serie-elastische element.

De spanning van het parallel-elastische element neemt toe naarmate de spierlengte toeneemt en wordt opgeteld bij de actieve spanning.

Aangezien de actine-myosine filamenten passief vrij gemakkelijk verschuifbaar zijn, zijn het vooral de parallel-elastische structuren in de spier die de passieve rekkingscurve bepalen.

## I. Passieve verlenging

Wanneer men een spier passief belast met oplopende gewichten (*1, 2 en 3*) stelt zich steeds een evenwicht in waarbij de elastische kracht in de uitgerekte spier gelijk is aan de grootte van het gewicht.

In het *lengte-spanningsdiagram* kunnen de optredende veranderingen steeds worden weergegeven door **vectoren** die naar rechtsboven zijn gericht: zowel de spanning als de lengte van de spier neemt toe.

In de **passieve rekkingscurve** onderaan is te zien dat de relatie tussen lengte en spanning **niet lineair** is: grotere gewichten doen de lengte minder toenemen (de richtingscoëfficiënt van de curve hangt samen met de **compliance** (vervormbaarheid): de lengteverandering die door een bepaalde kracht veroorzaakt wordt: hoe steiler de curve, des te lager de compliance. Zoals reeds vermeld wordt de passieve rekkingscurve voornamelijk bepaald door de parallel-elastische elementen. Visceuze en plastische elementen veroorzaken dat deze curve bij 'ont-rekking' iets lager ligt (vloeistof in de spier, langs elkaar schuiven van actine en myosine).

## II. Isotone contractie

Hierbij wordt de spier **korter** bij gelijkblijvende spanning (d.w.z. de filamenten schuiven in elkaar). Wanneer de belasting groter dan nul is wordt **arbeid** verricht (arbeid = kracht x weg).

De uitgangssituatie (vóór activatie, *linker plaatje*) is een punt op de passieve rekkingscurve (het gewicht hangt vrij aan de niet geactiveerde spier). Bij activatie verkort het contractiele element (*rechter plaatje, dikkere spierbuik*). Deze verkorting wordt via het serie-elastische element op de aanhechtingen overgedragen: het gewicht komt omhoog.



Het parallel-elastische element draagt bij aan de verkorting (verricht een deel van de arbeid, afhankelijk van het gewicht). In het lengte-spanningsdiagram lopen de vectoren horizontaal naar links. De isotonische maxima geven de maximale verkortingen aan uitgaande van verschillende beginspanningen (bij belasting nul kan de spier zijn minimale lengte bereiken). Isotone contracties zijn van belang voor het opwekken van **beweging** en **snelheid**. Zuiver isotone contracties zijn zeldzaam maar worden o.a. in de volgende gevallen benaderd:

- meetrappen bij fietsen met wind mee
- vingerbewegingen van musici
- streek van de violist (rechterarmbeweging)
- oogbewegingen.

### III. Isometrische contractie

De aanhechtpunten van de spier liggen hierbij vast: de lengte blijft dus constant maar de spanning neemt toe.

De spanning die is opgewekt in het contractiele element wordt overgebracht op het serie-elastische element (*is daarom dunner getekend*). De vectoren in het lengte-spanningsdiagram zijn verticaal naar boven gericht (alleen verandering van spanning).

Bij iedere uitgangslengte hoort een bepaalde passieve spanning (*onderbroken curve, gelijk aan die bij I*) waarbij de actieve spanning wordt opgeteld.

De curve van de isometrische maxima geeft de maximale spanning aan die een spier bij een bepaalde lengte kan leveren.

Het actieve aandeel van de spanning (*verticale pijlen*) is als regel maximaal in de buurt van de rustlengte (het verloop van de curve kan echter per spier aanzienlijk verschillen).

Isometrische contracties zijn erg belangrijk voor het handhaven van de **houding** (staan, zitten, schaatsershouding).

### IV. Auxotone contractie

Zuiver isotone en zuiver isometrische contracties komen niet voor: steeds treedt wel een kleine spannings- of lengteverandering op, o.a. door een veranderend koppel (pedalen fiets).

De meeste contracties zijn daarom **auxotoon**: zowel lengte als spanning verandert. *In het schema is dit voorgesteld door een veer die bij toenemende uitrekking meer tegenkracht biedt: om de veer uit te rekken moet de spanning in de spier dus steeds toenemen.*

De spanning in het serie-elastische element neemt toe, die in het parallelle element af.

In het lengte-spanningsdiagram zijn de vectoren naar linksboven gericht (verkorting + kracht).

### V. Combinatie III en II: opheffen van een ondersteund gewicht

Bij het verrichten van deze taak speelt het mechanisme van de alfa-gamma koppeling een rol (*zie 28*).

*Linker plaatje*: gewicht rust geheel op het grondvlak, spier is in rust.

*Tweede plaatje*: de spier contraheert isometrisch totdat de spanning in de spier gelijk is aan het gewicht (dit 'zweeft' nu als het ware: het grondvlak zou nu weggehaald kunnen worden, bijvoorbeeld tapijt wegtrekken onder een piano die wordt 'opgetild'). Daarna kan de spier zich isotoon verkorten (*rechter plaatje*). De vectoren in het lengte-spanningsdiagram lopen eerst verticaal naar boven, daarna horizontaal naar links.

[De maximaal bereikbare punten liggen iets links van de curve van de isotone maxima (d.w.z. de spier kan iets verder verkorten).

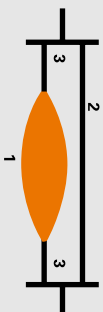
Een bevredigende verklaring voor het feit dat de curves van isotone, isometrische maxima en die voor de maxima bij ondersteunde gewichten **niet** samenvallen kan op dit moment niet gegeven worden (de tekstboeken verschillen hierin nogal)].

### VI. Excentrische contractie

Bij een concentrische contractie wordt de spier korter (*bijv. II en IV*). Bij een excentrische contractie wordt de spier langer ten gevolge van een uitwendige kracht (ondanks activatie van de spier). Dit is voorgesteld door een zwaar gewicht waaronder het steunvlak wordt weggehaald. De spier kan niet de kracht produceren om het gewicht omhoog te houden, kan het gewicht echter wel in zijn 'val' **afremmen** (vertraging).

De vectoren zijn naar rechtsboven gericht; de spanning neemt echter meer toe dan bij passieve rek (*zie vector A en B*). Het parallel-elastisch element heeft een belangrijk aandeel bij de afremming aangezien dit toenemend gerekt wordt: daarom kan een spier excentrisch meer arbeid verrichten dan concentrisch (= verkortend). Dit type contractie neemt een belangrijke plaats in bij het **afremmen en vertragen** van bewegingen, zoals bij het neerkomen na een sprong.

Ref.: A, E



**SPIERMODEL**

- 1. contractiel (plastisch) element: myofibrillen
- 2. parallel elastisch element: sarcolemma etc.
- 3. serie elastisch element: pees etc.

<p>I <b>PASSIEVE VERLENGING</b></p>	<p>II <b>ISOTONE CONTRACTIE</b></p>	<p>III <b>ISOMETRISCHE CONTRACTIE</b></p>	<p>IV <b>AUXOTONE CONTRACTIE</b></p>	<p>V <b>COMBINATIE II EN III</b></p>	<p>VI <b>EXCENTRISCHE CONTRACTIE</b></p>
<p>Spanning (S) Lengte (L)</p> <p><b>PASSIEVE REKKINGSCURVE</b></p>	<p>S verkorting L</p> <p><b>ISOTONE MAXIMA</b></p>	<p>S kracht L</p> <p><b>ISOMETRISCHE MAXIMA</b></p>	<p>S verkorting + kracht L</p> <p><b>LEVEREN VAN KRACHT + BEWEGING</b></p>	<p>S L</p> <p><b>OPTILLEN VAN EEN VOORWERP</b></p>	<p>S verlenging + kracht L</p> <p>A: passieve rek B: gecombineerd met excentrische contractie</p>
<p>1, 2, en 3: bij oplopende gewichten</p> <p><b>VERSNELLING</b></p>	<p>zuiver isotoon komt theoretisch niet voor i. v.m. veranderend koppel. ± fietsen met wind mee</p>	<p>FIXATIE STATISCHE ARBEID bijv. - houdingsspieren (anti-zwaartekracht) - dragen van tas</p>	<p>bijv. - M. Quadriceps bij opstijgend lopen, bij fietsen - uitrekken veer</p>	<p>bijv. - M. Quadriceps bij opstaan uit stoel</p>	<p>VERTRAGING bijv. - M. Quadriceps bij neerkomen na sprong en afdalend lopen</p>

# 31. REGULATIE CONTRACTIEKRACHT EN VERKORTING

## Indeling

*Geheel boven (grijs): de motor-unit.*

*Midden: regulatie kracht en/of verkorting via:*

*1. Frequentiemodulatie: van links naar rechts (d.w.z. van grijs naar roze).*

*2. Recrutering: van boven naar beneden (d.w.z. van licht- naar donkergrijs of roze).*

*Enkelvoudige contracties zijn in grijs, tetanische in roze aangegeven. Rechtsonder in ieder vak: registratie van de contractie.*

*Geheel beneden (witte achtergrond): situatie in vivo, vereenvoudigde spier bestaande uit 10 motor-units van verschillende grootte.*

## Algemeen

Aangezien de actiepotentiaal op de motorische zenuwvezel een **'alles of niets' verschijnsel** is (zie 7) rijst de vraag hoe zeer nauwkeurige gradaties in kracht en verkorting tot stand kunnen komen. Eén actiepotentiaal op een zenuwvezel veroorzaakt in de bijbehorende spiervezels een vast mechanisch effect dat tevens een alles of niets karakter heeft.

De gradaties in kracht en verkorting moeten dus totstandkomen op ruggemerniveau. Dit kan plaatsvinden op twee manieren:

1. rangschikking in de tijd van de actiepotentialen (**temporeel**),

2. ruimtelijke verdeling van actiepotentialen over verschillende vezels (**spatieel**).

Beide principes blijken een rol te spelen (evenals bij de codering van sensorische informatie, zie 13).

## De motor-unit

Dwarsgestreepte spieren worden geënerveerd door de **alfa-motoneuronen** waarvan de cellichamen in de voorhoorn van het ruggemerg liggen. De dikke, gemyeliniseerde en snel geleidende axonen bereiken de spier via de voorwortel, plexus en perifere zenuwen (zie 26). In de spier vertakt zich het axon tot een eindboompje (telodendriën): iedere axonvertakking maakt via de neuromusculaire synaps (zie 8) contact met één spiervezel (= spiercel).

Eén motoneuron staat dus in contact met meerdere spiervezels: de **motor-unit** (ook wel motorische eenheid). Het aantal spiervezels per motor-unit verschilt van plaats tot plaats en kan variëren tussen 2 en 2000.

Een spier die bestaat uit **vele, kleine** motor-units kan vanuit het zenuwstelsel in **nauwkeurige** gradaties van kracht of verkorting gestuurd worden (bijvoorbeeld oogspieren met motor-units van gemiddeld 1 op 7).

Is de spier opgebouwd uit **grote** motor-units dan is de nauwkeurigheid geringer; de spierfunctie is dan meer gespecialiseerd in explosieve **kracht** en **snelheid**.

De eigenschappen op langere termijn, bijv. o.i.v. training, worden deels bepaald door de samenstelling van de spier uit rode en/of witte vezels. Op korte termijn wordt de dosering van spierkracht geheel bepaald door de activering vanuit het centraal zenuwstelsel. De verschillen tussen kleine (tonische) en grote (fasische) motor-units worden in *schema 32* besproken. *Rechtsboven* zijn twee uitersten schematisch weergegeven.

## PRODUKTIE VAN KRACHT EN/OF VERKORTING

Ter vereenvoudiging is de gehele spier voorgesteld als vier parallel werkende motor-units van gelijke grootte.

Via 4 alfa-motoneuronen kan de contractiekracht en/of verkorting vanuit de voorhoorn van het ruggemerg gereguleerd worden.

### 1. Enkelvoudige contracties (twitch of spierschok) (de beide grijze vlakken)

Stel dat één actiepotentiaal één motor-unit van de spier activeert, dan contraheert deze ene motor-unit en kan een korte spierschok geregistreerd worden (kracht bij isometrische, verkorting bij isotonische registratie).

De contractie van de sarcomeren breidt zich als een golf over de spiervezels uit (*voorgesteld als rode verdikking*). De totale duur van deze 'twitch' is afhankelijk van het type motor-unit (fasisch of tonisch, zie 32) en kan 10 tot 200 msec. bedragen. De duur en vorm van de spierschok ligt vast per motor-unit (alles of niets verschijnsel), maar kan op langere termijn veranderen (oefening, training).

Wanneer nu vier actiepotentialen de spier synchroon bereiken (*donkergrijs, linksonder*) ontstaan gelijktijdig 4 contractiegolven op de spiervezels van alle vier de motor-units. Omdat, in dit voorbeeld, de spiervezels parallel zijn geschakeld en de motor-units gelijk van grootte zijn, ontstaat in dit geval een spierschok die 4 x zo krachtig is: de mechanische effecten van de vier afzonderlijke motor-units worden opgeteld: **spatiële mechanische summatie**.

Men noemt dit verschijnsel **recrutering**: de kracht van de spierschok kan vergroot worden door andere motor-units 'op te roepen'.

In dit eenvoudige voorbeeld zijn reeds vier gradaties van kracht mogelijk (in werkelijkheid verschilt de **duur** van de afzonderlijke motor-unit-contracties zodat ook de duur van de totale spiercontractie toeneemt. Deze recrutering vindt plaats in de motoneuronenpool van het ruggemerg. Wanneer men een spier met toenemende kracht aanspant worden achtereenvolgens steeds grotere motor-units geactiveerd: er is dus een vaste recruteringvolgorde ('size principle', zie 32) (dit principe is volkomen analoog aan de recrutering van sensoren bij toenemende prikkelsterkte, zie 13).

### 2. Tetanische contracties (de beide roze vlakken)

Stel dat een reeks actiepotentialen één motor-unit activeert (*lichtroze vlak*) en dat de volgende actiepotentiaal steeds optreedt voordat het mechanische effect van de vorige (de twitch) is afgelopen, dan verschijnt een contractiegolf op de spiervezels van die

motor-unit voordat de vorige verdwenen is. Er bevinden zich dus gelijktijdig meerdere contractiegolven op de spiervezels. De mechanische effecten van deze contractiegolven worden nu opgeteld zodat de totale geregistreerde contractie krachtiger is. Bovendien is de duur van de contractie verlengd.

Wanneer één afzonderlijke motor-unit een contractieduur van bijvoorbeeld 50 msec. heeft (d.w.z. totale duur van de schok = contractie + relaxatie), dan ontstaat een **getande tetanus** (ook wel 'onvolkomen') bij actiepotentiaalfrequenties tussen 20 en ongeveer 50 Hz. De volgende actiepotentiaal ontstaat dan steeds tijdens de relaxatiefase van de vorige twitch (bij een twitch van 50 msec. duurt de aanspanning ong. 20, de relaxatie ong. 30 msec.). Komt de volgende actiepotentiaal reeds tijdens de aanspanningsfase van de vorige twitch dan ontstaat een **gladde tetanus** (d.w.z. bij frequenties hoger dan 50 Hz).

Dit verschijnsel staat bekend als **frequentiemodulatie** of **temporele mechanische summatie**.

(Ook hier is het principe van frequentiemodulatie weer volkomen analoog aan de frequentiecodering bij sensoren.)

In tegenstelling tot bij de recrutering, kan door variatie van de frequentie (in dit voorbeeld boven de 50 Hz) **iedere** contractiehoogte worden bewerkstelligd (d.w.z. niet stapsgewijs). Afhankelijk van het type motor-unit kan de contractiehoogte 2 tot 10 maal zo hoog zijn als bij een twitch.

Combinatie van recrutering en frequentiemodulatie is in het *donkerrode vlak rechtsonder* aangegeven.

Door elektromyografische registratie heeft men aangetoond dat zowel recrutering als frequentiemodulatie optreden bij het met toenemende kracht aanspannen van een spier. Bij de fijne dosering van kracht bij handvaardigheden, bijv. bij musici, lijkt vooral frequentiemodulatie een rol te spelen.

### **De situatie in vivo** (*geheel beneden witte achtergrond*)

In werkelijkheid bestaat een spier uit vele verschillende motor-units.

Hier zijn er 10 getekend: nr. 1, 3, 6 en 9 zijn kleine, 5, 7 en 10 intermediaire, 2, 4 en 8 grote motor-units. NB: *Dit is rechtsonder te zien aan de dikte van de verticale rode balk waar de zenuwvezel (zwarte horizontale lijn) op uitkomt.*

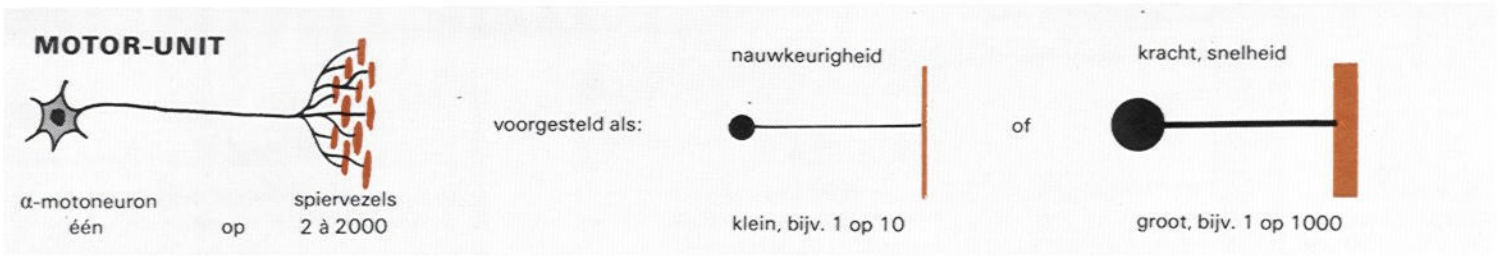
In rust is de spier wél elektrisch actief: dit betreft vooral de **kleinere** motor-units (*nr. 1, 3, 5, 6, 9 en 10: cellichamen rood gekleurd*). Per vezel bedraagt de frequentie 2 à 10 impulsen per sec. Deze activiteit is onvoldoende voor gladde tetanische contractie van één motor-unit. Omdat echter de activiteit in de verschillende motor-units **asynchroon** is ontstaat toch een continue mechanische spanning zonder schokken: de **rusttonus**. Hierdoor kan dus verklaard worden dat er bij geringe zenuwactiviteit toch een zekere rusttonus ontstaat (daarnaast spelen de passieve, elastische elementen een rol).

Bij willekeurige krachtige aanspanning neemt de frequentie in de reeds actieve motor-units toe en worden bovendien nieuwe motor-units gerecruteerd (vooral de grote, nl. *nr. 2, 4, 7 en 8*).

Uit dit voorbeeld blijkt dat de nauwkeurigheid waarmee de spierkracht kan worden gedoseerd samenhangt met de activatie van de alfa-motoneuronen op ruggemerniveau. De toenemende beheersing van motorische vaardigheden door oefening en training heeft hiermee te maken.

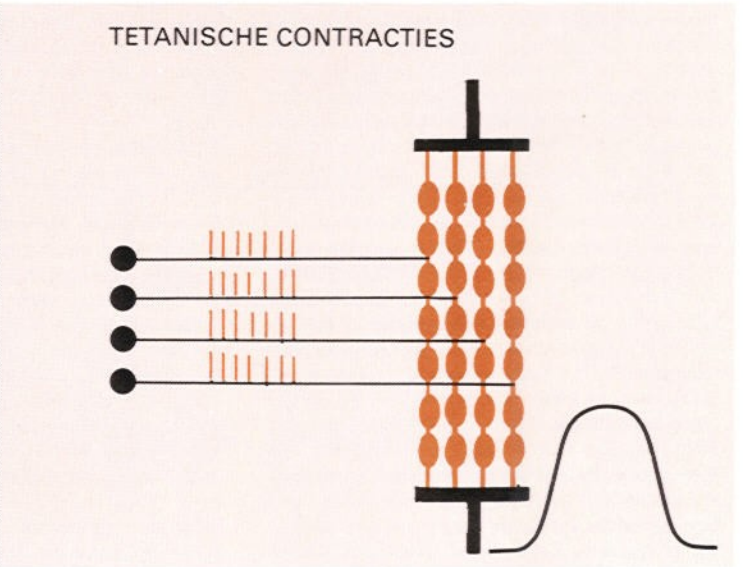
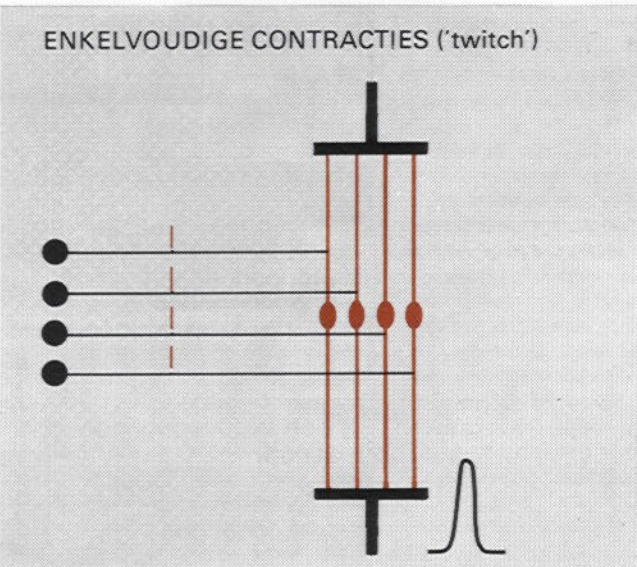
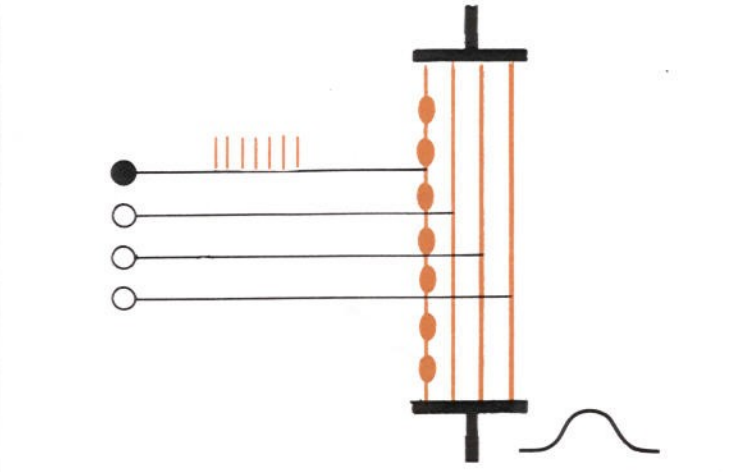
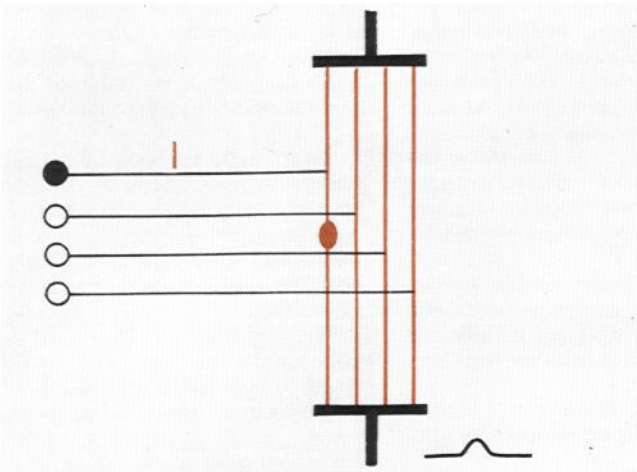
Zo heeft men ook elektromyografisch aangetoond dat het mogelijk is om door oefenen te leren om één bepaalde motor-unit selectief willekeurig te activeren. Het is echter de vraag of men hiervoor iedere motor-unit kan kiezen. Volgens sommigen is dit alleen mogelijk voor de kleinste motor-units. Ook bij training van kracht en snelheid (bijv. explosieve start) speelt de excitatie van de motoneuronen in de voorhoorn een rol (*zie ook 72*).

Ref.: A, E

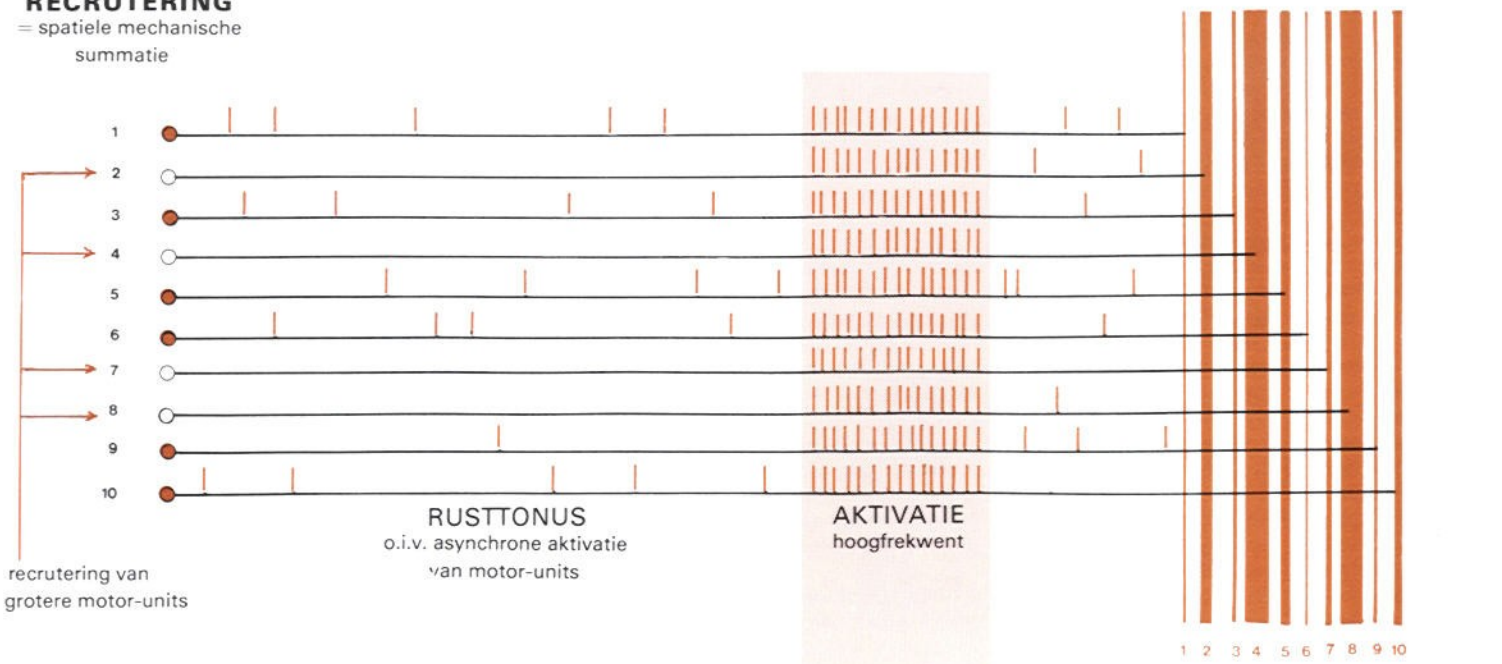


**PRODUKTIE VAN KRACHT en/of VERKORTING**

**FREKWENTIEMODULATIE**  
= temporele mechanische summatie



**RECRUTERING**  
= spatiele mechanische summatie



## 32. FASISCHE EN TONISCHE MOTOR-UNITS

### Indeling

*Linker verticale kolom: opbouw van de spier; boven voornamelijk rode spiervezels, onder relatief veel witte. Hiertussenin verschillende overgangsvormen.*

*Middelste verticale kolom: types van motor-units en hun eigenschappen zoals deze voorkomen in de links aangegeven spieren.*

*Rechter verticale kolom: rode spiercel (boven) en witte spiercel (onder). Intermediaire vormen bestaan wel maar zijn niet aangegeven.*

### De aard van de spier (linker kolom) en spiervezels (rechter kolom).

De spiervezels waaruit een spier is opgebouwd kunnen morfologisch en functioneel aanzienlijk verschillen.

Sommige spieren zijn sterk **rood gekleurd**. De rode kleur houdt verband met de relatief grote concentratie **myoglobine** in de spiercel en met de intensieve **capillarisatie** van de spier. De spiervezels hebben in het algemeen een geringe diameter (C-vezels). Zij functioneren sterk **aëroob** (veel mitochondriën en benodigde enzymen) en zijn daardoor gespecialiseerd in **steady state** activiteit (relatief gering actief over langere tijd). *Het plaatje linksboven* toont de opbouw van de M. Quadriceps van een marathonloper: de spier bevat vrijwel uitsluitend rode vezels. Zij verbranden percentueel veel vetzuren (grote reserve). *In de rechter kolom* zijn deze eigenschappen van de rode vezels samengevat. Spieren van dit type hebben vaak een belangrijke functie bij de **houdingsregulatie**: zij functioneren in steady state tegen de zwaartekracht (bijvoorbeeld M. Erector Spinae, M. Soleus, extensoren van het been). De contracties zijn relatief sterk **isometrisch** (spanningsvariaties bij zo constant mogelijke lengte). Men spreekt ook van **statische, posturale** of **tonische** spieren.

Andere spieren bevatten, naast rode vezels, relatief veel **witte** vezels: de gehele spier is daardoor bleker van kleur. Deze spieren zijn veel minder intensief doorbloed dan rode spieren. Witte spiervezels (A-vezels) bevatten een zeer dichte pakking myofibrillen (actine en myosine), hebben een sterk ontwikkeld sarcoplasmatisch reticulum (*zie 8*), bevatten minder mitochondriën maar een relatief grote **anaëroobe** energievoorraad (ATP en creatinefosfaat). Enzymen voor de glycolyse zijn in hoge concentratie aanwezig. Ze verbranden relatief veel glucose (hogere energiewaarde per liter zuurstof dan vetzuren).

Witte spieren zijn gespecialiseerd in kortdurende (vermoeibaar!) maar krachtige en explosieve werking: de contracties zijn meer **iso- of auxotoon**. Men spreekt ook van **dynamische, kinetische** of **fasische** spieren. *Het plaatje linksonder* toont de opbouw van de M. Quadriceps van een gewichtsheffer: de spier bevat relatief veel witte vezels.

Aangezien 'witte' spieren steeds ook rode vezels bevatten kunnen zij vaak ook nauwkeurig bewegen (bijvoorbeeld flexoren van de hand).

De duur van een twitch is voor rode spieren vele malen langer dan voor witte. Om een gladde tetanische contractie te verkrijgen is bij een witte spier een veel hogere frequentie nodig dan bij een rode (bijvoorbeeld M. Gastrocnemicus heeft een twitch-duur van 40 msec. d.w.z. gladde tetanus bij ongeveer 50 Hz: M. Erector spinae heeft een twitch-duur van ongeveer 200 msec., d.w.z. gladde tetanus reeds bij ongeveer 10 Hz).

Zoals op het schema is aangegeven zijn vele spieren gemengd: zij bevatten zowel C- als A-vezels en vele tussenvormen.

De aard van de spier blijkt nu sterk afhankelijk te zijn van het **gebruik** ervan: een spier is biochemisch en morfologisch **flexibel** (plasticiteit, *zie 17*). Door duurtraining kunnen A-vezels in C-vezels veranderen, door krachttraining C-vezels in A-vezels. Het is daarom onjuist om een bepaalde spier tonisch of fasisch te noemen: de kleine handspiertjes van een pianist zijn uit andere spiervezels

opgebouwd dan diezelfde spiertjes van een bouwvakker. Wanneer men de M. Erector spinae een trage of tonische spier noemt betreft dit slechts een grove gemiddelde karakterisering (een turner kan deze spier juist voor zeer felle, explosieve bewegingen gebruiken).

Het mechanisme waardoor zich het type spiervezel aanpast aan de behoefte is niet precies bekend maar hangt vrijwel zeker samen met de **innervatie** (zenuwactiviteit) en met bepaalde zgn. neurotrofische factoren.

### De opbouw van de spier uit motor-units (middenkolom).

In schema 31 werd aangegeven dat een spier motor-units van verschillende grootte kan bevatten (1 op 2 tot ongeveer 2000). Binnen één motor-unit blijkt het type spiervezel steeds constant te zijn: een motor-unit bevat dus nooit rode én witte spiervezels.

Zeer globaal kan men stellen dat 'trage' (rode) spieren voornamelijk uit kleine motor-units bestaan (1 op 2 à 100) terwijl in 'snelle' spieren **naast** kleine motor-units ook veel grotere voorkomen (1 op 100 à 2000). Dit is slechts een zeer grove regel waarop veel uitzonderingen bestaan zoals in het geval van de oogspiertjes: deze hebben een zeer snelle twitch (minder dan 10 msec.), bestaan uit zeer kleine motor-units, en werken zeer nauwkeurig. Ook bij handspiertjes ziet men zich voor problemen gesteld: de motor-units zijn veel groter dan men op grond van de nauwkeurige werking van deze spiertjes zou verwachten; hier is frequentiemodulatie waarschijnlijk het belangrijkste regulerende principe.

Wanneer men de duur van een spierschok meet voor afzonderlijke motor-units komen de verschillen tussen het fasische en tonische karakter sterker tot uiting dan bij registratie van de spierschok voor de gehele spier. Snelle spieren bevatten immers altijd ook tragere motor-units: de geregistreerde twitch is een mechanische som van motor-unit contracties van verschillende duur.

Hieruit volgt dat het eigenlijk onjuist is om te spreken van trage en snelle **spieren** (of: rode en witte; of: tonisch en fasisch; of: posturaal en dynamisch). Iedere spier is namelijk opgebouwd uit een heterogene populatie van motor-units. Weinig spieren hebben een **zuiver** posturale of **zuiver** dynamische functie. Men zou kunnen zeggen dat het gemiddelde **gebruik** van een spier (kracht,

houding, nauwkeurigheid, snelheid etc.) terug te vinden is in de statistische verdeling van de verschillende motor-units die de spier vormen. De motor-unit is dus de grootste functionele eenheid waaraan men het 'label' fasisch of tonisch kan toekennen.

Alle motor-units worden gestuurd vanuit het ruggemerg. In de motorische voorhoorn bevindt zich een pool van alfa-motoneuronen. Ook deze alfa-motoneuronen vormen een heterogene populatie:

1. **Alfa-2 motoneuronen** (*boven, roze achtergrond*) hebben een relatief klein cellichaam en vertonen een vrij regelmatige tonische activiteit. Membraanpotentiaal (-60 mV), drempelwaarde en geleidingssnelheid zijn relatief laag (60 à 80 m/sec). Zij innervieren de kleine, tonische motor-units.

Door hun lage drempelwaarde is slechts weinig excitatie nodig om deze motor-units continu actief te houden. Door de relatief trage contractie van de bijbehorende rode spiervezels is tevens slechts een lage actiepotentiaalfrequentie nodig om een gladde tetanische contractie te bewerkstelligen (ongeveer 20 per seconde).

Zowel ontogenetisch als fylogenetisch zijn deze motor-units relatief oud (dienovereenkomstig is hun regeneratievermogen relatief groot).

2. **Alfa-1 motoneuronen** (*onder, grijze achtergrond*) hebben een groot cellichaam en een hoge membraanpotentiaal (ongeveer -80 à -90 mV) en drempelwaarde. De geleidingssnelheid van het axon is zeer hoog: 100 à 120 m/sec. Deze motoneuronen innervieren grote aantallen spiervezels (500 à 2000).

De elektrische activiteit die over het axon loopt is sterk **fasisch** van karakter, d.w.z. korte salvo's ('bursts') van actiepotentialen (hiermee hangt samen dat deze vezels sterk accommoderen). Op een gemiddelde dag worden deze motor-units relatief weinig gebruikt. Het totale aantal van deze units binnen de spier is meestal klein, hun **aandeel in kracht** is echter **zeer groot**.

De twitch van een dergelijke motor-unit duurt kort (10 à 100 msec.) zodat een prikkelfrequentie van 20 per sec. in dit geval een **getande** tetanus geeft. Voor een gladde tetanus is een veel hogere frequentie nodig. Deze eigenschappen zijn bovenaan in het *grijze vlak* aangegeven.

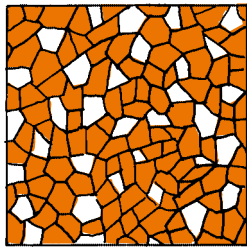
Zoals reeds in het schema gesuggereerd wordt, kan men stellen dat de dynamische en kinetische mogelijkheden van een spier (d.w.z. de fasische units) **gesuperponeerd** zijn op de fylo- en ontogenetische reeds aanwezige posturale eigenschappen (tonische units).

Het ligt nu voor de hand te veronderstellen dat in het ruggemerg bepaald kan worden welke functie door een spier wordt uitgeoefend door middel van een **selectie** van motor-units (voornamelijk grote of voornamelijk kleine). Dit blijkt niet waar te zijn. Bij een toenemende aanspanning van een spier worden de motoneuronen steeds gerecrueteerd in een **vaste volgorde** (*zie grafiek onderaan*): eerst de zeer prikkelbare en talrijke alfa-2 motoneuronen, daarna achtereenvolgens de minder talrijke alfa-1 motoneuronen. Men spreekt van het **'size principle'**: de wet van de toenemende motor-unit grootte. De gradaties in kracht zullen hierdoor – absoluut gezien – toenemen; percentueel blijven zij echter gelijk. d.w.z. door recrutering van een volgende groep motoneuronen wordt een vast percentage aan de reeds aanwezige kracht toegevoegd. Hierdoor vindt een krachttoename plaats met behoud van een zo groot mogelijke nauwkeurigheid (wet van Weber en Fechner, die ook voor zintuigen geldt). Over de algemene geldigheid van het 'size-principle' bestaan echter controversen. Bij snelle explosieve bewegingen zouden wel degelijk grote motor-units eerder gerecrueteerd kunnen worden dan kleine. Reeds eerder werd gesteld (*zie 31*) dat bij de controle van de fijne handmotoriek waarschijnlijk vooral gebruik wordt gemaakt van het frequentiemodulatieprincipe (en dus in mindere mate van het size principle).

NB: De grote verticale pijl aan de linker zijde van het *grijze vlak* geeft aan hoe de daaronder genoemde aspecten veranderen bij toenemende grootte van de motor-unit.

Ref.: 30, A, E

**SPIER**



marathonloper

'rode' spier

**STATISCH  
POSTURAAL  
TONISCH**

anti-zwaartekracht

vnl. isometrische contracties



intermediair

aard van de spier afhankelijk van het gebruik

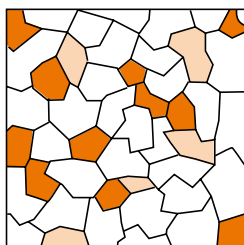


'witte' spier

**DYNAMISCH  
KINETISCH  
FASISCH**

kracht  
beweging  
snelheid

vnl. isotone/auxotone contracties



gewichtsheffer

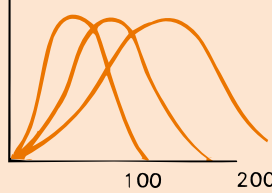
**MOTOR-UNIT**

**KLEINE MOTOR-UNITS - TONISCHE**

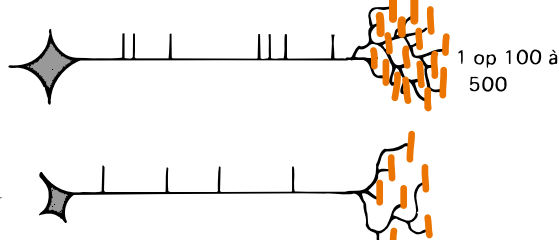
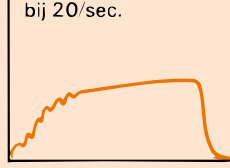
$\alpha_2$ -motoneuron



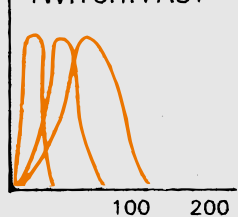
TWITCH: SLOW



TETANISCH  
bij 20/sec.



TWITCH: FAST



TETANISCH  
bij 20/sec.



$\alpha_1$ -motoneuron

120 m/sec.  
m.p. = -80 mV

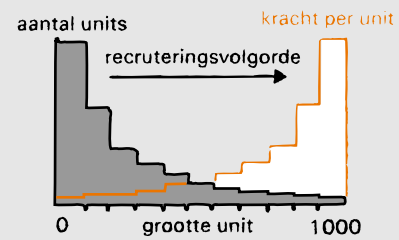
80 m/sec.  
m.p. = -70 mV

$\alpha_2$  60 m/sec.  
m.p. = -60 mV

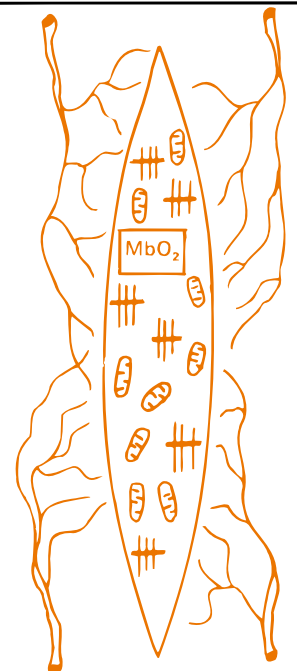
1 op 500 à 2000

**KLEINE EN GROTE (FASISCHE) MOTOR-UNITS**

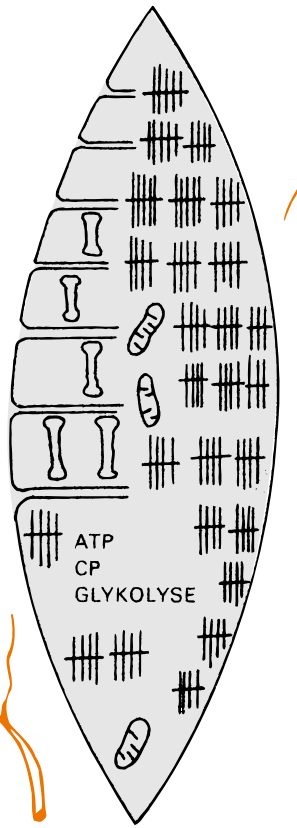
- toename geleidingsnelheid
- toename drempelwaarde
- toename membraanpotentiaal
- toename accommodatievermogen
- afname aantal in spier aanwezige units
- afname gebruiksduur



**SPIERVEZEL**



C-vezels  
**AEROBE WERKING**  
steady state  
vnl. vetzuurverbranding



A-vezels  
ook **ANAEROBE WERKING**  
vermoeibaar  
vnl. glucoseverbranding



# 33. EXTRAPIRAMIDAAL SYSTEEM EN LESIES

## Indeling

*Donkergrijs: belangrijke extrapiramidale centra. Dikke rode afdalende baan: directe corticospinale baan (piramidebaan).*

*Andere rode lijnen: belangrijke neuronale circuits.*

*Zwarte afdalende banen: banen die vooral invloed op de tonus hebben.*

*Rood gestippelde vlekken: lesies (A t/m E en I t/m III).*

*Linksonder in roze: afwijkingen die bij de lesies ontstaan.*

## Algemeen

**Indirecte corticospinale en subcorticospinale** verbindingen heeft men samengevat onder de term **extrapiramidaal systeem**. De term 'extrapiramidaal' is een verzinsel van mensen en suggereert ten onrechte dat we met één systeem te maken hebben. Het bestaat uit vele banen en circuits die bij talrijke en uiteenlopende functies een rol spelen.

Het is nooit geïsoleerd in werking, maar steeds **in samenhang met het directe corticospinale (piramidale) systeem**, dat daarom ook in dit schema is opgenomen (*dikke rode afdalende lijn*). Bovendien geeft de piramidebaan op alle niveaus collateralen af aan de extrapiramidale centra (*niet aangegeven in dit schema. Zie hiervoor 18, 26 en 36*).

Het extrapiramidale systeem is fylogenetisch ouder dan het piramidale, en, zoals zo vaak in de evolutie, zijn de nieuwe verworvenheden gesuperponeerd op de reeds bestaande mogelijkheden.

De neuronale verbindingen van het extrapiramidale systeem zijn dermate ingewikkeld dat het slechts mogelijk is met een sterk vereenvoudigd schema de functie duidelijk te maken: uit de op dit moment bekende gegevens is sterk geselecteerd. Voor het gemak wordt er in dit schema vanuit gegaan dat alfa- en gamma-motoneuronen door verschillende systemen worden beïnvloed; in werkelijkheid is dit niet het geval. Ook de belangrijke rol van de talrijke interneuronen is niet in het schema verwerkt. Hoewel een aantal klinische verschijnselen door middel van dit schema globaal aannemelijk gemaakt kan worden blijven vele praktijkgegevens onoplosbaar.

## Overzicht van extrapiramidale centra en banen

### A. In de hemisferen

- **nc. caudatus** (mediaal van capsula interna en laterale ventrikel)
- **putamen** (samen met nc. caudatus = **corpus striatum**) (lateraal van capsula interna)
- **globus pallidus** (diep in hemisfeer, juist lateraal van capsula interna)
- delen van de **thalamus** (mediaal van capsula interna)
- delen van de schors: o.a. **suppressor area** (4s) (ook wel: supplementaire motorische schors) (mediale zijde van lobi frontales)

### B. In het mesencefalum

- **nc. ruber**
- **nc. subthalamicus** (kern van Luys)
- **substantia nigra**
- tectum (niet aangegeven)

### C. In de medulla oblongata

- **nc. vestibulares** (*zie ook 25*).

### D. **Formatio reticularis**: over de gehele lengte van de hersenstam.

### E. Het **cerebellum** (*zie verder 34*)

NB: Onder **basale kernen** verstaat men: globus pallidus, putamen en nc. caudatus. Vaak worden de nc. ruber, subthalamicus en substantie nigra ook hiertoe gerekend.

## Banen en verbindingen

A. Onderlinge centrale verbindingen en circuits: deze worden hieronder beschreven.

B. Afdalende banen naar het ruggemerg, nl.: de tractus **vestibulospinalis**, **reticulospinalis** (twee stuks), **rubrospinalis** en **tectospinalis** (niet aangegeven).

## Globus pallidus

Dit is het belangrijkste **efferente** station voor allerlei extrapiramidale verbindingen.

Anatomisch en functioneel kunnen deze efferente verbindingen grofweg in twee categorieën verdeeld worden:

1. Invloed **via thalamus**, hersenschors en directe corticospinale baan op de **alfa-motoneuronen**. Op deze wijze worden waarschijnlijk, door middel van een **lus** via de hersenschors **bewegingen geïnitieerd** (*dikke rode lijn*). Mogelijk veroorzaakt verminderde activiteit van de globus pallidus (bijv. bij *lesie III*) hierdoor een bewegingsarmoede (startmoeilijkheden en **hypokinesie bij parkinsonisme**).

2. Invloed **via formatio reticularis** en nc. ruber op de **gamma-motoneuronen** en daardoor op houding en **spiertonus** (*dikke zwarte lijnen*).

Vanuit de formatio reticularis bestaan afdalende exciterende verbindingen die door de globus pallidus worden geïnhibeerd: een meer caudaal gelegen deel van de formatio reticularis inhibeert de gamma-neuronen: dit deel wordt juist door de globus pallidus geëxciteerd. De netto-invloed is dat via beide reticulospinale banen de spiertonus wordt **geïnhibeerd** vanuit de globus pallidus.

Mogelijk wordt hierdoor verklaard dat verminderde activiteit van de globus pallidus (zoals bij *lesie III*) een **hypertonie** bewerkstelligt (**rigiditeit** bij parkinsonisme).

Vanuit de globus pallidus worden op deze wijze bewegingen en spiertonus tegelijk en in samenhang beïnvloed.

De **supplementaire schors** heeft tevens via de nc. ruber en formatio reticularis een invloed op de spiertonus: ook deze invloed heeft een netto inhiberend effect op de spiertonus. Onderbreking van deze vezels (bij corticale en capsulaire lesies (*zie 33*)) verklaart de **spasticiteit** bij centrale lesies (dit is dus een **ontremmingsverschijnsel**).

Het **cerebellum** heeft een modulerende invloed op de activiteit van de nc. ruber en formatio reticularis: de netto-invloed op de tonus is overwegend stimulerend (hypotonie bij cerebellaire afwijkingen, *zie 34*).

De globus pallidus ontvangt **afferente**, hoofdzakelijk **inhiberende** informatie uit het putamen, nc. caudatus en nc. subthalamicus. *Lesies A t/m E* veroorzaken daarom waarschijnlijk overwegend **hyperkinetische** symptomen (hypotonie is alleen duidelijk bij de typische chorea): door wegval van inhibitie neemt de activiteit van de globus pallidus toe. Inderdaad blijken stereotactische operaties in de globus pallidus (maar ook in bepaalde thalamuskernen) de hyperkinesie vaak te kunnen opheffen.

### Neuronale circuits

Bij de regulatie van de normale motoriek spelen talrijke neuronale circuits een rol. Ieder circuit heeft een specifieke functie binnen het grote geheel van de motorische systemen. Ook maken zij waarschijnlijk een vergaande **automatisering** (*zie 72*) van bewegingen mogelijk. Willekeurige, bewuste activiteiten betreffen immers niet zozeer de **bewegingen zelf** maar veel meer **het doel** waarop ze gericht zijn: bewegingen vormen een middel om dat doel te bereiken en zijn meestal sterk geautomatiseerd (routine, 'macht der gewoonte'). Het is juist dit aspect dat zo vaak gestoord is bij extrapyramidale bewegingsstoornissen (de parkinsonpatiënt ervaart dat hij bij iedere beweging moet nadenken).

**Enkele circuits** met hun functies worden hier kort aangestipt (*zie ook 18*):

1. Globus pallidus – thalamus – schors – **nc. caudatus** – globus pallidus en:

globus pallidus – thalamus – schors – **putamen** – globus pallidus.

Onderbrekingen (de lesies A t/m D) geven als regel een hyperkinetisch syndroom (*zie linksonder*). Mogelijk is de continue activiteit van deze circuits dus van belang voor de demping van (nodeloze?) bewegingen.

2. Tussen **substantia nigra** en putamen of nc. caudatus. Lesies in de substantia nigra of in de nigro-striatale verbindingen (*I en II, rechtsboven*) veroorzaken een hypokinetisch-hyperton syndroom (parkinsonisme, *zie linksonder*). Inhiberende transmitters (**dopa** en **gaba**) spelen een belangrijke rol in deze circuits. **Acetylcholine** heeft meestal een exciterende invloed op het striatum.

Bij de ziekte van Parkinson bestaat er een **depletie aan dopamine**, zodat de cholinerge invloed op het striatum overheerst.

Farmacologisch kan men het evenwicht tussen excitatie en inhibitie min of meer herstellen door het geven van L-dopa of anticholinerge stoffen: de motoriek van de parkinson-patiënt verbetert dan aanzienlijk.

3. Tussen de **nc. subthalamicus** en globus pallidus. Wegval van dit circuit bij lesies in de nc. subthalamicus (*E*) veroorzaakt **hemiballismus**: heftige onwillekeurige 'werp'bewegingen (aan de contralaterale zijde).

4. Motorische schors – corticospinale baan – aftakkende collateralen in hersenstam (efference copy) – **cerebellum** – thalamus – motorische schors (cerebro-cerebellair circuit).

Dit circuit is van belang voor programmering, controle en correctie van bewegingen (*zie 18, 34 en 72*).

5. Formatio reticularis – exciterende reticulospinale baan – gamma-motoneuronen – spierspoel – **I-a afferenten** – spinocerebellaire en spinobulbaire banen – formatio reticularis (*deze laatste weg is weergegeven door de onderbroken zwarte lijn*).

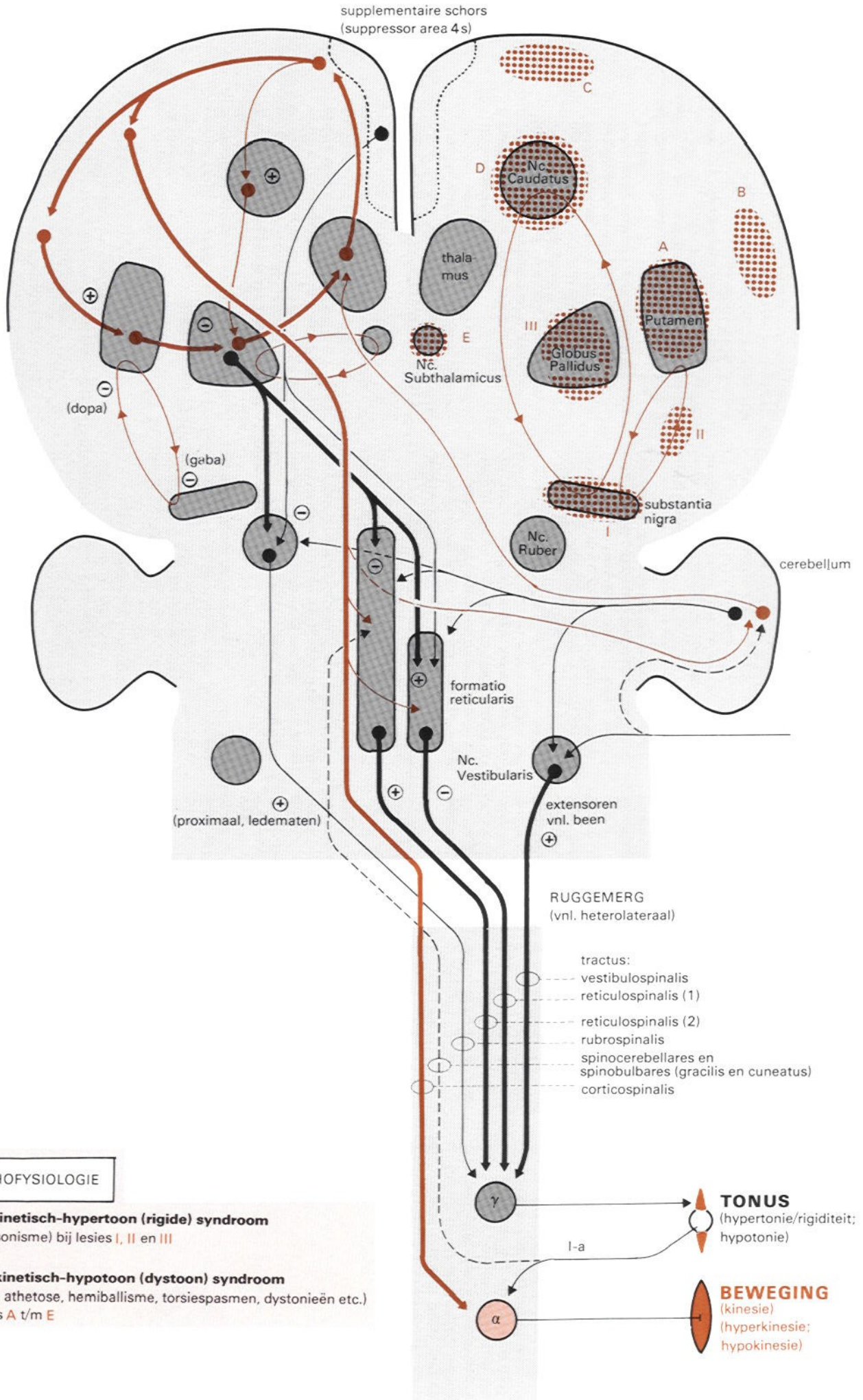
Dit circuit vormt de basis voor de **houdingsregulatie**: het is een positief feed-back circuit en vertoont daardoor continue activiteit waardoor de spierspoelen als het ware 'wakker' gehouden worden (de gamma-neuronen zijn tonisch actief). **Modulatie** van de activiteit in dit circuit vindt op verschillende niveaus plaats:

a. gamma-motoneuronen: worden geremd door het inhiberende deel van de formatio reticularis, geactiveerd door vestibulospinale banen en mogelijk ook geïnhibeerd door de tractus rubrospinalis.

b. formatio reticularis: het exciterende deel (dat een onderdeel van het positieve feed-back circuit is) wordt geremd door de globus pallidus, het inhiberende deel geactiveerd door de suppressor area. Ook grijpen hier invloeden van het cerebellum aan. De decerebratiestijfheid bij doorsnijding van de hersenstam in het mesencefalum (tussen de colliculi) wordt veroorzaakt door een wegval van de inhiberende invloeden: het circuit wordt hyperactief.

Een iets lagere snede geeft geen hypertonie (de cirkel is dan onderbroken), een iets hogere ook niet (een aantal remmende invloeden is dan intact).

Ref.: 24, 27, 29, 30, 62, A, E, F



**PATHOFYSIOLOGIE**

**Hypokinetisch-hyperton (rigide) syndroom**  
(parkinsonisme) bij lesies I, II en III

**Hyperkinetisch-hypoton (dystoon) syndroom**  
(chorea, athetose, hemiballisme, torsiespasmen, dystonieën etc.)  
bij lesies A t/m E

# 34. CEREBELLUM

## Indeling

Het schema is een sagittale doorsnede van hersenstam (beneden) en cerebellum (boven).

Linksonder: cortex cerebri, rechtsonder ruggemerg.

Rood en roze: neocerebellum en verbindingen met cortex cerebri. Rechtsboven in het neocerebellum is een soort uitvergroting gemaakt van de neuronenschakeling (sterk vereenvoudigd).

Donkergrijs: paleocerebellum. Verbindingen met ruggemerg in zwarte lijnen.

Mengkleur: archicerebellum. Verbindingen met evenwichtsorgaan en vestibulaire kernen in onderbroken lijnen.

## Algemeen

Het cerebellum bevat meer dan de helft van alle neuronen in de hersenen. Het heeft een regulerende functie bij vrijwel alle vormen van motoriek en wellicht ook bij cognitieve functies. Deze regulatie komt tot stand **op geleide van sensorische** informatie. Hiertoe ontvangt het cerebellum afferente informatie uit vrijwel alle zintuigen en uit de hersenschors. Ook speelt het een belangrijke rol bij de **programmering** van bewegingen (d.w.z. voorafgaande aan de beweging). De functies van het cerebellum zijn in de evolutie in een drietal stadia ontstaan, die op het schema gemakkelijk zijn terug te vinden:

1. **Archicerebellum**: het fylogenetisch oudste gedeelte, ventraal gelegen. Het functioneert op geleide van vestibulaire informatie en is van belang voor het 'bewaren van het evenwicht' (vandaar ook **vestibulocerebellum**).
2. **Paleocerebellum**: fylogenetisch jonger, werkt op geleide van proprioceptieve (spierspoelen, peessensoren) en exteroceptieve informatie (ook wel **spinocerebellum**, hoewel ook akoestische en visuele informatie hier verwerkt wordt).
3. **Neocerebellum**: het grootste en fylogenetisch jongste gedeelte. Ontvangt via de pons informatie uit de hersenschors (vandaar ook **pontocerebellum**).

Als geheugensteun voor de functie van deze 3 delen van het cerebellum kan men de volgende 'kernwoorden' gebruiken: 1. **evenwicht**, 2. **locomotie** en 3. **manipulatie**.

Deze 'fylogenetische' opbouw van het cerebellum komt overeen met de eerder (zie 14) genoemde hiërarchische niveaus in het centraal zenuwstelsel. Evenals de grote hersenen hebben de kleine hersenen een **schors**: aan het sterk geplooid oppervlak bevindt zich grijze stof (cellichamen van neuronen).

Diep in het cerebellum liggen de **cerebellaire kernen**: dit zijn de laatste schakelstations voordat vezels het cerebellum verlaten.

Het cerebellum is via de **pedunculus cerebellaris superior** met het **mesencefalon** (*links*), via de **pedunculus medius** met de **pons** (*midden*) en via de **pedunculus inferior** met de **medulla oblongata** (*rechts*) verbonden.

De pedunculus medius bevat alleen aanvoerende vezels (uit de hersenschors via de pons), de andere pedunculi bevatten aan- en afvoerende vezels.

Archi-, paleo- en neocerebellum functioneren geenszins geïsoleerd: regulatie van het evenwicht hangt samen met voortbeweging en met nauwkeurige bewuste bewegingen: ook hier weer zijn de fylogenetisch jonge functies gesuperponeerd op de oude. Deze samenhang in werking is aangegeven door pijlen tussen archi-, paleo- en neocerebellum. Alleen om didactische redenen worden de drie genoemde gedeelten afzonderlijk besproken.

NB: De anatomische namen van de betreffende cerebellumdelen zijn *links* aangegeven. Voor deze bespreking doen zij niet terzake.

## Archicerebellum

Informatie uit **vestibulum** en **semicirculaire kanalen** over stand en standsverandering (zie 25) bereikt het cerebellum via **vestibulaire kernen** en de pedunculus cerebellaris inferior (*onderbroken zwarte lijn*). In de cerebellaire schors (*mengkleur*) wordt deze informatie 'verwerkt'. Via dit deel van het cerebellum verloopt ook de vestibulo-oculaire reflex (VOR, zie 25): de reflex die compensatoire oogbewegingen tot stand brengt bij hoofdbewegingen, zoals bijv. bij 'nee-zeggen'.

Efferente vezels uit de cerebellaire schors schakelen over in de **Nc. Fastigius**. Vezels die hier ontspringen beïnvloeden de vestibulaire kernen en daardoor de **vestibulospinale banen**. Deze beïnvloeden spieren van hals en nek (stand van het hoofd), van de armen (balansfunctie) en van de anti-zwaartekrachtspieren (meestal extensoren).

Dreigende standsveranderingen kunnen via het

archicerebellum op deze wijze worden tegengewerkt. Klinisch komt deze functie tot uiting doordat patiënten met cerebellaire afwijkingen moeite hebben met het 'bewaren van het evenwicht' (ataxie).

## Paleocerebellum

Afferente informatie bereikt het paleocerebellum via pedunculus cerebellaris inferior en superior. Deze informatie is afkomstig uit:

1. **tractus spinocerebellaris dorsalis** en **ventralis** en **tractus spino-olivaris**. Zij vervoeren informatie uit spierspoelen (over de spierlengte), peessensoren (over de spierspanning) en, in geringere mate, uit gewrichtssensoren (hoek van gewrichten (zie 27, 28, 29); ten dele verloopt ook informatie uit de huid (exteroceptie, o.a. tast) via deze banen.
2. dorsale banen (**tractus gracilis** en **cuneatus**). Collateralen van deze vezels bereiken het cerebellum (de 'hoofdweg' loopt naar de somatosensorische schors, zie 22). Het cerebellum ontvangt kennelijk een soort '**afference copy**' van gnostische sensibiliteit.
3. banen uit het **tectum** (colliculi sup. en inferior) voeren akoestische en visuele informatie aan.

Efferente banen verlaten het cerebellum na schakeling in de **Nc. Interpositus** (bestaat uit twee delen: **Nc. Globosus** en **Nc. Emboliformis**).

Via **reticulospinale** en (in mindere mate) **rubrospinale** banen kunnen spiertonus en langzame bewegingen worden gecoördineerd.

Deze beïnvloeding vindt zeer waarschijnlijk voornamelijk via de gamma-motoneuronen plaats (*zie 29*).

Via de genoemde afferente banen bereikt informatie over de **uitvoering** van de beweging (sensorische feed-back) het cerebellum (*zie ook 18*). Aangezien ook motorische **opdrachtssignalen** het cerebellum bereiken kan de informatie over de uitvoering worden vergeleken met het opdrachtssignaal. Indien nodig kan dan de uitvoering van de beweging worden gecorrigeerd. Zeer waarschijnlijk betreft het voornamelijk de min of meer geautomatiseerde langzamere bewegingen en lichaamshouding (bijvoorbeeld lopen).

NB: Archi- en paleocerebellum werken via het **feed-back** principe: afwijkingen worden waargenomen en gecorrigeerd.

### Neocerebellum

Ontvangt afferente informatie uit de **cortex cerebri**, die via collateralen van de corticospinale banen en na schakeling in **pontine kernen**, de cerebellaire schors bereikt (efference copy). Motorische **opdrachtssignalen** die 'op weg zijn naar de alfa-motoneuronen van het ruggemerg' bereiken op deze wijze steeds ook het cerebellum. Dit signaal wordt gedurende korte tijd in de cerebellaire schors vastgehouden (kort geheugen, een onderdeel van een seconde) waar het dan beschikbaar is totdat de sensorische feed-back is 'gearriveerd' (*zie ook 18*).

Behalve het opdrachtssignaal en de informatie over de uitvoering komt zeer waarschijnlijk ook een copie van het 'sensorische engram' in de cerebellaire schors terecht (*zie 72*). Dit engram vertegenwoordigt de ideale consequentie van een beweging. Vergelijking van het opdrachtssignaal met dit sensorische engram in de cerebellaire schors zou nu een correctie van de beweging mogelijk maken **voordat** deze wordt uitgevoerd! Inderdaad is gebleken dat in het cerebellum elektrische activiteit kan worden geregistreerd voordat de eigenlijke beweging is begonnen. Het neocerebellum speelt waarschijnlijk een belangrijke rol bij de **programmering** en **initiëring** van bewegingen, en werkt daarbij via het **feed-forward** principe: afwijkingen en fouten worden van tevoren verhinderd.

In de **Nc. Dentatus** ontspringen de vezels die, via de **tractus cerebellothalamicus**, terug naar de schors lopen. Deze cerebro-cerebellaire kring kwam reeds aan de orde in *18, 33 en 72*. Het neocerebellum is waarschijnlijk vooral betrokken bij de coördinatie van de snelle, nauwkeurige, distale en bewuste bewegingen.

NB 1: Recentelijk is aannemelijk gemaakt dat het cerebellum een rol speelt bij cognitieve taken (bijv. woordvinding).

NB 2: Het cerebellum is homolateraal verbonden met het ruggemerg, heterolateraal met de cortex cerebri en basale kernen. Rechter cortex cerebri, rechter basale kernen en linker cerebellum-hemisfeer beïnvloeden de motoriek van de **linker** lichaamshelft. Dit werd op *schema 33* reeds aangegeven.

Stoornissen van het cerebellum veroorzaken het klinische beeld van de cerebellaire **ataxie** (lett. wan-orde): een coördinatie en controlestoornis van de motoriek, o.a. doordat de afmetingen van de bewegingen gestoord zijn (hypermetrie).

### Neuronenschakeling

Dit is in het schema opgenomen om te laten zien dat allebei soorten schakelingen in het cerebellum zijn aangetoond: convergentie van excitatie en inhibitie, negatief feed-back circuit, parallelle wegen etc. (*zie 11*). De hier afgebeelde schakeling is sterk vereenvoudigd en dient slechts om aannemelijk te maken hoe via neuronenschakelingen een zinvolle informatieverwerking kan plaatsvinden. In deze schakeling vervullen de Purkinje-cellen een belangrijke rol: dit zijn grote **inhiberende** neuronen waarvan het soma en de uitgebreide dendrietboom in de cerebellaire schors ligt; het axon verloopt via de witte stof naar de Nc. Dentatus.

De Purkinje-cel krijgt inhiberende (A) en exciterende (B en C) input. De intensiteit van B wordt weer bepaald door circuit D. De activiteit van de Purkinjecel wordt dus bepaald door de balans tussen inputs. Is input A veel sterker dan input B en C dan is:

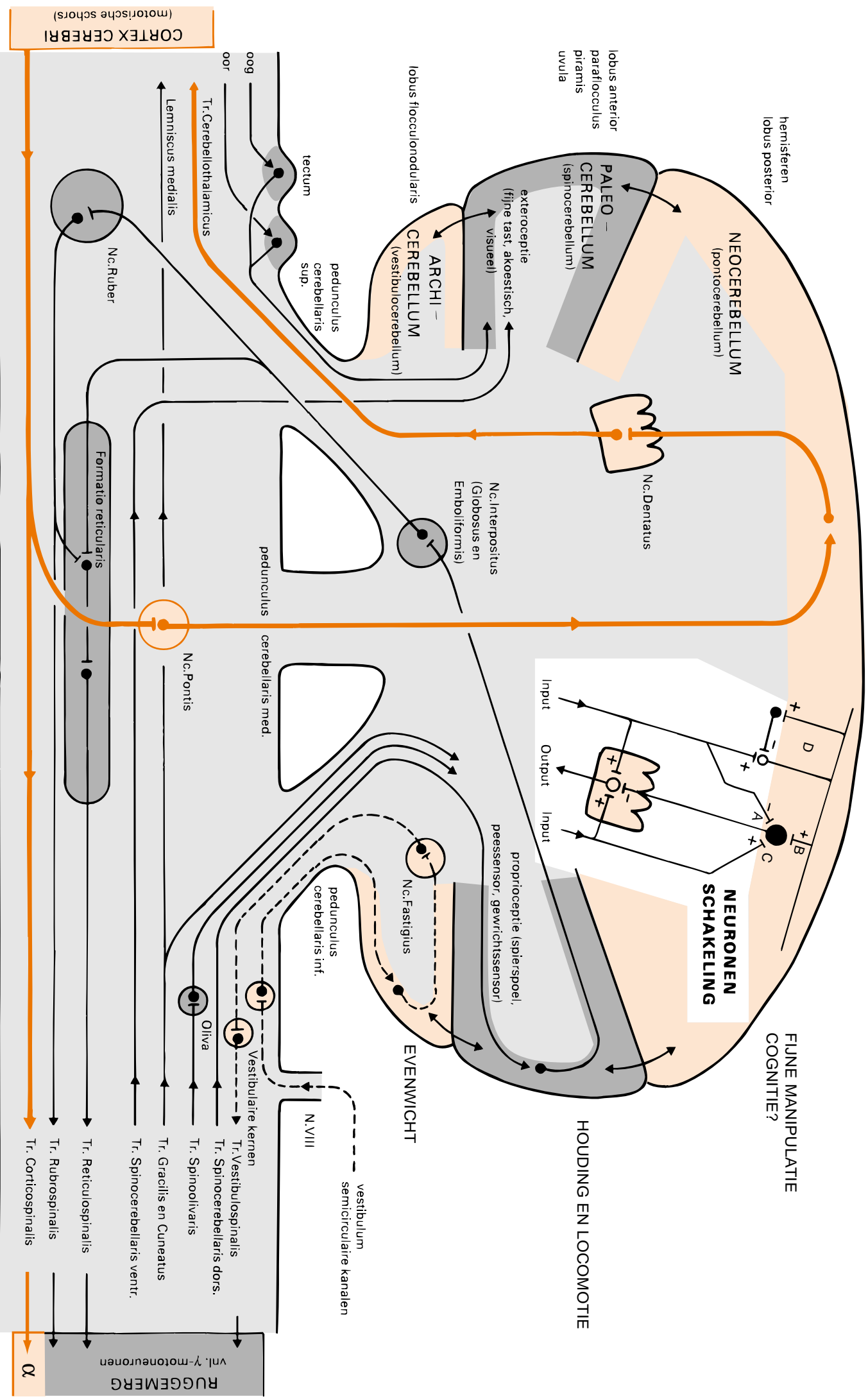
- de activiteit van de Purkinje-cel minimaal
- de output-activiteit van de Nc. Dentatus-neuronen maximaal.

In het omgekeerde geval:

- de activiteit van de Purkinje-cel is maximaal
- de output-activiteit van de Nc. Dentatus-neuronen is minimaal.

Op deze wijze kan men zich voorstellen dat het output-correctie signaal in feite 'berekend' wordt uit de balans tussen beide inputs.

Ref.: 24, 27, 61, 78, A, E



FIJNE MANIPULATIE  
COGNITIE?

HOUDING EN LOCOMOTIE

EVENWICHT

RUGGEMERG  
vnl. γ-motoneuronen

CORTEX CEREBRI  
(motorische schors)

MESENCEFALON

PONS

MEDULLA OBLONGATA

α

## 35. HERSENSTAMREFLEXEN: N. OLFACTORIUS EN N. OPTICUS

### Indeling

*Midden, grijs: centraal zenuwstelsel (cerebrum, hersenstam en ruggemerg).*

*Donkergrijs: belangrijke centra.*

*Midden boven: aanzicht mediale zijde van een hemisfeer. Limbisch systeem in roze.*

*Links: retina met daaronder op roze achtergrond 6 optische reflexen (de wijze van onderstreping komt overeen met de lijnen die de reflexwegen aangeven).*

*Roze strook geheel rechts: de motorische reflexrespons.*

*Rood gearceerde 'vlekken' I t/m VI: lesies die het syndroom van Horner veroorzaken.*

*Ter vereenvoudiging is geheel afgezien van de bilaterale organisatie: de meeste structuren zijn links en rechts symmetrisch aanwezig; veel reflexen hebben gekruiste en ongekruiste effecten.*

### REUKREFLEXEN (N. Olfactorius)

Vergeleken bij oog en oor is de reuk een fylogenetisch oud zintuig. Dit komt onder andere tot uiting in het feit dat de centrale reukverbindingen nogal afwijken van de andere sensorische baansystemen: de reukbanen schakelen niet in de thalamus (zie 36) en de N. Olfactorius treedt direct in in de grote hersenen (onder aan de lobus frontalis) (zie ook 16).

De **reuksensoren** in de neusholte zijn gevoelig voor uiterst kleine concentraties gasvormige stoffen. In praktijk is het reukorgaan hierdoor een **telesensor** (waarneming op afstand). Doordat toe- of afname van concentratie kan worden waargenomen is een gerichte motoriek mogelijk (op de bron af, of de bron vermijdend, respectievelijk positieve en negatieve chemotaxis). Dit principe is in de dierenwereld van groot belang voor het vinden van voedsel en de partner van het andere geslacht. Het is daarom niet verwonderlijk dat de centrale reukbanen nauw verbonden zijn met **hypothalamus** (honger- en verzadigingscentra, centra voor agressief en defensief gedrag), met de hippocampus (mediaal in lobus temporalis, van belang voor **geheugen**) en **limbisch systeem** (centra voor emoties en seksuele functies): het evolutionair interessante trias 'reuk-geheugen-emotie'.

Het limbisch systeem is een verzamelterm voor een aantal, nauw samenhangende voornamelijk mediaal gelegen structuren; het bestaat uit:

- delen van het diencefalon, waaronder hypothalamus
- mediale zijde van de temporele schors, waaronder de reukschors en de amygdala
- onderzijde van de lobus frontalis (verschillende vegetatieve functies, zie 37).
- onderkant van de mediale zijde van de gehele hemisfeer (gyris cinguli, vlak boven het corpus callosum).

Hoewel de natuurlijke reuk van de mens in onze maatschappij enigszins taboe schijnt te zijn (deodorant, oksel- en schaamspray's) kan niet ontkend worden dat deze een rol speelt bij de aantrekkingskracht tussen mensen. Op het schema zijn de volgende verbindingen aangegeven:

1. met de **reukschors**: de bewuste reukgevoelingsreactie.
2. met het limbische systeem: emoties, seksuele functies etc. Van hieruit:
3. reflectoire **speeksel- en maagzuursecretie** (de cefale fase) via **N. Facialis** (VII), **N. Glossopharyngeus** (N. IX) en **N. Vagus** (N. X) via parasymphatische vezels (zie ook 19).
4. afdalende invloed op sacrale ruggemerg voor seksuele reflexen.

### OPTISCHE REFLEXEN (N. Opticus)

Van de uitgebreide effecten die optische prikkeling op het centraal zenuwstelsel kan hebben (bijvoorbeeld arousal reactie) staan op het schema enkele reflexen aangegeven. De reflexen heten 'optisch' omdat de **N. Opticus** steeds de **afferente weg** voor de prikkel is (de vestibulaire nystagmus is dus geen optische reflex, zie 25).

#### 1. **Accommodatiereflex** (bovenste zwarte lijn in N. Opticus, linksboven)

Wanneer een beeld op de retina **onscherp** is moet de sterkte van de lens worden aangepast: **accommodatie** of **desaccommodatie** (instelling op dichtbij of ver). Via de optische banen (zie 24) bereikt de informatie de **visuele schors**. Vandaar dalen vezels af naar het **tectum opticum** (colliculi superiores) in het dak van het mesencefalon. Vanuit hier wordt de parasymphatische kern van de **N. Oculomotorius** (N. III) beïnvloed. Preganglionaire parasymphatische vezels lopen met de N. Oculomotorius mee en schakelen over in het **ganglion ciliare** (in de oogkas). De postganglionaire vezels activeren de **M. Ciliaris**. Dit is een ringvormige spier, waarbinnen de lens van het oog is opgehangen. Bij contractie vermindert de spanning in de lensophangvezels en wordt de lens boller door zijn elastische eigenschappen.

Bovendien schuift de lens iets naar voren. Hierdoor kan, bij een korte voorwerpsafstand, toch een scherp beeld geworpen worden op de retina. Tijdens accommodatie treedt steeds ook **pupilconstrictie** en **convergentie** van de ogen op (weergegeven door de drie takken van het neuron dat van het tectum naar de oculomotoriuskernen loopt).

#### 2. **Lichtreflex** (rode ononderbroken lijn)

Bij toename van de lichtintensiteit op de retina takt de prikkel reeds af vóór het corpus geniculatum laterale (thalamus). De vezels synapteren in het tectum en beïnvloeden weer parasympathische neuronen in de oculomotoriuskern. Na schakeling in het ganglion ciliare wordt de **M. Sfincter pupillae** geactiveerd zodat de pupil nauwer wordt. Deze reflex treedt ook op in het andere oog (**consensuele reactie**) en wanneer de ogen convergeren (de pupilreactie op convergentie).

### 3. **Convergentiereflex** (rode ononderbroken lijn)

Wanneer een voorwerp dichtbij komt moeten de ogen naar binnen gedraaid worden om de beelden op overeenkomstige retinapunten in beide ogen te houden. Hiertoe wordt de somatische oculomotoriuskern beïnvloed (*in het schema direct onder de parasympathische kern getekend*). De neuronen die de **Mm. Recti mediales** in beide ogen innervieren worden geactiveerd zodat convergentie optreedt. Bij convergentie ontstaat altijd tegelijk ook pupilconstrictie (scherptediepte!).

### 4. **Instel-, fixatie-, volgreflex en optokinetische nystagmus** (zwarte onderbroken lijn)

Wanneer ergens in het gezichtsveld een beweging optreedt draaien de ogen reflexmatig in de richting van het object (**instelreflex**). Het object kan worden vastgehouden (**fixatiereflex**) en wordt met de ogen gevolgd (**volgreflex**). Bij snel voorbijschietende voorwerpen (paaltjes langs de treinrails) fixeren de ogen enige tijd een object, maar, omdat dit uit het gezichtsveld verdwijnt, schieten de ogen terug naar de middenstand en fixeren een nieuw object: een langzame afwijking uit het midden, gevolgd door een snelle terugslag: de **optokinetische nystagmus**. Hierdoor wordt voorkomen dat men alles vaag ziet bij snelle beweging: stapsgewijs worden de objecten gefixeerd.

Deze reflexen houden dus verband met elkaar: zij lopen via occipitale schors (occipitale blikcentra), tectum, pontine blikcentra en de **drie oogspierkernen** (III, IV en VI): Behalve een horizontale kan ook een verticale of rotatoire nystagmus worden opgewekt.

### 5. **Dreigreflex** (rode onderbroken lijn)

Wanneer een voorwerp plotseling het oog nadert knijpen we reflectoir het oog dicht. Deze reflex blijkt zelfs op te treden wanneer de voorwerpen van sterk lateraal naderen (zo lateraal dat geen bewuste waarneming ontstaat): de perifere delen van de retina hebben een bewegingssignalerende functie.

Vlak vóór het corpus geniculatum laterale buigen de vezels af en activeren de motoneuronen in de kern van de **N. Facialis**. Hierdoor contraheert de kringspier rond het oog (**M. Orbicularis Oculi**).

### 6. **Donkerreflex** (zwarte ononderbroken lijn)

Bij afname van de lichtintensiteit wordt de pupil groter. Dit is een afzonderlijke reflex (het effect komt dus niet alleen tot stand via een verminderde respons van de lichtreflex). De reflexbaan is nogal gecompliceerd:

- van de retina naar het tectum
- van het tectum afdalende vezels naar de zijhoorn van het ruggemerg (C-8/T-2): het **centrum ciliospinale**. Dit is het bovenste deel van de oorsprong van de perifere sympathische neuronen (*zie 19 en 20*)
- preganglionaire vezels naar de grensstreng (**ganglion cervicale superior**)
- postganglionaire neuronen in de wand van de **A. Carotis**. Via de takken van de A. Carotis wordt de oogkas bereikt
- innervatie van de **M. Dilator pupillae** (radiaire spiervezels in iris).

De pupilgrootte wordt normaal bepaald door de balans tussen parasympathische (constrictie) en orthosympathische (dilatatie) activiteit.

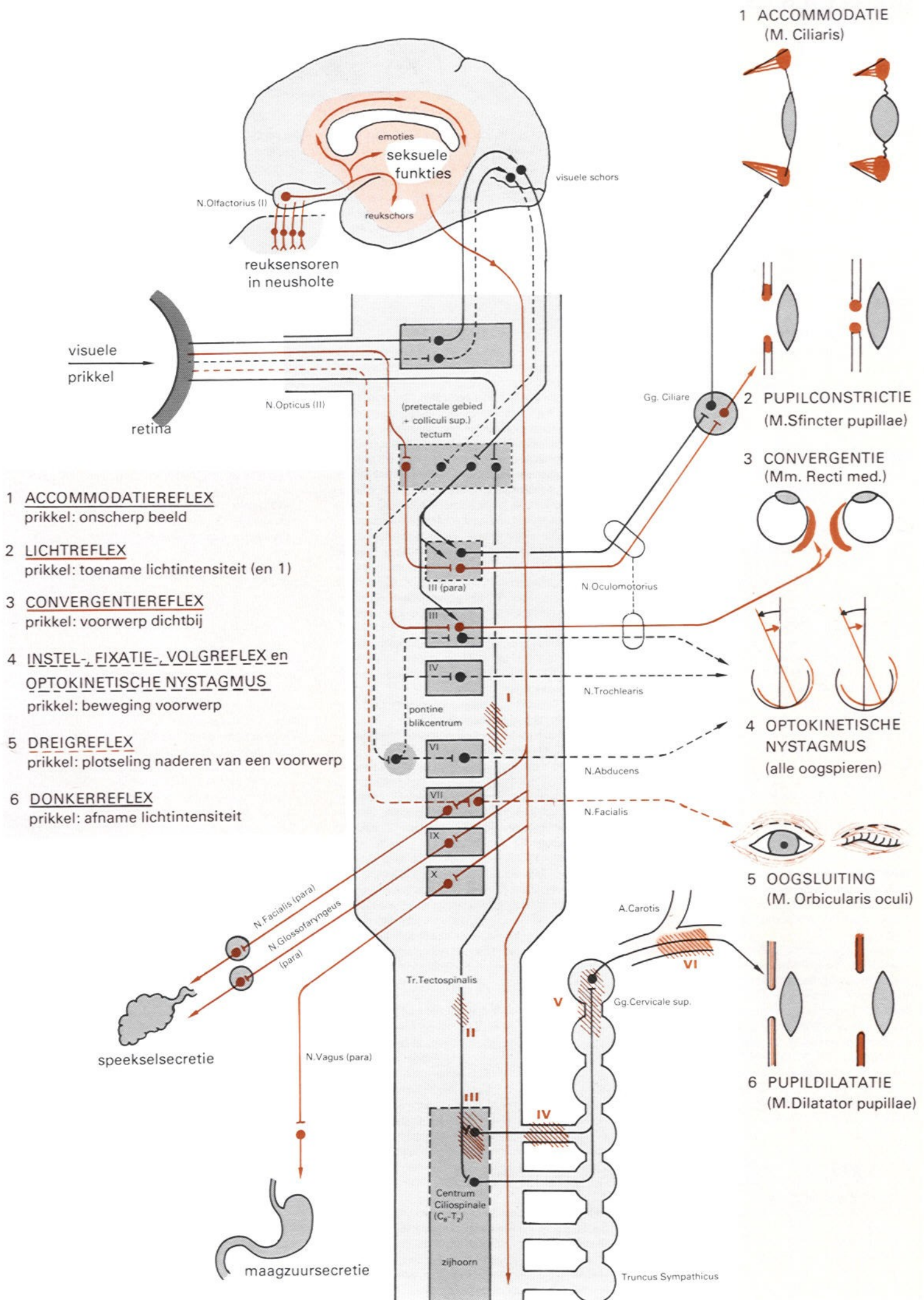
Bij onderbreking van de N. Oculomotorius ontstaat dus een wijde, bij onderbreking van de donkerreflexbaan een nauwe pupil (miosis).

De *lesies I t/m VI* veroorzaken het **syndroom van Horner**: miosis, ptosis (hangen van het bovenste ooglid) enoftalmus en stoornis van de zweetsecretie in het aangezicht (anhidrosis). Verschillende lokalisaties zijn mogelijk:

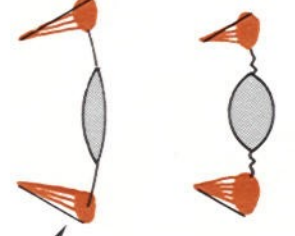
- I. hersenstam (bijvoorbeeld encefalomalacie),
- II. cervicale ruggemerg, witte stof (bijvoorbeeld dwarslesie),
- III. cervicale ruggemerg, grijze stof (bijvoorbeeld syringomyelie),
- IV. voorwortel (bijvoorbeeld polyradiculitis van Guillain-Barré),
- V. grensstreng (bijvoorbeeld longtoptumor),
- VI. A. Carotis (bijvoorbeeld trombose en ischemie).

Ref.: A, E, F

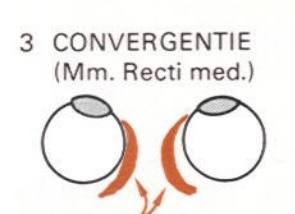




1 ACCOMMODATIE (M. Ciliaris)



2 PUPILCONSTRICTIE (M. Sfincter pupillae)



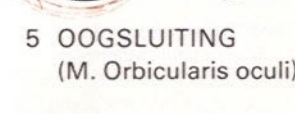
3 CONVERGENTIE (Mm. Recti med.)



4 OPTOKINETISCHE NYSTAGMUS (alle oogspieren)



5 OOGSLUITING (M. Orbicularis oculi)



6 PUPILDILATATIE (M. Dilator pupillae)



1 ACCOMMODATIEREFLEX  
prikkel: onscherp beeld

2 LICHTREFLEX  
prikkel: toename lichtintensiteit (en 1)

3 CONVERGENTIEREFLEX  
prikkel: voorwerp dichtbij

4 INTEL-, FIXATIE-, VOLGREFLEX en OPTOKINETISCHE NYSTAGMUS  
prikkel: beweging voorwerp

5 DREIGREFLEX  
prikkel: plotseling naderen van een voorwerp

6 DONKERREFLEX  
prikkel: afname lichtintensiteit

visuele prikkel  
retina

N. Olfactorius (II)  
reuksensoren in neusholte

(preectale gebied + colliculi sup.)  
tectum

III (para)

III

IV

VI

VI

VII

IX

X

X

Tr. Tectospinalis

II

III

IV

Centrum Cilio-spinale (C<sub>8</sub>-T<sub>2</sub>)

zijhoorn

V

Gg. Cervicale sup.

VI

A. Carotis

Truncus Sympathicus

speekselsecretie

N. Vagus (para)

maagzuursecretie

Gg. Ciliare

N. Oculomotorius

N. Trochlearis

N. Abducens

N. Facialis

Truncus Sympathicus

## 36. WERKING HERSENSCHORS

### Indeling

*Boven: de hersenschors; links: motorisch, rechts: sensorisch deel.*

*Lichtgrijs: primaire schors (cijfer 1).*

*Roze: secundaire en tertiaire (associatie-) schors (cijfer 2 en 3); functie in rode tekst.*

*Onder: motorische en sensorische baansystemen met belangrijke centra.*

*Gehele rechterzijde: specifieke sensorische systemen.*

*Midden: aspecifiek sensorische systeem.*

*Gehele linkerzijde: motorische systemen.*

### Algemeen

Uiteraard is het op dit moment niet mogelijk om de werking van de hersenschors in detail te verklaren. De veelheid van gegevens over de hersenschors kan nog niet geïntegreerd worden tot een sluitende theorie. Wél kunnen enkele algemene organisatieprincipes worden aangegeven.

Hoewel de precieze werking van de hersenschors onbekend is, suggereert de 6-lagige structuur die overal in de schors te vinden is dat de werkwijze van neuronen in uiteenlopende schorsgebieden **zeer universeel** is (bijv. kolomsgewijze rangschikking van neuronen die een specifieke 'sub-operatie' uitvoeren; aanwezigheid van bepaalde neuronale circuits). Dit principe van universaliteit is vergelijkbaar met de codering van functies in het DNA: talrijke variaties en combinaties binnen een universele structuur coderen zeer uiteenlopende functies. In dit schema wordt een modelmatige functionele beschrijving van de hersenschors gegeven.

### Specifieke sensorische systemen (rechts)

Het betreft reuk, smaak, oog, oor, evenwicht en sensibeleit. De sensoren worden geprikkeld door een specifieke sensorische modaliteit, de vezels schakelen in specifieke, meestal lateraal gelegen, **thalamuskernen** vanwaaruit een **projectie** op specifieke **schorsgebieden** plaatsvindt: de primaire somatosensorische, evenwichts-, akoestische, visuele, reuk- en smaakschors (*lichtgrijze rechthoeken*).

Een deel van de somatosensoriek behoort tot het aspecifieke sensorische systeem (*zie verder, en ook schema 22*). De reukbanen verlopen als enige niet via de thalamus (*zie 35*). De smaakschors bevindt zich onder in de somatosensorische schors (de banen zijn niet afzonderlijk aangegeven).

De **primaire schors** is dat deel van de schors dat als eerste door de prikkel wordt bereikt. Het omvat slechts 10 à 15% van de gehele schors (*zie 37* voor anatomische lokalisatie). Hier treedt nog geen bewustwording op (de prikkels bereiken de primaire schors ook tijdens de slaap).

De gebieden liggen grotendeels gekruist ten opzichte van de lichaamshelft en hun functie in linker en rechter hemisfeer is waarschijnlijk identiek. Per zintuig kan de situatie verschillen:

- visuele schors: ontvangt prikkels uit de contralaterale gezichtshelft. Vezels uit één oog zijn dus met beide hemisferen verbonden (50%-50%). De gele vlek wordt waarschijnlijk in zijn geheel dubbelzijdig geprojecteerd (*zie 24*).
- het oor heeft in sterke mate bilaterale verbindingen; er is echter wel een voorkeur (30% ongekrust, 70% gekruist).
- somatosensorische schors: de projecties zijn in sterke mate gekruist (90 à 100%).

In de primaire schors is de informatie in plaats gerangschikt: **somatotopie** (*zie 22*), **retinotopie** (punten van de retina), **tonotopie** (rangschikking van toonhoogten). Prikkeling van een specifiek sensorisch systeem (van de sensor, vezels of schors) veroorzaakt steeds een gewaarwording van de betreffende sensorische modaliteit (ongeacht de wijze van prikkeling, wet van Müller, labelled line codering, *zie 13*).

Uitval van functie veroorzaakt anesthesie, doofheid (bij bilaterale corticale lesies), hemianopsie, anosmie (uitval reuk) of duizeligheid.

Vanuit de primaire sensorische schors bereikt de prikkel de **secundaire schors** (*de direct aangrenzende roze cirkels*). De gebieden zijn veel groter en minder nauwkeurig te begrenzen. Ongeveer 200 msec. na het optreden van de prikkel kan men hier een potentiaal registreren (de secundaire potentiaal van de 'evoked potential' *zie 13*) die correleert met de **bewustwording** van de prikkel. In de **tertiaire** of **associatieschors** (*middelste roze cirkels*) vindt de **sensorische integratie** plaats: prikkels van verschillende sensorische oorsprong worden met elkaar in verband gebracht en vergeleken met sensorische engrammen uit het geheugen. De prikkel krijgt **betekenis en herkenning (gnosie)** treedt op. De secundaire schorsgebieden zijn **modaliteitsgebonden**, d.w.z. horen bij één zintuig. De tertiaire gebieden zijn **polymodaal**, d.w.z. associëren verschillende zintuiglijke informatiebronnen. De *rode onderbroken pijlen* geven bijvoorbeeld aan hoe de herkenning van een doosje lucifers tot stand zou kunnen komen: verschillende sensorische aspecten gaan samen:

- tactiel (waarneming van vorm, ruwheid etc. door het met de hand betasten)
- akoestisch (een specifiek geluid bij schudden),
- visueel (bepaalde vorm en kleur).

Samengaan van deze aspecten maakt de kans zeer groot dat het hier een doosje lucifers betreft. Vaak zijn minder sensorische modaliteiten reeds voldoende voor herkenning (**tactiele gnosie**, bijv. een sleutel; **visuele gnosie**, bijv. een gezicht; **akoestische gnosie**, bijv. de telefoon).

Meer primaire aspecten van de prikkel (bijvoorbeeld luidheid, vorm, ruwheid, toonhoogte etc.) hebben op zich nauwelijks betekenis omdat zij in zoveel verschillende omstandigheden kunnen optreden. Het zijn juist de combinaties van deelaspecten die de betekenis veroorzaken: dan wordt het **doel en betekenis** van een waarneming bewust. De analyse van deelaspecten is slechts een middel om tot een betekenisgewaarwording te geraken.

De functies van rechter en linker hemisfeer bij de herkenning zijn vaak verschillend (hemisfeerspecialisatie, *zie 37 en 38*). Bij lesies in de secundaire sensorische gebieden ontstaan specifieke herkenningsstoornissen, de **agnosieën**. Hierbij is de primaire functie intact (bijvoorbeeld **tactiele agnosie**: tastprikkel worden wel waargenomen maar een sleutel kan niet worden herkend; **visuele agnosie**: er is geen hemianopsie maar de patiënt herkent bijvoorbeeld een voorwerp niet). Bij lesies in de tertiaire gebieden ontstaan complexe stoornissen, bijv. van taal of ruimtelijke oriëntatie.

### **Aspecifieke sensorische systeem (midden)**

Banen lopen via **formatio reticularis** en **mediale thalamuskernen** diffuus naar de hersenschors: vrijwel alle schorsgebieden worden geactiveerd (**ARAS** = ascenderend reticulair activerend systeem). Alle sensorische baansystemen geven collateralen af naar de formatio reticularis.

Het ARAS activeert de corticale neuronen en houdt hierdoor het bewustzijn in stand. Het speelt ook een rol bij **aandacht** en **concentratie**. Men zou kunnen zeggen dat het ARAS een soort 'sluismechanisme' tussen de primaire en secundaire schors bedient op geleide van de aanwezige sensorische prikkels (een grillig veranderende sensorische omgeving, bijvoorbeeld verkeer in de stad, vergroot hierdoor de alertheid). De activatie kan gericht zijn op specifieke schorsgebieden bijvoorbeeld visueel (turen of men iemand in de verte kan ontwaren), akoestisch (bijvoorbeeld gespannen luisterend wachten op de postbezorging) etc. Het aspecifieke systeem heeft intensieve verbindingen met de limbische schors en hypothalamus. Via deze verbindingen komt de **emotionele component** van een gewaarwording tot stand, en, daaraan gekoppeld, de vegetatieve, motorische en psychische reacties. Bijvoorbeeld, bij het plotseling krijgen van een langverwacht cadeau:

1. **sensorische** component (het cadeau wordt waargenomen en herkend)
2. **cognitieve** component (de betekenis ervan wordt begrepen)
3. **affectieve** component (je bent blij)
4. **arousal**-reactie (je raakt opgewonden)
5. **motorisch-expressieve** reactie (je slaakt uitroepen en springt rond)
6. **autonome** reactie (je krijgt een kleur, de bloeddruk stijgt).

Aan iedere gewaarwording kunnen steeds, uiteraard in wisselende mate, deze componenten worden onderscheiden (bijvoorbeeld pijn, *zie 21*).

### **Motorische systemen (links)**

Ook in de **primaire motorische schors** (gyrus precentralis) bestaat een nauwkeurige somatotopie die vrijwel geheel overeenkomt met die in de somatosensorische schors. De processen bij de motoriek verlopen grotendeels analoog (maar omgekeerd) aan die bij de sensoriek:

- In de **secundaire motorische schors** vindt de motorische integratie plaats. Hier wordt uit de in het geheugen aanwezige **motorische engrammen** ('programma's') (*zie 34 en 72*) een neuronaal signaal gegenereerd dat een zinvolle en doelmatige handeling vertegenwoordigt (**praxie** = vermogen tot zinvol handelen).

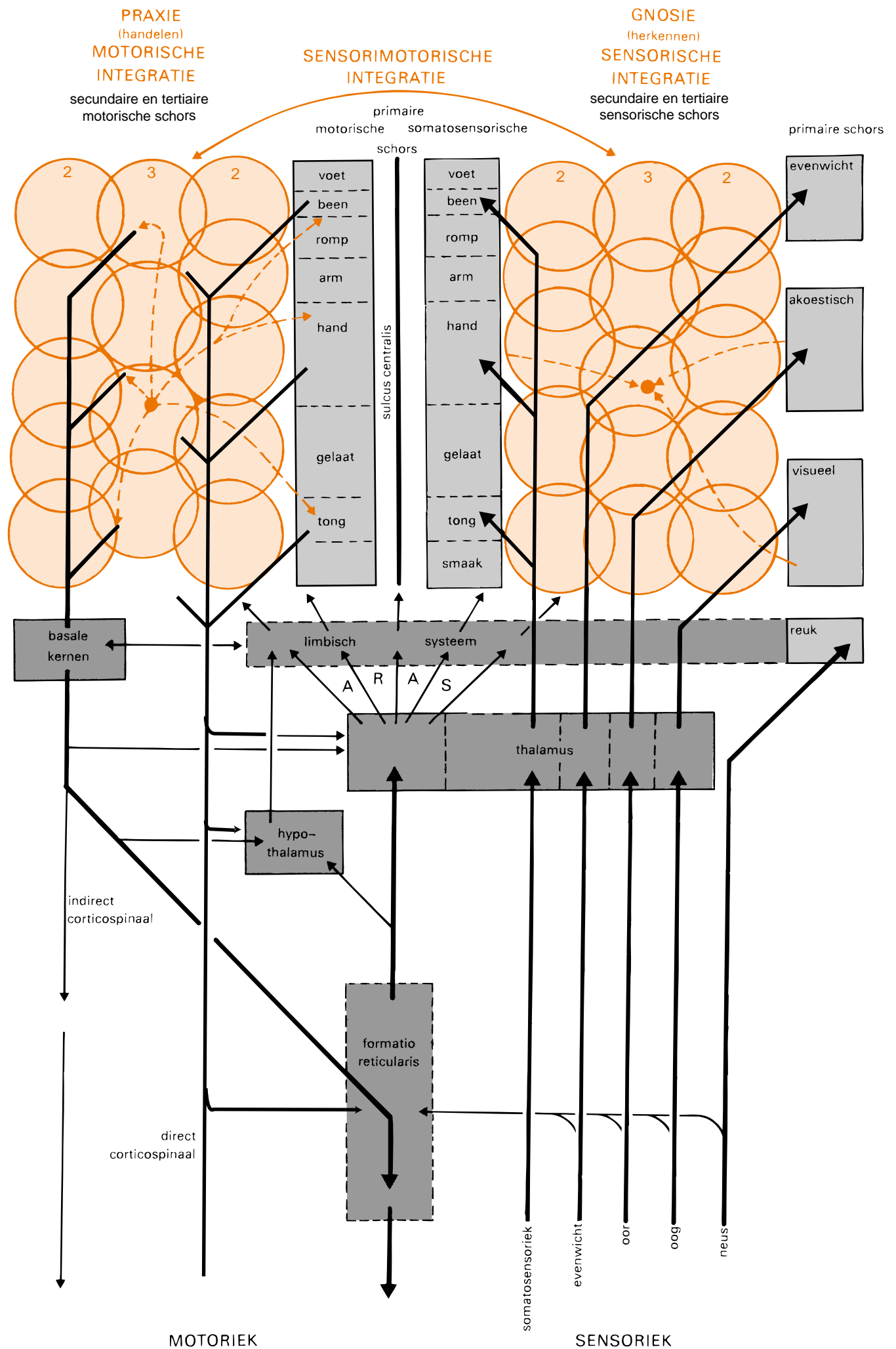
Vanuit de secundaire schors worden primaire schorsgebieden en basale kernen in een zodanige samenhang geïnstrueerd (*zie onderbroken rode pijlen*) dat een effectieve handeling ontstaat. De tertiaire gebieden zijn betrokken bij de **keuze** van gedrag.

NB: De signalen verlaten het cerebrum via directe **en** indirecte **corticospinale banen**.

**Efference copies** (*zie horizontale aftakende pijlen*) van de motorische signalen bereiken via collateralen ook formatio reticularis, hypothalamus, thalamus, limbisch systeem en ook direct de sensorische schors (**sensorimotorische integratie**) (*zie 18*).

Bij lesies in de primaire schors ontstaan **paresen**, verstoring van de secundaire schors veroorzaakt **apraxieën** (onvermogen tot doelmatig handelen zonder parese).

Motoriek en sensoriek hangen samen: herkenning gaat vaak vooraf aan een handeling (bijvoorbeeld: de bel gaat – deur open doen). Associatiebanen tussen motorische en sensorische schors vormen hiervoor het neuro-anatomisch substraat (*zie rode pijl midden boven*). Omgekeerd heeft het handelen een invloed op herkenning. Deze samenhang blijkt ook klinisch in het moeilijke onderscheid tussen agnosieën en apraxieën.



# 37. LOKALISATIE CORTICALE FUNCTIES

## Indeling

*Bovenhelft: laterale en mediale zijde van linker hemisfeer; grijze strook: specialisatie.*

*Onderhelft: laterale en mediale zijde van rechter hemisfeer; roze strook: specialisatie.*

*Zwart en grijs: resp. primair en secundair sensorische functies.*

*Rood en roze: resp. primair en secundair motorische functies. Cijfer 1 = primair; 2 = secundair.*

*Wit: onbekend of niet nader aan te duiden. Horizontaal gestreept: taalcentra.*

*Omkaderd: functie waarin de betreffende hemisfeer (geheel of gedeeltelijk) gespecialiseerd is.*

*NB: Het gaat in dit schema alleen om de corticale functies.*

## Algemeen

Op grond van klinische en pathologische bevindingen bij gelokaliseerde hersentrauma's die het gevolg waren van de Eerste Wereldoorlog, ontstonden in de jaren dertig uiterst gedetailleerde kaarten waarin de verschillende somatische en psychische functies op de hersenschors gelokaliseerd werden. Een groot deel van de bevindingen kon later geverifieerd worden door middel van experimenten waarbij de hersenschors direct elektrisch geprikkeld werd.

Zowel de onderzoeken bij hersentrauma's als bij elektrische prikkeling gaan echter uit van een zeer onfysiologische situatie. Wanneer bij een lesie op een bepaalde plaats een bepaald klinisch symptoom – bijvoorbeeld afasie – optreedt, dan wil dit nog niet zeggen dat zich hier dus **het** taalcentrum bevindt.

Uit recent onderzoek d.m.v. PET-scans en functionele MRI (magnetic resonance imaging) blijkt dat tijdens het normale functioneren steeds vele hersengebieden betrokken zijn bij een bepaalde functie (zie 57). Een groot deel van de oorspronkelijke detaillering moest dus worden teruggenomen.

Het schema geeft de op dit moment meest constante en geaccepteerde functielokalisatie aan. Binnen het kader van dit boek kan slechts een korte opsomming volgen:

### A. Lobus frontalis

1. **Primaire motorische schors** in de gyrus precentralis (rood) (zie ook 26); bij lesies ontstaat een parese in het somatotopisch overeenstemmende lichaamsgedeelte.
2. **Secundaire of premotorische schors** (roze): een groter gebied vóór de gyrus precentralis. Bij lesies kunnen allerlei apraxieën ontstaan (loopapraxie, kledingapraxie etc.). Vooral de nauwkeurige vaardigheden ('skills') zijn in sterkere mate links vertegenwoordigd.
3. Frontale, gekruiste, **blikcentra** (zie 26) voor de geconjugeerde oogbewegingen: de bewuste, intentionele zoekbewegingen ('getralied' aangegeven).
4. **Motorische fasie** (horizontaal gestreept): gebied voor taalgebruik (Broca) (incl. grafie = schrijven). Ligt in 95% van de gevallen in de linker hemisfeer. Bij lesies ontstaat een motorische (expressieve) afasie (onvermogen zich verbaal uit te drukken).
5. **Supplementaire motorische schors** (roze) voornamelijk aan de mediale zijde, in beide hemisferen. Van belang voor tonus en houdingsregulatie (zie 33). Activiteit in dit gebied speelt een rol bij vrijwel **iedere** motoriek.
6. **Supplementair taalgebied** (horizontaal gestreept) binnen de supplementaire schors in de linker hemisfeer. Is actief bij vrijwel iedere taalactiviteit (ook bijvoorbeeld bij lezen, en bij verbaal denken).
7. **Vegetatieve motoriek** (rood verticaal gestreept): een gebied aan de onderzijde van beide lobi frontales, in nauwe samenhang met het limbische systeem. Speelt een rol bij functies als mictie, motoriek maagdarmkanaal etc.
8. Deel van het **limbisch systeem** (horizontaal zwart gestreept en gestippeld).
9. Voorste frontale gebieden (wit) (de prefrontale schors): hebben o.a. te maken met de **persoonlijkheid** (decorumgevoel, sociale aanpassing etc.), planning en organisatie van gedrag en inzicht in complexe situaties. Lobotomie en cingulotomie zijn chirurgische ingrepen waarbij verbindingen van de lobus frontalis met andere hersengebieden worden doorgesneden. Hierdoor ontstaat bijvoorbeeld onverschilligheid voor pijn. Omdat de persoonlijkheid verandert, worden deze ingrepen zelden meer toegepast.

### B. Lobus parietalis

1. **Primaire somatosensorische schors** (zwart) (zie ook 22): in de gyrus postcentralis. Bij lesies ontstaan vooral stoornissen in gnostische sensibiteit (anesthesie).
2. Primaire **smaakschors** (zwart): lateraal onder, in de buurt van de sensibiteit van tong en mondholte.
3. **Secundaire somatosensorische schors** (zwart gestippeld): groot gebied achter de gyrus postcentralis. Bij lesies ontstaat tactiele agnosie of stereoagnosie. Tactiele agnosie kan het handelen bemoeilijken, bijv. zich aankleden (knoopjes dichtmaken).
4. Schorsgebieden van belang voor **lichaamsschema** en **ruimtelijke oriëntatie** (zwart verticaal gestreept). Vooral in de rechter hemisfeer. Een veel voorkomend symptoom bij rechts-parietale lesies is linkszijdig neglect: de patiënt 'verwaarloost' de linkerzijde van lichaam en/of ruimte.
5. Deel van de **taalgebieden**: zie onder D.

### C. Lobus occipitalis

1. **Primaire visuele schors** (*zwart*) (*zie ook 24*): boven en onder de fissura calcarina. Vooral het gebied van de gele vlek strekt zich naar lateraal uit. Bij lesies ontstaat hemianopsie, meestal met centrale uitsparing.
2. **Secundaire visuele schors** (*zwart gestippeld*): rondom de primaire schors. De herkenning van gezichten, mimiek en gebaren lijkt meer te steunen op de rechter hemisfeer. Bij lesies ontstaat visuele agnosie.
3. Occipitale **blikcentra** (*getralied*) voor geconjugeerde oogbewegingen naar de gekruiste zijde. Vooral de automatische (onwillekeurige) fixatie en volgbewegingen.
4. Gebied voor lezen (**lexie**): de meest naar achteren gelegen delen van het **sensorische taalgebied** (*horizontaal zwart gestreept*). Dit gebied is ook voor de **grafie** (schrijven) van belang. Vrijwel altijd (95%) links.  
NB: De met **P**, **W** en **T** aangeduide pijlen geven verschillende visuele processen weer.

#### D. Lobus temporalis

1. **Primaire akoestische schors** (*zwart*): boven in de lobus temporalis, ter plaatse van de insula. Doofheid treedt alleen bij dubbelzijdige lesies op.
2. Primaire **evenwichtsschors** (*zwart*): De ligging is niet geheel zeker (*zie 25*).
3. **Secundaire akoestische schors** (*zwart gestippeld*): gebied rond de primaire schors. Links vooral herkennen van de verbale elementen van taal, rechts meer de intonatie en gevoelswaarde van taal (prosodie). Bij de perceptie van muziek zijn beide hemisferen betrokken. Bij lesies ontstaan akoestische agnosieën.
4. **Sensorische fasie** (*horizontaal zwart gestreept*) voor het taalbegrip (Wernicke). Bij lesies ontstaat een sensorische afasie (95% links).
5. **Reukschors** (*zwart*): aan de mediale zijde in nauwe samenhang met het limbische systeem. Bij lesies ontstaat anosmie.
6. Deel van het **limbische systeem** (*horizontaal zwart gestreept*): aan de mediale zijde.
7. **Witte gebieden**: de lobus temporalis speelt een belangrijke rol bij allebei complexe functies. Bij temporele epilepsie (een prikkelend focus in de lobus temporalis) ontstaat 'aanvalsgewijs' een psychische verandering: de omgeving wordt 'anders' waargenomen, automatische (vaak gerichte en zinvolle) handelingen worden verricht, het contact met personen verandert etc. (psychomotorische aanval). Hieruit blijkt dat de lobus temporalis, met name de mediaal gelegen hippocampus, een belangrijke rol speelt bij de **short term memory**.

#### E. Limbisch systeem (*horizontaal zwart gestreept en gestippeld*).

Dit is het fylogenetisch oudste gedeelte van de hersenschors. Het is nauw verbonden met hypothalamus, reukbanen (*zie 35*), specifieke thalamuskernen en basale kernen (*zie 36*). Ook de amygdala (mediaal voor in de lobus temporalis) kunnen tot het limbisch systeem gerekend worden. Het is verantwoordelijk voor de affectieve component van de sensorische gewaarwording en motoriek (bijvoorbeeld agressief gedrag, huilen, lachen, etc.). Het ligt dubbelzijdig mediaal in de hemisferen.

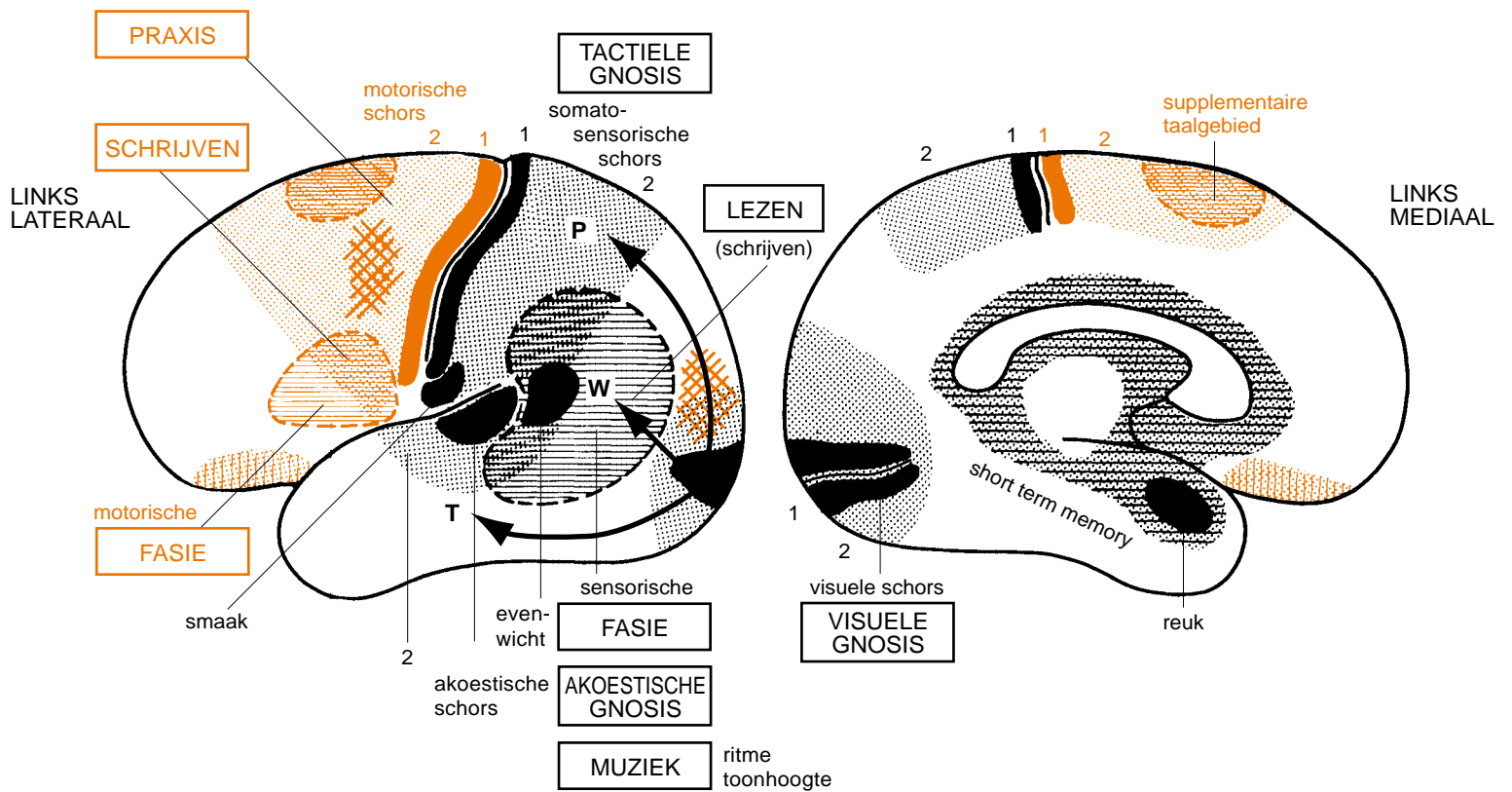
#### Hemisfeerspecialisatie

De lateralisatie van functies in de hemisferen kan men opvatten als een unieke gebeurtenis in de evolutie van het centrale zenuwstelsel: de vergaande symmetrische anatomische en functionele organisatie van het zenuwstelsel wordt hiermee doorbroken. Dit proces gaat parallel aan de ontwikkeling van de neocortex en houdt, op z'n minst ten dele verband met de verdere nuancering van communicatieve en cognitieve functies.

Theorieën over de werkwijze zijn op dit moment nog grotendeels speculatief: men zegt wel dat de linker hemisfeer meer logisch en analytisch met de informatie omgaat, terwijl de rechter hemisfeer de grote gehelen 'ontdekt' (holistische functie). De linker hemisfeer is belangrijk voor de taalfunctie. De functie van de rechter hemisfeer is moeilijker onder woorden te brengen. Dit betekent echter niet dat de rechter hemisfeer 'minor' in de zin van 'minder belangrijk' is. De termen 'dominant' en 'non-dominant' zijn, gezien de huidige inzichten, niet adequaat (*zie verder 38*).

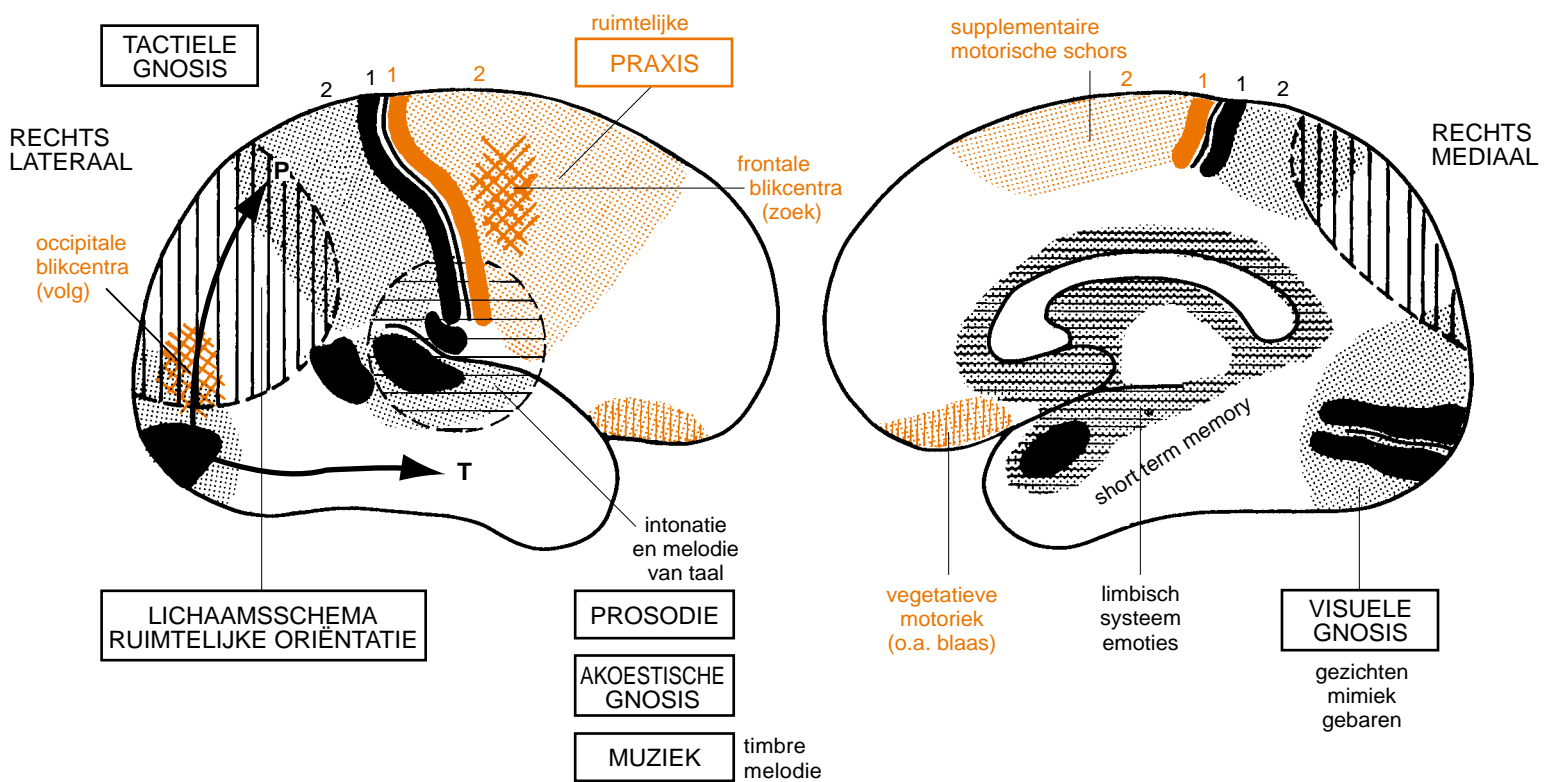
Een grote commissuur, het **corpus callosum**, verbindt beide hemisferen. Hierdoor kan informatie tussen de hemisferen worden uitgewisseld (o.a. van belang bij leerprocessen) en kan taal met links- en rechtszijdige functies geassocieerd worden (een voorwerp in de linkerhand kan men, zuiver op de tast, benoemen).

Ref: 25, 27, 32, 72, A, E



**LINKER HEMISFEER:** taalfuncties, skills, routines

“dominant”



**RECHTER HEMISFEER:** ruimtelijke functies, exploratie

“niet-dominant”

**DRIE VISUELE ROUTES:**

**P:** de parietale, dorsale route, het “WAAR”-systeem (waar is iets?) en het “HOE”-systeem (hoe pak je het?)

**W:** de weg naar het Wernicke-gebied voor de analyse van geschreven taal

**T:** de temporale, ventrale route, het “WAT”-systeem (wat is iets?)

## 38. HEMISFEERSPECIALISATIE EN HEMIPLEGIE

### Indeling

*Rechtsboven: linker en rechter hemisfeer met specialisaties in telegramstijl.*

*Linkerhelft schema: totstandkomen van waarneming en actie in drie achtereenvolgende stappen (primaire, secundaire en tertiaire schors).*

*Rechterhelft schema: belangrijkste symptomen bij lesies in linker en rechter hemisfeer. Horizontale streping: functieuitval.*

*Roze: linker hemisfeer en/of rechter lichaamshelft/gezichtsveld.*

*Grijs: rechter hemisfeer en/of linker lichaamshelft/gezichtsveld.*

### Algemeen

In *schema 37* kwam reeds ter sprake dat de functie van linker en rechter hemisfeer niet symmetrisch is. Grofweg kan men stellen dat primaire functies symmetrisch in de hemisferen vertegenwoordigd zijn terwijl voor hogere functies een lateralisatie bestaat: **hoe hoger en complexer een functie, des te meer hemisfeerspecialisatie en des te meer zijn beide hemisferen bij de taak betrokken**. Door deze links-rechts taakverdeling is een verdere verfijning van functies mogelijk. Het begrip ‘dominantie’ is verouderd: er is geen sprake van ‘overheersing’ maar van een zinvolle samenwerking. Men spreekt tegenwoordig van **complementaire specialisatie**. In verband met links- en rechtszijdig hersenletsel (CVA, trauma) is inzicht in de principes van hemisfeerspecialisatie voor de kliniek van groot belang. Wetenschappelijk onderzoek betreffende hemisfeerspecialisatie is in volle gang. Deze tekst kan gezien worden als een voorzichtige samenvatting van de huidige inzichten.

### Specialisaties (*rechtsboven*)

#### Linker hemisfeer:

1. **temporeel**: d.w.z. informatie die in de tijd is gerangschikt (bijv. taal!), snelheid en **timing** van handelingen. Het betreft vooral opeenvolgende (consecutieve/**sequentiele**) processen die vaak akoestisch verwerkt worden (maar lang niet altijd, bijv. lezen).
2. **verbale** informatie/taalfunctie (vandaar ‘verbale’ hemisfeer): analyse (begrip) en productie (gebruik) van taal zowel mondeling (spreken, fasie) als schriftelijk (lezen en schrijven, lexicie en grafie).
3. **bekende informatie, regels en routines**: ten behoeve van vaardigheden die vaak herhaald worden, worden regels gevormd, bijv. grammatica, handelingsroutines.
4. **analyse, details**: de linker hemisfeer kan uit een veelheid van gegevens detailinformatie halen en analyseren.
5. **bewust**: het betreft veelal processen waarvan we ons bewust zijn. Vooral door middel van taal uiten we ons: de linker hemisfeer is ‘expliciet’.

#### Rechter hemisfeer:

1. **spatiële** (ruimtelijke) functies: dit is de sterke kant van de rechter hemisfeer, vandaar ook ‘spatiële’ hemisfeer. Het gaat om informatie over proporties en afmetingen van het lichaam – **lichaamsschema** – en van de ruimte – **ruimteschema**. Bij vele handelingen, bijv. het pakken van een voorwerp, is deze informatie van belang: de **positie** van het voorwerp en de lengte van de reikende arm worden in de actie ‘ingecalculerd’. Het betreft vooral informatie die gelijktijdig (**simultaan**) aanwezig is en visueel wordt verwerkt.
2. **intonatie, mimiek en gebaren** (non-verbale informatie): de ‘niet-talige’ kant van de communicatie. Deze functie is lange tijd verwaarloosd geweest. In de communicatie zijn deze aspecten echter nauwelijks weg te denken. Het betreft zowel begrip (bijv. onderscheid kunnen maken tussen vraag- en bevel-intonatie) als productie (juiste intonatie en mimiek kunnen gebruiken). Mogelijk heeft ook de specialisatie voor muziek (muziek; herkenning en vaardigheid) hiermee te maken. Dit is echter nog tamelijk controversieel.
3. **exploratie van nieuwe informatie** (bijv. omgeving) en het vervolgens opbouwen van een mentaal beeld: het betreft vaak **unieke** informatie, bijv. het herkennen van een gezicht.
4. **synthese, holistisch**: de rechter hemisfeer ontdekt snel en efficiënt de samenhang (‘synthese’) binnen een veelheid aan gegevens en blijft het geheel (‘holistisch’) van complexe gebeurtenissen zien. Bij de herkenning spelen vooral contouren een rol (bijv. cartoons).
5. **automatisch** (‘**intuïtief**’ zo men wil): veel van de hierboven beschreven processen verlopen zonder dat men daar weet van heeft (onbewust).

### Waarneming (*geheel links, leeuwjes*)

Het tafereel (*bovenste leeuwje*) komt eerst ‘verknijpt’ in de **primaire** schors terecht: de linkerzijde in de rechter, de rechterzijde in de linker hemisfeer (*zie de gekruiste pijlen*). De analyseprocessen zijn hier in principe identiek: richtingen van hoeken en lijnen worden ‘ontdekt’ en gecodeerd. Via het corpus callosum verdubbelt deze informatie zich en komt terecht in de **secundaire** schors van de linker en rechter hemisfeer.

Dit proces herhaalt zich na verwerking in de secundaire schors. De tertiaire schors legt de laatste hand aan de ‘waarneming’. Beide hemisferen worden dus ‘parallel’ doorstroomd met de totale informatie (*dit is in het diagram linksboven weergegeven*). De rechter hemisfeer ‘reconstrueert’ het grote geheel, de linker is vooral gevoelig voor details: **iedere hemisfeer haalt het zijne uit de informatie**. Uiteindelijk ontstaat toch één ondeelbare waarneming, hoewel men zijn aandacht op het geheel of op de details kan



richten (bekijken van een schilderij, luisteren naar muziek etc.). Uit onderzoek naar muziekperceptie is inderdaad gebleken dat verschillende aspecten van muziek door de linker en rechter hemisfeer verwerkt worden (melodie, klank, ritme etc.).

### **Actie** (zie hamer en spijker)

De processen bij actie verlopen grotendeels analoog maar omgekeerd. Hier is het voorbeeld gekozen van de hamer (rechterhand) en de spijker (linkerhand), d.w.z. een bimanuele handeling (bij een rechtshandige). Het actieplan (*onderzijde*) wordt via een taakverdeling door beide hemisferen in de werkelijke actie (*bovenzijde*) omgezet. De rechter hemisfeer bepaalt en schat de positie van de spijker en brengt de steellengte van de hamer en de positie van de rechterhand in overeenstemming met de afstand tot de spijker. De linker hemisfeer houdt zich meer bezig met de timing en snelheid van de hamerzweep (rechterhand). Ook hier geldt: 'iedere hemisfeer stopt het zijne in de actie'. Inderdaad ziet men dat bij apraxieën de sequentie van bewegingen gestoord kan zijn: lesie links, of de meer ruimtelijke aspecten (misgrijpen, positioneren): lesie rechts.

### STOORNISSEN BIJ LESIES (*rechterzijde schema*)

#### **I. Primair neurologische symptomen: hemiplegie** (*rechterzijde schema*)

Het meest kenmerkende is de typische hemiplegische houding: de arm in flexie en pronatie, het been in extensiespasme. Bij pariëtale letsels is de hemiparese echter vaak **hypotoon**. Er kan een scheef gelaat zijn (centrale facialisparesis, vooral de mondhoek hangt dan naar beneden). Of het accent ligt op gelaat, arm of been hangt af van de lokalisatie van het letsel. Bij letsel van de somatosensorische schors kan ook een hemi-anesthesie bestaan (vooral gnostisch, zie 22) terwijl letsel van de visuele schors (occipitaal) of banen een (homonyme) hemi-anopsie veroorzaakt (*zie het afgebeelde poesje*: de patiënt ziet alles half).

#### **II. Neuropsychologische symptomen**

##### **Rechtszijdig** letsel (*geheel rechts*)

Er is naast de linkszijdige hemiparese vaak een **neglect** of **hemi-inattentie**, een verminderde aandacht voor:

- 1.lichaam: **somato-agnosie**
- 2.ziekte: **noso-agnosie** (de patiënt ontkent bijv. verlamd te zijn)
- 3.ruimte: **ruimte-agnosie**.

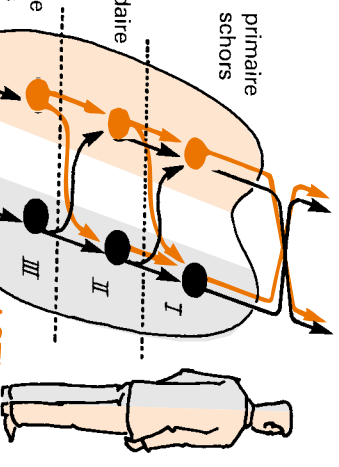
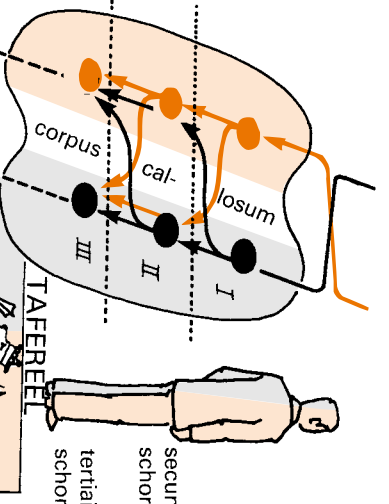
Bij het waarnemen en handelen wordt de linkerzijde verwaarloosd of vergeten hetgeen kan blijken uit een eenvoudig tekenproefje (*klok en huis rechtsonder*). Neglect-achtige symptomen komen vooral voor bij rechts pariëtaal letsel. De patiënt heeft vaak moeite met nieuwe situaties (verdwalen in ziekenhuis).

Daarnaast kunnen stoornissen bestaan in gebruik en begrip van intonatie, melodie, gevoelswaarde van de taal en in gebruik en begrip van mimiek en gebaren. Dat kan uiteraard allerlei misverstanden in de communicatie veroorzaken (men spreekt van '**aprosodie**'). Handelingen met een sterke ruimtelijke component (bouwen, tekenen etc.) kunnen gestoord zijn (**constructie-apraxie**). De ruimtelijke stoornissen worden vaak over het hoofd gezien. Zij uiten zich op indirecte wijze: het bord half leeg eten, vaasjes omgooien, niet kunnen aankleden, zelfs parkeerschade aan de linkerzijde is beschreven.

**Linkszijdig** letsel. Naast de rechtszijdige hemiparese zijn er vaak taalstoornissen: **afasie**. Het accent kan liggen op stoornissen in taalgebruik (motorische, expressieve afasie) of op de stoornis in taalbegrip (sensorische, receptieve afasie). Meestal zijn echter beide elementen (in wisselende mate) aanwezig. Ook het vermogen tot lezen, schrijven of rekenen kan gestoord zijn: alexie, agrafie of acalculie. Reeds eerder (37) werd gesteld dat het opvallend is dat stoornissen in de **links-rechts oriëntatie** vooral bij linkszijdig pariëtaal letsel voorkomen. Tenslotte kunnen er allerlei vormen van **apraxie** bestaan, waardoor dagelijkse routines bemoeilijkt kunnen zijn (tanden poetsen, thee zetten etc.) (er zijn verschillende vormen: motorische, ideatorische en ideo-motorische; zie hiervoor de neuropsychologische literatuur).

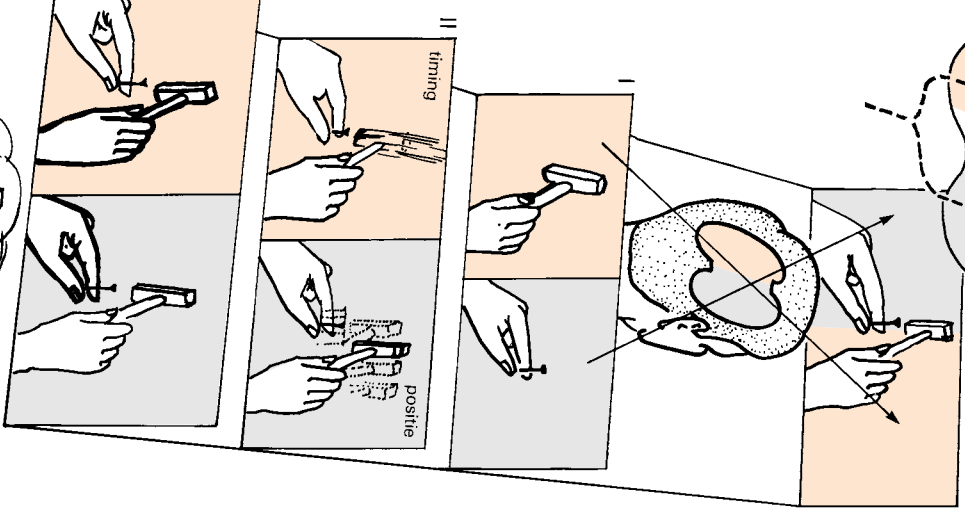
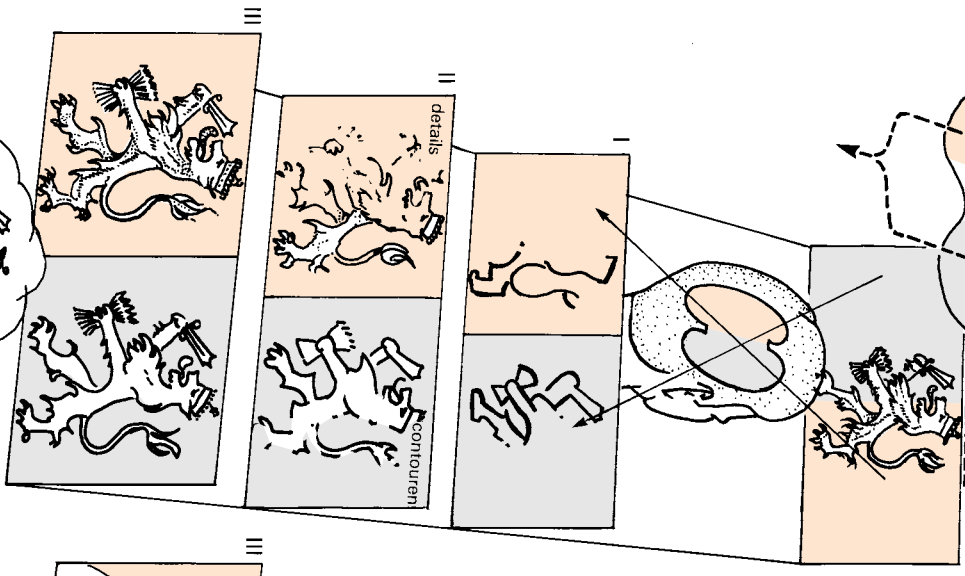
De patiënt met een afasie voelt zich sterk gehandicapt en wordt vaak onderschat of voor dement aangezien. Men dient zich terdege te realiseren dat bij een patiënt met afasie alleen het informatiekanaal 'taal' gestoord is; de verstandelijke vermogens zijn in principe intact.

Ref.: 24, 27, 53, 57, 77



ACTIE

TAFEREEL



WARNEMING

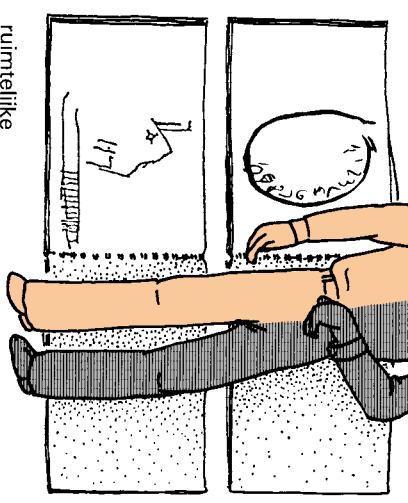
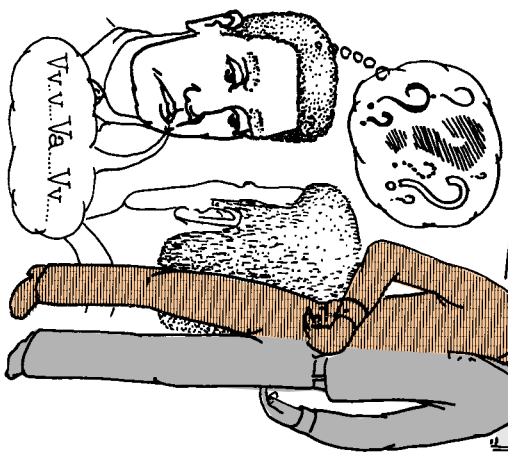
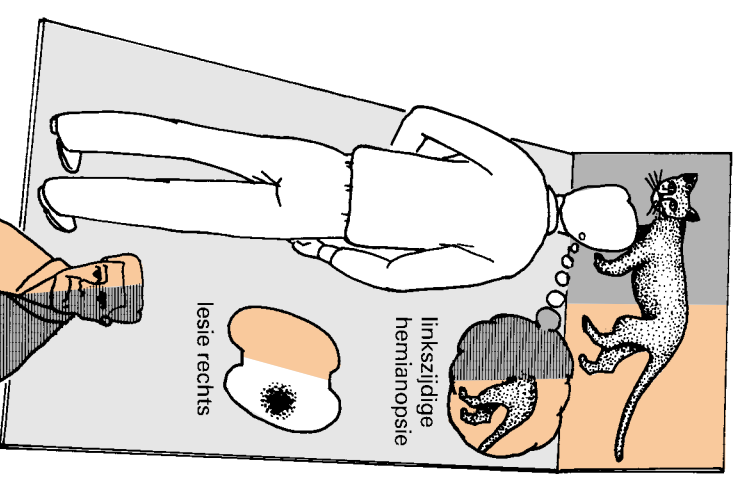
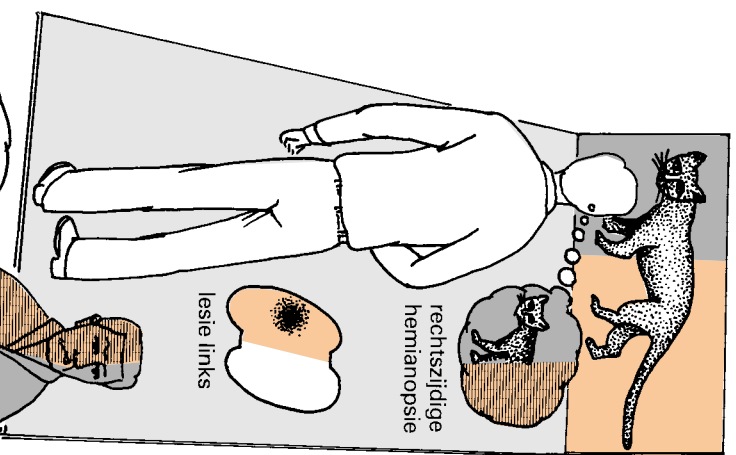
ACTIEPLAN

**LINKER HEMISFEER**

- temporeel, sequentieel
- verbaal
- bekend, regels, routines
- analyse, details
- timing
- bewust, rationeel?

**RECHTER HEMISFEER**

- spatiaal, simultaan
- intonatie, mimiek, gebaren
- nieuwe, unieke informatie
- synthese, holistisch
- positionering
- automatisch, intuïtief?



## 39. DWARSLESIE

### Indeling

*Links: afwijkingen van somatische functies.*

*Rechts: afwijkingen van autonome functies.*

*De uitbreiding van de stoornis op het lichaam is geheel links en rechts in rood aangegeven.*

*Bovendeel schema: dwarslesies (rode balken) op verschillende niveaus. Stoornissen zijn aangegeven in de bijbehorende grijze streken. Onderzijde schema: uitwerking van symptomen boven, op en onder het niveau van de lesie.*

*In het schema is om didactische redenen uitgegaan van een **totale** dwarslesie op één of enkele niveaus. In de praktijk komen vaak partiële dwarslesies voor. Ook kunnen de letsels zich over grote delen van het ruggemerg uitbreiden.*

### Algemeen

Een dwarslesiepatiënt heeft niet alleen maar stoornissen van **motoriek** (1) (parese), maar ook van **sensibiliteit** (2) en **autonome functies** (3). Het schema is een poging de symptomen m.b.t. deze drie gebieden systematisch te laten zien.

De oorzaak van een dwarslesie is vaak een trauma: ongevallen in industrie, werk, verkeer, sport of oorlog. De term dwarslesie wordt echter ook wel gebruikt bij eindstadia van ruggemergsziekten, bijv. ALS, MS. Ook compressie, bijv. t.g.v. een tumor, kan een dwarslesie veroorzaken.

Bij een acute dwarslesie kan men drie fasen onderscheiden: de **spinale shock** (1), het **herstel van de shock** (2) en de **chronische fase** (3). In de shockfase (*zie 42, 'diaschisis'*) zijn alle functies op en onder het lesieniveau uitgevallen. In de herstelfase komen reflexen onder het niveau van de lesie – vaak versterkt – terug (kan weken tot maanden duren). In de chronische fase is het beeld relatief gestabiliseerd. Vroeger (d.w.z. vóór de 2e wereldoorlog) kregen dwarslesiepatiënten vaak ernstige complicaties of overleden, tegenwoordig kan vaak een redelijke graad van zelfstandigheid bereikt worden. Dit is vooral te danken aan het werk van Sri Ludwig Guttmann die klaarheid bracht in de pathofysiologie van de dwarslesie en onder wiens leiding gespecialiseerde centra werden opgezet voor de revalidatie van dwarslesiepatiënten.

### Dwarslesies op verschillende niveaus (*bovendeel van het schema*)

#### Motoriek (*links*)

Onder en op het segmentale niveau van de lesie heeft de patiënt een **parese**, d.w.z. de patiënt kan geen bewuste, willekeurige invloed op deze spieren uitoefenen (verlamming). Zit de lesie op niveau T-1 of hoger dan zijn behalve de benen ook de armen geheel of gedeeltelijk verlamd: **tetraparese**. Letsels onder T-1 (en boven S-2) veroorzaken een **paraparese** (verlamming van beide benen). De 'uitvalsgrens' verloopt volgens de myotomen. Deze grens is echter nooit scherp omdat spieren als regel vanuit een aantal segmenten worden geïnnerveerd. Bij een lesie op niveau C-7 zijn bijv. de onderarmextensoren verlamd voor wat betreft de myotomen C-7 en C-8, de motor-units van C-6 staan echter nog onder bewuste controle. Via collaterale sprouting (*zie 41*) kan het aandeel van C-6 toenemen (en verbetert de functie).

#### Sensibiliteit (*links*)

Op en onder het niveau van de lesie is er een totale uitval: **anesthesie** en **analgesie**. Bij het sensibiliteitsonderzoek kan een duidelijke grens volgens de dermatomen worden aangetoond. Door sprouting kan deze grens in de loop van de tijd naar beneden verplaatsen (het laagste intacte dermatoom breidt zich uit). Dit grensgebied is vaak overgevoelig (hyperpathie). Sensibiliteitsuitval is voor de patiënt een grote handicap: het lichaam 'stopt' op het niveau van de lesie, het 'hoort er niet meer bij'; er is een groot risico voor verwonding en decubitus (vitale sensibiliteit!).

#### Ventilatie (*links*)

Lesies op niveau C-4 en hoger brengen de diafragmafunctie in gevaar (Nn. Phrenici). Complete lesies boven C-2/C-3 doen de ademhaling stoppen (*zie ook 66*). De ventilatie is echter ook gestoord bij lagere lesies omdat veel andere spieren een bijdrage leveren (intercostaal, buikspieren etc.). Het aandeel van het diafragma is normaal 50 à 70%. Bij alle lesies boven T-6 kan men daarom hypoventilatie verwachten (van belang bij sport!).

#### Autonome functies (*rechts in het schema*)

**Nn. Pelvici** (*1e kolom*): de functies van de bekkenorganen (mictie, defecatie, seksuele functies) worden in sterke mate parasymphatisch gereguleerd. Omdat de segmentale innervatie laag is (sacraal) zijn deze functies bij vrijwel alle dwarslesies gestoord (*aangegeven met de rode bollen*).

**N. Vagus** en andere hersenzenuwen (*2e kolom*): de N. Vagus ontspringt in de hersenstam en 'passeert' alle dwarslesies. Alle ingewanden boven de bekkenrand zijn dus nog door de N. Vagus geïnnerveerd: de functiestoornis is daarom gering (*wit op het schema*).

**Pupil** (*3e kolom*): deze wordt sympathisch geïnnerveerd vanuit C-8 t/m T-2 (*zie 19 en 20*). Lesies boven T-2 kunnen daarom het syndroom van Horner veroorzaken (*zie 35*).

**Symphathicus**: de segmentale innervatie verschilt van die van de somatische functies: het gehele lichaam, incl. gelaat en ledematen, wordt sympathisch geïnnerveerd vanuit C-8 t/m L-2 (*zie 19 en 20*). Lesies op C-8 of hoger geven daarom uitgebreide sympathische stoornissen, d.w.z. over het gehele lichaam, incl. het gelaat (dat zich immers – segmentaal – onder de lesie bevindt!). Het betreft

vooral stoornissen in de temperatuurregulatie, de circulatie en de bloeddruk die o.a. berusten op afwijkingen van de sudo-, pilo- en vasomotoriek. Ook de regulatie van de hartfrequentie kan gestoord zijn (Nn. Accelerantes T-1 t/m T-5, *zie 19*).

Ligt de lesie echter op niveau L-1 of lager dan is het gehele lichaam intact wat betreft de sympathische functies, d.w.z. ook de benen (die eventueel verlamd zijn). In de praktijk blijkt dat de sympathische stoornissen vooral hinderlijk zijn bij lesies boven T-6. Dan is een aanzienlijk deel van de vaso- en sudomotoriek gestoord zodat bloeddruk, circulatie en temperatuur instabiel zijn. Gevolgen: flauwvallen (orthostatische hypotensie), slechte huidcirculatie, stasis van bloed (met toegenomen trombosekans), hypo- en hyperthermie.

#### SAMENVATTEND:

**hoge dwarslesie** (C-8 of hoger): tetraparese met sympathische stoornissen in het gehele lichaam, incl. het gelaat. Bij een lesie op T-1/T-2 zijn de armen nauwelijks verlamd; de sympathische stoornissen zijn echter massaal (*zie 2e grijze strook*).

**lage dwarslesie** (L-1 of lager): paraparese, maar nauwelijks sympathische stoornissen.

**mid-thoracale dwarslesie** (ong. T-6): paraparese; sympathische stoornissen in globaal hetzelfde gebied als de somatische stoornissen.

NB: Bij al deze lesies zijn er sacrale parasymphatische stoornissen! Voor een precieze uitwerking van deze stoornissen kan men uitgaan van de normale fysiologie: *schema 55 (orgaancirculatie)*, *59 (bloeddrukregulatie)*, *62 (temperatuurregulatie)* en *70 (mictie)*.

#### **Symptomen boven, op en onder het lesie-niveau** (*onderzijde schema*)

In lichaamsdelen die geïnnerveerd worden vanuit segmenten **boven** het lesie-niveau bestaan in principe weinig afwijkingen (NB: door de plotselinge uitval van de input naar de hersenen is er echter wel degelijk iets veranderd: in de acute fase heeft men EEG-afwijkingen kunnen aantonen, een soort diaschisis (*zie 42*)).

**Op het niveau** van de lesie zijn alle functies volledig uitgevallen. Er zijn dus ook geen reflexfuncties mogelijk: **areflexie**. Er is een **slappe** (hypotone) **parese** met **atrofie** van de betreffende spieren.

Uiteraard is ook de sensibiliteit uitgevallen in de bijbehorende dermatomen: anesthesie en analgesie. Zijn de sympathische zijhoornsegmenten getroffen (lesie tussen C-8 en L-2) dan zijn de bijbehorende sympathische functies gestoord: vasodilatatie, opgeheven zweetsecretie (anhydrose), syndroom van Horner etc.

NB: De sympathische stoornissen kunnen een geheel andere lokalisatie hebben dan de somatische: atrofie en parese van de onderarmspieren kan samengaan met het syndroom van Horner en anhydrose van het gelaat (*zie 20*)!

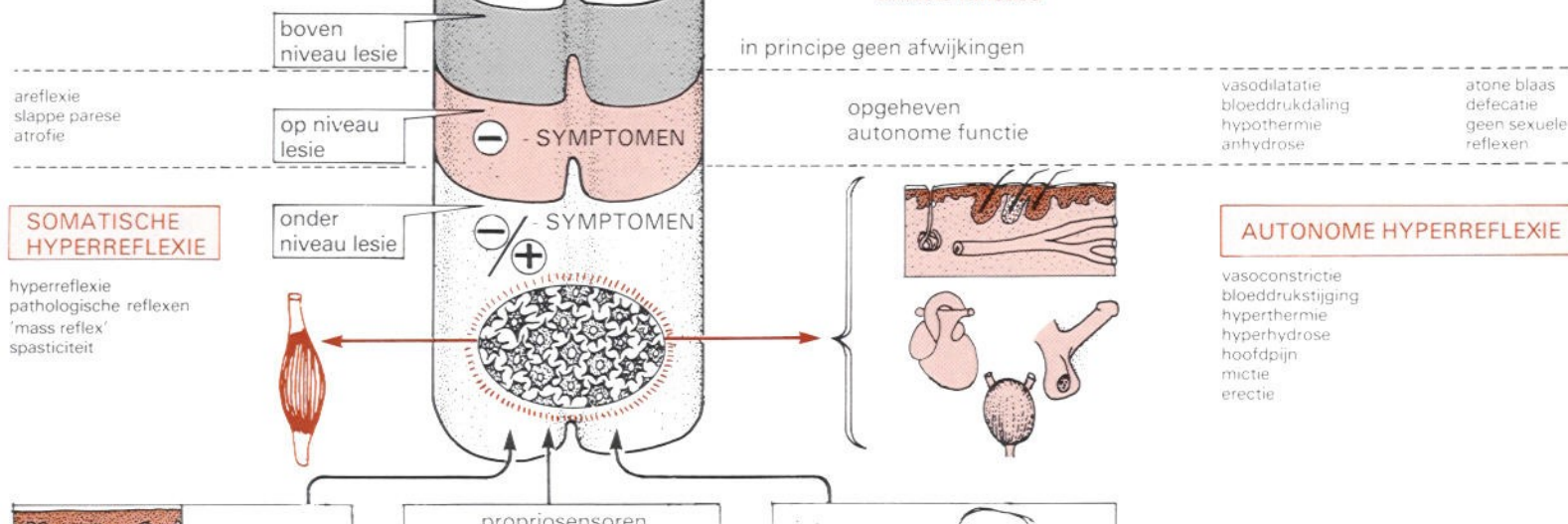
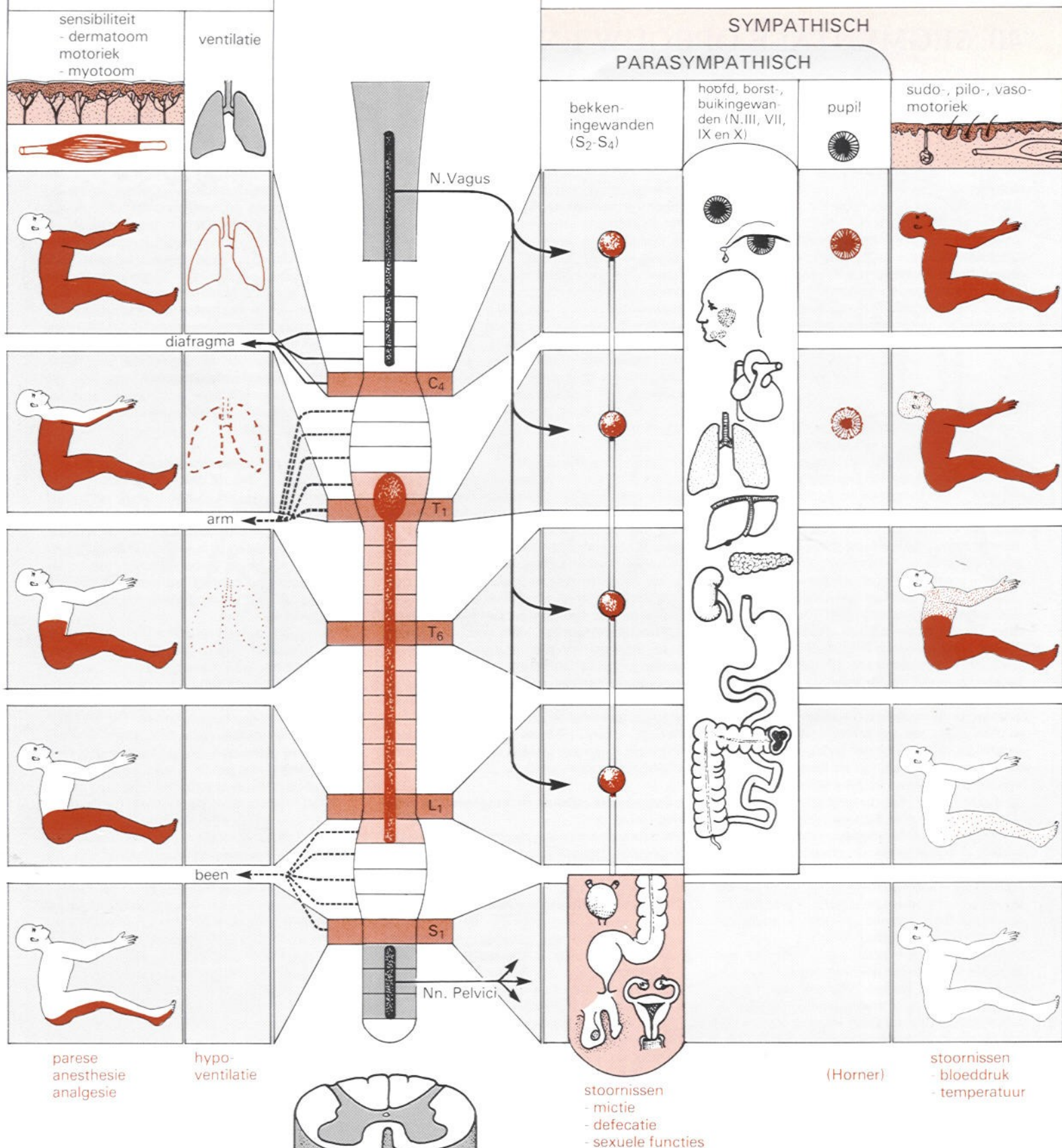
Zit de lesie op sacraal niveau (S-2 t/m S-4) dan zijn die betreffende functies uitgevallen: een atone, volledig gedenerveerde blaas (*zie 70*), geen erectie of andere seksuele reflexen.

Men zou dus ook kunnen spreken van **autonome areflexie**. Samenvattend: op het niveau van de lesie zijn er zogenaamde **min-symptomen**: totale somatische en autonome uitval.

Geheel anders ligt de zaak **onder het niveau** van de lesie: de reflexfuncties zijn hier intact en raken zelfs ontremd (mogelijk ten gevolge van denervatie-overgevoeligheid, *zie 42*). Het ruggemerg staat 'op scherp', d.w.z. bij een geringe prikkel kan een minsymptoom (hypotone parese, wijde vaten etc.) overgaan in een **plus-symptoom**: hyperreflexie. Somatisch (*linksonder*) betekent dit het ontstaan van **spasticiteit** die zich soms massaal over spiergroepen kan uitbreiden: de zogenaamde '**mass-reflex**' (longitudinale uitbreiding van prikkels in het ruggemerg beneden het lesieniveau).

Ook kan **hyperreflexie van autonome functies** ontstaan (*rechtsonder*), zowel parasymphatisch (sacraal): mictiereflex (*zie 70*), reflex-erecties, als ook sympathisch. Typische aanvallen van autonome hyperreflexie bestaan uit vasoconstrictie met bloeddrukstijging en – reflectoire – daling van de hartfrequentie (vagus!). De patiënt krijgt een bonzende hoofdpijn, ziet bleek, zweet sterk, heeft kippevel en de lichaamstemperatuur stijgt. Dergelijke aanvallen komen vooral voor bij letsels boven het niveau T-6. De prikkel voor zo'n aanval is in de praktijk vaak van de blaas afkomstig (catheter, vulling, infectie etc.) maar mogelijk ook van exterosensoren (verwonding, decubitus), propriosensoren (rek) of interosensoren (maagzweer, appendicitis, volle maag etc.) (*geheel onderaan het schema*). Een dergelijke toename van reflex-activiteit moet worden opgevat als een signaal voor onraad (de patiënt voelt immers niets of weinig!)

Ref.: 27, 32, 42, 58



# 40. SEGMENTALE OPBOUW EN RELATIES

## Indeling

*Bovenzijde: embryo met somieten en aanleg van segmenten (links): verschuivingen tijdens de verdere embryonale ontwikkeling (rechts).*

*Linksonder: soorten segmentale reflexen en de 'etagegewijze' ordening in het menselijk lichaam: rood = efferent; zwart = afferent.*

*Rechtsonder: segmentale verschijnselen die kunnen optreden bij een stoornis van een ingewand: rood = efferent; zwart = afferent.*

## Algemeen

Segmentale organisatie wil zeggen dat het menselijk lichaam is opgebouwd volgens 'segmenten' juist zoals een warenhuis met 'etages'. Organen of lichaamsdelen binnen één segment worden vanuit dezelfde ruggemergswortels geïnnerveerd: ze hebben hun segmentale innervatie gemeenschappelijk (behoren tot dezelfde 'etage'). Deze segmentale organisatie van huid, spieren, skelet en ingewanden vindt zijn oorsprong in de embryologie.

Inzicht in segmentale innervatie kan van belang zijn omdat aandoeningen van ingewanden zich via allerlei segmentale verschijnselen ('zones') kunnen uiten. Dit wil zeggen dat een lokale afwijking zijn gevolgen kan hebben in het gehele segment: het 'verborgene' (ingewand) kan zich daardoor aan het lichaamsoppervlak manifesteren.

Kennis van de segmentale innervatie is van groot belang voor de neurologische **diagnostiek**; uit de aard en plaats van symptomen (parese, atrofie, anesthesie, reflexen) kunnen conclusies getrokken worden over de plaats van de lesie. Segmentale verschijnselen kunnen echter ook wijzen op interne aandoeningen. Een bekend voorbeeld is het pijnpatroon bij angina pectoris. Vele andere verschijnselen zijn echter mogelijk, waarvan het merendeel in het vergeetboek geraakt is. Of dit terecht is, is de vraag. Het betreft hier een relatief eenvoudige manier om iets te weten te komen over het inwendige van het lichaam. Alleen daarom al verdient het fenomeen van de segmentale samenhang onze serieuze aandacht.

Omgekeerd kunnen de segmentale relaties ook **therapeutisch** worden gebruikt: prikkels aan het lichaamsoppervlak gegeven, kunnen hun reflexinvloeden hebben op interne organen. Het lijkt aannemelijk dat dit een rol speelt bij sommige vormen van fysiotherapie alsook bij bepaalde niet-reguliere geneeswijzen (bijv. acupunctuur).

## 1. Embryologie (bovenzijde)

Tussen de 20e en 30e dag na de bevruchting ontstaat een fragmentering van het **mesoderm** in de zogenaamde **somieten** (31 stuks, *links*). Men spreekt van **primaire** segmentatie omdat de somieten een anatomische realiteit zijn. Een somiet wordt via een zenuwbundel (later wortel) verbonden met de neurale buis: hiermee is de segmentale innervatie een feit. Het stukje ectoderm en entoderm, dat in de onmiddellijke nabijheid ligt van de somiet, wordt geïnnerveerd door takken van dezelfde zenuwbundel. Dit wil zeggen dat ook huid en maagdarmkanaal een segmentale innervatie krijgen. In het geval van neurale buis, huid en maagdarmkanaal spreekt men van **secundaire** segmentatie: dit zijn immers doorlopende structuren, alleen de innervatie is dus gesegmenteerd.

Uit de somieten ontstaan de **myotomen** en **sclerotomen** (spieren, banden, gewrichten, botten), de huidsegmenten worden **dermatomen** en in het geval van het maagdarmkanaal (met alle grillige vertakkingen zoals lever, galwegen, pancreas etc.) zou men van **viscerotoom** of **enterotoom** kunnen spreken. Alle structuren die vanuit hetzelfde ruggemergssegment geïnnerveerd worden, vormen tezamen een **metameer** ('segment' in ruimere zin): een soort 'etage' van het menselijk lichaam. Ook de sympathische innervatie is – hoewel tamelijk diffuus – gesegmenteerd. In de periferie komt deze echter niet overeen met de derma- en myotomen (*zie hiervoor 19 en 20*). Men zou kunnen spreken van vaso- of angiotomen (vasomotoriek), sudotomen (sudomotoriek = zweetsecretie) en pilotomen (pilototoriek/kippevel). Uiteindelijk kunnen complexe situaties ontstaan: zo behoren de coronairvaten, de huid van de ulnaire zijde van de onderarm, het onderste deel van de M. Pectoralis, de vaten van het aangezicht en de pupil allen tot hetzelfde 'segment' (metameer). *Drie (van de 31!) metameren zijn schematisch aangegeven d.m.v. een grijze, roze en rode strook.*

Tijdens de embryonale ontwikkeling vinden echter allerlei onderlinge verschuivingen plaats (*rechtsboven*): ingewanden verplaatsen in het algemeen sterk naar caudaal, het ruggemerg wordt als het ware omhooggetrokken door de sterkere groei van de wervelkolom en de huid zakt wat af ten opzichte van skelet en spieren (zwaartekracht?). Door deze verplaatsingen verdwijnt de anatomische samenhang, **een functionele samenhang via de segmentale innervatie blijft echter aanwezig**, d.w.z. eenmaal aangelegde zenuwverbindingen worden niet meer verbroken. *In het schema is tevens aangegeven dat sommige organen meer verplaatsen dan andere: het diafragma ligt anatomisch onder het hart maar segmentaal er boven! (diafragma C-2/C-4: hart T-1/T-5, zie ook 19).* Deze verplaatsingsregel is een zeer globale: er zijn vele varianten en uitzonderingen mogelijk.

## 2. Segmentale reflexen en 'etagegewijze' ordening (linksonder)

Om didactische redenen zijn slechts vier 'etages' (metameren) afgebeeld. In iedere etage is één van de mogelijke reflexinteracties aangegeven, van boven naar beneden:

- somato-sympathische reflex**: de prikkel (massage, acupunctuur) begint in de huid of het spierstelsel en bereikt via sympathische efferenten de interne organen (hier het hart) of perifere gebieden (huid, pupil). Bekend is bijv. dat door massage van bepaalde huidgebieden de hartfrequentie kan veranderen.
- viscero-sympathische reflex**: de prikkel ontstaat in een ingewand (bijv. een maagzweer) en bereikt via sympathische efferenten ofwel andere ingewanden (de zogenaamde viscero-viscerale reflexen) ofwel de periferie (huidzones, pupilverwijding etc.).

3. **viscero-somatische reflex**: de prikkel ontstaat in een ingewand (hier colon) en bereikt via somato-efferente vezels (motoneuronen) de spieren. Een hypertonie is het gevolg zoals bijv. de *défense musculaire*. Ook kan hypertonie (en pijn) in de rug ontstaan.

4. **somato-parasympathische reflex**: de prikkel wordt gegeven in de huid of het spierstelsel (bijv. in de sacrale dermatomen) en bereikt via parasympathische efferenten de blaas. Op deze wijze kan soms bij dwarslesiepatiënten een reflex-mictie worden opgewekt (*zie 39 en 72*).

Men vat (1) en (4) wel samen als **somato-autonome reflexen** en spreekt ook wel van somato-viscerale reflexen. Ook de huid wordt soms in de naaming betrokken: cuto-viscerale en viscero-cutane reflexen (1), (4) en (2); (1) en (4) zijn diagnostisch, (2) en (3) therapeutisch bruikbaar.

In de Duitstalige literatuur hanteert men in het geval van de segmentale diagnostiek de zogenaamde ‘**Seitenregel**’ en ‘**Segmentregel**’ (*zie diagram linksboven*). De ‘Seitenregel’ wil zeggen dat sommige organen vooral zones links veroorzaken (hart, milt, maag, jejunum, pancreas, colon desc.), andere juist rechts (duodenum, ileum, lever en galwegen, appendix, colon transv.). Parig aangelegde organen kunnen zones aan beide zijden geven (nieren, longen, gonaden). De ‘Segmentregel’ zegt welke organen segmentaal corresponderen met de plaats van de waargenomen verschijnselen. Zo passen zones in de dermatomen T-1 t/m T-4 wél bij het hart maar niet bij de maag (T-5 t/m T-9) (*zie 19 en 20*). Door analyse van segmentale verschijnselen kan men zo ‘kandidaatorganen’ opsporen. Volgens sommigen zijn deze verschijnselen al in een zeer vroeg stadium van een ziekteproces aanwezig (vroegdiagnostiek!).

### 3. Segmentale verschijnselen (*rechtsonder*)

Als voorbeeld is in dit plaatje uitgewerkt wat de segmentale gevolgen zouden kunnen zijn bij een stoornis (= ‘prikkelbron’) van een ingewand (rechtsonder). Via viscero-afferente vezels bereiken de prikkels één of meer ruggemergssegmenten (*zie 19 voor de viscero-afferente innervatie*). Naast een diffuse pijn rond het ingewand (**viscerale pijn**, ‘buikpijn’) zijn er grofweg vier segmentale mogelijkheden:

1. de prikkel passeert de achterhoorn en komt in de ‘pijnbanen’ terecht (*zie 23*). In de hersenen ontstaat het subjectieve gevoel pijn. Deze pijn kan nu (ten onrechte?) in de huid worden geprojecteerd: de huidzone en het ingewand horen bij hetzelfde ruggemergssegment, de hersenen ‘verwarren’ de informatie. Men noemt deze pijn **referred pain** (een goede Nederlandse term ontbreekt). Het gebied waarin deze pijn wordt gevoeld is de ‘zone van Head’. Referred pain of Head’s zones zijn dus subjectief en voor de onderzoeker niet zichtbaar of voelbaar. De hier gegeven verklaring voor referred pain noemt men de ‘**convergentie-projectie theorie**’ (*zie ook 21*).

2. de impulsen schakelen over op motoneuronen en activeren spieren in het bijbehorende **myotoom**: hypertonie is het gevolg (zone van MacKenzie). Door palpatie is deze zone door de onderzoeker objectief vast te stellen. De hoge spierspanning kan ischemie veroorzaken waardoor pijn ontstaat (*zie stippellijn*). De spierzone ligt in het algemeen hoger dan de Head’s zone.

3. wanneer sympathische efferenten (zijhoorn) geactiveerd worden (d.w.z. wanneer het de segmenten C-8 t/m L-2 betreft) kunnen allerlei sympathische verschijnselen ontstaan. Dit kan op ver verwijderde plaatsen: bij hoog thoracale segmenten bijv. in het aangezicht, bij de lagere segmenten (beneden T-9) aan het been (*zie 19 en 20*). Als mogelijkheden zijn *in het schema aangegeven*: verwijde pupil, kippevel-zone (pilomotoriek), zone van versterkte zweetsecretie (sudomotoriek) en vasoconstrictie. Door vasoconstrictie kan weer ischemie ontstaan zodat het huidgebied pijnlijk wordt (*zie streepjeslijn*). Ook andere sympathische invloeden zijn beschreven (trofiek, sensoren).

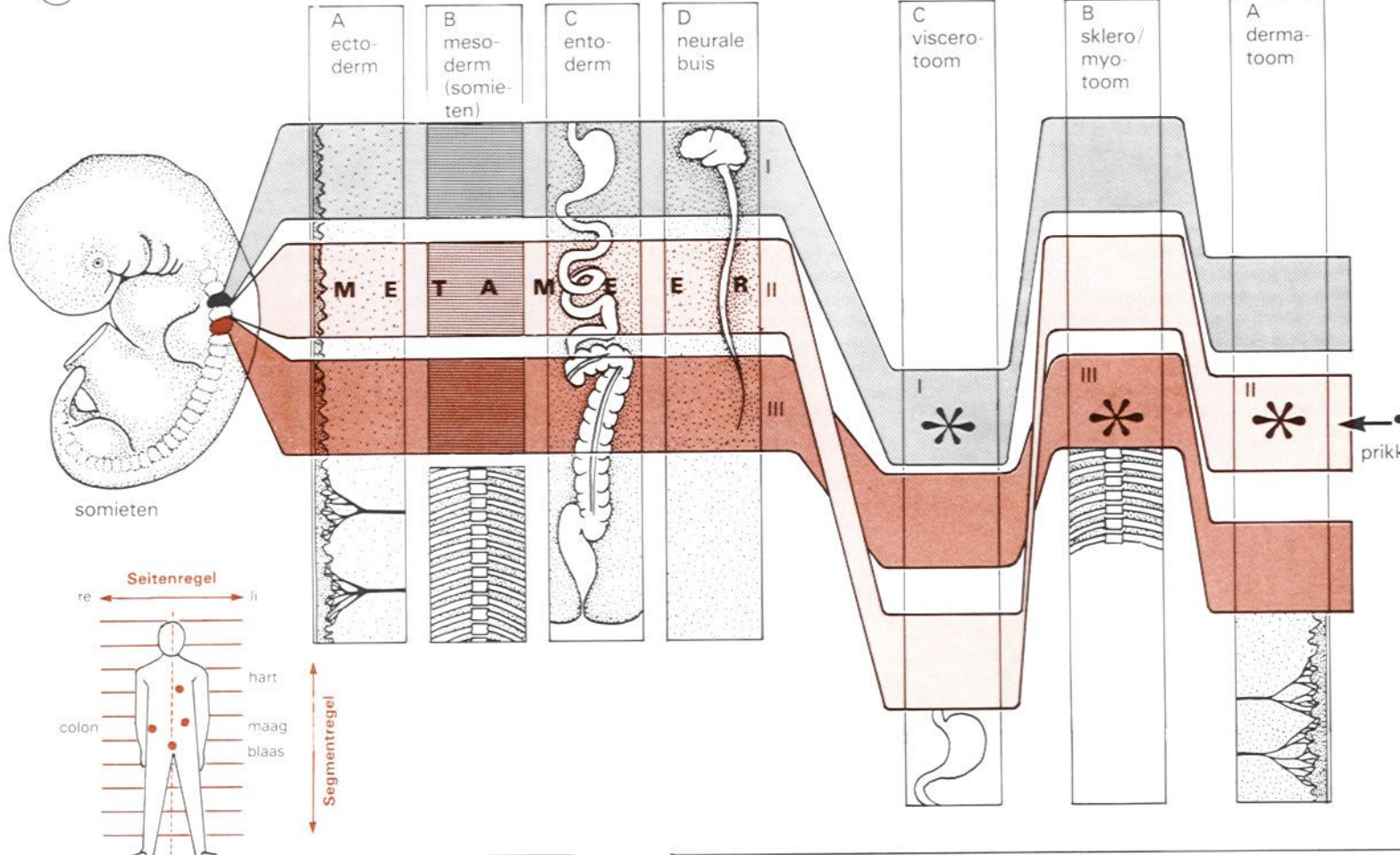
4. via autonoom-efferente vezels kunnen ook andere organen beïnvloed worden: **viscero-viscerale** of ‘**orgaanreflexen**’. Zo kan een beginnende appendicitis zich uiten in een veranderd mictiepatroon (orgaanreflex appendix–blaas) of een niersteen uit zich in obstipatie of diarree (orgaanreflex nier–colon). Uiteraard zijn dit diagnostische dwaalsporen!

Uit dit alles volgt dat vele factoren een rol spelen bij het totstandkomen van de complexe pijnpatronen bij ingewandsstoornissen.

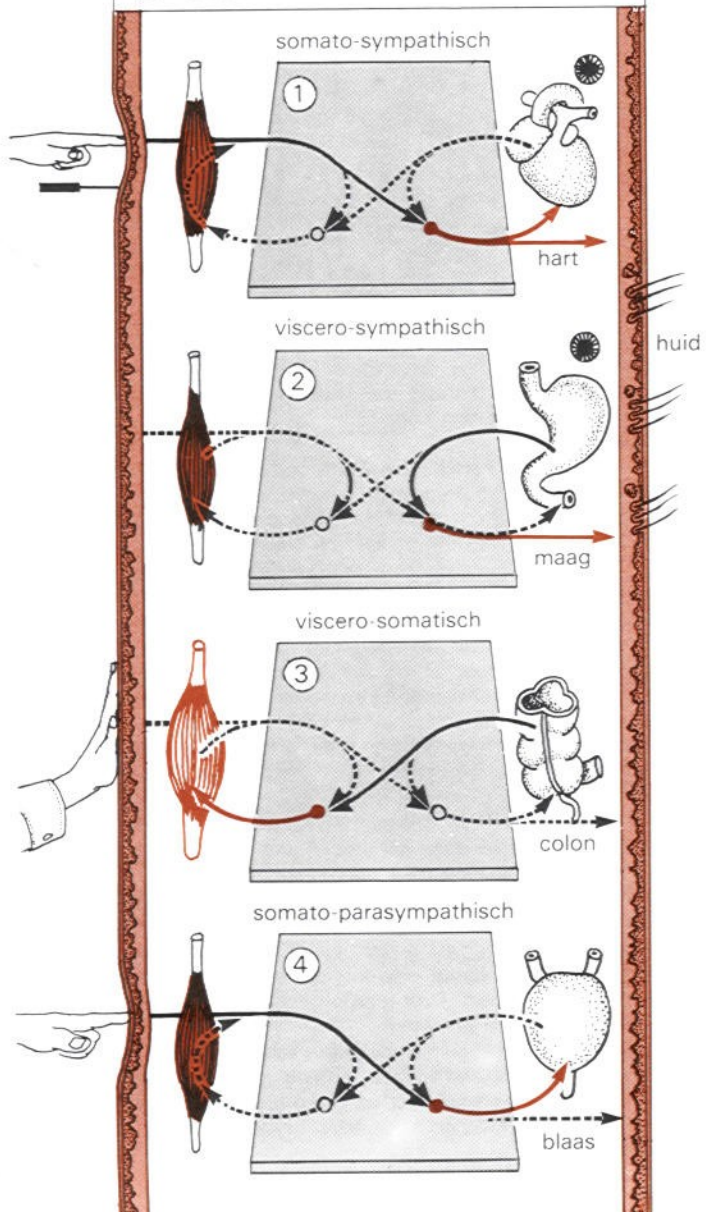
# 1 EMBRYOLOGIE

embryonale aanleg

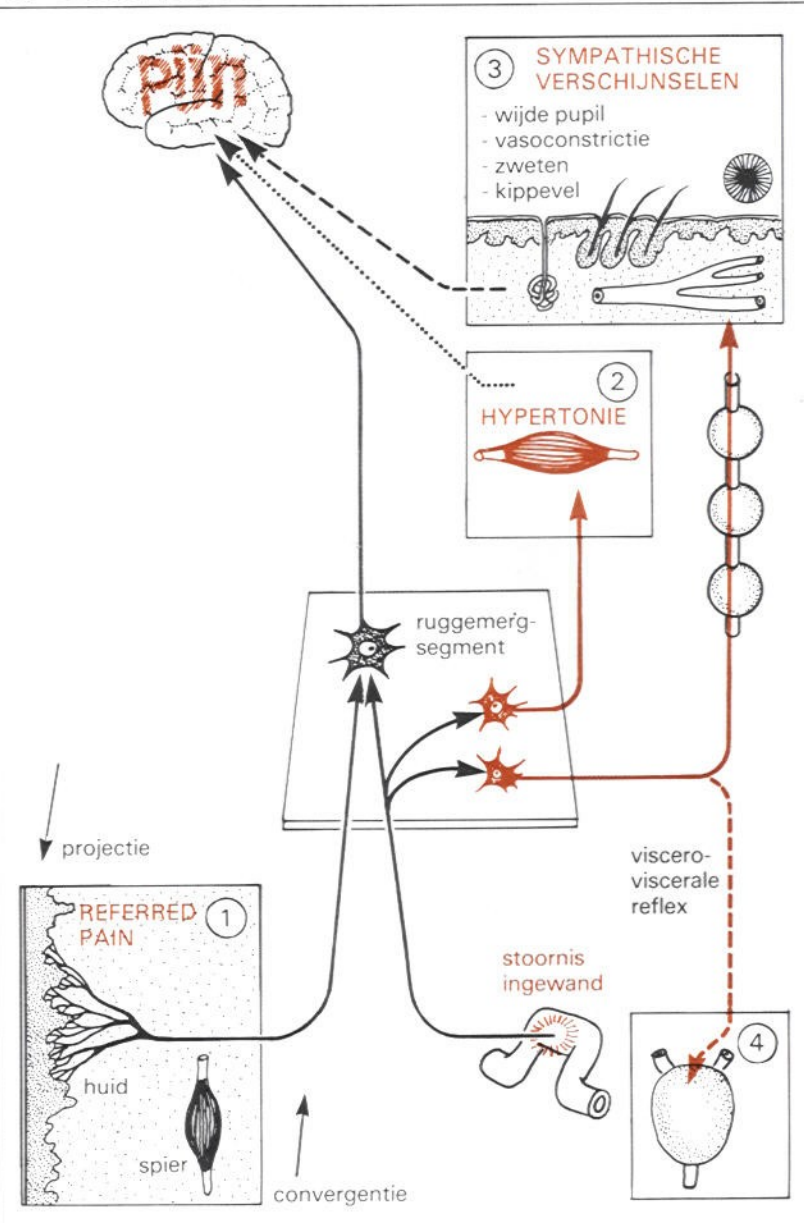
na anatomische verschuiving



## 2 SEGMENTALE REFLEXEN



## 3 SEGMENTALE VERSCHIJNSELEN





# 41. HERSTEL NA PERIFEER ZENUWLETSEL

## Indeling

*Linksboven: drie vormen van sprouting (A, B en C). Rechterzijde: in 6 fasen het herstel van de sensibiliteit na een lesie van zenuw B.*

*Grijs: normale sensibiliteit; wit: opgeheven sensibiliteit; roze: veranderde sensibiliteit (meestal hyperpathie/allodynie). Zwarte lijnen: dikke vezels (tast); rode lijnen dunne vezels (pijn). Uitvalsgebieden aan de hand bij N. Ulnarisletsel zijn als voorbeeld gegeven.*

*Linksonder: zogenaamde 'type grouping' in een gemengde spier (rode, witte en intermediaire vezels).*

## Algemeen

Functionieherstel na letsel van het zenuwstelsel is een voorbeeld van plasticiteit (zie 17). Het anatomisch herstelvermogen ('**regeneratie**') in het perifere zenuwstelsel is veel groter dan in het centrale. Fylogenetisch oude systemen (dunne vezels) blijken hierbij sneller en vollediger te herstellen dan fylogenetisch jonge functies. Dit betekent bijv. dat de pijnzin en autonome functies (bijv. zweetsecretie) vroeg hersteld zijn maar dat de fijne, herkende sensibiliteit (gnostisch) en de nauwkeurige vaardigheden (die hiermee samenhangen) veel later of niet volledig herstellen.

Henry Head sneed bij zichzelf een onderarmzenuw door en registreerde de functieterugkeer als volgt:

na 43 dagen: pijn en zweetsecretie

na 112 dagen: koude

na 116 dagen: warmte

na 366 dagen: tast.

De waarnemingen van Head zijn later echter herhaaldelijk in twijfel getrokken. Het staat in ieder geval vast dat een eventueel volledig herstel een langdurige zaak is. In hoeverre men van 'volledig' herstel kan spreken, hangt bovendien af van de criteria die men hanteert: al of niet voelen van prikkels bij het routine sensibiliteitsonderzoek (ex-afferente functie) of sensorische en motorische handfunctie bij vioolspelen (re-afferente functie, zie 16). Zo zal na een N. Ulnarisletsel de nauwkeurige functie van de linkerhand onvoldoende herstellen om viool te kunnen spelen.

## 1. Sproutingsprocessen (linksboven)

Sproutingsprocessen zijn zowel in het perifere als het centrale zenuwstelsel aangetoond. Bij het perifere zenuwstelsel is de rol hiervan voor functieherstel evident, in het geval van het centrale zenuwstelsel bestaan nog controversen over het nut van deze processen. De figuur geeft de drie belangrijkste vormen van sprouting:

**A. directe, regeneratieve sprouting** (zie ook plaatje 4 en 5 rechtsonder): proximale vezeluiteinden groeien opnieuw uit. In het perifere zenuwstelsel kan dit over grote afstand plaatsvinden (enkele mm's per dag). In het centrale zenuwstelsel strekt deze sprouting zich tot hoogstens enkele mm's uit. Opnieuw uitgroeien van vezels in lange baansystemen blijkt in ieder geval niet mogelijk (dwarslesie!).

**B. collaterale sprouting** (zie ook plaatje 2 en 3 rechtsonder): ingroei van collateralen vanuit intacte, belendende gebieden. In de periferie (huid, spier) is dit een zeer functioneel proces. Ook in het centrale zenuwstelsel is dit proces aangetoond: men kan het plaatje ook opvatten als twee banen die aangrenzende delen van een kern- of schorsgebied innervieren. Valt het ene systeem weg (bijv. CVA in een deel van de capsula interna) dan neemt het nog intacte vezelsysteem de innervatie over via collaterale sprouting: een leeg, niet-geïnnerveerd gebied wordt kennelijk niet getolereerd! (streven naar een 'vaste innervatiedichtheid').

**C. pruning:** wanneer een vezelsysteem via twee takken twee verschillende gebieden innerveert, zal de ene vertakkingsboom zich via sprouting uitbreiden wanneer de andere tak door een letsel wegvalt. Dit proces is volkomen analoog aan vertakking die in een plant kan worden gestimuleerd door de top eraf te snijden: er is een soort streven naar een 'vertakkingsboom van een vaste grootte'.

NB: De principes B en C gaan ook op in het centrale zenuwstelsel: wanneer één baansysteem via twee takken twee schorsgebieden bereikt (bijv. visueel en sensibel) zal bij een lesie van één van beide (bijv. CVA in visuele schors) de verbinding met het andere gebied intensiever worden. Het lijkt aannemelijk dat het scherpe horen, voelen en ruiken van een blinde met dergelijke processen te maken heeft. Recent wetenschappelijk onderzoek heeft dit bevestigd. Twee voorbeelden:

- het sensibele cortex-gebied van de braille-lezende vinger is bij blinden veel groter dan bij niet-blinden.

- blinde poezen ontwikkelen een groter cortex-gebied voor hun snorharen en voor geluid (het akoestisch lokaliseringsvermogen neemt toe).

## 2. Herstel van de sensibiliteit in 6 fasen (rechts, plaatjes 1 t/m 6)

Men kan een aantal stadia onderscheiden die normaal in elkaar overgaan maar die in het schema om didactische redenen stapsgewijs en gescheiden zijn weergegeven. Uitgangssituatie (geheel boven): innervatiegebieden van drie aangrenzende perifere zenuwen A, B en C. Er is een gedeeltelijke **overlap** (zie 22): dunne vezels (rood) (voor fylogenetisch oude functies zoals pijn) overlappen sterker dan dikke vezels (zwart) (voor fylogenetisch jonge functies zoals tast).

NB: In het geval van de dermatomen is dit omgekeerd! (zie 22). Dit verschil in overlap heeft uiteraard zijn consequenties voor de gevolgen van perifeer zenuwletsel:

1. wordt zenuw B geheel onderbroken (bijv. glasverwonding) dan ontstaat er een **centrale zone** met totale uitval van de sensibiliteit (wit ovaal): dit is het gebied dat niet door vezels uit aangrenzende perifere zenuwgebieden bereikt wordt. Er is echter een

**randzone** waarin wel dunne C-vezels (uit naburige gebieden) maar geen dikke A-vezels aanwezig zijn. In deze zone worden lichte prikkels (bijv. aanraking) later (langzame geleiding!) en als onaangenaam ervaren: **hyperpathie** (roze) (de moderne term hiervoor is: **allodynie**). In deze randzone is dus wel een soort pijnzin aanwezig maar geen tastzin. Het gebied van de opgeheven pijnzin (**analgesie**) is dus kleiner dan dat van de opgeheven tastzin (**anesthesie**). De linksboven afgebeelde handen laten deze gebieden zien voor een letsel van de N. Ulnaris (grijs: normaal; wit: opgeheven; roze: hyperpathie resp. allodynie). In werkelijkheid zijn de sensibele afwijkingen in de randzone veel gecompliceerder. Er zijn immers niet slechts twee groepen vezels (dikke en dunne) maar er is een heel spectrum.

2. **collaterale sprouting** van **dunne** vezels vanuit zenuw A en C (aangrenzend). Het gebied met opgeheven sensibiliteit (wit ovaal) wordt kleiner, de randzone met hyperpathie wordt breder. In het geval van lesies van kleine zenuwtakjes kan het gehele gebied via collaterale sprouting geïnnerveerd worden (een soort ‘voorlopig’ herstel).

3. **collaterale sprouting** van **dikkere** vezels komt later op gang en de afstand waarover dit proces optreedt is veel geringer. Het gevolg is dat in de buitenste zone de balans tussen C- en A-vezels wordt hersteld: de sensibiliteit wordt daar weer normaal (grijs).

4. **directe, regeneratieve sprouting** komt het eerst op gang voor de dunne vezels (rood). De nieuwe vezels groeien uit het proximale einde van de geledeerde zenuw. Wanneer deze vezels het bijbehorende huidgebied hebben bereikt, zijn de oorspronkelijke verbindingen voor een deel hersteld. Aanvankelijk betreft dit dus slechts de dunne vezels (rood, pijn): het gehele innervatiegebied is dan ook overgevoelig (allodynie). Het optreden van dit verschijnsel in een gebied dat ‘doof’ was geworden door een perifere zenuwletsel is dus in principe een goed teken: het wijst op reïnnervatie.

5. wanneer ook de dikkere vezels via directe sprouting het oorspronkelijke huidgebied hebben bereikt, is de sensibiliteit in het gehele huidgebied in principe weer genormaliseerd.

6. wanneer de reïnnerverende vezels uit zenuw B zich weer vertakken in het oorspronkelijke huidgebied trekken de collateralen uit de aangrenzende zenuwen A en C zich weer enigszins terug.

### Proef van Tinel

De progressie van de directe reïnnervatie kan men nagaan via de proef van Tinel: men tikt of klopt hierbij op de zenuw, beginnend op de plaats van de lesie en geleidelijk meer naar distaal. Omdat nieuw uitgroeiende vezels zeer gevoelig zijn, kunnen ze door zo’n klopje geactiveerd worden. De patiënt ervaart dit als een tintelend, elektrisch gevoel in het gedenerveerde huidgebied (projectie, vergelijkbaar met het ‘telefoontje’). De meest distale plaats van waaruit deze geprojecteerde sensatie kan worden opgeroepen, is de plaats waar regenererende vezels zijn aangekomen. NB: Het proefje is niet waterdicht: vals positieve en vals negatieve uitkomsten zijn mogelijk.

### 3. Partiële denervatie van een spier (linksonder)

Bij ziekten als poliomyelitis en amyotrofische lateraalsclerose (ALS) (voorhoornziekten) gaan motor-units ten gronde. De gevolgen hiervan voor de spier zijn schematisch afgebeeld: normaal ziet men in de spier een **mozaïek-patroon** van witte, rode en intermediaire vezels (zie 32). Binnen één motor-unit zijn alle spiervezels van hetzelfde type, d.w.z. óf rood, óf wit, óf intermediair. Kennelijk speelt de innervatie hierbij een rol (elektrische activiteit en/of ‘neurotrofische’ stoffen). Wanneer nu enkele motor-units (één rode in het schema) door een ziekteproces wegvallen ontstaat collaterale vertakking en innervatie vanuit de nog intacte motor-units (in het schema de zwarte). De gedenerveerde spiervezels gaan nu bij deze motor-unit horen en het type spiervezel verandert dienovereenkomstig. Door de veranderde innervatie verandert dus de aard van de spiervezels. Hierdoor ontstaan clusters van gelijke spiervezels, de zogenaamde **type grouping**, waardoor het mozaïek-beeld wordt verstoord. Door middel van spierbiopsie is dit zichtbaar te maken.

Ook kan men dit proces aantonen door middel van elektromyografie: de nog intacte motor-units zijn sterk vergroot en geven grote potentialen in het EMG (‘giant-potentials’ bij ALS).

Ref.: 25, 53, 56, 68

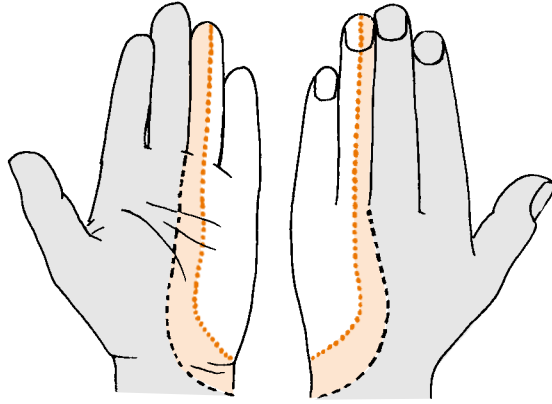
**① SPROUTING-PROCESSEN**

**A** direct (regeneratief)

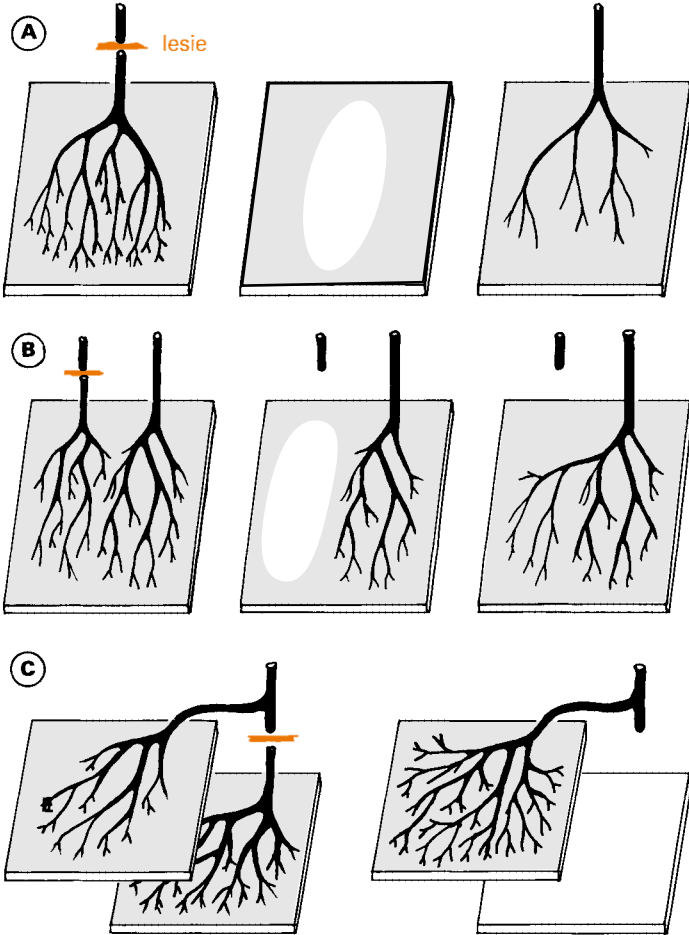
**B** collateraal

**C** 'pruning'

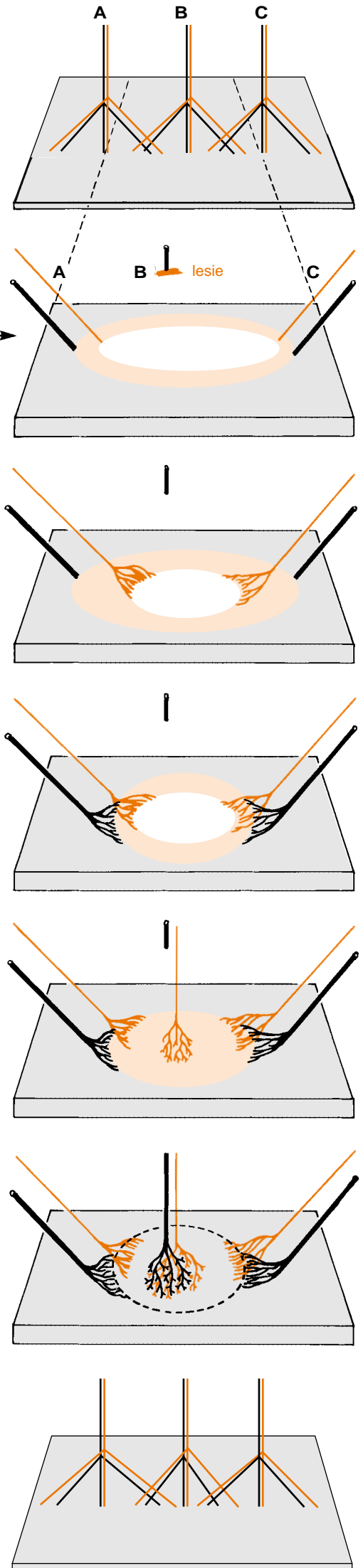
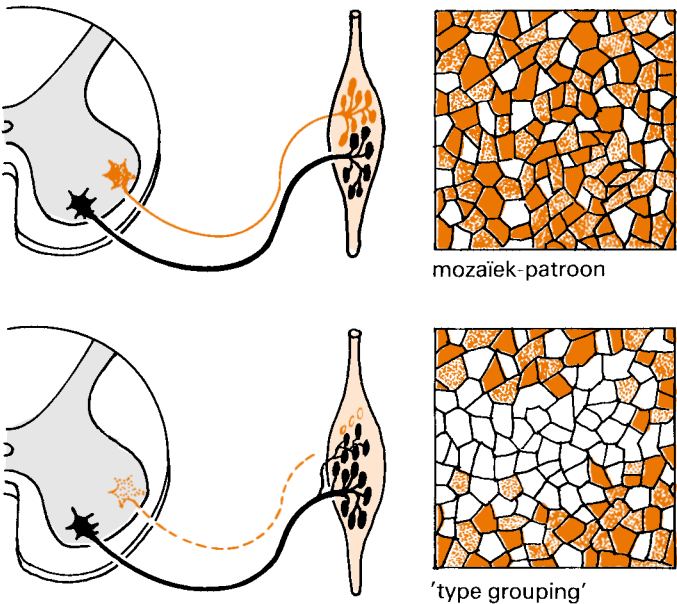
**② HERSTEL VAN DE SENSIBILITEIT**



N. Ulnaris



**③ PARTIËLE DENERVATIE VAN EEN SPIER**



1. centrale zone met totale uitval  
randzone met hyperpathie

2. collaterale sprouting van dunne vezels

3. collaterale sprouting van dikke vezels

4. regeneratieve sprouting van dunne vezels

5. regeneratieve sprouting van dikke vezels

6. herstel

## 42. FUNCTIEHERSTEL NA HERSENLETSEL

### Indeling

Min of meer arbitrair zijn de mechanismen van functieherstel ingedeeld in de categorieën 1 t/m 6. Rode vlekken (in 1, 3, en 4): *lesies*.

### Inleiding

Hoewel het regeneratievermogen van het perifere zenuwstelsel veel groter is dan van het centrale (*zie 42*), kan toch zeker niet gesteld worden dat herstel na hersenletsel niet mogelijk is. De vraag rijst dan ook in hoeverre **anatomisch** herstel een voorwaarde is: **functieherstel is niet hetzelfde als anatomisch herstel!** Uit talrijke gevallen is gebleken dat bij patiënten die na hersenletsel (bijv. CVA) redelijk, en soms zelfs volledig, hersteld waren, de hersenen nog uitgebreide letsels bevatten. Beschikken de hersenen over een andere strategie om beschadiging het hoofd te bieden? Moeten we plasticiteit van hersenfunctie hier opvatten als het vermogen van de hersenen om via andere strategieën met behulp van de nog intacte hersengebieden een doelgerichte functie tot stand te brengen (handelen, waarnemen, taal etc.)? Op grond van de talrijke plastische eigenschappen van het zenuwstelsel (*zie 17*) en de rol hiervan bij leerprocessen, kan gesteld worden dat het aannemelijk is dat bepaalde therapieën, oefenprocedures of trainingen hun invloed hebben op het functioneren van neuronen. De meeste herstelmechanismen waren al geformuleerd aan het begin van deze eeuw en tot op heden kan geen van deze theorieën ontzenuwd worden: ze zijn allemaal nog actueel.

### 1. Vormen van substitutie (lett. vervanging)

Dit wil zeggen dat andere hersengebieden (c.q. baansystemen) de functie overnemen. Men kan dit vergelijken met het uitvallen van een ambtenaar op een instituut: vaak kunnen één of meer andere ambtenaren hem vervangen zonder dat het functioneren van zo'n instituut schade lijdt. *De plaatjes a t/m d geven aan* dat bepaalde afdelingen/ambtenaren geschikter zijn voor deze functie-overname dan andere:

- symmetrisch gelegen gebieden in de **andere hemisfeer** blijken normaal al op een of andere wijze bij een functie betrokken te zijn (*zie 38*), zodat het voor de hand ligt te veronderstellen dat deze gebieden een rol spelen bij de functie-overname.
- aangrenzende gebieden** in dezelfde hemisfeer zijn als het ware al enigszins op de hoogte. Bovendien zijn de lokalisaties van de functies zeker niet scherp begrensd. Gebieden voor gelaat en hand bijv. vloeien in elkaar over en overlappen.
- in schema 14* kwam reeds aan de orde dat bij iedere functie (bijv. actie) verscheidene niveaus (archi-, paleo- en neo-niveau) betrokken zijn. Wanneer één niveau uitvalt, kunnen bepaalde functies (bewegingen) vaak nog wel via **andere niveaus** totstandkomen. Hughlings Jackson, een van de grondleggers van onze huidige neurologie, noemde dit fenomeen **re-representatie**. Bij een CVA in de hersenschors zijn bijv. bewuste bewegingen of vaardigheden moeilijk uitvoerbaar. (Bijv. opdrachten als: 'laat de tanden eens zien', 'hef uw arm tot horizontaal', 'wat roept iemand die zich pijn doet' etc.). Automatische, emotionele of expressieve functies zijn vaak wel mogelijk: 'lachen', 'schrikbeweging', 'au-zeggen bij het zich branden', 'vloeken'. Soms zijn deze zelfs versterkt (ontremming van lagere niveaus: het paleo-niveau). Ook reflexfuncties zijn mogelijk en versterkt: er is hyperreflexie (archi-niveau). Men zou van een herstelmechanisme c.q. leerprincipe kunnen spreken wanneer deze nog intacte niveaus onder bewuste controle komen te staan: de patiënt krijgt weer 'macht' over bepaalde bewegingen.
- het ligt voor de hand te veronderstellen dat een **combinatie** van de mechanismen *a, b en c* een rol kan spelen.

### 2. Aspecten van functielokalisatie

*Ieder tekentje staat voor een bepaalde functie*, bijv. vingerbeweging, horizontale oogbeweging, kleuren zien, taalgebruik etc.

De vraag in hoeverre functies in het brein gelokaliseerd zijn heeft altijd centraal gestaan in de neurowetenschappen. De **phrenologie** (18e eeuw) ging ervan uit dat knobbels op de schedel te maken hadden met goed ontwikkelde functies of talenten. Voor deze theorie, die ruim 100 jaar in zwang was, bestond hoegenaamd geen bewijs. De echte doorbraak kwam in de 19e eeuw toen Broca (1860) aantoonde dat afasie samenhangt met links-frontale lesies. In de 20e eeuw droegen de talrijke hersenletsels uit de wereldoorlogen bij tot de kennis over functielokalisatie. Rond 1925 toonde Lashley echter aan dat complexe functies zoals intelligentie of leerprocessen nauwelijks gelokaliseerd zijn. Op het schema zijn twee uiterste opvattingen weergegeven:

- **strengelokalisatie**: iedere functie heeft een exclusieve en scherp begrensde plaats ('centrum') in de hersenen (*zie ook 15.1*). Bij een lesie is de betreffende functie uit de hersenen verdwenen.
- **equipotentialeiteit**, het andere uiterste: iedere plaats op de hersenschors beschikt over alle informatie c.q. is tot alles in staat. Bij een letsel is de betreffende functie niet uit de hersenen verdwenen.

Het is moeilijk te zeggen welke van beide modellen, lokalisatie of equipotentialeiteit, juist is. Dit hangt met een aantal factoren samen zoals individuele variatie, het soort functie etc. Hogere functies zijn bijv. meer diffuus gelokaliseerd.

- een compromis tussen beide modellen: lokalisaties vloeien in elkaar over en overlappen (*hier 4 vakjes per functie*). Dit model past bijv. het best bij de lokalisaties in de primaire motorische en sensibele schors (gyrus pre- en postcentralis, *zie 22 en 26*).
- tijdens de ontwikkeling van het kind zijn de hersenen nog niet 'ingericht'. Allerlei lokalisaties kunnen zich nog ontwikkelen.

### 3. Opheffing van diaschisis (shock, lett. splitsing)

*Links*: vooral bij plotseling letsel (CVA, trauma) raken allerlei hersengebieden die normaal input kregen uit het geledeerde gebied 'van slag af'. De aanvankelijke functie-uitval is daardoor veel groter dan wat gezien de grootte van het letsel verwacht zou kunnen

worden: totale linkszijdige hemiplegie (arm + gelaat + been) met tevens stoornissen aan de andere lichaamszijde (*op het plaatje is dit, uiteraard arbitrair, aan de rechter arm weergegeven*).

*Rechts*: de toestand van diaschisis kan opgeheven worden. De 'sluimerende' hersengebieden ontwaken en de omvang van de stoornis 'slinkt' tot een parese van de linkerarm. Deze opheffing kan spontaan plaatsvinden maar kan mogelijk worden gestimuleerd door het geven van krachtige prikkels (bijv. stevige massage) of het toedienen van exciterende medicamenten (bijv. neostigmine). Luria heeft gesteld dat patiënten lange tijd (zelfs jaren) 'ten onrechte' in zo'n toestand van diaschisis kunnen blijven hangen.

#### 4. Serieel lesie effect

a. een letsel dat ineens ontstaat geeft bijv. een totale hemiplegie terwijl

b. een letsel van uiteindelijk dezelfde omvang maar ontstaan in 2 fasen een veel geringere functiestoornis veroorzaakt (bijv. alleen een parese van de arm). Er zijn aanwijzingen dat door training of oefening in het tijdsinterval tussen beide letsels (het zogenaamde '**interlesie-interval**') de ernst van de functieuitval kan verminderen.

Het serieel lesie effect houdt verband met het klinische gegeven dat vooral de ontstaansnelheid van het letsel (Jackson: 'momentum of the lesion') en niet de omvang van het letsel de ernst van de stoornis bepaalt.

**5. Re-routing en unmasking** (opening van nieuwe wegen). In het rechter netwerk is *lesie A* aangegeven. De nieuwe routes zijn *roodgemarkeerd*.

Wanneer een neuron geheel of gedeeltelijk zijn input verliest, ontstaat de zogenaamde **denervatie-overgevoeligheid**: wegval van één input veroorzaakt daardoor automatisch een vergrote gevoeligheid voor de resterende input. *In het zenuwnetwerkje is dit tweemaal aangegeven*. Ook kunnen hier de sprouting-regels worden toegepast zowel collateraal als pruning (*zie 41*). *De dikke rood gemarkeerde lijn in het rechter plaatje* geeft de re-routing aan. In het netwerk van interneuronen 'ontpopt' zich ook een nieuwe route (unmasking). In hoeverre sprouting en denervatie-overgevoeligheid inderdaad als nuttige mechanismen bij deze re-routing en unmasking een rol spelen, is nog een punt van onderzoek. Het lijkt onaannemelijk te veronderstellen dat deze mechanismen nutteloos zouden zijn en bijvoorbeeld alleen maar een rol zouden spelen bij het veroorzaken van hinderlijke spasmen!

**6. Reorganisatie van functies**: het betreffende hersengebied blijft defect maar men (de hersenen?) kiest een andere strategie om hetzelfde doel te bereiken (bijv. links leren schrijven, braille lezen bij blindheid, gebarentaal, kijken naar iedere voetstap bij een achterstrengsyndroom, agenda aanschaffen bij een slecht geheugen etc.). *De linkerzijde van het plaatje* laat zien dat verscheidene zintuigen (*boven*) of spieren (*onder*) aan een functie deelnemen (tennissen, vioolspelen, traplopen, fietsen etc.). *De rechterzijde* toont het reorganisatieprincipe. *Boven*: de blinde vaart meer op geluid, evenwicht en sensibiliteit (tastzin, houdings-/bewegingszin). De 'compenserende' zintuigen worden gevoeliger (sprouting?, denervatie-overgevoeligheid?) en de informatie kan worden opgevoerd (*zie rode pijlen*: bijv. tikkende blindestok). *Onder*: wanneer *spier A* niet meer functioneert (t.g.v. een centrale of perifere parese) nemen de *spieren B en C*, die voorheen een deel- of hulpfunctie hadden, de taak over (bijv. de hulpademhalingspijlen bij uitval van het diafragma, de proximale armspieren bij uitval van de distale etc.).

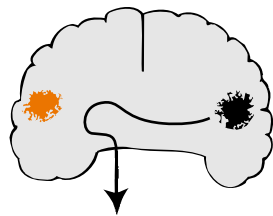
Dergelijke compensatieprocessen treden veelal 'automatisch' op: de patiënt hoeft er niet bij na te denken. Of deze processen door specifieke therapieën gestimuleerd kunnen worden, kan een belangrijk punt van onderzoek zijn.

NB: De mechanismen die in dit schema zijn weergegeven sluiten elkaar geenszins uit. De principes 1, 2 en 5 kunnen bijvoorbeeld een rol spelen bij 4.

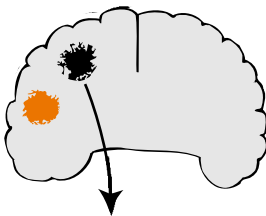
Ref.: 39, 41, 44, 45, G

**1 VORMEN VAN SUBSTITUTIE**

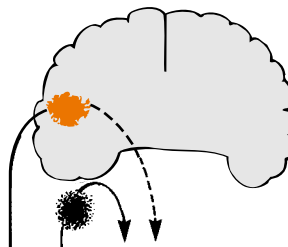
a. andere hemisfeer



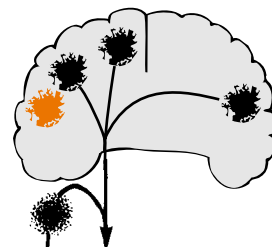
b. andere plaats



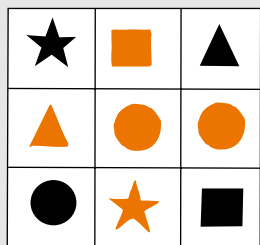
c. ander niveau



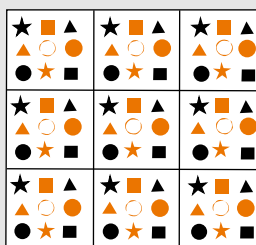
d. combinatie



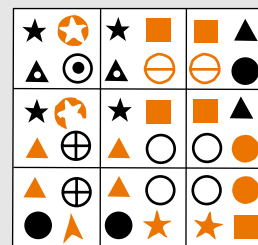
**2 ASPECTEN VAN FUNCTIE-LOKALISATIE**



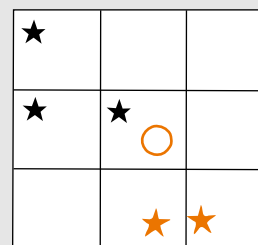
strengelokalisatie



equipotentialiteit

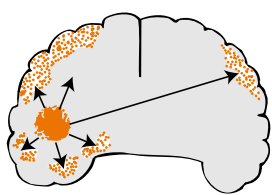


tussenvorm: overlap

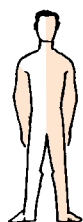


ontwikkeling

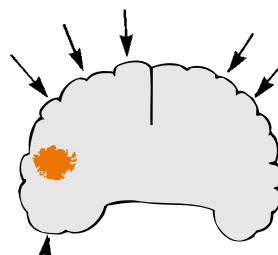
**3 OPHEFFING VAN DIASCHISIS**



diaschisis



uitgebreid klinisch beeld

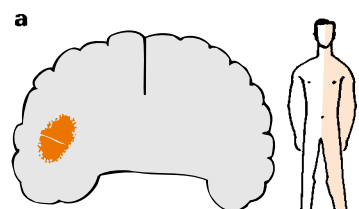


opheffing

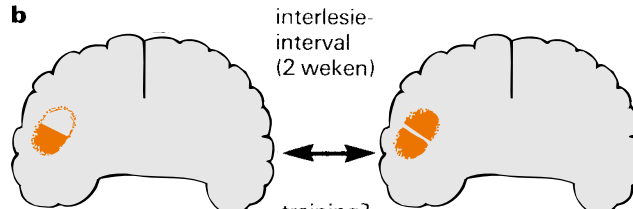


'residu'-beeld

**4 SERIEEL LESIE EFFECT**



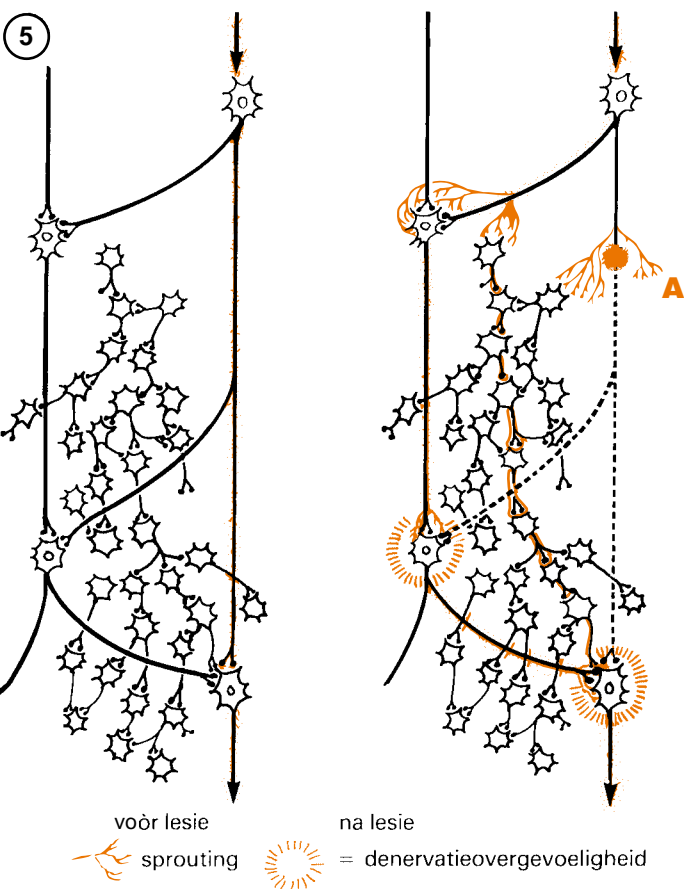
één letsel ineens



letsel in twee fasen

interlesie-interval (2 weken)  
training? oefening?

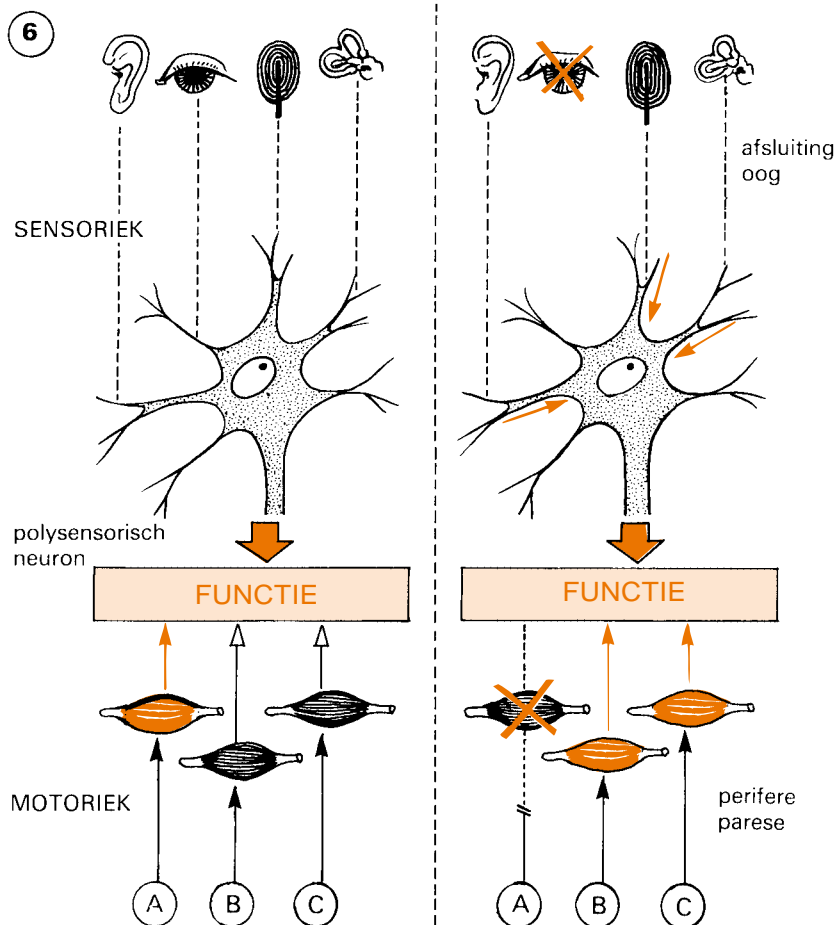
geringere functiestoornis



voór lesie  
sprouting

na lesie  
= denervatieovergevoeligheid

**RE-ROUTING EN UNMASKING**



SENSORIEK

polysensorisch neuron

FUNCTIE

MOTORIEK

A B C

afsluiting oog

FUNCTIE

perifere parese

A B C

**REORGANISATIE VAN FUNCTIES**

## 43. PSYCHOSOMATISCHE MECHANISMEN

### Indeling

*Rechtsboven: het principe van de psychosomatische reactie (in grijs) op een prikkel (in roze).*

*Links: de 'weg' die de prikkel door het zenuwstelsel aflegt (rode pijlen). Hierin:*

*roze: belangrijke centrale structuren, grijze kolommen: motorische voorhoorn en bulbair kernen.*

*rood: sympathicus; zwart: parasympathicus.*

*Rechtsonder: diagram met een aantal psychosomatische reacties. De pijlen die hierin uitkomen wijzen in principe steeds op de gehele betreffende kolom. Roze: ergotroop; grijs: trofotroop; wit: niet te zeggen.*

### Algemeen

Bewustzijn en psychische functies zijn niet voor niets in de evolutie ontstaan; zij maakten steeds een betere **adaptatie** aan de omgeving mogelijk, waardoor de survival-kans werd beïnvloed.

Het kunnen optreden van aangename of onaangename **emoties** veroorzaakte een extra gerichtheid van het gedrag bij het oplossen van probleemsituaties (bijv. hongergevoel bij nodig hebben van voedsel). Door emoties ontstaat een specifieke doelmatige richting van het **leren**. Onlangs (d.w.z. relatief laat in de evolutie) werden **cognitieve** functies aan de emotionele toegevoegd: de aanpassing aan en instelling op de omgeving kan hierdoor nog effectiever worden (hopelijk!). De samenhang tussen **somatische** en **psychische** functies is hierbij nooit verloren gegaan: het dier dat in **stress** is, is psychisch maximaal alert, neemt het geringste waar en reageert zeer slagvaardig; de toestand van het lichaam is hiermee in overeenstemming: de bloeddruk is hoog, de spieren zijn gespannen etc.: juist daardoor kan de motorische actie effectiever zijn.

Deze uiterst zinvolle samenhang wordt in onze wereld verstoord door verschillende waardering en ont koppeling van psychische en fysieke stress (in de file staan): talrijke lichaamsfuncties worden op een niveau ingesteld dat anticipeert op lichamelijke actie, die echter achterwege blijft. Op den duur kunnen hierdoor zelfs anatomische afwijkingen ontstaan (bijv. maagzweer).

### Ergotrope en trofotrope reacties (rechtsboven in grijs)

Ergotrope functies bereiden het lichaam op **actie** voor. Hieronder vallen, behalve **sympathische** ook **neurohormonale**, **somatische** en **psychische** reacties. Voorbeelden zijn in het *diagram rechts, in rood en roze aangegeven*. De reacties hebben alle tot doel om het lichaam slagvaardig te maken: de bloeddruk stijgt, glucose wordt gemobiliseerd onder invloed van cortisol en adrenaline, de ventilatie wordt intensiever, de spiertonus stijgt, de prikkelbaarheid van de hersenschors neemt toe (arousalreactie) etc. De neuronale systemen die ten grondslag liggen aan deze reacties zijn **adrenerg** en **dopaminerg** en bevinden zich vooral in het achterste gedeelte van hypothalamus en limbische schors (*zie rode letter 'E'*).

Trofotrope functies betreffen herstel van het lichaam en energieopbouw. Deze functies zijn vooral actief tijdens rust en relaxatie. Het zijn niet alleen maar **parasympathische** effecten maar ook weer **neurohormonale**, **somatische** en **psychische**. Voorbeelden zijn in het diagram aangegeven in *zwarte letters op grijze achtergrond*: lage hartfrequentie en bloeddruk, toename motoriek en secretie in het maagdarmkanaal, hypotonie en sufheid etc.

De neuronale systemen zijn vooral **cholinerg** en meer naar voren in hypothalamus en limbisch systeem gelokaliseerd (*zie zwarte letter 'T'*).

De primaire centra voor ergotrope en trofotrope activiteit liggen in formatio reticularis, hypothalamus en limbisch systeem. Van hieruit worden hersenschors, motorische voorhoornen, hart-, circulatie- en ventilatiecentra, sympathische zijhoorn, parasympathische zijhoorn en kernen, en hypofyse beïnvloed (*zie dikke rode pijlen*).

Ergotrope en trofotrope systemen zijn **reciproc inhiberend** verbonden. *Geheel rechtsboven is dit voorgesteld door 2 halve cirkels (E = ergotroop; T = trofotroop)*: wanneer het E-systeem sterk geactiveerd is wordt het T-systeem juist geremd: men noemt dit de **'tuning'** (instelling of afstemming). De tuning bepaalt de wijze waarop een individu reageert op uitwendige prikkels.

*Rechtsboven zijn 4 wijzen van tuning aangegeven:*

1. **E-tuning**: relatief sterke ergotrope reacties bij het optreden van een prikkel.

2. **T-tuning**: relatief sterke trofotrope reacties.

3. **Reversal-reacties**: de activiteit van het T-systeem kan zo hoog zijn dat het E-systeem helemaal niet meer reageert; prikkels die normaal een ergotrope reactie uitlokten veroorzaken nu een trofotrope reactie. Voorbeelden: hypersecretie van maagzuur bij stress, astma-aanval, flauwvallen ten gevolge van hartvertraging bij schrik, mictie, etc.

4. **E- en T-reacties tegelijk**: de reciproke inhibitie is uitgeschakeld, beide systemen zijn actief. Verschillende reacties treden tegelijk op, bijvoorbeeld trillende handen, knikkende knieën, tachycardie, zweet in de handpalmen en onwillekeurige mictie.

### Wegen waarlangs de psychosomatische effecten totstandkomen (volg de pijlen)

#### A. NEUROHORMONAAL (linker kolom van het diagram)

1. Via de **hypofyse** kunnen de concentraties van talrijke hormonen worden gewijzigd.

- Door **thyroxine** kan het celmetabolisme worden geactiveerd.

- Chronische spanning of sensorische deprivatie kan een oorzaak van groeivertraging bij kinderen zijn (**groeihormoon**).

- De toegenomen secretie van **corticosteroiden** heeft uitgebreide effecten (glucosemobilisering, hoge bloeddruk door vochtretentie); interessant is vooral de invloed op de **immunititeit**: chronische blootstelling aan stress veroorzaakt een schrompeling van thymus en lymfweefsel waardoor de weerstand tegen infecties daalt. Het regeneratievermogen van maag en

duodenumslimvlies neemt af hetgeen een factor kan zijn bij het ontstaan van een ulcus; ook is hierdoor het herstel na chirurgische ingrepen vertraagd. Cortisol stimuleert verder de IgE-productie (zie 52) waardoor allerlei allergische reacties kunnen ontstaan (astma, hooikoorts, en mogelijk ook bij reumatoïde artritis).

- Via gonadotrope hormonen en **oestrogenen** kan de menstruele cyclus beïnvloed worden (amenorrhoe, onregelmatige cyclus).
  - Via **ADH** kan waterretentie en vasoconstrictie ontstaan (hoge bloeddruk?).
2. Via **bijniermerg**: secretie van **adrenaline** veroorzaakt toename van het spiermetabolisme en glucosemobilisering. De circulatieverdeling verandert ten gunste van de spierdoorstroming.
- NB: Recentelijk is aangetoond dat de endorfinespiegel in de liquor onder invloed staat van psychische processen.

## B. AUTONOOM ZENUWSTELSEL (*middelste kolom van het diagram*)

1. **Sympathisch**: via de sympathische zijhoorn en de truncus sympathicus.

- Pupildilatatie (bij schrik).
- Hoge bloeddruk, bleek zien (perifere vasoconstrictie)
- Piloërectie (kippevel bij emoties), zweten, blozen (?)
- De vergrote hartarbeid kan een factor zijn bij het ontstaan van angina pectoris (coronaire ischemie).
- Obstipatie, urineretentie, impotentie(?)

NB: Alle organen en weefsels worden sympathisch geïnnerveerd, bijv. ook lymfeknopen (immunitet!) en perifere sensoren.

2. **Parasympathisch**: via hersenstamkernen en sacrale zijhoorn. Ook hier een keuze uit de vele mogelijke effecten:

- Pupilconstrictie (bij slaperigheid).
- Speekselsecretie (watertanden).
- Bronchiale en nasale hypersecretie en bronchoconstrictie spelen een rol bij aanvallen van astma en hooikoorts.
- Talrijke reversal-reacties van de circulatie (vooral bij schrik); hartstilstand of vertraging waardoor een vasovagale syncope (flauwvallen) kan ontstaan: viscerale shock: extreem lage bloeddruk met ophoping van bloed in viscerale vaten.
- De N. Vagus beïnvloedt ook het immuunsysteem.
- Effecten op het maagdarmkanaal: braken (van walging), hypersecretie van maagzuur (ulcus ventriculi en duodeni), beïnvloeding van het colon (colitis ulcerosa?).
- Mictie en defecatie: 'in de broek doen van angst'.

## C. SOMATISCH – PSYCHISCH

1. Invloed op het **bewustzijn** via het **ARAS** (zie 36): arousal, alertheid, externe prikkelbaarheid (letterlijk neurofysiologisch, maar ook figuurlijk: 'overspanning'). Ook kan sufheid, slaap en zelfs bewusteloosheid ontstaan.

2. Via **motorische voorhoorn** en **bulbaire kernen** invloed op dwarsgestreepte spieren:

- Hypertonie van nek- en rugspieren: door de ischemie kan hoofdpijn ('tension headache') en rugpijn ontstaan. Vele Nederlandse uitdrukkingen verwijzen naar de hyperactiviteit van de spieren; 'verstijven van schrik', 'hij stond als aan de grond genageld', 'trillen, beven, bibberen van angst' etc.
- Of juist hypotonie kan optreden (reversalreactie): 'met knikkende knieën', 'door de benen zakken' etc.

3. Invloeden op de **ventilatie** via **ademcentra**: 'zuchten van verlichting', 'adembenemend schouwspel' en meer uitdrukkingen tonen aan dat het adempatroon met emoties samenhangt. Bij chronische angst kan het **hyperventilatiesyndroom** ontstaan: hierdoor bestaat er continu een lichte alkalose (zie 47) die tintelingen, krampen, of zelfs convulsies tot gevolg kan hebben (tetanie, zie 46).

Al deze effecten hebben biologisch waarschijnlijk een specifiek nut:

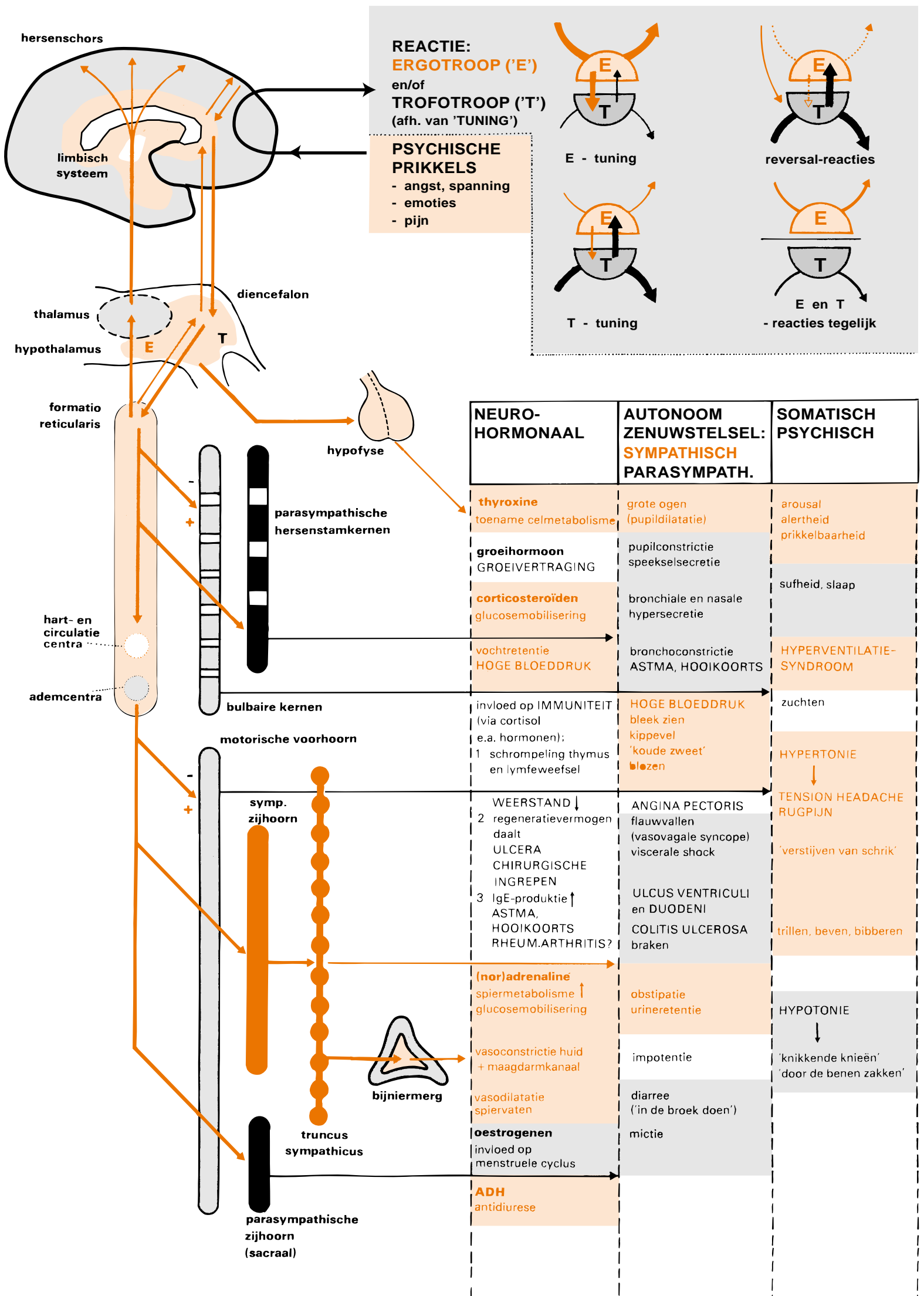
- flauwvallen veroorzaakt dat een 'traumatische' gebeurtenis wordt 'gemist'
- verstijven van schrik verkleint de 'ontdek-kans' voor het dier
- hoge bloeddruk anticipeert op actie
- hyperventilatie veroorzaakt een anticipatoire alkalose waardoor de toenemende acidose tijdens piekactiviteit beter wordt opgevangen: de 'verzuring' komt later
- maagzuur anticipeert op het 'verorberen' van de prooi.

Vele reacties anticiperen op fysieke actie; wanneer deze echter consequent uitblijft is een verstoring van de homeostase het gevolg. Door de langdurig afwijkende waarden van de variabele **adaptersen** de regulatiesystemen (bijvoorbeeld achtereenvolgens barosensoren en nieren bij verhoogde bloeddruk, zie 59) en stellen nu alles in het werk om de – afwijkende – variabele constant te houden. Hierdoor kunnen anatomische afwijkingen ontstaan (bijvoorbeeld mediasclerose door langdurige vasoconstrictie).

Van vele reacties is het nut echter duister (bijvoorbeeld de effecten op immunitet).

Ref.: 24, 29, 49, 64, 76, A, E





## 44. HORMONAAL SYSTEEM

### Indeling

Midden boven, donkergrijs: master-centra; donkerroze: portale vaten.

Roze: bloed

Grijze blokken: endocriene organen.

Rode kaders in het bloed: factoren die hormonaal gereguleerd worden.

Zwarte letters in bloed: hormonen.

Rode pijlen: terugkoppelingen.

Buitenzijde, in wit: eindorganen + effecten van hormonen.

### Algemeen

Een **endocrien** orgaan geeft zijn produkt (hormoon) aan het bloed af. Het hormoon beïnvloedt een of meer, specifiek voor dat hormoon gevoelige **eindorganen** ('**target**'-organen). Het hormoon activeert in de celmembraan het zogenaamde adenylcyclase dat de vorming van **cyclisch AMP** veroorzaakt; dit cyclisch AMP activeert specifieke delen van het DNA waardoor messenger-RNA gevormd wordt zodat een specifieke celfunctie wordt bevorderd. Is het hormoon lipofiel (bijvoorbeeld cortisol) dan passeert het door oplossing de celmembraan (*zie 4*) en activeert in de cel het DNA-RNA systeem (*zie 2*).

Het endocriene orgaan zelf kan op verschillende wijze geactiveerd worden:

- neuronale stimulering (bijniemerg, neurohypofyse)
- hormonale stimulering onder invloed van de zogenaamde 'trope' hormonen van de adenohipofyse
- stimulering door de te regelen factor (bijvoorbeeld calcium, *zie 46*, glucose, *zie 48*)
- combinaties hiervan (bijvoorbeeld bijnierschors).

In het hormonale systeem als geheel kan men een aantal **hiërarchische** niveaus onderscheiden:

- niveau 1: de zogenaamde **master-centra**: cortex cerebri, limbisch systeem en hypothalamus (*donkergrijs, midden boven*),
- niveau 2: de **master-klier**: adenohipofyse (hypofyse-voorkwab),
- niveau 3: de **endocriene organen** (*de lichtgrijze blokken*),
- niveau 4: de **target-organen** (= eindorganen) (*buitenzijde, in wit*).

Het meest algemene organisatiemodel is het volgende:

- neuronale activiteit in de master-centra veroorzaakt vrijkomen van **releasing en inhibiting factors** in het **portale bloedvaatsysteem** (*donkerroze*) (een portaal vaatsysteem is een vaatsysteem waarbij twee organen in serie geschakeld zijn: het bloed passeert achtereenvolgens eerst de hypothalamus, daarna de hypofyse; de door de hypothalamus geproduceerde releasing en inhibiting factors bereiken zo de hypofyse)
- de releasing en inhibiting factors beïnvloeden de afgifte van de **trope hormonen** door de **adenohipofyse** aan het bloed (ACTH, ICSH, etc.)
- de trope hormonen stimuleren het **endocriene orgaan** tot afgifte van het betreffende **hormoon** aan het bloed (cortisol, testosteron etc.)
- het **hormoon** beïnvloedt het **target-orgaan** (bijvoorbeeld lever, geslachtsorganen etc.).

In een aantal gevallen wijkt de werkelijkheid echter af van dit organisatiemodel.

Wanneer we de endocriene organen op het schema *van rechtsboven, via middenonder naar linksboven volgen (met de klok mee)* komen we achtereenvolgens 4 organisatieprincipes tegen (principe nr. 3 komt met het algemene model overeen):

1. Het endocrien orgaan wordt **neuroonaal** door de mastercentra beïnvloed

a. **neurohypofyse** (= hypofyse-achterkwab): neuronen in de hypothalamus sturen hun axon via de hypofysesteel naar de neurohypofyse. Onder invloed van de hier aankomende actiepotentialen wordt **oxytocine** of **ADH** in het bloed gesecerneerd.

- **oxytocine**: stimuleert uteruscontracties en de melkuitdrijving

- **ADH** (ook wel vasopressine) wordt gesecerneerd bij prikkeling van de osmosensoren in de hypothalamus. Veroorzaakt vasoconstrictie en waterretentie in de nier (*zie 45*).

b. **bijniemerg**: vanuit de master-centra wordt de sympathische zijhoorn gestimuleerd. Via grensstreng en Nn. Splanchnici wordt het bijniemerg gestimuleerd tot secretie van **adrenaline** en **noradrenaline** (in verhouding 4 : 1). Het in het bloed gesecerneerde adrenaline heeft uitgebreide effecten op vele organen (in tegenstelling tot de meer lokale effecten van sympathicusprikkeling, *zie 19*) zoals:

- spier-, lever- en vetweefsel: glycogenolyse en lipolyse. Hierdoor stijgt de glucosespiegel in het bloed (*zie pijl*)

- in alle cellen wordt de glucoseverbranding gestimuleerd

- vasoconstrictie in huid en maagdarmkanaal, vasodilatatie in spiervaten (inclusief coronair) (*zie ook 55*).

- toename frequentie en contractiliteit van het hart.

Deze invloeden zijn alle gericht op een betere adaptatie van het individu aan fysieke inspanning. Het bijniemerg wordt echter ook geactiveerd bij psychische stress (anticipatie op actie?, *zie 43*).

2. De **adenohipofyse** beïnvloedt via een hormoon **direct het target-orgaan**

Secretie van deze hormonen komt tot stand via releasing of inhibiting factors. Het betreft:

- **prolactine:** stimuleert de lactatie (vandaar ook lactotroop hormoon) en de progesteronsecretie door het corpus luteum (vandaar ook luteotroop hormoon) (dit laatste effect is niet aangegeven).
- **groeihormoon:** bevordert de groei van het skelet (via epifysairschijf), maar ook van andere weefsels (spier- en vetweefsel) door stimulering van de eiwitsynthese. Het verhoogt de **glucosespiegel** (zie pijl). Hypoglykemie stimuleert de groeihormoonsecretie (zie rode pijl van 'glucose' naar hypothalamus en adeno-hypofyse).

3. Het endocriene orgaan wordt door de adeno-hypofyse beïnvloed via de **trope hormonen**; ook deze worden gesecerneerd onder invloed van releasing of inhibiting factors.

De door het endocriene orgaan geproduceerde hormonen hebben als regel een **negatieve feed-back** invloed op hypothalamus en/of adeno-hypofyse (zie rode pijlen uitgaande van cortisol, testosteron, androgenen, oestrogenen, progesteron en thyroxine). Het betreft:

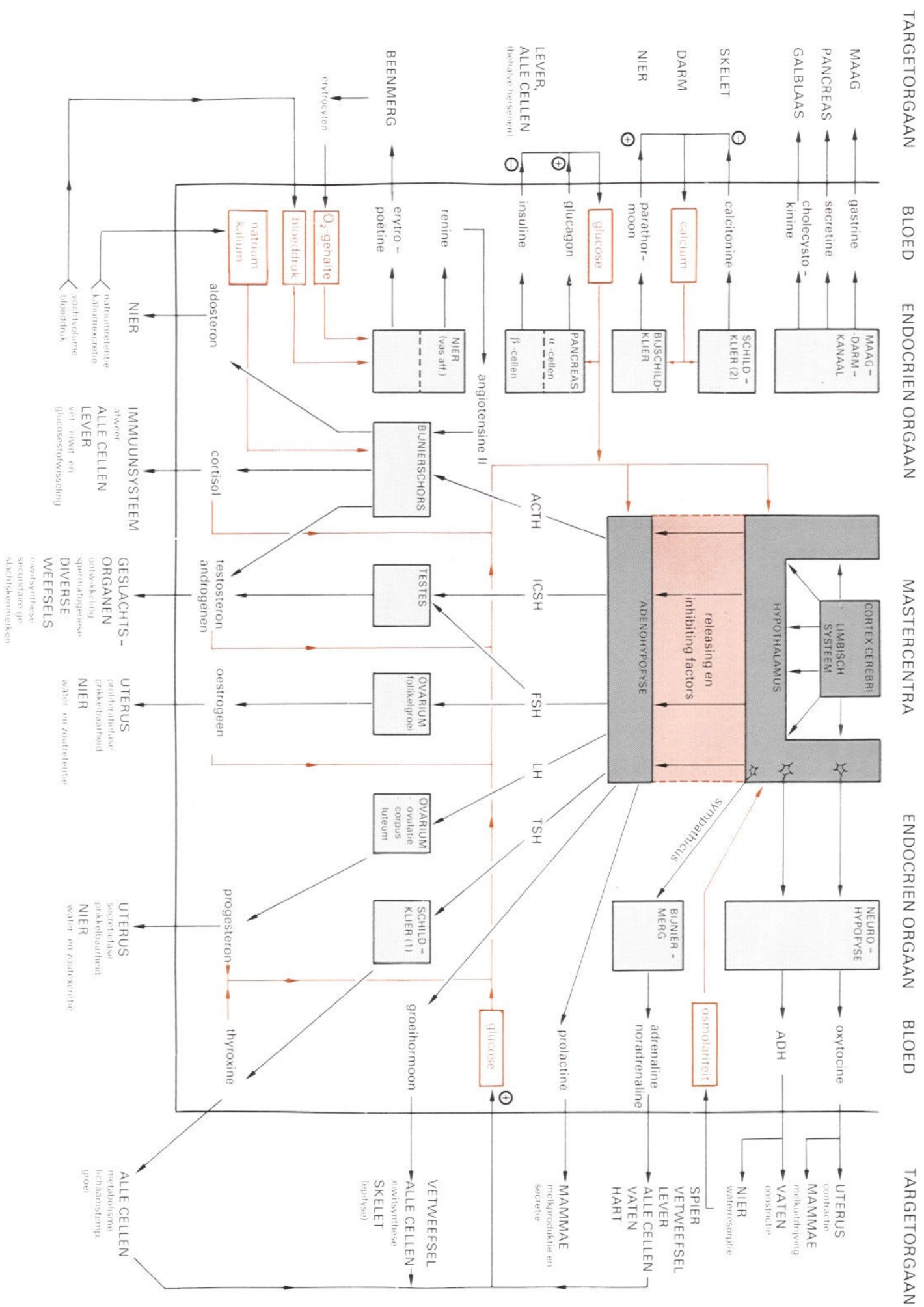
- a. **schildklier:** thyroxinesecretie onder invloed van TSH (thyreoid stimulerend hormoon). TSH-secretie wordt geremd door thyroxine.
- b. **ovarium** (corpus luteum): LH (luteïniserend hormoon) stimuleert de ovulatie en de progesteronsecretie door het corpus luteum.
- c. **ovarium** (follikels): oestrogenesecretie onder invloed van FSH (follikel stimulerend hormoon).
- d. **testes:** secretie van testosteron en androgenen onder invloed van het ICSH (interstitiële cellen stimulerend hormoon) en FSH.
- e. **bijnierschors:** cortisolsecretie onder invloed van ACTH (adrenocorticotroop hormoon). In mindere mate stimuleert ACTH ook de secretie van aldosteron en androgenen.

Zie onderzijde schema voor de belangrijkste effecten van deze hormonen.

4. Het endocriene orgaan is **onafhankelijk** van hypofyse en hypothalamus; de activiteit van deze endocriene organen wordt hoofdzakelijk bepaald door de te regelen factor. Het betreft (linkerzijde schema):

- a. nier: **erythropoietinesysteem**; regulatie van de erythrocytenaanmaak op geleide van het O<sub>2</sub>-gehalte van het bloed (zie 49)
- b. nier: **reninesysteem**; renine wordt geproduceerd door cellen in de wand van het vas afferens onder invloed van **bloeddruk**daling en/of verminderde renale bloedflow. Het doet in het plasma **angiotensine II** ontstaan dat secretie van **aldosteron** veroorzaakt door de bijnierschors. Aldosteron veroorzaakt vochtretentie en daardoor toename van de bloeddruk (zie verder 45 en 59)
- c. pancreas bèta-cellen: **insulinesecretie** op geleide van glucoseverhoging. Insuline veroorzaakt daling van de glucosespiegel (zie verder 48).
- d. pancreas alfa-cellen: **glucagonsecretie** op geleide van glucoseverlaging. Glucagon veroorzaakt stijging van de glucosespiegel.
- e. bijschildklier: secretie van **parathormoon** op geleide van daling van de calciumspiegel. Parathormoon veroorzaakt stijging van de calciumspiegel (zie verder 46).
- f. schildklier: secretie van **calcitonine** op geleide van stijging van de calciumspiegel. Calcitonine veroorzaakt daling van de calciumspiegel (zie verder 46).
- g. maagdkanaal: vele hormonen kunnen in het bloed worden gesecerneerd als reactie op veranderingen van de vulling of samenstelling (bijvoorbeeld pH) van de maag- of darminhoud. De hormonen hebben een invloed op de secretie-intensiteit van spijsverteringsklieren en/of op de motiliteit van het maagdkanaal. Het betreft onder andere **gastrine** (maagsap- en pancreassapsecretie, motoriek van de maag), **secretine** (pancreassapsecretie) en **cholecystokinine** (contractie galblaas).

Ref.: 2, 47, A



TARGETORGAAN    BLOED    ENDOCRIEN ORGAAN    MASTERCENTRA    ENDOCRIEN ORGAAN    BLOED    TARGETORGAAN

MAAG  
PANCREAS  
GALBLAAS

gastrine  
secretine  
cholecysto-kinine

MAAG-DARM-KANAAL

SKELET

calcitonine

SCHILD-KLIER (2)

DARM  
NIER

calcium  
parathor-moon

BIJSCHILD-KLIER

LEVER, ALLE CELLEN (behalve hersenen)

glucagon  
insuline

PANCREAS  $\alpha$ -cellen  
 $\beta$ -cellen

BEENMERG

erythro-poetine

NIER (vas aft)

erythrocyten

$O_2$ -gehalte  
bloeddruk

aldosteron

natrium  
kalium

IMMUUNSYSTEEM  
ALLE CELLEN

natuurbronnie  
kaliumexcretie  
vochtvolumen  
bloeddruk

LEVER  
vet  
eiwit  
en  
glucosestofwisseling

GESLACHTS-ORGANEN  
DIVERSE WEEFSELS

testosteron androgenen  
oestrogeen

UTERUS  
proliferatieve  
praktijkbaarheid

NIER  
water  
en  
zoutretentie

CORTEX CEREBRI  
LIMBISCH SYSTEEM  
HYPOTHALAMUS

releasing en inhibiting factors

ADENOHYPOFYSE

ACTH  
ICSH  
FSH  
LH  
TSH

BUNIERSCHORS  
TESTES  
OVARIUM follicelgroei  
OVARIUM - corpus luteum

angiotensine II

SCHILD - KLIER (I)

thyroxine

glucose

prolactine

UTERUS  
proliferatieve  
praktijkbaarheid

NIER  
water  
en  
zoutretentie

NEURO-HYPOFYSE

oxytocine  
ADH

UTERUS  
contractie  
MAMMAE  
molkundriging  
VATEN  
constrictie  
NIER  
waterretentie

BIJMER - MERG

adrenaline  
noradrenaline

SPIER  
VETWEEFSEL  
LEVER  
ALLE CELLEN  
VATEN  
HART

prolactine

MAMMAE  
melkproductie en  
secretie

growth hormone

ALLE CELLEN  
eiwit  
synthese  
SKELET  
(epifyse)

glucose

UTERUS  
proliferatieve  
praktijkbaarheid

NIER  
water  
en  
zoutretentie

ALLE CELLEN

metabolisme  
leefaanstemp  
groei

# 45. REGULATIE OSMOLARITEIT EN VOLUME EXTRACELLULAIRE VLOEISTOF

## Indeling

Het schema is verdeeld in drie blokken:

A. links: mogelijke verstoringen van volume en osmolariteit (1 t/m 6) zijn aangegeven in de rode blokken met daarnaast kolomdiagrammen met de richting van de verstoring. E.R. = extracellulair; I.R. = intracellulair. Uitgaande van een bepaalde verstoring volg men de rode band. De hierin opgenomen 'plus'- en 'min'-tekens geven aan hoe osmolariteit van de cel, bloeddruk en bloedvolume veranderen (grijze L-vormige blokken).

B. midden: waarneming en verwerking van de verstoring en de organen die hierbij betrokken zijn. Volg ook hier de rode band. De rode cijfers 1, 2 en 3 geven de drie basiswegen aan waarlangs maatregelen genomen kunnen worden.

C. rechts: de uiteindelijke maatregelen die genomen kunnen worden.

Veranderingen als gevolg van het drinken van fysiologisch zout (bijv. soep) – verstoring 5 – zijn als voorbeeld uitgewerkt. Volg hiertoe de grijze band, eerst tot 'zoutexcretie' en dan weer beginnend linksboven (bij 1) tot aan 'waterdiurese' geheel rechts. Dit voorbeeld is gekozen omdat men dan de belangrijkste regulatiemechanismen tegenkomt.

Factoren of ziekten die ingrijpen in de regulatiemechanismen zijn in rode tekst aangegeven.

## Algemeen

Reeds eerder (schema 5) is gesteld dat talrijke factoren in de lichaamsvloeistoffen binnen nauwe grenzen constant gehouden kunnen worden. Men spreekt van **homeostase**. Ook het constant houden van volume en osmolariteit is van essentieel belang voor het adequaat functioneren van het organisme. Zo kan dehydratie tot ernstige verstoring van de hersenfunctie leiden (zie bijv. 48). Het lichaam beschikt daarom over een aantal regulatiemechanismen waardoor verstoringen kunnen worden waargenomen en worden verwerkt tot adequate maatregelen (die de verstoring dus ongedaan maken). Hierbij werken verscheidene organen op een zinvolle wijze samen. Hersenen, hypofyse, bijnierschors en nieren zijn de belangrijkste onderdelen van dit regelsysteem.

### A. Verstoring van volume en osmolariteit (linkerblok)

De verstoringen zijn hier in 6 categorieën gesplitst. Men dient zich echter te realiseren dat in het dagelijks leven (maaltijd, sport etc.) meestal sprake is van een combinatie.

Toevoegen of verliezen van water of zout (geval 1 t/m 4) geeft een verstoring van de osmolariteit (zwarte kolommen) die zich, via osmotische waterverplaatsing verdeelt over intra- en extracellulaire ruimten. Het volumeverlies wordt hierdoor gelijk verdeeld over de compartimenten (2 en 3), óf er treedt waterverplaatsing op van extra- naar intracellulair óf van intra- naar extracellulair (1 en 4). Drinken of verlies van fysiologisch zout (5 en 6) veroorzaakt geen verandering van de osmolariteit zodat geen waterverplaatsing kan optreden. De volumeverandering blijft dus beperkt tot de extracellulaire ruimte hetgeen bijv. merkbaar is aan toe- en afname van de bloeddruk. Hieronder volgt een korte bespreking van de mogelijke verstoringen:

1. **zoutverlies** (hypotone dehydratie), zoals bij bepaalde nierziekten ('salt-losing nephritis') en bij sterk zweten. De afname van de osmolariteit van de cel wordt door de osmosensoren gesignaleerd (zie rode band).
2. **waterverlies** (hypertone dehydratie), zoals bij dorsten, zweten en uitgebreide verbranding. Door de toename van de osmolariteit worden de osmosensoren gestimuleerd (zie rode band).  
NB: Tijdens zweten treedt zowel water als zoutverlies op. Omdat transpiratievocht hypotoon is, is het waterverlies echter groter dan het zoutverlies. Wanneer zweten alleen wordt gecompenseerd door het drinken van water ontstaat er dus een zouttekort.
3. **water drinken** (hypotone hydratatie). Het toegenomen vochtvolume verdeelt zich over de intra- en extracellulaire ruimte. De afname van de osmolariteit van de cel wordt door de osmosensoren gesignaleerd (zie rode band).
4. **zoutgebruik** (hypertone hydratatie), zoals bij het eten van veel drop. Het vochtvolume blijft gelijk, de osmolariteit neemt toe (zie rode band).
5. **drinken van fysiologisch zout** (isotone hydratatie), zoals bij het drinken van soep of het geven van infusen. Het betreft nu **isotone** veranderingen: de osmolariteit blijft ongewijzigd. De ontstane toename van bloedvolume en bloeddruk wordt door de cellen in de wand van het vas afferens van de nieren waargenomen (zie rode band).
6. **verlies van water en zout** (isotone dehydratie), zoals bij bloedverlies. Bloedvolume en bloeddruk nemen af, hetgeen door de nier wordt gesignaleerd (zie rode band).

Alle verstoringen komen dus uiteindelijk tot uiting in veranderingen van de **osmolariteit van de cel, bloeddruk of bloedvolume**. Het is daarom geen toeval dat er specifieke sensoren bestaan om deze veranderingen te kunnen waarnemen.

### B. Verwerking van de verstoringen (middenblok)

Twee systemen zijn op het schema uitgewerkt. Het ene met de hypothalamus (1) de tweede met de nier (2) als regelorgaan.

1. De **osmosensoren** in de hypothalamus zijn cellen die specifiek gevoelig zijn voor veranderingen van de osmolariteit. Deze cellen reageren daarop met een toe- en afname van elektrische activiteit. Ook worden zij geactiveerd bij extreme dalingen van de bloeddruk. Men zegt wel 'de osmosensoren gaan als barosensoren werken'. Hierdoor kan verklaard worden dat bij ernstige links-insufficiëntie of bij een shock (60) een waterretentie ontstaat met een zogenaamde 'verdunningshyponatriëmie' (zie 58). Een toename van de osmolariteit prikkelt de osmosensoren.

Dit heeft tot gevolg:

- een versterkte **ADH-afgifte** door de neurohypofyse (ADH = antidiuretisch hormoon = vasopressine, *zie 44*). Via de niertubuli bevordert ADH de **antidiurese**, d.w.z. het vasthouden van water. De urine wordt dus geconcentreerd (*zie 69*).
  - **dorstgevoel** via beïnvloeding van het limbisch systeem en de hersenschors. De behoefte tot water drinken neemt toe. Verminderde prikkeling van de osmosensoren (zoals na water drinken) leidt tot tegenovergestelde reacties: waterdiurese, niet-drinken.
2. De **juxtaglomerulaire cellen** in de wand van het **vas afferens** van de **nier** reageren op een verlaagde bloeddruk met secretie van **renine**. Renine stimuleert in het bloedplasma de activering van **angiotensine**, dat twee effecten heeft:
- vaatvernauwing en daardoor bloeddrukstijging (*zie 59*)
  - stimulering van de bijnierschors tot secretie van **aldosteron** dat via de niertubuli zoutretentie bewerkstelligt (*zie 68*).
- NB: De bijnierschors is ook direct gevoelig voor dalingen van de natriumconcentratie (*zie dunne rode pijl*). Ook een daling van de osmolariteit stimuleert dus de aldosteronsecretie. Herstel van osmolariteit heeft kennelijk een hogere prioriteit dan herstel van volume.
- Naast deze twee hoofdmechanismen spelen de **barosensoren** een rol. Zij registreren immers de veranderde bloeddruk. Ze zijn echter meer gericht op snelle veranderingen (*zie verder 59*). Ook **volumesensoren** kunnen een rol spelen. Waar deze zich bevinden en hoe ze functioneren is echter nog niet duidelijk.

### C. Maatregelen

*Volgt men de rode banden dan komt men drie hoofdroutes tegen (rode nummers 1, 2, 3):*

1. via de hersenschors: al of niet opname van water of zout.
2. via ADH: al of niet vasthouden van water (waterdiurese of antidiurese).
3. via aldosteron: al of niet vasthouden van zout (zoutexcretie of zoutretentie).

**Voorbeeld:** het drinken van fysiologisch zout (*verstoring 5*).

Volg de grijze band, beginnend in het *rode blok 5*.

De uitscheiding vindt plaats in twee fasen:

- eerst wordt via de bloeddrukstijging en aldosteron het zout uitgescheiden
- het hierdoor ontstane zoutverlies (*verstoring 1*) wordt via de osmosensoren gecorrigeerd (waterdiurese).

### Factoren die ingrijpen op de regulatiemechanismen (rode tekst)

Men kan twee categorieën onderscheiden:

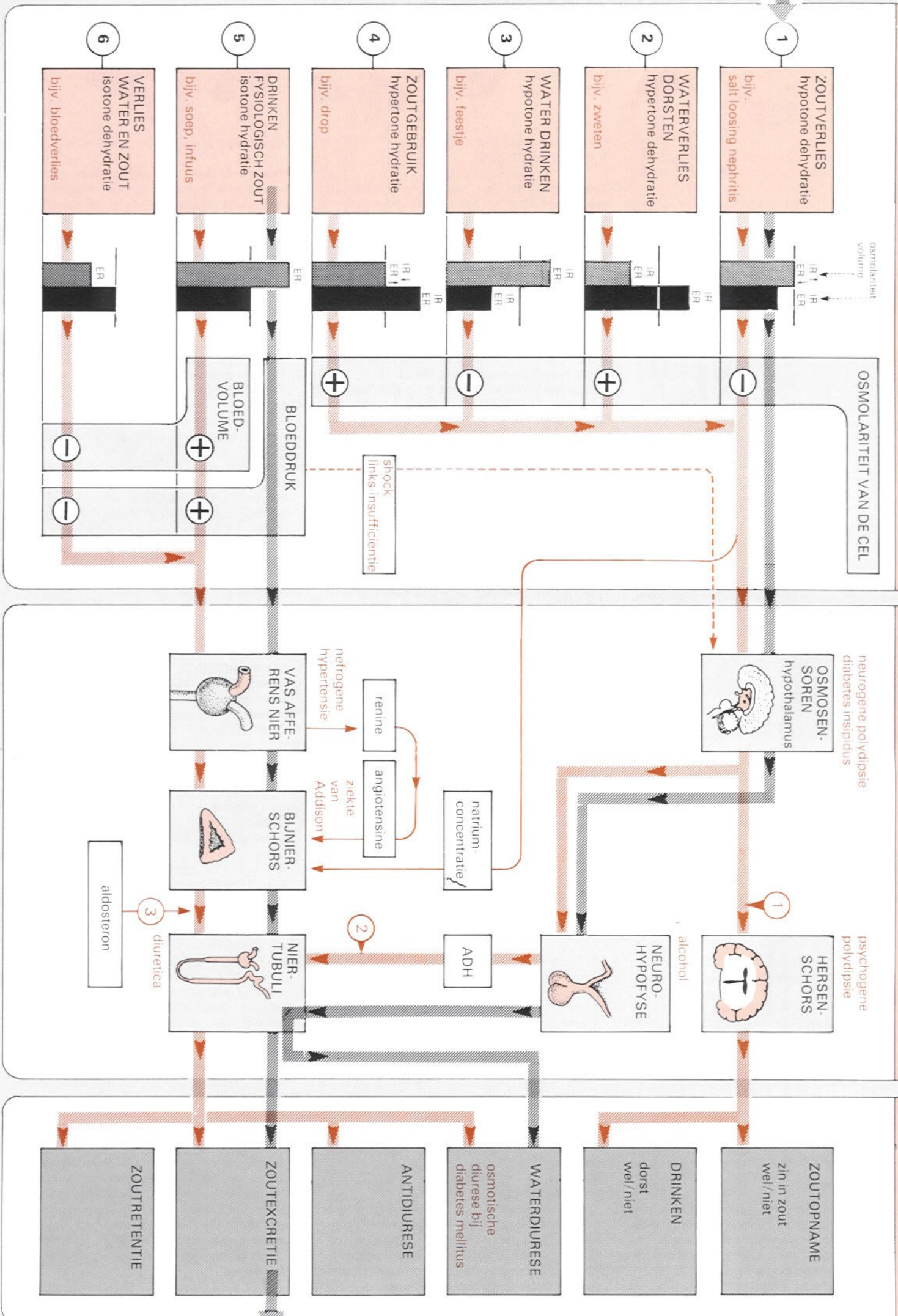
1. de **belasting** van de regulatiesystemen is **te hoog**, d.w.z. *verstoring 1 t/m 6*. Zoals gezegd komen combinaties voor: veel zweten op een feestje waar drop en soep worden uitgedeeld.
2. de **regulatiesystemen** kunnen defect zijn. Enkele voorbeelden:
  - **polydipsie** = veel drinken. Bij stoornissen van de hypothalamus of als psychiatrisch symptoom
  - **diabetes insipidus**: een stoornis in de hypothalamus waarbij er een tekort aan ADH is: polyurie is het gevolg, secundair treedt polydipsie op. Er bestaat ook een renale vorm waarbij de tubulus ongevoelig is voor ADH (*zie 68*)
  - **alcohol**: naast het effect van wateropname (*verstoring 3*) vermindert alcohol de ADH-secretie via een invloed op de neurohypofyse. Hierdoor ontstaat een extra grote waterdiurese
  - **nefroge hypertensie**: vochtretentie en hypertensie ten gevolge van verhoogde reninesecretie (bijv. nierarteriestenose, *zie 59*)  
Veel nierziekten gaan gepaard met verhoogde renine-secretie
  - **ziekte van Addison**: atrofie van de bijnierschors met verminderde aldosteronsecretie
  - **diuretica** beïnvloeden de tubulusfunctie en kunnen daardoor water en/of zoutverlies geven
  - **diabetes mellitus**: de glucosurie vergroot de waterdiurese door osmotische diurese (*zie 48*).

Ref.: 4, A

**A VERSTORING**

**B VERWERKING**

**C MAATREGEL**



## 46. REGULATIE CALCIUMCONCENTRATIE

### Indeling

*In het midden: de fysiologische regelsystemen. Belangrijke organen zijn in de rode kaders aangegeven.*

*Roze vlak boven: hypocalciëmie; oorzaken en gevolgen.*

*Roze vlak onder: hypercalciëmie; oorzaken en gevolgen.*

### Fysiologische regelsystemen (midden)

De regulatie van de calciumconcentratie is een schoolvoorbeeld van een **hormonaal negatief feed-back-systeem**: verstoring van de calciumconcentratie komt tot uiting in een verandering van een hormoonspiegel; hierdoor worden effectororganen (ook wel 'target-organen') zodanig beïnvloed dat de veranderingen van de calciumconcentratie worden **tegenwerkt**.

Calcium is in twee hoofdvormen in het bloed aanwezig:

- vrij, als geïoniseerd calcium (ong. 50%)
- gebonden aan plasmaeiwitten (ong. 50%): vnl. aan albuminen.

Het geïoniseerde calcium vormt dus slechts ongeveer de helft van het **totale bloedcalcium**. Aangezien het calcium reversibel gebonden kan worden aan de bloed-albuminen hangt de hoeveelheid vrije calcium onder meer af van:

1. de hoeveelheid albuminen in het bloed
2. de zuurgraad van het bloed: bij alkalose komen  $H^+$ -ionen van de albuminen vrij (zie 47) waardoor zich meer calcium bindt aan de albuminen (d.w.z. er is een soort competitie tussen calcium- en waterstofionen). Het gevolg is een hypocalciëmie.

De regulatie van de calciumconcentratie is van groot belang aangezien calcium uiteenlopende functies heeft in het menselijk lichaam, zoals:

1. prikkelbaarheid, permeabiliteit, membraanpotentiaal en actiepotentiaal (zie 6 en 7).
2. excitatie-contractie koppeling (zie 8).
3. release neurotransmitter (zie 9).
4. regulatie zuurgraad (zie 47).
5. opbouw van het skelet.
6. rol bij stolling (zie 51).

Verstoringen van de calciumionenconcentratie hebben een invloed op twee endocriene organen:

1. de **bijschildklieren** (parathyreoïden) (2 à 8 stuks, aan de rand van schildklierweefsel gelegen). Zij secretieren het **parathormoon** (PTH). Daling van de calciumspiegel stimuleert de secretie.
2. de **schildklier** (thyreoïd). Bepaalde cellen van de schildklier produceren het (thyreo-) **calcitonine**. De secretie wordt gestimuleerd door stijging van de calciumspiegel.

Beide systemen staan zeer waarschijnlijk **niet** onder invloed van de hypofyse (zie 44).

Deze beide hormonen werken in op specifieke effectororganen, namelijk:

1. de **nieren**: het parathormoon stimuleert de calcium-resorptie in de tubulus (bovendien beïnvloedt het de fosfaatresorptie).
2. het **maagdarmkanaal**: de calcium-resorptie wordt gestimuleerd door het parathormoon, op voorwaarde dat voldoende vitamine D aanwezig is.
3. het **skelet**: het gemineraliseerde calcium in het skelet staat in een dynamische wisselwerking met het bloedcalcium. Botweefsel is dus geenszins een dode structuur: via de doorbloeding van de botten vindt een continue 'uptake' en 'release' van calcium en fosfaat plaats.

Het parathormoon-regelsysteem is een traag werkend systeem: het werkt echter wel op meerdere fronten. Het calcitoninesysteem is een snelreagerend systeem. De fysiologische rol van het calcitonine-systeem is echter nog een terrein van onderzoek.

Stel dat door een of andere oorzaak een daling van het bloedcalcium ontstaat, dan zullen de volgende mechanismen in werking treden:

- de concentratie parathormoon stijgt zodat:
  1. in de nier calcium wordt vastgehouden
  2. via maagdarmkanaal meer calcium wordt opgenomen
  3. calcium uit het bot vrijkomt
- de concentratie calcitonine neemt af zodat de blokkade van calcium in het bot wordt opgeheven.

Al deze veranderingen werken de daling van de calciumspiegel tegen (vandaar het '*min*'-teken aan het eind van de terugkoppelingspijlen).

NB: Recentelijk is gebleken dat vitamine D eigenlijk geen echt vitamine is. Het kan namelijk in vele voorstadia-vormen worden opgenomen en in het lichaam worden omgezet in een werkzame stof. Men neigt er daarom tegenwoordig toe om vitamine D een **hormoon** te noemen. Bij de synthese speelt een rol:

- zonlicht: in de huid bevinden zich voorstadia die onder invloed van zonlicht kunnen worden omgezet in vitamine D



- opgenomen vitamine D wordt door lever en nier omgezet in een werkzame stof (het 'hormoon').

## Hypocalciëmie

### Oorzaken

#### 1. Hypoparathyreoïdie

De aanwezigheid van de bijschildkliertjes is pas enkele decennia bekend. Vroeger werden de bijschildklieren daarom vaak (per ongeluk) verwijderd bij schildklieroperaties (bijv. strumectomie). Ook nu nog is dit gevaar niet denkbeeldig aangezien de bijschildklieren erg klein zijn.

2. **Pseudohypoparathyreoïdie**: dit is een zeldzame erfelijke afwijking waarbij de eindorganen ongevoelig zijn voor de werking van het parathormoon.
3. **Vitamine-D-tekort** bijvoorbeeld ten gevolge van opnamestoornissen van het maagdkanaal (malabsorptiesyndroom) of bij nierinsufficiëntie (stoornis van het vitamine D metabolisme?). Door de hypocalciëmie ontstaat een secundaire **hyperparathyreoïdie**.
4. **Alkalose** kan het gevolg zijn van het hyperventilatiesyndroom (chronische spanning) of van excessief braken (*zie 47*).
5. **Nierinsufficiëntie**; normaal wordt calcium voor een groot deel uit het filtraat teruggeresorbeerd door de tubulus. Naast het gestoorde vitamine D metabolisme kan daardoor een vergroot verlies van calcium met de urine ontstaan.

### Gevolgen

I. Het vrije calcium heeft een invloed op zenuwweefsel. Men kan zich dit als volgt voorstellen (in aansluiting aan het 'poriënmodel' *zie 4*):

- de wanden van de poriën zijn negatief geladen
- de calciumionen worden daarom in de poriën aangetrokken en bekleden de wand
- hierdoor is de effectieve diameter van de porie verkleind

Bij hypocalciëmie verdwijnt calcium uit de poriën waardoor de permeabiliteit van de plasmamembraan toeneemt: hierdoor kunnen spontane natriuminfluxen en zelfs actiepotentialen ontstaan. Klinisch uit zich deze vergrote prikkelbaarheid in:

- **tetanie**: spierkrampen, spontaan of opwekbaar door een 'tikje' op de zenuw (bijvoorbeeld N. Facialis) of lichte ischemie (bijvoorbeeld tijdens bloeddrukmeting)
- **paresthesieën**: tintelingen ten gevolge van spontane activatie van afferenten
- **convulsies**: epileptische aanvallen (zelden)

II. Door het lage bloedcalcium ontstaat botontkalking en verzwakt het skelet. Vervorming van botten (rachitis = Engelse ziekte), **osteomalacie** en spontaanfracturen kunnen het gevolg zijn.

## Hypercalciëmie

### Oorzaken

1. **hyperparathyreoïdie** ten gevolge van een PTH-secernerend bijschildklieradenoom.
2. **vitamine D intoxicatie**: komt zelden voor.
3. **botdestructie** ten gevolge van andere ziekten. Hierbij is de ontkalking primair zodat de calciumspiegel secundair stijgt (bij osteomalacie is primair de calciumspiegel verlaagd en ontstaat secundaire ontkalking).
4. **schildklierafwijkingen**: mogelijk houdt dit verband met de verminderde calcitoninesecretie.
5. **immobilisatie**: ontkalking van botten is een complicatie bij langdurige gipsverbanden of verlammingen. Hiervoor geldt hetzelfde als bij punt 3.

### Gevolgen

- I. De permeabiliteit van de zenuwcelmembraan zal nu juist afnemen. Vandaar dat spierzwakte, hypotonie, sufheid en eventueel coma de klinische gevolgen kunnen zijn.
- II. Door de hypercalciëmie is de calciumconcentratie in het glomerulusfiltraat verhoogd. Hierdoor ontstaat de kans op stenen (**nefrocalcinosis**) in nierbekken, ureter of blaas. Calcium kan ook in het nierweefsel zélf neerslaan waardoor de tubulus wordt beschadigd. Uiteindelijk kan zelfs nierinsufficiëntie het gevolg zijn.
- III. **polyurie** en dorst ontstaan ten gevolge van het osmotisch diuretisch effect van het vergrote calciumverlies.

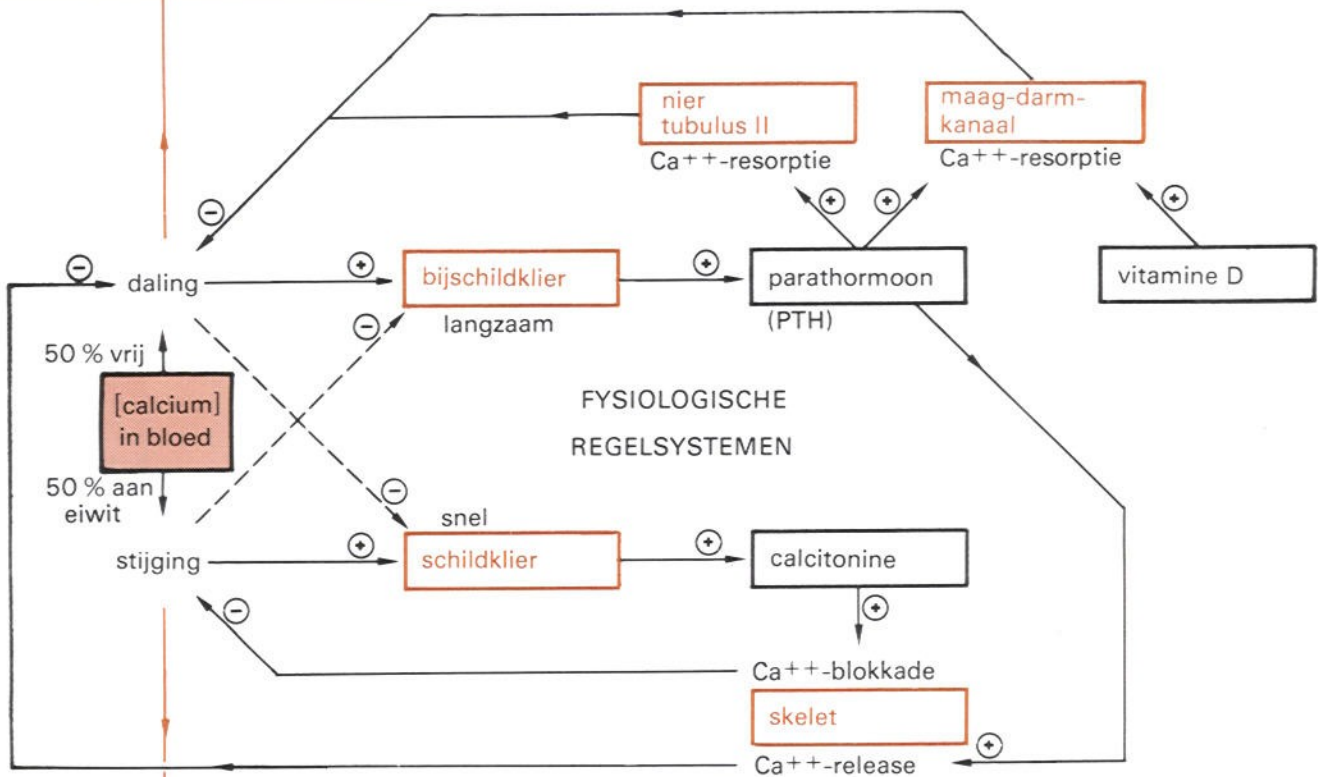
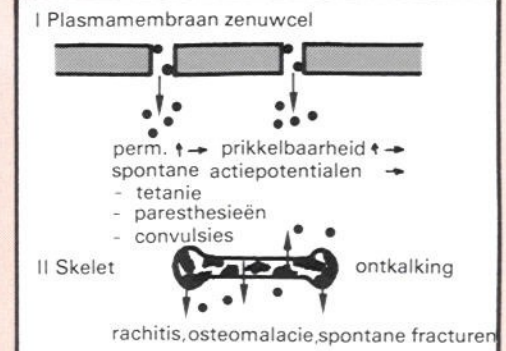
Ref.: A, B, C

## HYPOCALCIËMIE

### OORZAAK

1. Hypoparathyreoïdie (bijvoorbeeld na strumectomie)
2. Pseudohypoparathyreoïdie (tubulus ongevoelig voor PTH)
3. Vitamine D-tekort
4. Alkalose (metabool of respiratoir)
5. Nierinsufficiëntie

### GEVOLG

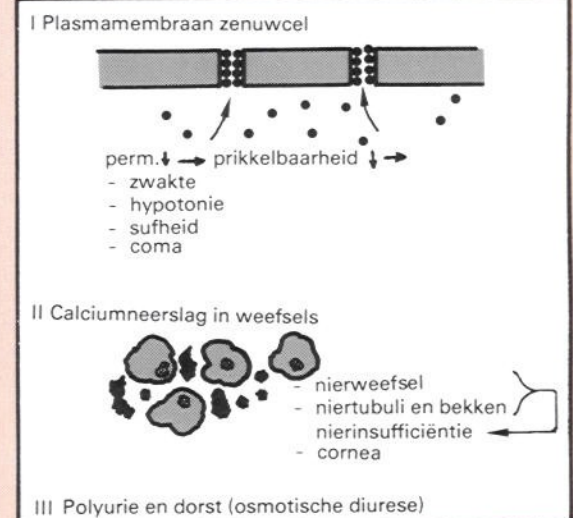


## HYPERCALCIËMIE

### OORZAAK

1. Hyperparathyreoïdie (bijv. adenoom)
2. Vitamine D-intoxicatie
3. Botdestructie (bijv. metastasen, ziekte van Kahler)
4. Schildklierafwijkingen
5. Immobilisatie

### GEVOLG



# 47. REGULATIE ZUURGRAAD: ACIDOSE EN ALKALOSE

## Indeling

*Roze strook: bloed met buffers (rode bolletjes). In zwarte hoofdletters zijn de 3 hoofdvormen van acidose (links) en van alkalose (rechts) aangegeven.*

*Grijze blokken: respiratoire en renale verstoringen van de zuurgraad.*

*Roze blokken: respiratoire en renale compensatiemechanismen.*

*Verstoringen komen via zwarte pijlen, compensaties via rode pijlen tot stand.*

## Regulatie van de zuurgraad

Onder normale omstandigheden is de extracellulaire vloeistof licht alkalisch: de pH ligt tussen 7,2 en 7,4. De zuurgraad wordt binnen dit gebied constant gehouden ondanks voortdurende dreigende verstoringen. Deze verstoringen zijn terug te voeren op:

1. Het **metabolisme**: de meeste katabole processen gaan met zuurproductie gepaard: door de aërobe energieproductie ontstaat CO<sub>2</sub> dat via het bicarbonaat-evenwicht een toename van de

H<sup>+</sup>-ionenconcentratie veroorzaakt: bij anaërobe energieproductie (bijvoorbeeld bij isometrische arbeid of bij ischemie van weefsels) ontstaat melkzuur.

Door het metabolisme dreigt dus een **acidose** (verlaging van de pH).

2. De **voeding**: bij een normaal dieet worden dagelijks zowel zure als basische voedingsstoffen opgenomen. Ook therapeutische toediening van stoffen kan de zuurgraad verstoren.

Via de voeding kan dus zowel **acidose** als **alkalose** dreigen.

Om deze verstoringen het hoofd te bieden beschikt het lichaam over een aantal **regulatiemechanismen**:

1. **buffers** in het bloed, en ten dele ook in cellen

Buffers zijn stoffen die waterstofionen **reversibel** kunnen binden: bij een hoge waterstofionenconcentratie binden ze H<sup>+</sup>, bij een lage concentratie staan ze H<sup>+</sup> af. Wisselingen in de zuurgraad worden hierdoor tegengewerkt. Men kan de volgende algemene reactievergelijking opstellen:



Bij toevoegen van H<sup>+</sup>-ionen verschuift het evenwicht naar rechts, bij onttrekken van H<sup>+</sup>-ionen verschuift het evenwicht naar links. De belangrijkste buffers zijn:

- **bicarbonaat** (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>): in bloedplasma en erythrocyt

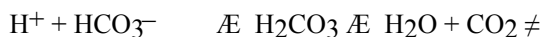
- **hemoglobine**: in erythrocyt (*zie ook 63*)

- **albuminen**: in bloedplasma

- **fosfaten** (HPO<sub>4</sub><sup>-</sup> en H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>): in bloedplasma en in cellen.

De buffers vormen de eerste opvang voor pH-verstoringen. Het op peil blijven van de **buffercapaciteit** van het bloed is daarom van groot belang. Buffering vormt immers slechts een **voorlopige** correctie: een buffermolecuul dat een H<sup>+</sup>-ion heeft gebonden is niet meer beschikbaar voor andere H<sup>+</sup>-ionen.

In het geval van het bicarbonaatsysteem verdwijnt bovendien CO<sub>2</sub> via de ventilatie:



Ieder gebufferd H<sup>+</sup>-ion verdwijnt 'als CO<sub>2</sub>' met de ventilatie.

**Buffering leidt tot vermindering van de buffercapaciteit.** Het is onder andere een belangrijke taak van de nieren om de bicarbonaatvoorraad in het lichaam op peil te houden.

2. De **ventilatie**

De ventilatie heeft vooral invloed op het bicarbonaatsysteem aangezien gasvormig CO<sub>2</sub> kan worden uitgeademd. Door het afgeven van CO<sub>2</sub> verdwijnt zuur uit het bloed. Een acidose kan aldus worden gecompenseerd door **hyperventilatie**, een alkalose door **hypoventilatie**. *In het midden van het schema is aangegeven dat deze effecten totstandkomen via een invloed van de zuurgraad op chemosensoren en ademcentra (zie 66).*

Deze compensatie vormt echter slechts een **voorlopige** correctie van de zuurgraad aangezien hierdoor de bicarbonaatconcentratie is veranderd (tenzij de verstoring primair de CO<sub>2</sub>- of bicarbonaatconcentratie betrof!).

3. De **nieren**

Via het tubulussysteem van de nier (*zie 68*) kunnen  $H^+$ -ionen of  $HCO_3^-$ -ionen worden uitgescheiden of vastgehouden. Bovendien kunnen in de tubuluscellen bicarbonaationen worden gevormd onder invloed van het enzym **koolzuuranhydrase**. Door de excretie van zure of basische urine kan hierdoor een **definitieve** correctie van de zuurgraad en buffercapaciteit plaatsvinden.

### **Afwijkingen van de zuurgraad: acidose en alkalose**

Afwijkingen van de zuurgraad kunnen het gevolg zijn van:

1. Een **te grote belasting** van de regelsystemen (buffers, nier en ventilatie).

Men spreekt van **metabole** acidose of alkalose (hoewel de oorzaak niet primair in het metabolisme hoeft te liggen: vergrote opname of verlies van zuren of basen rekent men ook tot 'metabole' oorzaken).

2. Stoornissen van de **regulatieorganen**, meestal longen of nieren.

Dit zijn dan **respiratoire** of **renale** oorzaken van acidose of alkalose. In de literatuur rekent men renale oorzaken vaak tot de metabole: fysiologisch is dit meestal onjuist!

De belangrijkste vormen van zuurgraadverstoring komen hieronder kort aan de orde.

#### **1a. Metabole acidose.** Oorzaken:

- opname van grote hoeveelheden zuur voedsel

- verlies van alkalische vloeistoffen ten gevolge van braken van de darminhoud

- bij hongeren en bij diabetes mellitus ontstaat een zuurproductie ten gevolge van glucosegebrek. Het metabolisme schakelt dan over op vetzuurverbranding (keto-acidose *zie 48*)

- anaëroob metabolisme, bijvoorbeeld bij doorbloedingsstoornissen, insufficiëntia cordis of shock.

Compensatoir ontstaat **hyperventilatie** (bijvoorbeeld Kuzmaul-ademtype bij diabetisch coma) via prikkeling van chemosensoren en ademcentra. De nier scheidt **zure urine** uit.

#### **1b. Metabole alkalose.** Oorzaken:

- opname van alkalisch voedsel (melk; therapeutisch bicarbonaat bij maagzweer)

- verlies van maagzuur door braken

Compensatoir ontstaat **hypoventilatie** en **alkalische urine**.

#### **2a. Respiratoire acidose** (*zie ook 64, 66*)

Oorzaken zijn *linksboven* in het *grijze blok* aangegeven. Het betreft alle oorzaken van **hypoventilatie** + veranderingen van de samenstelling van de ingeademde lucht (hoog  $CO_2$ -gehalte in kleine slecht geventileerde ruimtes; **hoge**  $CO_2$ -concentraties remmen de ademcentra en kunnen narcose veroorzaken).

Compensatoir wordt **zure urine** uitgescheiden.

#### **2b. Respiratoire alkalose** (*zie ook 64 en 66*)

Oorzaken *rechtsboven* in het *grijze blok*. Het betreft alle oorzaken van **hyperventilatie**. Het meest voorkomend is het hyperventilatiesyndroom ten gevolge van chronische spanning (d.w.z. psychogeen; *zie ook 46*).

Compensatoir wordt **alkalische urine** uitgescheiden.

#### **3a. Renale acidose** (*zie ook 68*)

Het voortdurend uitscheiden van  $H^+$ -ionen en vasthouden van bicarbonaat is een actieve functie van de tubuluscellen van de nier. Nierstoornissen uiten zich dan ook meestal in acidose (bijvoorbeeld bij uremie). Verschillende tubulusafwijkingen bestaan, bijvoorbeeld intoxicaties (kwik) of erfelijke ziekten.

Via de tubuluscellen wordt natrium geresorbeerd in ruil voor  $H^+$ - of  $K^+$ -excretie. Is nu veel kalium aanwezig (hyperkaliëmie) dan vermindert de  $H^+$ -excretie zodat neiging tot acidose ontstaat (bij het effect van de kaliumconcentratie op de zuurgraad spelen echter ook andere, minder begrepen effecten een rol).

Diuretica werken in op de tubulus (bijvoorbeeld koolzuuranhydraseremmers) en kunnen daardoor de zuurgraad verstoren.

Compensatoir ontstaat **hyperventilatie** (via chemosensoren en ademcentra).

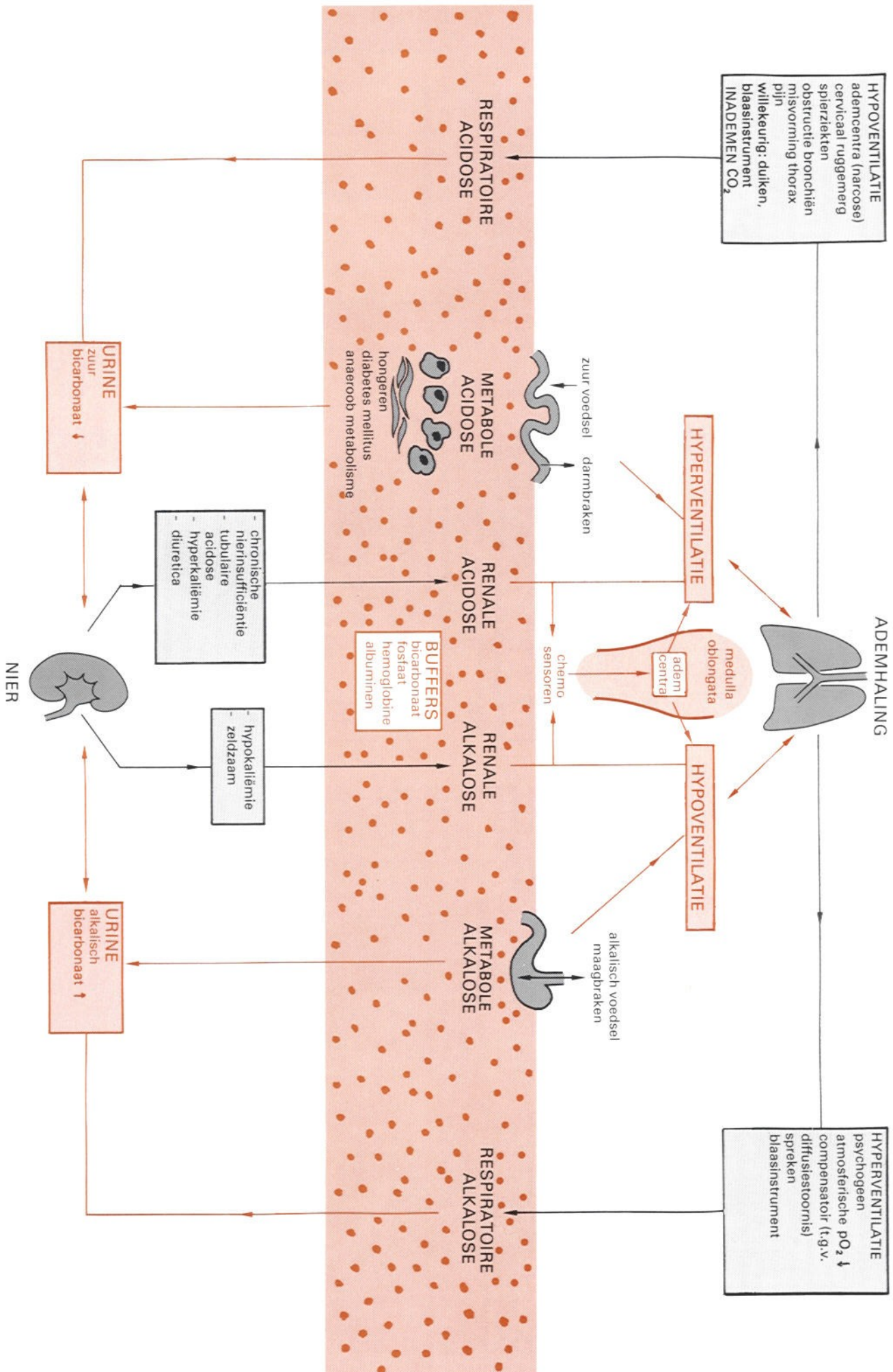
#### **3b. Renale alkalose**

Dit komt zelden voor. Via het onder 3a beschreven mechanisme kan hypokaliëmie leiden tot een toename van de  $H^+$ -excretie door de nier. Hypokaliëmie is een bijwerking van een aantal diuretica.

Compensatoir ontstaat **hypoventilatie**.

Samenvattend: metabole verstoringen worden door **longen en nier** gecompenseerd; stoornissen van het ene regelorgaan worden door het andere gecompenseerd.

Ref.: 6, 8, 9, A



**HYPOVENTILATIE**  
 ademcentra (narcose)  
 cervicaal ruggemerg  
 spierziekten  
 obstructie bronchiën  
 misvorming thorax  
 pijn  
 willekeurig: duiken,  
 blaasinstrument  
 INADEMEN CO<sub>2</sub>



**HYPERVENTILATIE**

**HYPOVENTILATIE**

**HYPERVENTILATIE**  
 psychogeen  
 atmosferische pO<sub>2</sub> ↓  
 compensator (i.g.v.  
 diffusiestoornis)  
 spraken  
 blaasinstrument

**RESPIRATOIRE ACIDOSE**

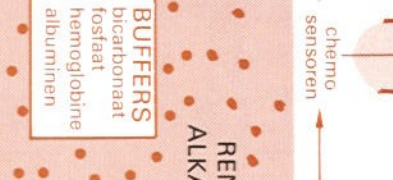
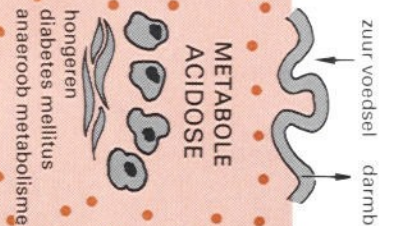
**METABOLE ACIDOSE**

**RENALE ACIDOSE**

**RENALE ALKALOSE**

**METABOLE ALKALOSE**

**RESPIRATOIRE ALKALOSE**



honger  
diabetes mellitus  
aneroob metabolisme

**BUFFERS**  
 bicarbonaat  
 fosfaat  
 hemoglobine  
 albuminen

- chronische  
 nierinsufficiëntie  
 - tubulaire  
 acidose  
 - hyperkaliëmie  
 - diuretica

- hypokaliëmie  
 - zeidzaam

**URINE**  
 zuur  
 bicarbonaat ↓

**URINE**  
 alkalisch  
 bicarbonaat ↑



# 48. GLUCOSEREGULATIE EN DIABETES MELLITUS

## Indeling

*Links de oorzaken, in het midden en rechts de gevolgen van diabetes mellitus. Geheel links zijn organen aangegeven die een rol kunnen spelen bij het ontstaan.*

*De 'U-vormige' buis stelt de bloedbaan voor. De links hierin uitkomende pijlen geven stoffen of hormonen aan die, geseerneerd in het bloed, een invloed hebben op de glucoseregulatie.*

*Zwart omkaderde blokken (tussen de 'benen' van de 'U-buis'): hoofdklassen van oorzaken van diabetes mellitus. Alle resulteren in 'absoluut of relatief insulinetekort' (roze blok beneden).*

*Roze achtergrond, midden en rechts: kernpunten van de pathofysiologie. De belangrijkste effecten zijn met dikke zwarte pijlen aangegeven. De roodroze kaders betreffen steeds veranderingen in het bloed.*

*Grijze vlak beneden: belangrijkste complicaties op lange termijn.*

## Normale glucoseregulatie

Glucose is een belangrijke brandstof voor de cellen; voor de hersenen is glucose zelfs de enige brandstof. Een regulatie van de glucosespiegel in het bloed is daarom noodzakelijk.

Verstoringsen van de glucosespiegel zijn normaal het gevolg van:

- de voeding (**hyperglykemie** na een maaltijd)
- het metabolisme (**hypoglykemie** bij zware arbeid)

Verandering van de glucosespiegel wordt tegengewerkt door een aantal hormonale regulatiesystemen:

1. **Hyperglykemie** stimuleert de bèta-cellen in de eilandjes van Langerhans van de pancreas tot secretie van **insuline** (zie linksboven)

Insuline bevordert:

- het transport van glucose door de celmembraan
- de omzetting van glucose in glycogeen (glycogenese in de lever) en in vetten (lipogenese).

Men vat deze effecten samen onder de term '**glucose-utilisatie**'.

Door al deze effecten **daalt** de bloedglucosespiegel.

2. Een groot aantal andere hormonen veroorzaakt een **verhoging** van de glucosespiegel (via verschillende werkingsmechanismen) (insuline is het enige hormoon dat de glucosespiegel verlaagt).

Men noemt deze hormonen daarom ook wel

**'insuline-antagonisten'**: groeihormoon, ACTH, LH, cortisol, adrenaline, thyroxine en glucagon.

## Oorzaken van diabetes mellitus

Kernpunt is hierbij dat er een **absoluut of relatief insulinetekort** bestaat. Dit kan de volgende oorzaken hebben:

1. **Iatrogeen**: toediening van stoffen die de glucosespiegel verhogen, zoals orale toediening van corticosteroïden.
2. **Verminderde secretie van insuline** ten gevolge van erfelijke afwijking van de bèta-cellen, mogelijk ten gevolge van uitputting van de bèta-cellen, afwijkingen van de pancreas die ook de eilandjes van Langerhans aantasten (pancreatitis), mogelijk kan ook een verminderde gevoeligheid van de bèta-cellen voor glucose een rol spelen.
3. **Toename van circulerende antagonisten** zoals bij:
  - acromegalie (groeihormoon-secrenerende hypofysetumor)
  - zwangerschap (ten gevolge van toegenomen LH-secretie)
  - syndroom of ziekte van Cushing (verhoogde ACTH- of cortisolsecretie door hypofyse- of bijnierschorsafwijking)
  - phaeochromocytoom (adrenaline-producerende bijniermergtumor)
  - hyperthyreoïdie (hypersecretie van thyroxine).
4. Vermindering van de **perifere gevoeligheid van de cellen** voor insuline.
5. **Leverziekten** (bijvoorbeeld cirrose) ten gevolge van verminderde mogelijkheid van glycogeensynthese.

NB: In de meeste gevallen is de oorzaak niet bekend, men spreekt dan van 'primaire' diabetes mellitus. Klinisch onderscheidt men twee soorten diabetes mellitus: (1) de 'juvenile' vorm (waarschijnlijk vooral genetisch bepaald), (2) de 'maturity onset' vorm die op hogere leeftijd (boven 50 jaar) ontstaat.

Tegenwoordig gaat men ervan uit dat 'insulinetekort' slechts één van de vele gevolgen is van een nog onbekende oorzaak van diabetes. Vele verschijnselen bij diabetes, zoals de retinopathie, neuropathie en vaatafwijkingen kunnen immers niet teruggevoerd worden op het insulinetekort.

## Gevolgen

De gehele pathofysiologie van diabetes mellitus is terug te voeren op **twee gegevens**:

1. **glucosetekort in de cellen** (zie centrum van middelste roze vlak)
2. teveel aan glucose in bloed: **hyperglykemie** (zie midden boven)

## Glucosetekort in de cellen

De biochemische veranderingen die hiervan het gevolg zijn kan men opvatten als:

- pogingen om glucose uit andere bronnen te verkrijgen (vetten, eiwitten)
- overschakeling op verbranding van vetten voor de energielevering

Dit komt tot uiting in:

- A. **Glycogenolyse** in lever en spier. De ontstane glucose komt ten dele in het bloed en draagt daardoor verder bij tot de hyperglykemie.  
Aangezien kalium binnen de cel voor een groot deel aan glycogeen gebonden is ontstaat een **kaliumdepletie** in de cellen en verhoogde kaliumspiegel in het bloed: **hyperkaliëmie**.
- B. **Lipolyse** in vetweefsel; hierdoor komen vetzuren en glycerol in het bloed: **hyperlipidemie** (vermoedelijk is dit een belangrijke factor die de kans op **atherosclerose** verhoogt). Normaal worden de lipiden in de lever opgenomen en onder andere in glucose omgezet via de citroenzuurcyclus: **gluconeogenese**. Door het vergrote lipide-aanbod is de gluconeogenese-intensiteit maximaal, hetgeen weer bijdraagt tot de hyperglykemie (*volg de lange pijl!!*). Een deel van de lipiden kan echter niet verwerkt worden en veroorzaakt het ontstaan van zure ketolichamen; in het bloed ontstaat een **ketose** en een **acidose**. De acidose wordt ten dele gecompenseerd door buffering (vandaar de daling van het **bicarbonaat**) en door **hyperventilatie** (Kusmaul- ademtype).
- C. **Proteïne-afbraak**, vooral in de spieren (vandaar: spierzwakte, atrofie en gewichtsverlies). De ontstane aminozuren bereiken de lever via het bloed en kunnen in glucose worden omgezet: **gluconeogenese**, hetgeen weer de hyperglykemie kan versterken.

### Hyperglykemie

De stijging van de glucosespiegel in het bloed is op minstens drie factoren terug te voeren (*zie 3 pijlen die op 'hyperglykemie' wijzen*):

1. glucose verlaat het bloed niet ten gevolge van de verminderde utilisatie.
2. glucose ontstaat ten gevolge van de versterkte glycogenolyse.
3. glucose ontstaat door versterkte gluconeogenese uit lipiden en aminozuren.

Normaal wordt glucose in de nier geheel uit het filtraat teruggeresorbeerd; door de hoge concentratie is nu echter het **tubulaire maximum** overschreden zodat **glucosurie** ontstaat (een ideale voedingsbodem voor bacteriën: urineweginfecties zijn frequent bij diabetes). Door **osmotische diurese**

ontstaat nu ook verlies van water en elektrolyten:

**polyurie**, die zich kan uiten in **nocturie** ('s nachts urineren). Door het extracellulaire vochtverlies ontstaat ook een intracellulaire **dehydratie**.

Door het verlies aan extracellulair volume wordt de circulatie bedreigd; een hypovolemische **shock** met anurie kan dan het gevolg zijn (ook veroorzaakt dit toename van anaërobe stofwisseling waardoor de acidose kan toenemen).

Naast vochtverlies via de nieren kan er in de extracellulaire vloeistof tevens primair een **hyperosmolariteit** bestaan. Deze wordt dan veroorzaakt door de hoge concentratie glucose en ketolichamen. Deze hyperosmolariteit draagt tot een verdere intracellulaire dehydratie bij.

De dehydratie veroorzaakt via de hersenen **dorst** en **polydipsie** (*zie 45*).

### Diabetisch coma

Verskillende voorstadia van coma komen voor waarbij de patiënt suf of verward is. Het gevolg kan zijn dat de patiënt niet drinkt waardoor dehydratie toeneemt. Ook door misselijkheid en braken kan de toestand verergeren. Bij het ontstaan van het coma spelen waarschijnlijk 2 hoofdfactoren een rol:

1. de **acidose** verstoort de hersenfunctie. Wanneer het accent op deze factor ligt spreekt men van een **keto-acidotisch coma**.
2. ook **dehydratie** verstoort de hersenfunctie. Wanneer hier het accent op ligt spreekt men van **hyperosmolair coma**. Het komt vooral bij oudere diabetici voor.

NB: Men moet het diabetisch coma onderscheiden van het 'hypoglykemische' coma (een 'hypo') dat het gevolg kan zijn van:

- te weinig eten
- inspanning
- te veel insuline

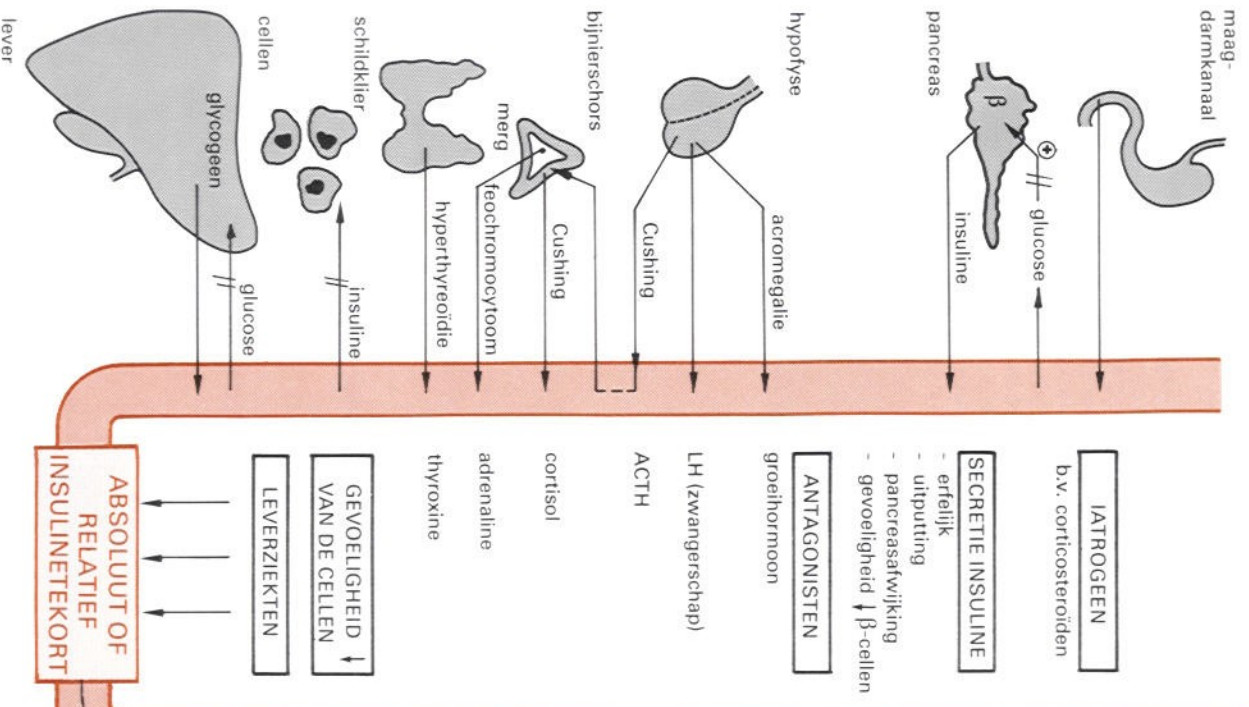
### Complicaties op lange termijn (*grijze vlak midden onder*): **atherosclerose**

1. atherosclerose in grote arteriën: cerebrale vaten (encefalomalacie), coronaire vaten (coronaire sclerose/ischemie: angina pectoris, hartinfarct), beenvaten (A. Femoralis: claudicatio intermittens), niervaten (hypertensie, nierinsufficiëntie).
2. atherosclerose in kleine vaten: nefropathie (draagt bij tot de nierinsufficiëntie), neuropathie (meestal sensibele en/of autonome verschijnselen aan de benen), retinopathie met een specifiek fundusbeeld (visusdaling).
3. diabetici hebben een vergrote kans op infecties (conjunctivitis, furunkels, urineweginfecties etc.). De precieze oorzaak hiervan is niet zeker. Waarschijnlijk spelen vele factoren tegelijk een rol.

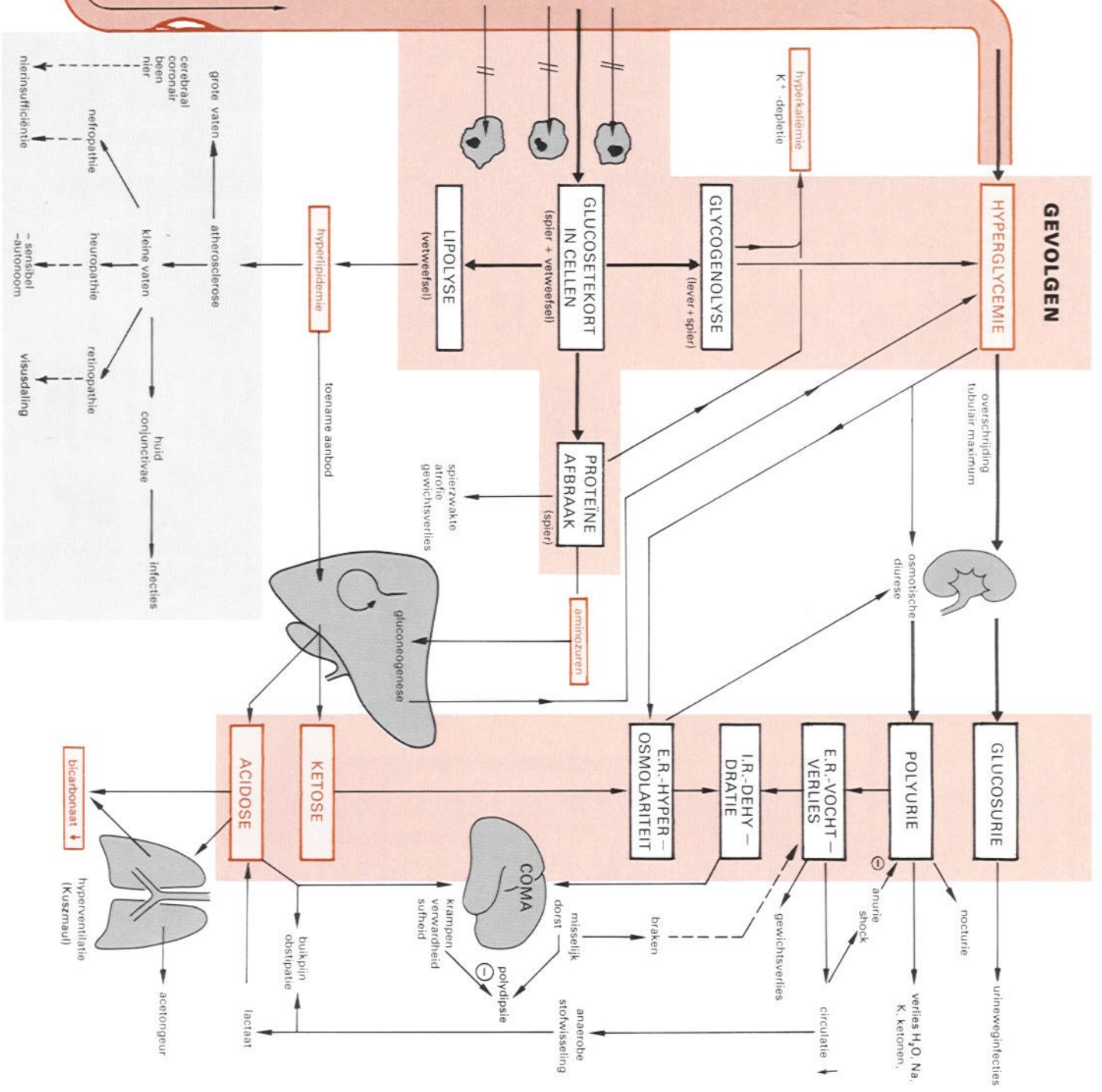
Ref.: 12, 13, B

# OORZAKEN

opname antagonisten



# GEVOLGEN





# 49. BLOEDAANMAAK EN ANEMIEËN

## Indeling

Roze vlak in het midden: bloed.

In grijs: organen van belang voor aanmaak, regulatie en afbraak van erythrocyten.

Rondom in rode letters en kaders: oorzaken van anemie.

## Bloedaanmaak

Rode bloedcellen (**erythrocyten**) bevatten het **hemoglobine** dat onmisbaar is voor het transport van zuurstof en koolzuurgas. Dankzij de aanwezigheid van het hemoglobine kan het bloed chemisch ruim 40 maal zoveel zuurstof binden dan het fysisch zou kunnen oplossen.

De levensduur van erythrocyten is echter beperkt (zij bezitten geen celkern), namelijk ongeveer 120 dagen. Daarom is het noodzakelijk dat erythrocyten continu worden aangemaakt. Dit gebeurt in het beenmerg uit de stamcellen (waaruit ook de andere bloedcellen ontstaan).

Na een aantal tussenstadia in het beenmerg (*zie rechts in het schema*) gaat de kern van de cel verloren en komt de rijpe erythrocyt in het bloed terecht. Voor de aanmaak zijn de volgende factoren noodzakelijk:

1. **vitamine B<sub>12</sub> en foliumzuur**: voor de synthese van DNA en RNA (zonder DNA en RNA kunnen geen nieuwe cellen gevormd worden).

2. **ijzer**: wordt ingebouwd in het heem-gedeelte van het hemoglobine.

3. **aminozuren**: voor de opbouw van het globinedeel van het hemoglobine, en van structurele bestanddelen van de cel.

Deze factoren zijn onontbeerlijk voor de vorming van erythrocyten. Daarnaast staat de aanmaak onder invloed van:

- **vitamine C**

- **thyroxine** uit de schildklier

- **erythropoietine**: een hormoon dat door de nier wordt geproduceerd.

Voor een adequate aanmaak van erythrocyten moet het **voedsel** in ieder geval bevatten: vitamine B<sub>12</sub>, foliumzuur, ijzer, aminozuren en vitamine C. Uiteraard moeten deze bestanddelen van het voedsel in voldoende mate worden **geresorbeerd** door het maagdarmkanaal.

Voor de resorptie van vitamine B<sub>12</sub> is een door het maagslijmvlies geproduceerde stof, de **intrinsic factor**, noodzakelijk; deze stof maakt de resorptie in de dunne darm mogelijk (*zwarte bolletjes in het schema*).

Bovendien moet in het maagdarmkanaal driewaardig ijzer tot tweewaardig worden gereduceerd om opname mogelijk te maken.

De resorptie van ijzer in het maagdarmkanaal wordt op een nog onbekende wijze naar behoefte gereguleerd.

## Regulering van de bloedaanmaak

Een verminderd zuurstofgehalte in het bloed stimuleert de secretie van het hormoon **erythropoietine** door de nier (*zie ook 44*).

Erythropoietine stimuleert de aanmaak van erythrocyten in het beenmerg (het precieze fysiologische werkingsmechanisme is onbekend).

Een vermindering van het aantal erythrocyten (bijvoorbeeld na een grote bloeding) gaat gepaard met een verminderd zuurstofgehalte van het bloed (als eerste opvang wordt het bloed 'verdund' door aanzuiging en retentie van extracellulair vocht). Via de toename van de erythropoietinesecretie wordt nu de bloedaanmaak gestimuleerd zodat het verlies van erythrocyten na enkele dagen gecorrigeerd is.

Ook speelt dit mechanisme een rol bij verblijf op grote hoogte: de lage atmosferische pO<sub>2</sub> veroorzaakt een verminderd zuurstofgehalte; compensatoir stijgt de hoeveelheid erythrocyten (d.w.z. de hematocriet van het bloed neemt toe).

## Afbraak van erythrocyten

De kwetsbaarheid van de erythrocytmembraan neemt toe naarmate de cel ouder is. Dit is aantoonbaar door middel van meting van de zogenaamde 'osmotische resistentie' van de erythrocyten: men brengt de erythrocyt in een toenemend **hypotone** vloeistof; de cel zal zwellen en op een gegeven moment barsten.

In vivo vallen de erythrocyten waarschijnlijk uiteen in de **milt**. Het vrijkomende **globine** wordt afgebroken tot aminozuren die in het bloed terechtkomen (en weer gebruikt kunnen worden voor de hemoglobinesynthese), het **heem** wordt afgebroken tot tweewaardig **ijzer** en **bilirubine**. Het ijzer wordt in het bloed gebonden aan een plasmaeiwit tot **transferrine**. Het in het bloed circulerende ijzer kan weer worden gebruikt voor de hemoglobinesynthese of wordt in de **lever** opgeslagen in de vorm van **ferritine**.

Bilirubine wordt ook aan een plasmaeiwit gekoppeld; in de lever wordt het via de **gal** in het maagdarmkanaal uitgescheiden (als stercobilinogeen). Een gedeelte hiervan wordt echter weer opgenomen en bereikt weer de lever (enterohepatische kringloop) of wordt via de **nier** als **urobiline** uitgescheiden.

Het niet-her-opgenomen gedeelte wordt met de faeces als stercobiline uitgescheiden.

**Icterus** (geelzucht) is het gevolg van een toegenomen bilirubineconcentratie in bloed en weefsels en kan veroorzaakt worden door:

- versterkte afbraak van erythrocyten (hemolyse)

- ziekten van de lever (hepatitis)

- obstructie van de galwegen (galstenen).

### **Anemie** (bloedarmoede)

Anemie is iedere toestand waarbij het hemoglobinegehalte verlaagd is (normaal 10 mmol/L = 16 g/100 ml). Oorzaken vallen onder vier hoofdcategorieën:

- **verminderde aanmaak** (in verhouding tot de behoefte)
- **bloedverlies**
- **vergrote afbraak: hemolyse**
- **onbekende oorzaak**: vaak! (niet op het schema aangegeven)

### **Verminderde aanmaak**

#### **1. Deficiëntie**

Verreweg de meest voorkomende oorzaak van anemie is **ijzergebrek**.

IJzergebreksanemie komt vooral voor onder omstandigheden waarin de ijzerbehoefte is vergroot, bijvoorbeeld kinderen (groei), vrouwen (bloedverlies met de menstruatie), zwangerschap.

Gebrek aan vitamine B<sub>12</sub>, foliumzuur of vitamine C is zeldzaam in de westerse wereld. Het ontstaat slechts bij extreme eetgewoonten.

#### **2. Malabsorptie**

Vele ziekten interfereren met de resorptiecapaciteit van het maagdarmkanaal. Verminderde opname van vitamine B<sub>12</sub> kan veroorzaakt worden door een tekort aan intrinsic factor; atrofie van het maagslijmvlies (door onbekende oorzaak, vaak familiair) veroorzaakt op deze wijze de klassieke **pernicieuze anemie** (Addison). Een dergelijk beeld kan ook ontstaan na maagdarmpoperaties (partiële of totale maagresectie). Vele andere darmstoornissen veroorzaken een verminderde opname van vitamine B<sub>12</sub> (infecties, fistels, lintworm). Ook kunnen maagdarfstoornissen anemie veroorzaken door verminderde resorptie van ijzer of foliumzuur. Zie verder de tekstboeken voor de vele mogelijke oorzaken.

#### **3. Behoeftetoename en bloedverlies**

Dit kan ijzer, foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub> betreffen. Verhoogde bloedaanmaak vergroot de behoefte aan deze factoren. Dit kan voorkomen bij: zwangerschap, hemolyse (zie verder), chronisch bloedverlies ten gevolge van een ulcus ventriculi, bloedverlies bij menstruatie of partus.

#### **4. Foliumzuur-antagonisten** zoals bepaalde cytostatica en anti-epileptica.

#### **5. Myxoedeem**: ten gevolge van thyroxinetekort (hypothyreoïdie)

#### **6. Beenmerginsufficiëntie**

Hiervan bestaan talrijke oorzaken. Men spreekt van **aplastische anemie**.

- idiopathisch (d.w.z. oorzaak onbekend): zeldzaam,
  - leukemie en andere maligne ziekten gaan gepaard met destructie van beenmergweefsel,
  - verschillende soorten straling (röntgen-, gamma-) beschadigen het beenmerg,
  - medicamenten (cytostatica, antibiotica, antiepileptica en vele andere) interfereren onder andere met de vorming van DNA en RNA,
  - sideroblastische anemie: hierbij bestaat er een stoornis van het beenmerg waarbij ijzer niet in het hemoglobine kan worden ingebouwd. Dit kan soms het gevolg zijn van bepaalde medicamenten (bijvoorbeeld isoniazide),
  - infectieziekten gaan vaak met anemie gepaard; mogelijk berust dit op een beïnvloeding van het beenmerg.
7. Nierziekten gaan vaak met anemie gepaard, waarschijnlijk ten gevolge van defecten in de erythropoëtine-secretie.

### **Vergrote afbraak** (hemolyse)

1. abnormale cellen (sferocytose, thalassemie, hemoglobinopathieën). Deze afwijkingen zijn meestal aangeboren (bijvoorbeeld sikkelcelanemie).

2. immunologisch (transfusies, rhesusantagonisme, auto-immuunziekten zoals lupus erythematoses disseminata).

3. infectieziekten, bijvoorbeeld malaria.

4. toxisch/medicamenteus, bijvoorbeeld lood, sulfonamide.

De hemolytische anemieën gaan in het algemeen met icterus gepaard.

Ref.: A, B, C

## VOEDSEL

### DEFICIËNTIE

- ijzer (voornamelijk kinderen)
- vit. B<sub>12</sub> (vegetariërs)
- foliumzuur (alcoholici)
- vitamine C

### BEHOEFTETOENAME

- graviditeit
- hemolyse

### BLOEDVERLIES

- ulcus
- ventriculi
- menstruatie
- perituss

### FOLIUMZUUR ANTAGONISTEN

- cytotatica
- antiepileptica

### MYXOEDEEM

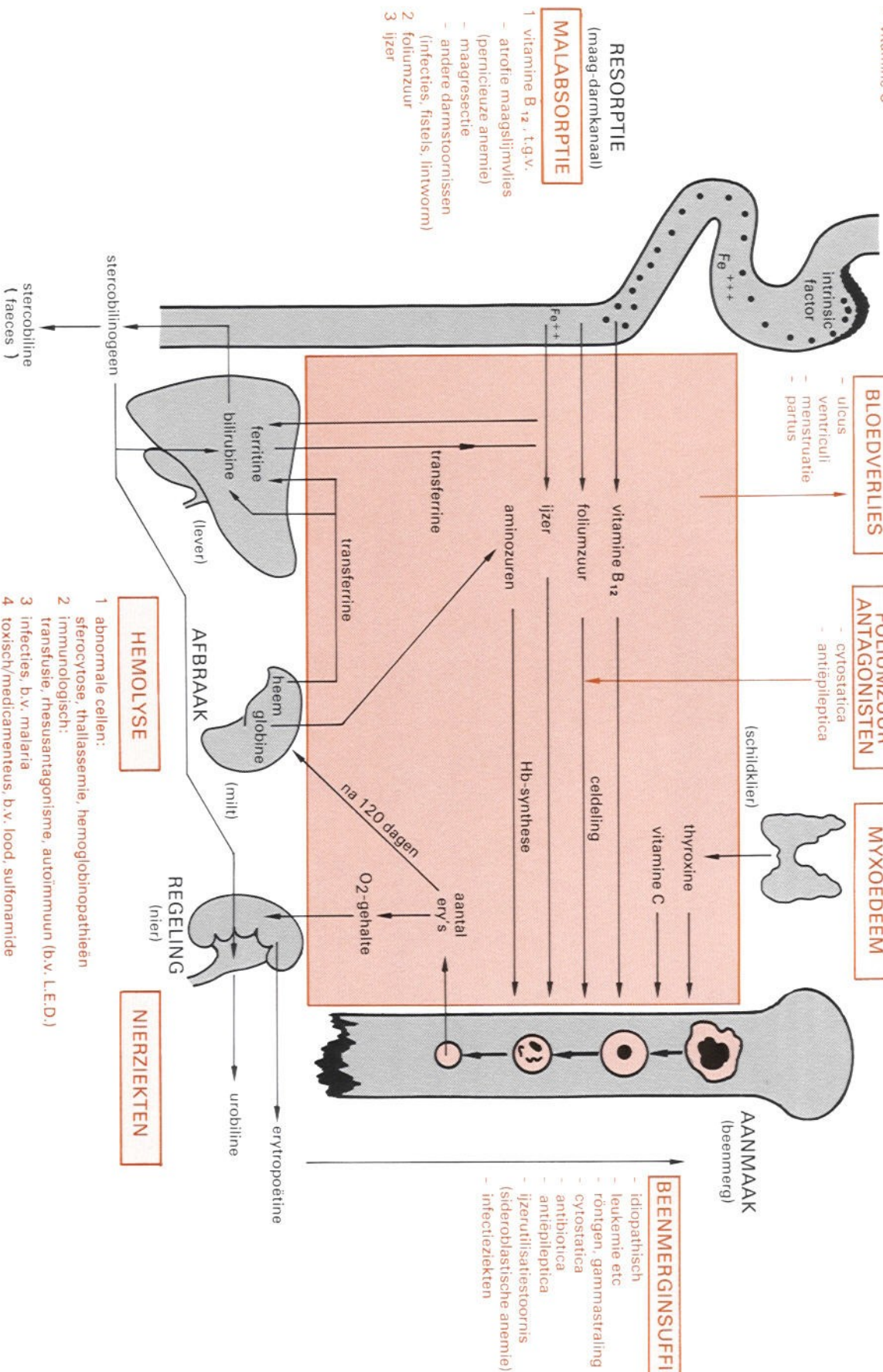


(schilddklier)

### AANMAAK (beenmerg)

### BEENMERGINSUFFICIËNTIE

- idiopathisch
- leukemie etc
- röntgen, gammastraling
- cytotatica
- antibiotica
- antiepileptica
- ijzerutilisatiestoornis (sideroblastische anemie)
- infectieziekten



### RESORPTIE

(maag- darmkanaal)

### MALABSORPTIE

- 1 vitamine B<sub>12</sub>, t.g.v.
  - atrofie maagslijmvlies (perniciëuze anemie)
  - maagresectie
  - andere darmstoornissen (infecties, fistels, lintworm)
- 2 foliumzuur
- 3 ijzer

### HEMOLYSE

- 1 abnormale cellen:
  - sferocytose, thalassemie, hemoglobinopathieën
- 2 immunologisch:
  - transfusie, reusantagonisme, autoimmuun (b.v. L.E.D.)
- 3 infecties, b.v. malaria
- 4 toxisch/medicamenteus, b.v. lood, sulfonamide

### NIERZIEKTEN

## 50. BLOEDGROEPEN EN TRANSFUSIES

### Indeling

*Grijze strook, boven: de vier bloedgroepen.*

*Roze: bloed.*

*Rood op erythrocyt = antigeen A; rode bolletjes = antistof a.*

*Zwart op erythrocyt = antigeen B; zwarte bolletjes = antistof b.*

*Grijze vlak linksonder: transfusiematrix. Er is onderscheid gemaakt tussen kleine en grote transfusies, 'kruisje' wil zeggen: transfusie is mogelijk; 'rode stip': transfusie veroorzaakt agglutinatie.*

*Rechtsonder is uitgewerkt wat de gevolgen zijn van een verkeerde (kleine of grote) bloedtransfusie.*

### Bloedgroepen

In de erythrocytmembraan bevinden zich bepaalde stoffen, voornamelijk glycolipiden, die zich als **antigeen** gedragen wanneer zij in een ander individu terecht komen.

Als antigeen betitelt men iedere **lichaamsvreemde** stof waarop het lichaam kan reageren met bepaalde afweerreacties: dit kunnen dus bacteriën, virussen, voedselbestanddelen, bloedtransfusies of transplantaatweefsels zijn.

Afweerreacties ontstaan onder andere doordat in het lichaam specifieke **antistoffen** ontstaan of worden gemobiliseerd, die met het lichaamsvreemde antigeen reageren. Door de antigeen-antistof reactie wordt het antigeen afgebroken of onwerkzaam gemaakt. Dit kan met heftige algemene reacties in het lichaam gepaard gaan (bijvoorbeeld anaphylactische shock, zie 52 en 60).

De antigenen die zich op de erythrocyt bevinden zijn van belang voor bloedtransfusies.

Het soort antigeen op de erythrocyten is genetisch bepaald (d.w.z. ligt vast in het DNA) en wordt op een relatief eenvoudige wijze overgeërfd.

Er bestaat nu een groot aantal antigeen-systemen (**bloedgroep-systemen**) die grotendeels onafhankelijk van elkaar worden overgeërfd:

- het ABO-systeem
- het Lewis-systeem
- het Rhesus-systeem
- het MNS-systeem
- vele andere systemen (I-systeem, P-systeem etc.).

Voor de praktijk zijn vooral die systemen van belang waarbij **natuurlijke** antistoffen bestaan (d.w.z. de antistoffen zijn reeds in het bloed aanwezig) of waarbij deze antistoffen zeer snel kunnen worden gevormd.

In die gevallen kan men onmiddellijk reacties verwachten bij verkeerde transfusies. In de praktijk zijn daarom vooral het ABO-systeem en het Rhesussysteem van belang.

Andere bloedgroepsystemen gaan vooral een rol spelen bij herhaalde bloedtransfusies (waarbij de antistofvorming steeds meer op gang komt).

### Het ABO-systeem (*grijze vlak boven*)

Vier bloedgroepcombinaties komen voor:

- bloedgroep A (42%): erythrocyt bevat antigeen A (*rood*)
- bloedgroep B (9%): erythrocyt bevat antigeen B (*zwart*)
- bloedgroep AB (3%): erythrocyt bevat beide antigenen (*rood + zwart*)
- bloedgroep O (46%): erythrocyt bevat geen antigeen van het ABO-systeem.

In het bloedplasma zijn steeds die **antistoffen** (gamma-globulinen) aanwezig die gericht zijn tegen de lichaamsvreemde antigenen, d.w.z. bloed van groep A bevat antistoffen tegen groep B ('antistof b'), groep B bevat antistof a, groep AB bevat geen antistoffen en groep O bevat antistof a en b.

Aanwezigheid van deze antistoffen is niet aangeboren: de vorming ervan komt op gang in de eerste levensmaanden door de confrontatie met binnenkomende antigenen (bijvoorbeeld met het voedsel); de antistofvorming tegen lichaamseigen antigenen is hierbij onderdrukt (treedt een dergelijke vorming toch op dan spreekt men van auto-immuniteit).

Antigenen van het ABO-systeem komen, in opgeloste vorm, ook voor in secretieproducten (speeksel) en weefselvocht. Kennis van de bloedgroep is daarom ook van belang bij transplantaties (bijvoorbeeld nier).

Doordat er verscheidene bloedgroepsystemen bestaan, zijn er honderdduizenden bloedgroepcombinaties mogelijk. Onderzoek van bloedgroepen is onder meer van belang vanwege de volgende punten:

- bepaalde ziekten zijn statistisch gecorrelleerd met bloedgroepen (galstenen, diabetes mellitus, ulcus duodeni etc.)
- onderzoek naar vaderschap (soms kan bewezen worden dat iemand niet de vader van een kind kan zijn).
- de frequentie van antigenen verschilt aanzienlijk per ras. Hieruit kunnen verschillende relevante conclusies worden getrokken met betrekking tot de evolutie van de mens
- het al of niet mogelijk zijn van transfusies en transplantaties.

### Hemolytische transfusiereactie (*rechtsonder*)

Het gegeven voorbeeld laat een verkeerde bloedtransfusie zien.

Bloed van groep A (**donorbloed**) wordt gegeven aan iemand met bloedgroep B (**acceptor**).

Stel dat het een kleine transfusie betreft (bijvoorbeeld  $\frac{1}{2}$  liter): het toegediende antigeen A wordt nu 'geconfronteerd' met een relatief grote hoeveelheid antistof **a** (*rode stippen*). De antistoffen hechten zich aan de erythrocyten waardoor deze samenklonteren: **agglutinatie**. Uiteindelijk worden de erythrocyten van het donorbloed afgebroken: **hemolyse**.

Gelukkig zijn er meestal reeds onmiddellijk symptomen die op het gevaar van hemolyse wijzen: flush in het gelaat, misselijkheid, hartkloppingen etc., zodat men de transfusie onmiddellijk kan staken. Doet men dit niet dan kan een zeer ernstige toestand ontstaan (o.a. cyanose, shock, delier, coma).

Geeft men grotere, of herhaalde transfusies dan kan ook de omgekeerde transfusiereactie gaan optreden; een grote hoeveelheid antistof b komt dan immers in het acceptorbloed van groep B terecht, zodat nu ook een hemolyse van acceptorerythrocyten kan ontstaan (*zie geheel rechtsonder*).

Gezien de gevaarlijke gevolgen van dergelijke transfusiereacties moet voor iedere transfusie een zogenaamde '**kruisproef**' in twee richtingen worden verricht, d.w.z.:

1. het serum van de acceptor (waarin dus antistoffen) wordt samengebracht met erythrocyten van donorbloed, en er wordt gekeken of er agglutinatie optreedt

2. het serum van de donor wordt samengebracht met de erythrocyten van acceptorbloed (omgekeerde kruisproef).

Door deze proef te verrichten ontdekt men meteen of er misschien ook agglutinatie optreedt ten gevolge van een van de andere bloedgroepsystemen.

Wanneer agglutinatie ontstaat, spreekt men van '**incompatibele bloedgroepen**'.

### **Transfusiematrix** (*linksonder*)

*De verticale kolommen van het donorbloed zijn in tweeën gesplitst: de linker kolom in het geval dat men weinig, de rechter dat men veel geeft.*

Bij een relatief kleine transfusie is de omgekeerde transfusiereactie van geen belang (er worden immers weinig antistoffen toegediend).

Daaruit volgt dat iemand met bloedgroep AB een **universele acceptor** is wat betreft de ABO-antigenen (zijn bloed bevat immers geen antistoffen). In kleine hoeveelheden kan aan hem dus bloed van iedere groep worden toegediend, bij grote hoeveelheden is donorbloed AB noodzakelijk.

Omgekeerd is iemand die bloedgroep O heeft een **universele donor** (zijn bloed bevat immers geen antigenen). Ook dit geldt slechts voor kleine transfusies.

De termen 'universele' donor en acceptor zijn misleidend omdat:

- zij alleen gelden voor kleine transfusies
- zij geheel afzien van de talrijke andere bloedgroepsystemen.

### **Het rhesus-systeem** (niet op het schema)

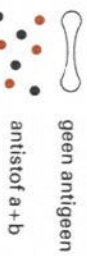
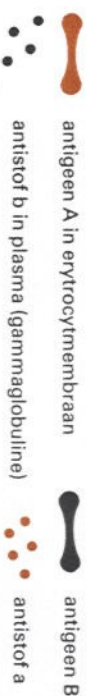
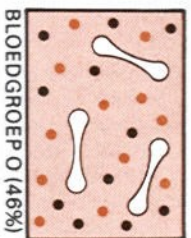
Van de westerse bevolking heeft 85% het rhesusantigeen: de rhesusgroep is positief. De overige 15% is rhesus-negatief.

Rhesus-negatieve individuen hebben normaal geen rhesus-antistoffen, kunnen deze echter snel vormen als reactie op confrontatie met het rhesusantigeen. Voor de praktijk zijn daarom vooral van belang situaties waarin:

- herhaalde transfusies worden gegeven (d.w.z. rhesus-positief donorbloed aan een rhesus-negatieve acceptor)
- een rhesus negatieve moeder zwanger is van een rhesus-positief kind. Doordat voor en tijdens de geboorte erythrocyten van het kind in de moederlijke bloedbaan terechtkomen worden door de moeder anti-rhesus stoffen gevormd. Deze kunnen de placenta-barrière passeren, zodat bij een volgende zwangerschap agglutinatiereacties in de foetus kunnen ontstaan.

In deze beide gevallen wordt de antistofvorming gestimuleerd en kunnen hemolytische reacties het gevolg zijn (bijvoorbeeld van de pasgeborene: icterus neonatorum).

Ref.: A, B, C



**VERKEERDE TRANSFUSIE**

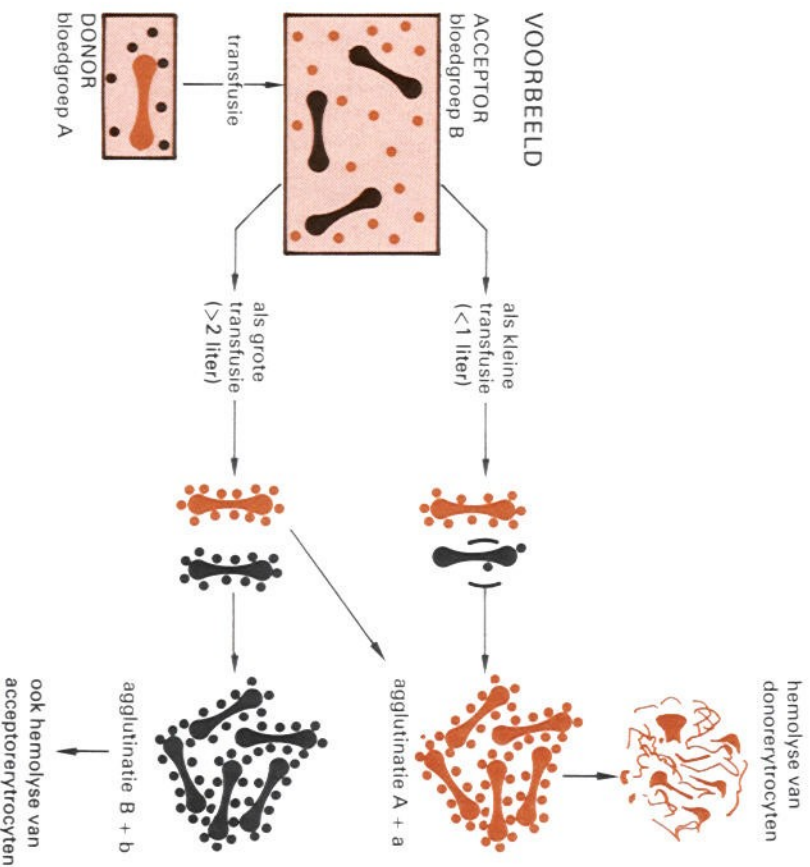
- als:
- 1 antigeen A + antistof a
  - 2 antigeen B + antistof b
  - 3 combinatie

**TRANSFUSIEMATRIX**

BLOEDGROEP DONOR	A		B		AB		0		UNIVERSELE ACCEPTOR
	weinig	veel	weinig	veel	weinig	veel	weinig	veel	
A	X	X	.	.	.	.	X	.	
B	.	.	X	X	.	.	X	.	
AB	X	.	X	.	X	X	X	.	
0	.	.	.	.	X	X	X	X	

• = agglutinatie  
X = geen agglutinatie

**VOORBEELD**



# 51. HEMOSTASE

## Indeling

*Mechanismen van bloedstelping zijn in de blokken 1 t/m 5 aangegeven.*

*Blok 1 t/m 3: de eerste drie fasen van de bloedstelping*

*Blok 4 en 5: intra- en extravasale stolling*

*Roze en rood: bloed en stolsel*

*In de vaatwand zijn drie lagen aangegeven: endotheel (dunne rode lijn), collageen (grijs) en glad spierweefsel (rood).*

*Rode tekst: factoren en ziekten die aangrijpen op de bloedstelping.*

## Algemeen

Met de term **hemostase** of **bloedstelping** duidt men alle mechanismen aan die een bloeding tot staan kunnen brengen. Er zijn dus meer mechanismen dan alleen bloedstolling. Het betreft vrij ingewikkelde systemen waarvan een groot deel nog onopgehelderd is. Onderzoek hiernaar is echter van groot belang gezien het probleem van de **trombose** (cerebraal, coronair etc.). Alle hieronder te bespreken mechanismen kunnen in gang worden gezet door een **beschadiging van de vaatwand**. Men kan ze echter nauwelijks gescheiden zien omdat ze meestal tegelijk optreden en elkaar wederzijds beïnvloeden (vaak versterken). Trombocytenaggregatie (2) en stolling (4 en 5) hangen af van een balans tussen remmende en stimulerende factoren. Het betreft hier een heel complex aan factoren dat in een zeer genuanceerd evenwicht verkeert. Een geringe beschadiging van de vaatwand of een ziekteproces kan een verstoring van deze balans veroorzaken en leiden tot trombose of bloeding.

### 1. Initiële vasoconstrictie

Bij een geringe verwonding ontstaat binnen enkele seconden een **vasoconstrictie** van de beschadigde vaten. Bij een sterke beschadiging kan deze wel 30 minuten duren. Bij een kleine verwonding duurt dit slechts kort en zien we dat de bloeding enige tijd wordt uitgesteld. Dit mechanisme is vooral effectief bij kleine contractiele vaten. De oorzaak van de vasoconstrictie is niet exact bekend. Men denkt o.a. aan:

#### A. Neurogene effecten

1. **axonreflex**: door de beschadiging worden afferenten geprikkeld. Via de vertakkingsplaatsen bereiken de actiepotentialen alle afferente uiteinden waaruit dan bepaalde stoffen worden vrijgemaakt. Ook zouden actiepotentialen kunnen overspringen op efferente sympathische vezels (een soort 'kortsluiting') die het gladde spierweefsel van de vaatwand innervieren. De rol van de axonreflex is niet geheel duidelijk. Wél staat vast dat vasoconstrictie kan optreden zonder tussenkomst van het ruggemerg.

2. **ruggemergsreflex**: via de afferenten bereiken de actiepotentialen het ruggemerg en activeren daar sympathische neuronen die vasoconstrictie veroorzaken.

#### B. Myogene effecten

Beschadiging van de spiercelmembraan leidt op zich tot activatie: er ontstaat een spontane natriuminflux die leidt tot depolarisatie. Bovendien komt bij beschadiging van cellen altijd kalium vrij. De toename van de kaliumconcentratie in het weefselvocht activeert het prikkelbare weefsel (zie 6 en 7). In de praktijk blijkt dat de sterkte en uitbreiding van het vaatspasm samenhangt met de hoeveelheid weefseldestructie. Door een zeer scherpe snede wordt het mechanisme van de initiële vasoconstrictie nauwelijks geactiveerd en is de bloeding relatief sterk.

### 2. Trombocytenaggregatie (ophoping van bloedplaatjes)

Trombocyten hebben de neiging zich te hechten aan onregelmatigheden in de vaatwand. Dit proces wordt waarschijnlijk in gang gezet doordat het bloed in contact komt met het collageen (*grijs*) van de vaatwand (dit komt vrij te liggen door de endotheelbeschadiging). Tijdens de aggregatie produceren de trombocyten bepaalde factoren, waaronder ADP, die de aggregatie versnellen. Zo ontstaat een vicieuze cirkel. Daarnaast komt de zogenaamde **plaatjesfactor** vrij die de stolling (*fase 4*) activeert. Andere vrijkomende stoffen, zoals serotonine en adrenaline geven een extra vasoconstrictie (*fase 3*). Door de aggregatie van trombocyten wordt een 'prop' gevormd die het gat in de vaatwand kan dichten. Aanvankelijk is deze aggregatie reversibel, later wordt de prop vast onder invloed van het bij de stolling ontstane trombine (zie pijl).

De trombocytenaggregatie is van belang voor het 'repareren' van de ontelbare kleine capillairbeschadigingen die op een gemiddelde dag ontstaan (bijv. ten gevolge van bewegingen).

Afwijkingen: bij een tekort aan trombocyten (**trombopenie**), zoals kan optreden bij ziekten van het beenmerg, krijgt de huid een paarse kleur (**purpura**) ten gevolge van de vele, kleine onderhuidse bloedingen. Ook kunnen kleine stervormige bloedingen ontstaan (**petechiën**).

### 3. Secundaire vasoconstrictie

Dit is de versterkte vasoconstrictie die ontstaat o.i.v. de onder 2 genoemde stoffen. Mogelijk speelt echter ook het zenuwstelsel een rol (prikkeling pijnafferenten, verhoogde sympathicotonus).

### 4. Intravasale stolling (stolling = coagulatie)

Dit is stolling die geheel binnen het bloedvat plaatsvindt (ook wel intrinsieke stolling). Het bloed komt hierbij dus niet in contact met factoren buiten het vat en er is dus geen bloeding. Trombose (veneus of arterieel) is een vorm van intravasale stolling.

De reacties kunnen in gang gezet worden door:

- beschadiging van de vaatwand (bijv. atherosclerose, trombophlebitis)

- verlangzaming van de bloedstroom (stasis); stilstaand bloed stolt!
- verandering van de samenstelling van het bloed (bijv. bij hemolyse).

Hoewel er nog veel onenigheid over stollingsmechanismen bestaat, is men het eens over de drie volgende fasen (*grijze stromen I, II en III*):

**I. Vorming van een tromboplastine-enzymcomplex** (= protombinase = trombokinase). Hieraan dragen vele factoren bij, nl.:

- verschillende **plasmafactoren** (proteïnen, waaronder factor *XII*)
- de **plaatjesfactor** (die bij de trombocytenaggregatie is ontstaan)
- **calciumionen**

De verschillende factoren zijn – volgens internationale overeenkomst – genummerd *I t/m XIII* (arbitrair). De beschadiging van de vaatwand initieert een keten van reacties (ook wel ‘cascade’) door activering van *factor XII*. Uiteindelijk ontstaat dan het actieve tromboplastine-enzymcomplex. Deze reacties nemen 8 à 10 minuten in beslag.

**II. Vorming van trombine.** Het enzymcomplex splitst het protrombinemolecuul in tweeën (protrombine is een alfa-globuline dat normaal in bloedplasma voorkomt). Ook hierbij zijn calciumionen noodzakelijk.

- het ene deel (*het bovenste*) stimuleert de trombocytenaggregatie en versterkt de splitsing van het protrombine. Zo ontstaat een vicieuze cirkel (alleen bij stilstaand of langzaamstromend bloed; bij snelle stroming wordt het trombine weggevoerd met de stroom)
- het andere deel (*het onderste*) activeert de derde stollingsfase.

**III. Vorming van fibrine** uit fibrinogeen. Ook hier zijn calciumionen nodig. Fibrinogeenmoleculen zijn grote negatief geladen eiwitmoleculen. Het trombine neutraliseert de negatieve lading waardoor fibrinogeenmoleculen aan elkaar gekoppeld worden (**polymerisatie**). Via talrijke dwarsverbindingen ontstaat een fibrine-netwerk. In het stolsel worden erythrocyten en trombocyten ‘gevangen’. Na ongeveer 30 minuten trekt het stolsel samen onder invloed van stoffen uit de trombocyten (**retractie**): het vat wordt als het ware dichtgetrokken.

Met het stolsel kunnen twee dingen gebeuren:

1. het kan **fibrosen**, waarna eventueel **rekanalisatie** kan optreden (nieuwgroei van vaatjes)
2. het kan oplossen (**fibrinolyse**). Fibrinolyse hangt samen met de activering van plasminogeen tot plasmine. Deze reactie is traag en komt pas op gang lang na de stolling (*zie onderzijde blok 4*).

De benodigde tijd voor al deze reacties bedraagt 8

à 10 minuten. *Fase I* duurt het langst, *fase II en III* verlopen zeer snel (enkele seconden).

## 5. Extravasale stolling

Dit is een veel sneller proces (15 seconden) doordat zich in het weefsel specifieke **weefselfactoren** bevinden. Ook komen bepaalde stoffen bij weefselbeschadiging vrij. Het contact van bloed met deze weefselfactoren leidt tot een snelle vorming van tromboplastine.

NB: Weefselvocht bevat geen fibrinogeen. Een stolsel op een wond kan dus slechts ontstaan wanneer bloed de vaten verlaat.

### Synthese van stollingsfactoren

Bij de synthese van vele stollingsfactoren speelt de lever een essentiële rol. Het betreft o.a.:

1. talrijke **plasmafactoren**. Voor een aantal is de aanwezigheid van vitamine K vereist.
2. **protrombine**, eveneens onder invloed van vitamine K.
3. **fibrinogeen**, het plasmaeiwit met het hoogste molecuulgewicht.
4. **plasminogeen**, het substraat voor de fibrinolyse.

NB: Galzouten zijn van belang voor de opname van vitamine K.

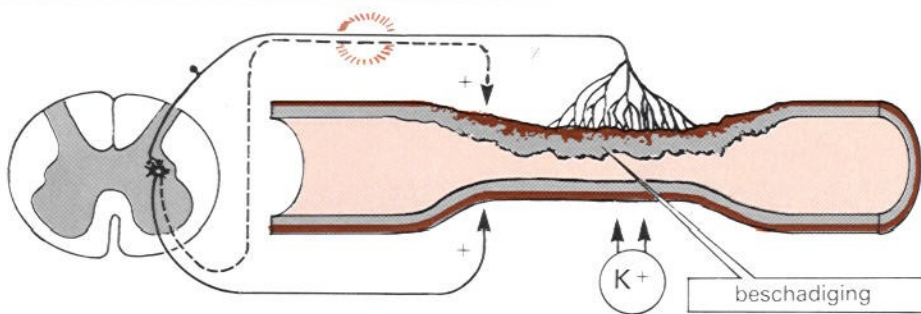
**Factoren en afwijkingen** van invloed op de bloedstolling (*rode tekst*)

1. **atherosclerose**, **stasis** en **trombophlebitis** vergroten de kans op intravasale stolling.
2. **hemolyse** (veranderde bloedsamenstelling door bloedafbraak).
3. **vitamine K-tekort** t.g.v.
  - deficiëntie in voedsel
  - malabsorptie (slechte opname) bijv. t.g.v. de obstructie van galwegen (*rood kruisje*)
  - aanwezigheid van vitamine K-antagonisten, bijv. cumarine-derivaten (deze stoffen worden gebruikt als anticoagulantia).
4. allerlei **leverziekten**, bijv. leverstuwning.
5. **hemofilie**: bloedingsneiging ten gevolge van erfelijke afwezigheid van bepaalde plasmafactoren.
6. **antitrombine**: zit normaal in het plasma; wordt ook door de lever gevormd.
7. **heparine**: wordt geproduceerd door mestcellen, vooral daar waar het bloed langzaam stroomt (lever en longen). Wordt ook therapeutisch gebruikt.
8. **afibrinogenemie**: congenitaal (zeldzaam) of t.g.v. een sterk verbruik van fibrinogeen zoals bij uitgebreide stolling (incompatibele bloedtransfusie, vruchtwaterembolie, bloedingen aan het eind van de zwangerschap).

Ref.: A, B



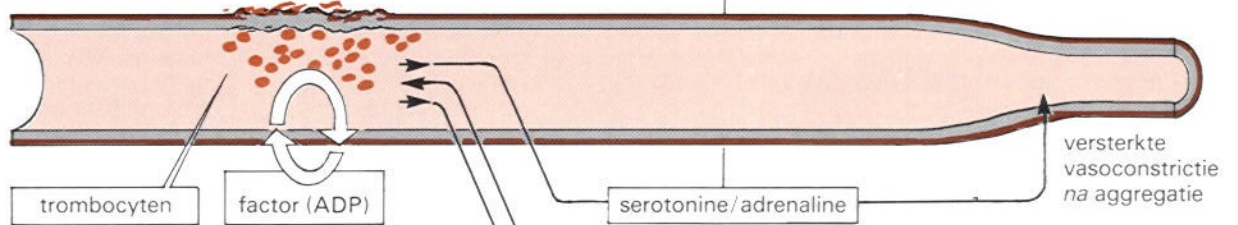
# 1 INITIËLE VASOCONSTRICTIE



- A. Neurogeen
  - axonreflex?
  - ruggemergsreflex
- B. Myogeen
  - beschadiging celmembraan
  - vrijkomen kalium

# 2 TROMBOCYTENAGGREGATIE

purpura,  
petechiën tgv.  
trombopenie



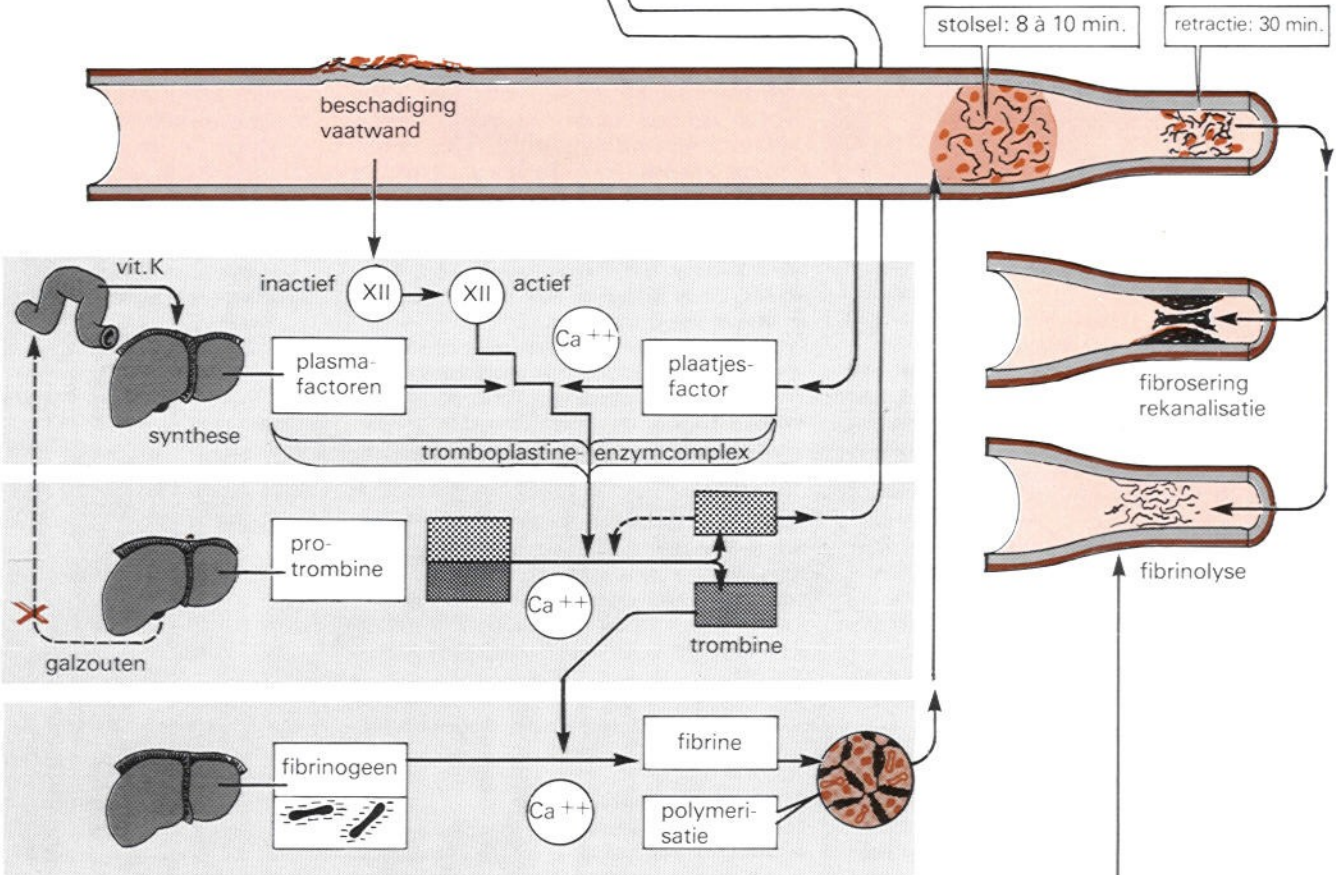
# 3 SECUNDAIRE VASOCONSTRICTIE

# 4 STOLLING: INTRAVASAAL

atherosclerose  
stasis  
trombophlebitis  
hemolyse

vit. K-tekort  
vit. K-antagonisten  
lever stuwung  
leverziekten  
hemofilie  
voedelsedeficiëntie  
malabsorptie  
(obstructiegalgwe-  
gen)

I



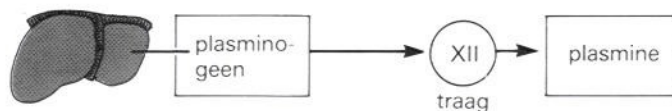
antitrombine  
obstructie  
galwegen

II

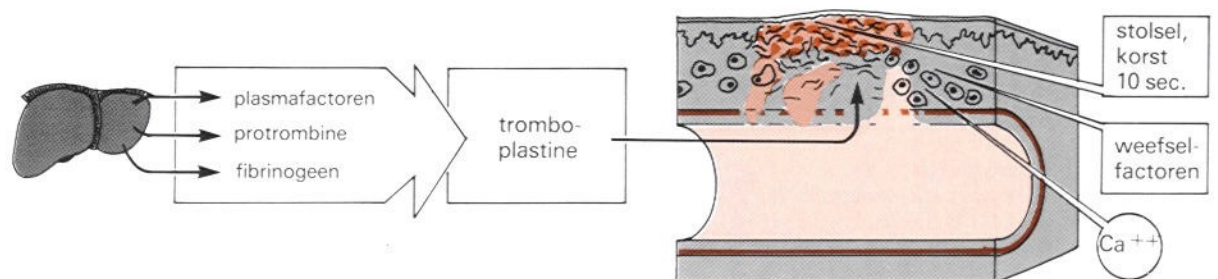
afibrinogenemie  
heparine

III

## FIBRINOLYSE



# 5 STOLLING: EXTRAVASAAL



## 52. IMMUNITEIT

### Indeling

Bovenaan, van links naar rechts: de vier categorieën afweer:

I. aspecifiek humoraal

II. aspecifiek cellulair

III. specifiek humoraal

IV. specifiek cellulair

Recht onder deze categorieën staan, deels in het roze (bloed), deels in het wit (weefsels) de betreffende mechanismen aangegeven.

Grijze vlakken I t/m IV: de wijze waarop uiteindelijk het antigeen onschadelijk wordt gemaakt.

Grijze vlak V linksonder: een aantal effecten die bij iedere reactiewijze kunnen optreden.

Horizontale witte balk, onder: wijze waarop antigenen in het lichaam kunnen binnendringen (porte d'entrée).

De rode, vertakte pijl geeft aan waar de immunologische mechanismen door het antigeen worden geactiveerd.

Onder, in rode letters: soorten antigeen.

### I. Aspecifieke humorale afweer

Ook wel 'natuurlijke' afweer, omdat iedereen, ook zonder confrontatie met het antigeen, over deze afweer lijkt te beschikken. De in het witte blok aangegeven stoffen bevinden zich ten dele in bloed, ten dele in de weefsels, en kunnen antigenen oplossen of onschadelijk maken. Bijvoorbeeld:

- interferon: beschermt de mens tegen het 'hondenziekte'-virus en vele andere virussen. Naar het belang van deze stof wordt tegenwoordig veel wetenschappelijk onderzoek verricht. Directe praktische toepassingen zijn echter nog niet beschikbaar.
- lysozymen, properdine en polypeptiden kunnen bepaalde bacteriën onschadelijk maken (meestal door lysis).

### II. Aspecifieke cellulaire afweer

Monocyten, granulocyten, lymfocyten en trombocyten in het bloed (alle uit het beenmerg afkomstig) en histocyten in de weefsels kunnen door binnendringende antigenen worden geactiveerd tot **macrofagen**. De genoemde cellen in het bloed kunnen hierbij via **diapedese** de bloedbaan verlaten (de wijze waarop antigenen dit mechanisme activeren is onbekend). Het antigeen wordt door **fagocytose** in deze cellen opgenomen en door krachtige **lytische enzymen** uit de lysosomen (*zie I*) onschadelijk gemaakt. Deze processen worden (op onbekende wijze) geactiveerd door aanwezigheid van **antistoffen**: mechanisme III activeert mechanisme II. Bovendien leidt de activering tot macrofagen tot activering van **plasmacellen** en daardoor tot antistofvorming: mechanisme II activeert tevens mechanisme III.

### III. Specifieke humorale afweer

Uit het beenmerg afkomstige **stamcellen** differentiëren in lymfoïd weefsel dat zich rond het maagdarmkanaal bevindt (o.a. tonsillen) tot zogenaamde **B-lymfocyten** ('B' van 'bursa': een orgaan bij vogels dat een rol speelt bij de vorming van deze lymfocyten; mogelijk is genoemd lymfoïd weefsel bij de mens hiermee analoog).

Via het bloed komen de B-lymfocyten terecht in **lymfeklieren** en **milt**. Een klein deel circuleert echter op en neer tussen bloed en lymfeklieren: **'immunologische surveillance'** (*rode cirkel*).

Confrontatie met een antigeen veroorzaakt vermeerdering en differentiatie van een deel van de B-lymfocyten tot **plasmacellen**. Vermoedelijk gebeurt dit door zogenaamde **'clonal selection'**: de B-lymfocyten zouden onder invloed van 'random' mutaties een heterogene groep vormen: iedere lymfocyt heeft het vermogen (vastgelegd in het DNA, *zie schema 2*) om een bepaalde antistof te synthetiseren. Confrontatie met een antigeen zou nu celdeling induceren juist in die cel die de corresponderende antistof produceert (de antistof zou een repressor kunnen zijn! *zie schema 2*) zodat een **clonus** van cellen ontstaat. Al deze cellen produceren de specifieke tegen het antigeen gerichte antistof.

In het *grafiekje* is aangegeven hoe de antistoftiter (= concentratie) bij een eerste contact met het antigeen, na 1 tot 3 weken zijn maximum bereikt. De confrontatie met het antigeen veroorzaakt tevens dat zich een deel van de B-lymfocyten differentieert tot zogenaamde **memory cells**: zij 'herkennen' het antigeen bij een hernieuwd contact en versnellen dan de humorale afweerreactie: in het *grafiekje* is de sterkere en langdurigere stijging van de antistoftiter aangegeven.

NB: Antistoffen hebben een negatieve feed-back-werking op de differentiatie tot plasmacellen. Het nut hiervan zou kunnen zijn:

- een hoge antistofconcentratie wijst op afwezigheid van antigeen (door de antistof-antigeenreactie verdwijnt immers antistof!); dit hierdoor juist die processen worden geremd die antistofvorming bewerkstelligen is dus uitermate zinvol!

### Aard van de antistoffen (*grijze blok III*)

Het zijn alle gamma-globulinen. In het bloed voornamelijk IgG en IgM, op de slijmvliezen IgE, in de secretieproducten van darm en bronchiën IgA.

IgE speelt een rol bij allerlei allergische ziekten (astma, hooikoorts etc.), de fysiologische functie is niet duidelijk.

Het antigeen wordt op verschillende manieren onschadelijk gemaakt: neutralisatie, precipitatie etc., (*zie schema*).

### IV. Specifieke cellulaire afweer

Stamcellen differentiëren in de **thymus** tot **T-lymfocyten** die voornamelijk in het **bloed** terechtkomen. Een deel circuleert echter weer op en neer tussen bloed en lymfeweefsel (ook hier dus **'immunologische surveillance'**).

Confrontatie met een antigeen leidt ook via een soort 'clonal selection' tot het ontstaan van specifieke cellen, de '**killer cells**', die het antigeen door fagocytose onschadelijk maken (lysis of afkapseling, zie *grijze blok IV*). Ook hier ontstaan weer **memory cells** die de reacties bij een tweede contact versnellen.

De differentiatie van T-lymfocyten stimuleert ook die van B-lymfocyten: het zogenaamde '**coöperatie-effect**': mechanisme IV stimuleert III.

Essentieel voor beide specifieke immunologische mechanismen is de continue **surveillance** door B-lymfocyten, T-lymfocyten en memory cells (*rode cirkels*).

Door de afwezigheid van specifieke memory cells is bij een eerste contact de kans op eventuele ernstige ziekteverschijnselen het grootst.

Bij een tweede contact is de reactie door de memory cells zo versneld dat vaak geen enkel ziekteken aanwezig is (men is 'immuun').

## De antigenen

De belangrijkste groepen zijn onderaan in *rood* aangegeven.

I. **Klein-moleculair**: bijvoorbeeld chemicaliën of medicamenten.

Op zich hebben deze stoffen geen antigene werking; zij kunnen zich echter aan eiwitten binden (worden daarom **haptenen** genoemd) waarna het gevormde complex wél een immunologische reactie uitlokt.

Bij hernieuwd contact kunnen dan (zelfs zonder dat de stof zich aan een eiwit bindt) heftige immunologische reacties optreden (bijvoorbeeld overgevoeligheid voor penicilline).

II. **Groot-moleculair**: proteïnen en polysacchariden aanwezig in virussen, bacteriën, transplantaatweefsels (incl. bloed) kunnen sterke immunologische reacties uitlokken.

In principe worden bij het binnendringen van een antigeen alle mechanismen geactiveerd (zie *rode vertakte pijl*) namelijk:

1. **algemene effecten** zoals vrijkomen van histamine etc.; in ernstige gevallen anafylactische shock (zie 60),

2. activatie van de **aspecifieke humorale afweer (I)**,

3. activatie van de **memory-cells** ten behoeve van de specifieke afweer,

4. activatie van **histiocyten** (aspecifieke cellulaire afweer),

5. activatie van **diapedese van witte bloedcellen** (aspecifieke cellulaire afweer),

6. 'clonal selection' van **B-lymfocyten** waardoor specifieke plasmacellen ontstaan,

7. 'clonal selection' van **T-lymfocyten** waardoor killer-cells ontstaan.

Per antigeen kan het accent op verschillende mechanismen liggen.

Het immuunsysteem staat onder sterke controle van:

- het hormonale systeem, o.a. cortisol

- het autonome zenuwstelsel; thymus en lymfeknopen worden zowel sympathisch als parasympathisch geïnnerveerd.

Hierdoor wordt verklaard dat de vatbaarheid voor en weerstand tegen ziekten sterk afhankelijk is van de toestand van het individu, fysiek en/of psychisch. Na fysieke stress kan een griep toeslaan, een arthritis kan opvlammen door verdriet, verliefdheid en verlangen heeft zo zijn invloeden en 'hoop doet leven' (zie ook 43).

NB: Soms lijken immunologische reacties niet zinvol te zijn of ten onrechte op te treden, bijvoorbeeld:

- sommige overgevoeligheidsreacties zijn zo heftig dat een anafylactische shock ontstaat die eventueel de dood tot gevolg heeft,

- de transfusiëreacties,

- afstoting van transplantaatweefsel,

- de allergieën zoals hooikoorts en astma,

- autoïmmeunziekten: het lichaam maakt (ten onrechte?) antistoffen tegen lichaamseigen weefsel,

- wanneer een schadelijk antigeen (bijvoorbeeld op de streptococ) overeenkomt met stoffen die in het lichaam voorkomen kunnen antistoffen ontstaan die reageren met lichaamseigen weefsel (gewrichtsoppervlakken, hartkleppen etc.).

Ref.: 12, A, B

ASPECIFIEK

SPECIFIEK

**I HUMORAAL**

stoffen in bloed en weefselvocht

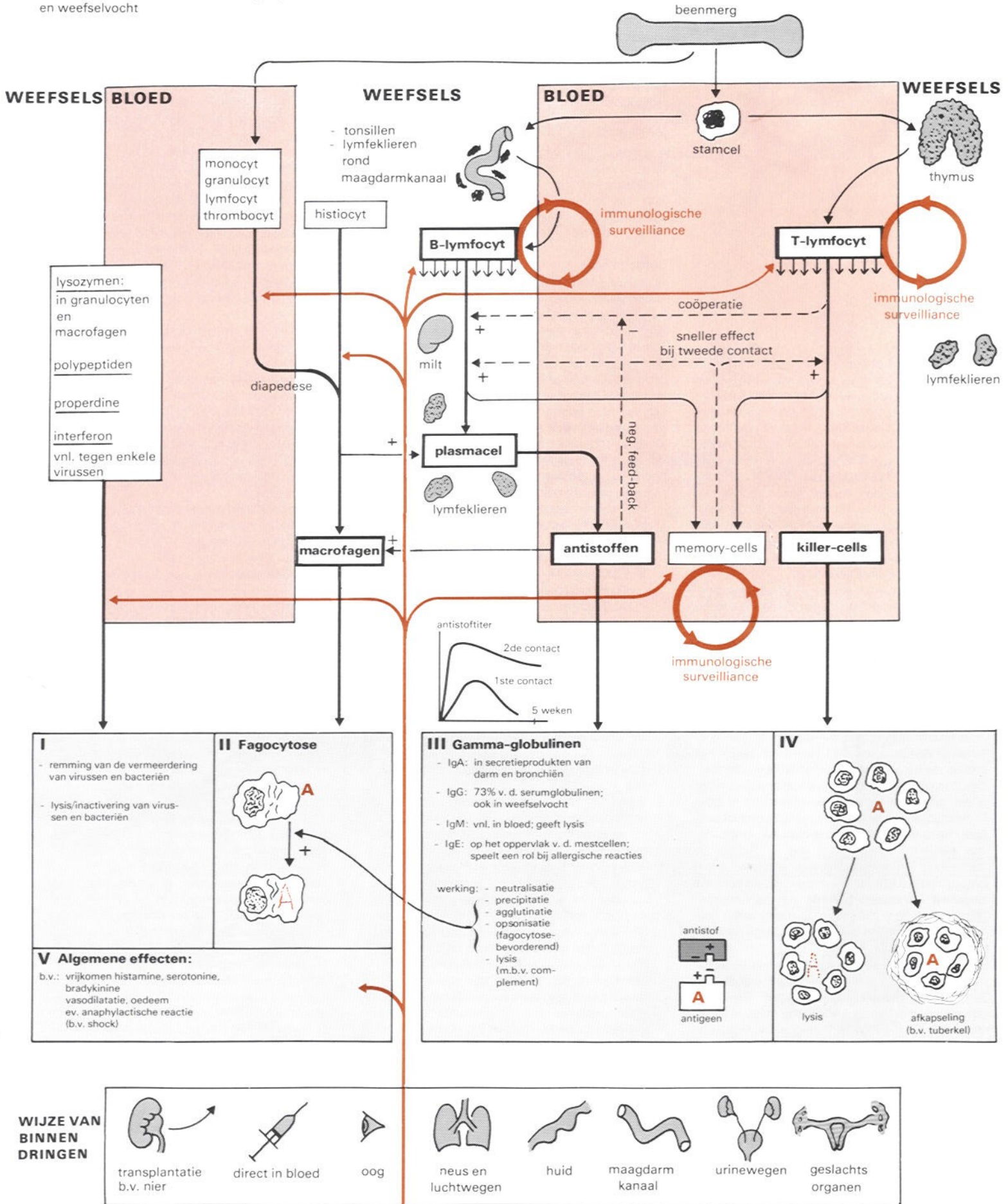
**II CELLULAIR**

fagocytose

**III HUMORAAL**

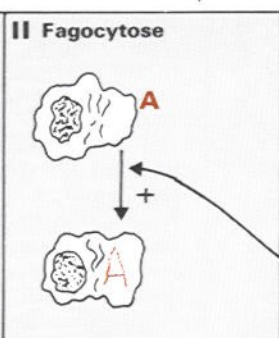
antistoffen

**IV CELLULAIR**

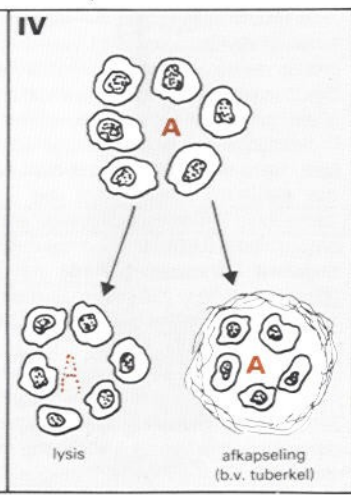


- lysozymen: in granulocyten en macrofagen
- polypeptiden
- properdine
- interferon
- vnl. tegen enkele virussen

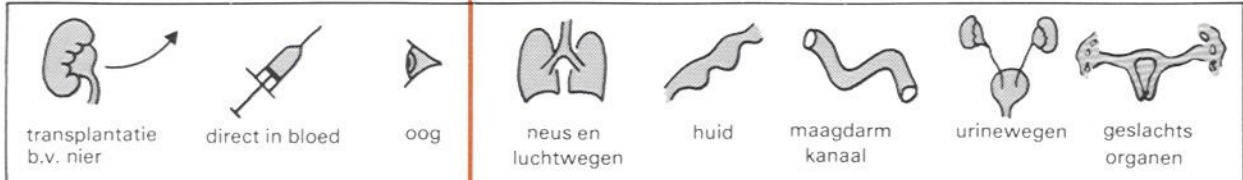
- I**
- remming van de vermeerdering van virussen en bacteriën
  - lysis/inactivering van virussen en bacteriën



- III Gamma-globulinen**
- IgA: in secretieproducten van darm en bronchiën
  - IgG: 73% v. d. serumglobulinen; ook in weefselvocht
  - IgM: vnl. in bloed; geeft lysis
  - IgE: op het oppervlak v. d. mestcellen; speelt een rol bij allergische reacties
- werking: - neutralisatie  
- precipitatie  
- agglutinatie  
- opsonisatie (fagocytose-bevorderend)  
- lysis (m.b.v. complement)
- 



- V Algemene effecten:**
- b.v.: vrijkomen histamine, serotonine, bradykinine, vasodilatatie, oedeem ev. anaphylactische reactie (b.v. shock)



klein-moleculair (hapteen): medicamenten, chemicaliën, cosmetica, insectengif

**ANTIGEEN (A)**

groot-moleculair: bacteriën, virussen, proteïnen, polysacchariden, transplantaatweefsel

## 53. ELEKTROCARDIOGRAM EN RITMESTOORNISSEN

### Indeling

*Links: normaal cardiogram bij elektrode links van het hart (bijv. precordiaal V-5); veranderingen in het ECG bij ritmestoornissen. Rechts: de elektrische activatie van het hart in 12 stadia.*

### Automatie van het hart

Behalve normaal contractiel spierweefsel bezit het hart gespecialiseerd weefsel, het **nodale** weefsel. *Het plaatje linksboven* laat zien waar dit weefsel zich bevindt: de **sinusknoop** (= sinu-atriale knoop = S-A knoop = knoop van Keith-Flack), de **atrioventriculaire** knoop (= A-V knoop = knoop van Asschof-Tawara) en **de bundel van His** met zijn linker en rechter **bundeltak**. Fijnere takken daarvan, de **Purkinje-vezels**, bereiken het myocard. De myocardcellen van dit nodale weefsel bevatten veel minder contractiele elementen dan gewoon myocard. Dit weefsel is echter gespecialiseerd in **prikkelvorming** en **prikkelgeleiding**.

Prikkelvorming kan in nodaal weefsel 'spontaan' optreden. Dit verschijnsel berust op de zogenaamde **spontane diastolische depolarisatie**: de membraanpotential van deze cellen is niet stabiel maar heeft de neiging te depolariseren. Deze eigenschap houdt verband met de permeabiliteitskenmerken van de membraan. Wanneer de drempelwaarde wordt bereikt (*zie 7*) ontstaat een **actiepotentiaal**. Door de kaliumefflux tijdens de repolarisatie bereikt de membraanpotential echter weer de oorspronkelijke waarde en begint het proces van voren af aan (een oscillatieverschijnsel).

De duur van de actiepotentiaal van myocardcellen is veel groter dan die van zenuwcellen. Na de snelle depolarisatie ontstaat een zogenaamde **plateaufase**. Deze wordt veroorzaakt door een calciuminflux (negatieve napotentiaal, *zie 7*). Tijdens de plateaufase zijn de myocardcellen gedepolariseerd en dus niet prikkelbaar. Hiermee overeen komt de **absoluut refractaire periode** van de hartspier: deze duurt 150 à 250 msec. Een tetanische contractie van het hart is daardoor (gelukkig!) niet mogelijk.

Normaal ontstaan de actiepotentialen in de sinusknoop. Via directe geleiding wordt de activatie op aangrenzend myocard overgedragen. De ontladingsfrequentie van de sinusknoop staat onder invloed van het autonome zenuwstelsel. Sympathicusprikkeling (Nn. Accelerantes) geeft een toename, vagusprikkeling een afname van de hartfrequentie. Daarnaast zijn er vele andere invloeden (*zie 55 en 59*). Het betreft echter slechts regulerende en modulerende invloeden. Het ontstaan zélf van de actiepotentialen is een intrinsiek mechanisme van het hart. Wel kan het hart in extreme gevallen stoppen, bijv. t.g.v. vagusprikkeling (neurogene shock, *zie 60*; schrik, *zie 43*).

Ook ander nodaal weefsel kan spontaan actiepotentialen maken. Hun ontladingsfrequentie is echter trager dan die van de sinusknoop. Men noemt de sinusknoop daarom wel de **ware pacemaker** (deze drijft het hart). Het andere weefsel is een **latente pacemaker**: pas als de sinusknoop uitvalt, nemen deze pacemakers het ritme over (dat dus langzamer is).

### Het elektrocardiogram (ECG)

Dit is de registratie aan het lichaamsoppervlak van de potentiaalschommelingen als gevolg van de hartactie. In dit schema wordt uitgegaan van een unipolair cardiogram: één elektrode staat op de borstkas, links van het hart. Men spreekt van **precordiale** afleidingen (V-1 t/m 3 rechts, V-4 t/m 6 links van het hart). Men meet nu de potentiaalschommelingen in het betreffende punt (hier V-5) ten opzichte van een indifferente elektrode.

### Dipoolfronten

Geactiveerd myocard is aan de buitenzijde (relatief) negatief geladen (*zie 7*). *In de plaatjes 1 t/m 12 is dit rood aangegeven*. De niet-geactiveerde cellen zijn positief geladen. Aan het lichaamsoppervlak registreert men alleen deze extracellulaire veranderingen. Het grensvlak van geactiveerd (*rood*) en niet geactiveerd weefsel vormt een **dipoolfront** (d.w.z. een + en - pool naast elkaar) dat zich uitbreidt in de richting van de positieve pool. Zo'n dipool veroorzaakt een **elektrisch veld**: rond de plus-pool heerst een positieve potentiaal die afneemt naarmate men verder van de plus-pool verwijderd is. Rond de min-pool heerst een negatieve potentiaal. De potentiaal die men met de elektrode registreert hangt nu af van:

- de plaats van de elektrode in het veld
- de sterkte van het veld (hoe groter het front, hoe sterker de uitslag)
- de afstand van de elektrode tot het front
- de richting waarin het front zich beweegt: wanneer het front de elektrode nadert, neemt de positieve potentiaal toe (*zie bijv. plaatje 7 en 8*).

### Elektrische activatie van het hart in 12 fasen

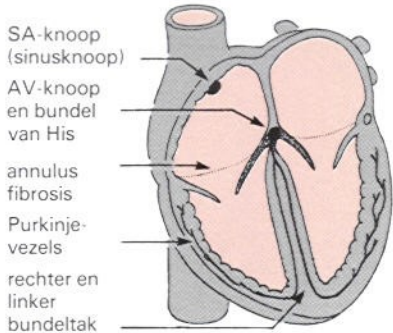
1. Actiepotentiaal in de sinusknoop. De energie van het elektrische veld is te klein (het zijn slechts enkele pacemaker-cellen) om iets te kunnen registreren.
2. Front in het rechter atrium. Beweegt in de richting van de elektrode: toenemende positieve potentiaal.
3. Front wordt groter: toenemende positieve uitslag.
4. Vrijwel al het atriumweefsel is geactiveerd, slechts enkele cellen nog niet. Het dipoolfront is dus zwakker, de positieve uitslag neemt af. Fase 2 t/m 4 leveren de **P-top** van het ECG.
5. De A-V knoop is de enige geleidende verbinding tussen atria en ventrikels. Op andere plaatsen bevinden zich de annuli fibrosi (kraakbeenringen rond de klepopeningen) die atria en ventrikels van elkaar isoleren. In de A-V knoop zijn slechts weinig cellen geactiveerd zodat men niets registreert. Bovendien wordt de geleiding hier sterk vertraagd. Hierdoor ontstaat tijd voor vulling

- van de ventrikels. De ventrikelcontractie volgt dus niet onmiddellijk op de atriumcontractie. Via de snel-geleidende bundel van His wordt het activatiefront naar het septummyocard geleid. Deze fase levert in het ECG het **PQ-interval**.
6. Activatie van het septum. Er zijn twee fronten (vanuit de linker en rechter bundeltak). Netto levert dit een negatieve uitslag op: het **Q-dal** van het ORS-complex.
  7. Het eigenlijke ventrikelmyocard wordt bereikt. Het front draait naar links (in de linker ventrikel) en naar rechts (in de rechter ventrikel). De negatieve potentiaal van het Q-dal neemt af tot nul.
  8. Het grootste deel van het myocard wordt geactiveerd. Het front in de linker ventrikel overheerst sterk (meer spierweefsel). Dit is naar de elektrode toe gericht. Men registreert dus een positieve uitslag: de **R-top**.
  9. Het front vermindert in grootte en draait van de elektrode weg: de positieve uitslag neemt af tot nul.
  10. Het front bereikt delen van het myocard die onder de annuli fibrosi zijn gelegen en is nu van de elektrode af gericht. Een geringe negatieve uitslag is het gevolg: het **S-dal**. Fase 6 t/m 10 leveren het **QRS-complex** van het ECG: een vrij sterke potentiaalschommeling door de grote hoeveelheid geactiveerd myocard.
  11. Nu is alle myocard gedepolariseerd: de uitslag wordt nul. Deze fase duurt vrij lang ten gevolge van de plateaufase. Hiermee komt het **ST-segment** overeen (150 à 200 msec.). Hierna ontstaat de repolarisatie die echter veel minder geordend verloopt (*vlekkig rood aangegeven*). Het netto-effect is meestal een positieve top, de **T-top**.
  12. Na de T-top is het hart elektrisch in rust. Soms ziet men een U-top waarvan de herkomst niet duidelijk is.
- Samenvattend treft men in het ECG drie **iso-elektrische** fasen aan: het PQ-interval, het ST-segment en de tijd na de T-top. Potentiaalregistraties zijn het gevolg van gedeeltelijke depolarisatie (d.w.z. geactiveerd naast niet-geactiveerd weefsel). Men registreert niets (iso-elektrisch) wanneer al het weefsel gedepolariseerd is of juist wanneer niets gedepolariseerd is.
- NB: De repolarisatie van de atria kan als regel niet geregistreerd worden. Die zit waarschijnlijk 'verborgen' in het QRS-complex.

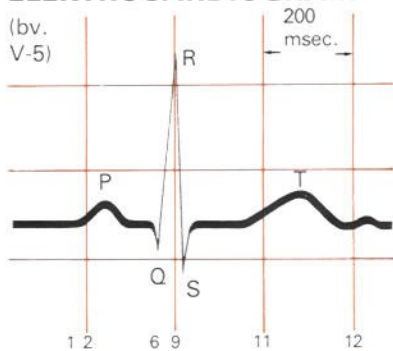
#### **Ritmestoornissen** (*links, van boven naar beneden*)

1. Boezemfibrilleren: er is geen geordende activatie vanuit de sinusknoop. De prikkels ontstaan ongeordend overal in de atriumwand. Het mechanisch effect is nihil. P-toppen en atriumcontracties zijn afwezig. Boezemfibrilleren komt vaak voor bij stuwung in het atrium (rek atriumwand) zoals bij insufficiëntia cordis (*zie 58*).
  2. Partieel hartblok. Is de geleiding in de A-V knoop vertraagd dan wordt het PQ-interval langer of valt af en toe een QRS-complex weg. Het gegeven voorbeeld is een 3-2 blok: van de drie P-toppen worden er slechts 2 doorgelaten.
  3. Totaal hartblok: de geleiding in de A-V knoop is opgeheven. Atrium en ventrikel contraheren onafhankelijk. Het ventriculaire ritme is hierbij zeer laag: ideoventriculair ritme (tragere ontladingsfrequentie van latente pacemakers).
  4. Ventriculaire extrasystole: er ontstaat een 'tussentijdse' activatie ergens in de ventrikel, geheel buiten het normale activatiepatroon om. De daaropvolgende ventrikelcontractie valt vaak uit omdat de ventrikel dan nog refractair is. Het QRS-complex is anders van vorm. Coronaire ischemie maar ook nerveusiteit kunnen de oorzaak van extrasystoles zijn.
  5. Ventrikelfibrilleren: ongeordende activatie van de ventrikel. Het mechanisch effect is nihil. Feitelijk staat het hart stil. Dit treedt op bijv. bij ernstige ischemie of in het eindstadium van insufficiëntia cordis.
  6. Myocardinfarct (voorwand): een infarct is 'elektrisch dood'. De verspreiding van de activatie over het hart is daardoor gewijzigd. Bij het voorwandinfarct ziet men vaak de zogenaamde ST-elevatie: een verlenging van het QRS-complex.
- NB: De hiergenoemde ritmestoornissen en oorzaken zijn slechts enkele voorbeelden. Voor meer en volledige informatie zij verwezen naar de tekstboeken interne geneeskunde.

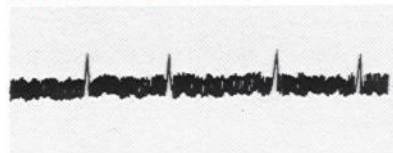
# ELEKTRISCHE ACTIVATIE VAN HET HART



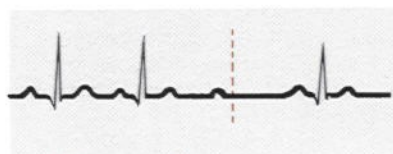
## NORMAAL ELEKTROCARDIOGRAM



## RITMESTOORNISSEN



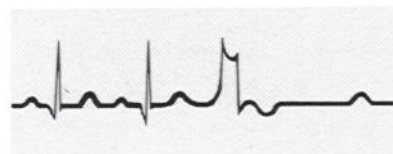
boezemfibrilleren



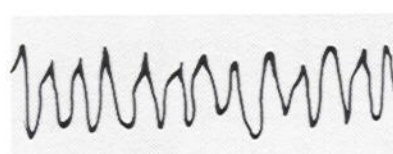
hartblok - partieel



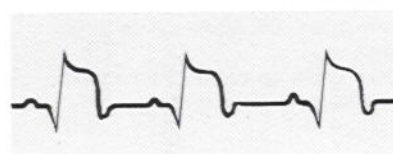
hartblok - totaal



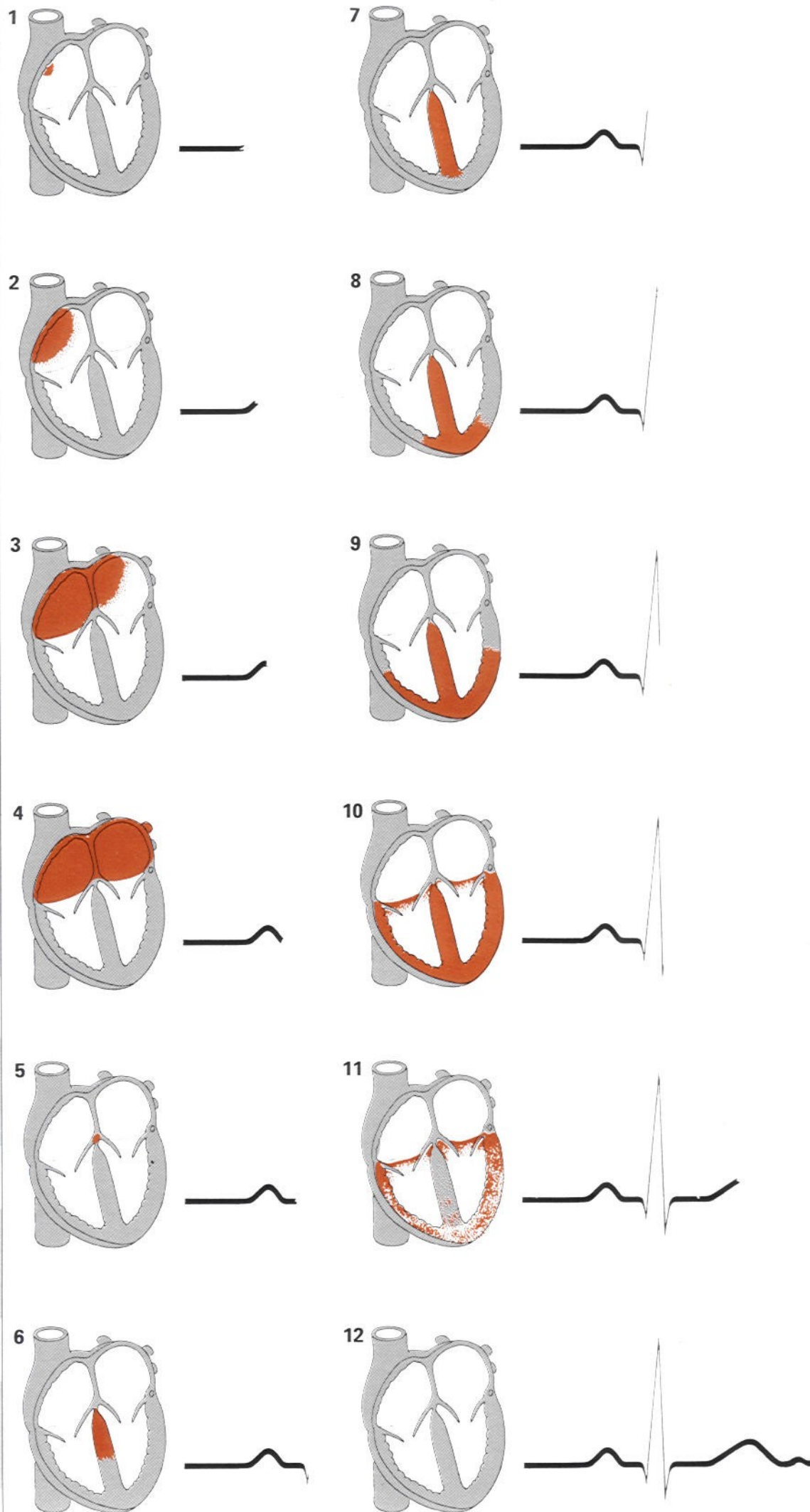
ventriculaire extrasystole



ventrikelfibrilleren



myocardinfarct (voorwand)



# 54. DE HARTCYCLUS

## Indeling

Het schema bevat twee volledige hartcycli. De figuren bovenaan geven de belangrijkste gebeurtenissen aan in atria en ventrikels tijdens de verschillende fasen van de hartactie.

De verticale zwarte lijnen (tweemaal vier) geven de sluiting en opening aan van de linker hartkleppen: zij dienen als referentie bij alle curven.

Kleppen: rood: linker kleppen (mitralis en aorta); zwart: rechter kleppen (tricuspidalis en pulmonalis). Open horizontale balk = geopende klep.

Roze vlak: drukcurves linkerhart (aorta-, atrium- en ventrikeldruk).

Grijze vlak: drukcurves rechterhart (pulmonalis-, atrium- en ventrikeldruk).

Geheel onder: volume bloed in de ventrikel (helling van de curve = mate van vullingsverandering, d.w.z. toename van de vulling of ejectie).

## Fasen van de hartcyclus (figuren boven)

Het hart is een vloeistofpomp, dat wil zeggen dat het hart eerst met bloed gevuld moet worden; door de contractie komt dit bloed onder druk te staan en kan in de arteriën worden uitgepompt. Dit proces vindt plaats in een viertal fasen:

1. **Isovolumetrische contractiefase:** de ventrikel contraheert, de druk in de ventrikel stijgt maar is nog niet hoog genoeg om de kleppen te doen opengaan; in deze fase verandert het volume binnen de ventrikel niet, vandaar isovolumetrische fase.
2. **Ejectiefase:** de druk in de ventrikels is zo hoog geworden dat de kleppen opengaan en bloed in de aorta of A. Pulmonalis wordt uitgepompt.
3. **Isovolumetrische relaxatiefase:** de ventrikelwand verslapt, de druk daalt weer zodat de kleppen sluiten. Tijdens de verdere drukdaling zijn de kleppen gesloten, vandaar isovolumetrische fase.
4. **Vullingsfase van de ventrikels:** de druk in de ventrikels is zo laag geworden dat de A-V kleppen opengaan. Vanuit de atria worden de ventrikels gevuld in drie fasen:
  - a. rapid filling phase: hierin vindt 60 à 70% van de totale vulling plaats (het bloed had zich, in de voorafgaande fasen in de atria opgehoopt).
  - b. diastasis: langzame verdere vulling.
  - c. atriumcontractie: versnelling in de vulling. Dit levert de laatste 15 à 20% van de vulling.

## Kleppen

Voor een adequate hartactie is een goed functionerend klepsysteem onontbeerlijk. De vier kleppen kunnen zich slechts openen in de richting van de bloedstroom zodat terugstroom wordt voorkomen. Men onderscheidt:

1. atrioventriculaire kleppen (*schuin gestreept*): **mitraliskleppen** (links) en **tricuspidaliskleppen** (rechts) ('inlaatkleppen').
2. semilunairkleppen: **aortakleppen** (links) en **pulmonaliskleppen** (rechts) ('uitlaatkleppen').

De **A-V kleppen sluiten** wanneer de druk in de ventrikels hoger is dan die in de atria: dit gebeurt rechts iets later dan links omdat de rechter ventrikeldruk minder abrupt stijgt (dit veroorzaakt de fysiologische splijting van de eerste harttoon).

De **semilunairkleppen sluiten** wanneer de druk in aorta of A. Pulmonalis hoger is dan in de ventrikel zodat een terugstroom van bloed optreedt (de 'slippen' van de kleppen vullen zich waardoor zij zich sluiten). De aortakleppen sluiten iets eerder dan de pulmonaliskleppen omdat het drukverschil links groter is. Dit veroorzaakt de splijting van de tweede harttoon.

Ook de tijdstippen van opening verschillen iets tussen links en rechts: de A-V kleppen en semilunairkleppen gaan rechts eerder open doordat de rechter ventrikeldruk lager is.

## Tonen

Ontstaan door sluiting van kleppen (*I en II*) of doordat relatief veel bloed door een relatief nauwe opening stroomt (*III*: rapid filling phase; *IV* atriumcontractie; maar ook pathologische tonen en/of geruisen bij hartklepgebreken).

Door de ongelijke sluiting van A-V en semilunairkleppen kunnen de eerste en tweede harttoon **gespleten** zijn. Dit is vaak afhankelijk van de ademhaling: bij inademing neemt de vulling van de rechter ventrikel toe waardoor de systole langer duurt en een splijting van de tweede toon ontstaat. Ook bij pulmonalisstenose of andere toestanden van verhoogde rechter hartarbeid neemt de splijting van de tweede toon toe. Bij aortastenose neemt de splijting af en kan zelfs omkeren: de sluiting van de aortakleppen treedt dan na de sluiting van de pulmonaliskleppen op.

Met de stethoscoop zijn normaal meestal alleen de eerste en tweede harttoon hoorbaar. De derde toon wordt hoorbaar bij versterking van de vullingsfase (bijvoorbeeld bij getrainden, maar ook bij mitralisinsufficiëntie), de vierde toon wanneer de A-V opening is vernauwd (bijvoorbeeld presystolisch geruis bij mitralisstenose).

Insufficiëntie van semilunairkleppen of stenose van A-V kleppen veroorzaakt een **systolisch geruis** (ten gevolge van belemmerde passage of terugstroom van bloed).

## ECG (elektrocardiogram)

Merk op dat alle elektrische gebeurtenissen van het ECG **voorafgaan** aan de mechanische gevolgen: de P-top valt vóór de atriumcontractie (*A-top in het roze vlak*), het QRS-complex vóór de ventrikelcontractie (*rode lijnen in roze vlak*), de T-top vóór de relaxatiefase (*zie verder 53*).



### **Linker drukcurves** (roze vlak)

Zolang de atriumdruk hoger is dan de ventrikeldruk (d.w.z. de zwarte lijn boven de rode lijn) zijn de mitraliskleppen open. Zij gaan dus dicht op het **kruispunt** van de zwarte en rode drukcurves.

De aortaklep is gesloten zolang de aortadruk (zwarte lijn) boven de ventrikeldruk (rode lijn) ligt: deze gaat dus open op het kruispunt van de curves. Zo ook geldt het omgekeerde voor de twee volgende kruispunten (resp. aortaklep sluit, mitralisklep gaat open).

Alle kruispunten van de linker drukcurves liggen **precies op de vier verticale lijnen**.

**Aortadruk:** stijgt tijdens de ejectiefase. Na sluiting van de aortakleppen ontstaat een korte drukstijging ten gevolge van terugstroom van bloed tegen de kleppen, daarna wordt de aortadruk relatief hoog gehouden (d.w.z. zakt niet synchroon met de ventrikeldruk) door de elastische rek van de aortawand ('windketeffect').

**Atriumdruk:** zolang de A-V kleppen open zijn loopt deze druk parallel met (maar iets hoger dan) de ventrikeldruk: dan stroomt immers bloed van de atria naar de ventrikels.

**A-top:** drukverhoging ten gevolge van atriumcontractie.

**C-top:** geringe drukstijging doordat de A-V kleppen doorslaan in de atria ten gevolge van de abrupte ventrikelcontractie.

**X-dal:** drukdaling doordat de atria worden gerekt als gevolg van het feit dat de hartpunt reactief naar beneden beweegt bij de ejectie van bloed (de atria zitten vast in het mediastinum).

**V-top:** de hartpunt veert terug.

**Y-dal:** bloed stroomt weg uit de atria zodat een drukdaling ontstaat.

### **Rechter drukcurves** (grijze vlak)

Alle verklaringen zijn gelijk aan die bij de linker curves. Alle drukken zijn echter lager zodat ook de momenten waarop kleppen openen en sluiten verschillen (de kruispunten liggen naast de verticale lijnen: de tricuspidalisklep sluit iets later en opent iets eerder, de pulmonalisklep opent iets eerder en sluit iets later).

### **Volume linker (of rechter) ventrikel** (geheel onder)

De totale vulling van een ventrikel (het **einddiastolisch volume**) bedraagt ongeveer 130 cc: deze waarde wordt vlak voor de systole bereikt. Tijdens de ejectie wordt ongeveer 70 cc uitgepompt (het **slagvolume**) en blijft er dus ongeveer 60 cc over (**systolisch restvolume**).

Een gezond hart reageert op arbeid met een vergroting van het slagvolume zonder toename van de eind-diastolische vulling (het restvolume neemt dus af). Een gedecompenseerd hart (zie 58) kan zijn slagvolume bij arbeid nauwelijks verhogen: het reageert echter juist wél met een toegenomen vulling (het heeft volgens de wet van Starling de vergrote vulling nodig om een enigszins normaal slagvolume te handhaven).

Onmiddellijk nadat de A-V klep weer geopend is stroomt de ventrikel weer vol: eerst stijgt de vulling sterk (rapid filling phase), daarna traag (diastasis) met een korte versnelling aan het eind (atriumcontractie).

### **Klepgebreken**

Klepgebreken kunnen allerlei oorzaken hebben: congenitaal, acuut reuma, insufficiëntia cordis etc. Stoornissen in de werking van kleppen zijn van twee types:

- stenose: de klep gaat niet voldoende open, de doorstroom van bloed is bemoeilijkt
- insufficiëntie: de klep sluit niet goed, er treedt een terugstroom van bloed op.

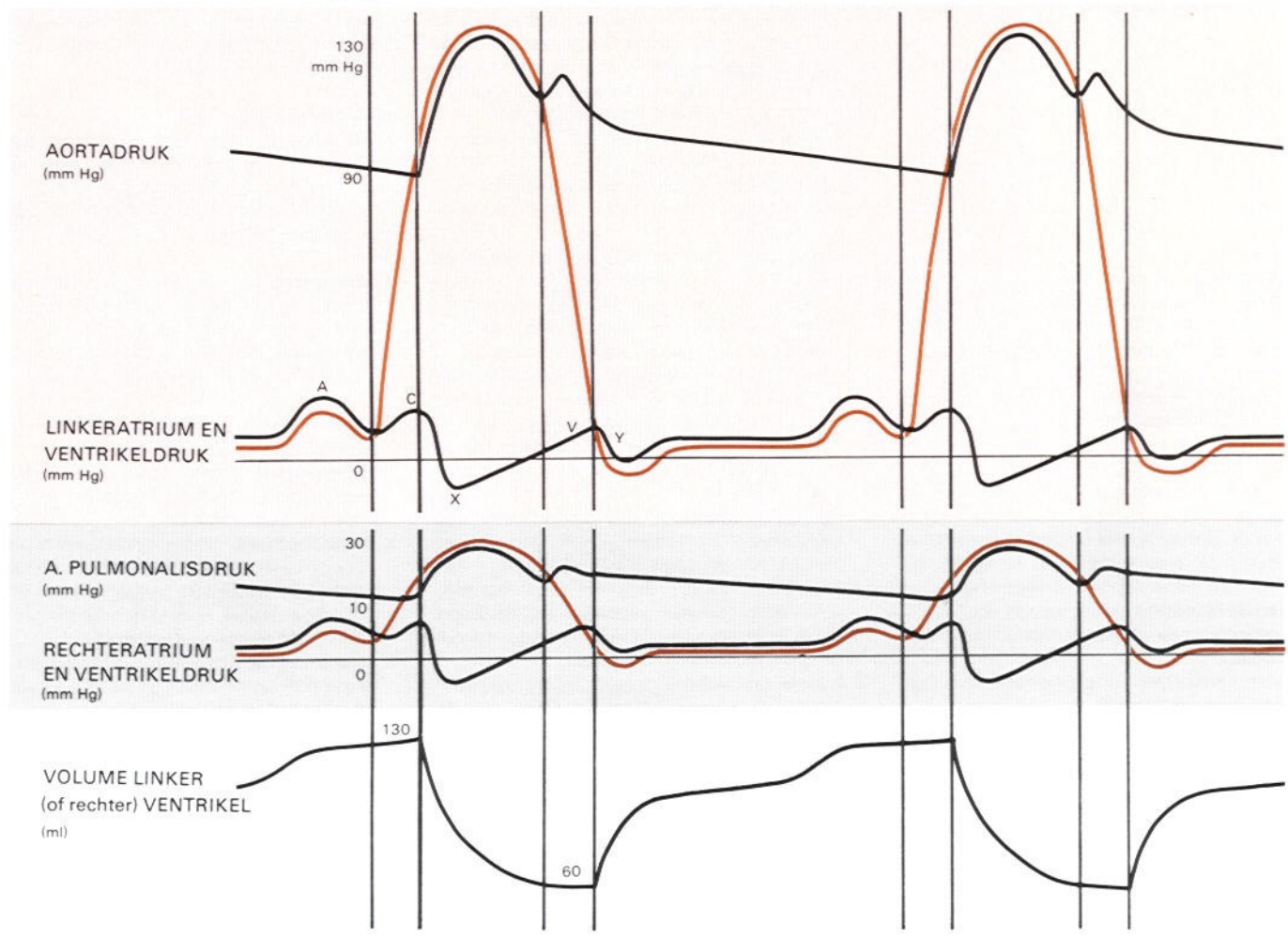
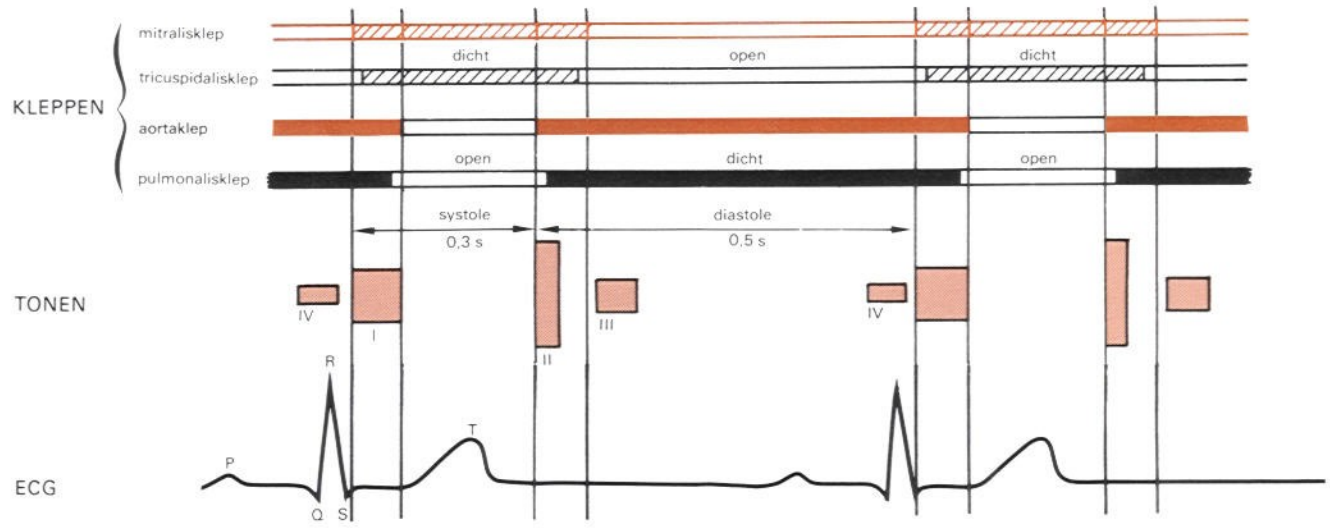
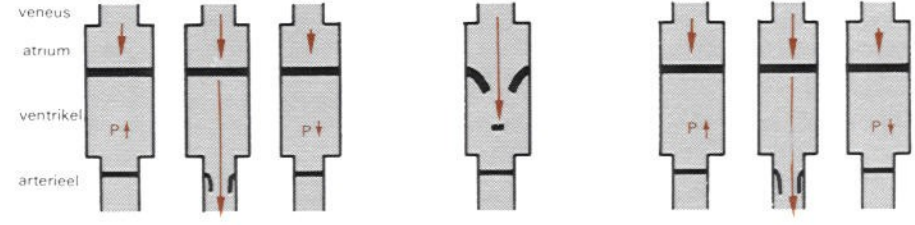
In totaal zijn er 4 kleppen: aorta-, pulmonalis-, mitralis- en tricuspidaliskleppen. Dat wil zeggen dat er 8 mogelijke klepafwijkingen zijn, en de combinaties daarvan. Linkszijdige klepafwijkingen komen het meest voor:

1. **mitralisstenose:** de atriumdruk neemt toe, er ontstaat longstuwing. Tijdens de vulling van de ventrikel is een diastolisch geruis hoorbaar.
2. **mitralisinsufficiëntie:** tijdens de systole stroomt bloed terug naar het atrium; om het benodigde slagvolume te leveren moet de diastolische vulling stijgen. De linker ventrikel wordt overbelast, er is een systolisch geruis.
3. **aortostenose:** de ventrikeldruk is zeer hoog, de bloeddruk is laag. Inspanning is bemoeilijkt. Er is een systolisch geruis.
4. **aortainsufficiëntie:** tijdens de diastole stroomt bloed terug naar de ventrikel: dit veroorzaakt een diastolisch geruis. De vulling van de linker ventrikel neemt toe.

Alle klepgebreken leiden op den duur tot insufficiëntia cordis (zie 58).

isovolumetrische contractie    ejectie    isovolumetrische relaxatie

vullingsfase:  
 - rapid filling phase  
 - diastasis  
 - atriumcontractie



# 55. REGULATIE ORGAANCIRCULATIE

## Indeling

*Roze strook: autoregulatiemechanismen*

*Links: factoren die de veneuze circulatie bepalen*

*Rode vertakte pijl, midden onder: sympathicus-werking:*

*+ = vasoconstrictie (lokale toename van de weerstand)*

*- = vasodilatatie (lokale afname van de weerstand).*

## Algemeen

**Veneus aanbod:** per minuut komt een bepaalde hoeveelheid veneus bloed aan in het rechter

atrium: dit aanbod wordt door de rechter ventrikel dóórgepompt in de **pulmonale circulatie**. Zuurstofrijk bloed uit de longen komt via de Vv. Pulmonales aan in het linker atrium; de linker ventrikel pompt dit uit in de aorta: **cardiac output**.

Gemiddeld is het veneuze aanbod gelijk aan de rechter cardiac output (= pulmonale circulatie) en is de rechter cardiac output gelijk aan de linker cardiac output.

In rust is de cardiac output (hartminuutvolume) 5 liter/minuut, bij arbeid maximaal ongeveer 25 liter/minuut (bij getrainden wel 40 liter/minuut).

De **arteriële bloeddruk** wordt bepaald door:

- de instroom in de arteriën vanuit het hart (cardiac output)
- de uitstroom via kleine arteriën en arteriolen (**totale perifere weerstand**).

Een zekere bloeddruk is een voorwaarde voor de doorstroming van de organen: zonder druk geen stroming.

De diameter van de vaten in de organen kan echter per orgaan sterk verschillen: de diameter van de vaten in een bepaald orgaan bepaalt tot een hoe grote doorstroming de bloeddruk in dat orgaan zal leiden.

Samenvattend:

- cardiac output en totale perifere weerstand bepalen de hoogte van de bloeddruk die een voorwaarde is voor doorstroming van de organen (*zie 59 voor bloeddrukregulatie*).

De weerstand van de arteriolen in een bepaald orgaan (lokale perifere weerstand) bepaalt de doorstroming van dat orgaan.

## Autoregulatie

De doorstroming van een orgaan blijkt in sterke mate afhankelijk te zijn van de activiteit van dat orgaan: **lokale factoren** die samenhangen met de activiteit van het orgaan bepalen de **mate van**

**vasodilatatie** in dat orgaan: men spreekt van

**autoregulatie**.

De algemene factoren zoals bloeddruk, sympathicotonus etc. zijn alleen in extreme, pathologische gevallen beperkend voor de orgaancirculatie (bijvoorbeeld bij shock, *zie 60* of bij insufficiëntia cordis, *zie 58*).

De mechanismen van autoregulatie verschillen per orgaan (en zijn bovendien vaak niet bekend):

1. **Cerebrale autoregulatie:** de CBF (cerebral blood flow) is onder uiteenlopende omstandigheden constant (ongeveer 1 liter/minuut). Ook fysieke of psychische arbeid brengt hier nauwelijks verandering in. De verdeling van de doorstroming over de verschillende hersengebieden kan echter aanmerkelijk verschillen. Bij de regulatie spelen de pCO<sub>2</sub>, de pO<sub>2</sub> en de pH van de extracellulaire vloeistof een rol: verlaagde doorstroming of verhoogde metabole activiteit leiden tot ophoping van CO<sub>2</sub> waardoor vasodilatatie optreedt (CO<sub>2</sub> is de belangrijkste cerebrale vaatverwijder: bij hyperventilatie daalt de pCO<sub>2</sub> en vernauwen de hersenvaten: er kan een syncope ontstaan). *Zie verder schema 57.*
2. **Pulmonale circulatie:** in de longen veroorzaakt een verlaging van de arteriële pO<sub>2</sub> een **vasoconstrictie** (in alle andere organen juist dilatatie!). In een slecht geventileerd longgedeelte neemt daardoor de circulatie af: door dit mechanisme wordt de circulatie regionaal aangepast aan de ventilatie (bijvoorbeeld longtop-longbasis).  
NB: Tevens past de ventilatie zich aan aan de circulatie, *zie hiervoor 64.*
3. **Het hart zelf:** frequentie en contractiliteit kunnen gewijzigd worden via een aantal intrinsieke mechanismen o.a.:
  - het veneuze aanbod heeft een invloed op de cardiac output. Bijvoorbeeld: rek van de atriumwand veroorzaakt een hartversnelling; Starlingmechanisme: vergroting van de contractiliteit door rek van het myocard.
  - de frequentie heeft een invloed op de contractiliteit (het zgn. Kruta/Bowditch-effect)
  - de contractiliteit wordt aangepast aan de heersende arteriële bloeddruk (die immers de benodigde hartarbeid bepaalt), het zgn. Anrep-effect.
4. **Coronaire circulatie:** een grotere hartarbeid (bijvoorbeeld bij fysieke arbeid, hypertensie) leidt tot een verlaging van de weefsel pO<sub>2</sub> in het myocard en tot ophoping van lokale factoren. Door deze factoren verwijden de coronaire vaten zodat dezelfde bloeddruk een grotere coronaire doorstroming veroorzaakt.
5. **Renale circulatie:** het precieze mechanisme is onbekend. Mogelijk speelt een rol: macula densa (bepaalde cellen in de distale tubulus) en de renineproducerende cellen in het vlak daartegenaan liggende vas afferens: een grotere doorstroming leidt tot toename van de hoeveelheid glomerulair filtraat waardoor de osmolariteit (voornamelijk natriumconcentratie) in de distale tubulusvloeistof verandert. Hierop reageren de cellen van de macula densa en ontstaat (op onbekende wijze) een vasoconstrictie van het vas afferens (*zie hiervoor ook 67 en 69*). Via dit mechanisme is een regulatie **per nefron** mogelijk (d.w.z. regionaal).

6. **Weefselautoregulatie** komt waarschijnlijk in alle andere weefsels voor (vooral spieren). Een groot aantal lokale factoren, alle met het metabolisme samenhangend, bepaalt de mate van vasodilatatie.

**Effect van de sympatheticus** (*zie ook 19*)

- toename hartfrequentie via Nn. Accelerantes (*linksboven*)
- toename contractiliteit
- adrenerge vasoconstrictie in de meeste organen (behalve in coronaire en cerebrale vaten)
- cholinerge vasodilatatie in bepaalde spiervaten (niet in het schema aangegeven)
- secretie van adrenaline: verwijdt de spiervaten en vernauwt de meeste andere vaten: de totale perifere weerstand en de bloeddruk veranderen daardoor weinig, de bloedverdeling echter aanmerkelijk ten gunste van de spieren. Adrenaline heeft tevens een sterk metabool effect (*zie 19 en 44*). In een aantal opzichten versterkt het dus de werking van de sympatheticus: dit geldt vooral voor de invloed op het hart en de vasoconstrictie.

NB: Aangezien de lokale factoren een sterkere invloed op de vaten in de weefsels hebben zullen alleen arteriolen in niet-actieve organen vernauwen; metabool actieve weefsels trekken als het ware bloed aan!

**Effect van de N. Vagus** (*linksboven*)

Heeft in rust een vrij sterke remmende werking op de hartfrequentie (in rust is de vagustonus hoger dan de sympathicustonus). Vermindering van de vagusinvloed levert dus een aanmerkelijke bijdrage aan de hartfrequentieverhoging. Op de vaten heeft de N. Vagus nauwelijks invloed.

**Veneuze circulatie** (*links*)

In de venulen is nog slechts weinig druk over van de bloeddruk (de arteriolen vormen de grootste weerstand): de **vis a tergo** (10 à 15 mm Hg).

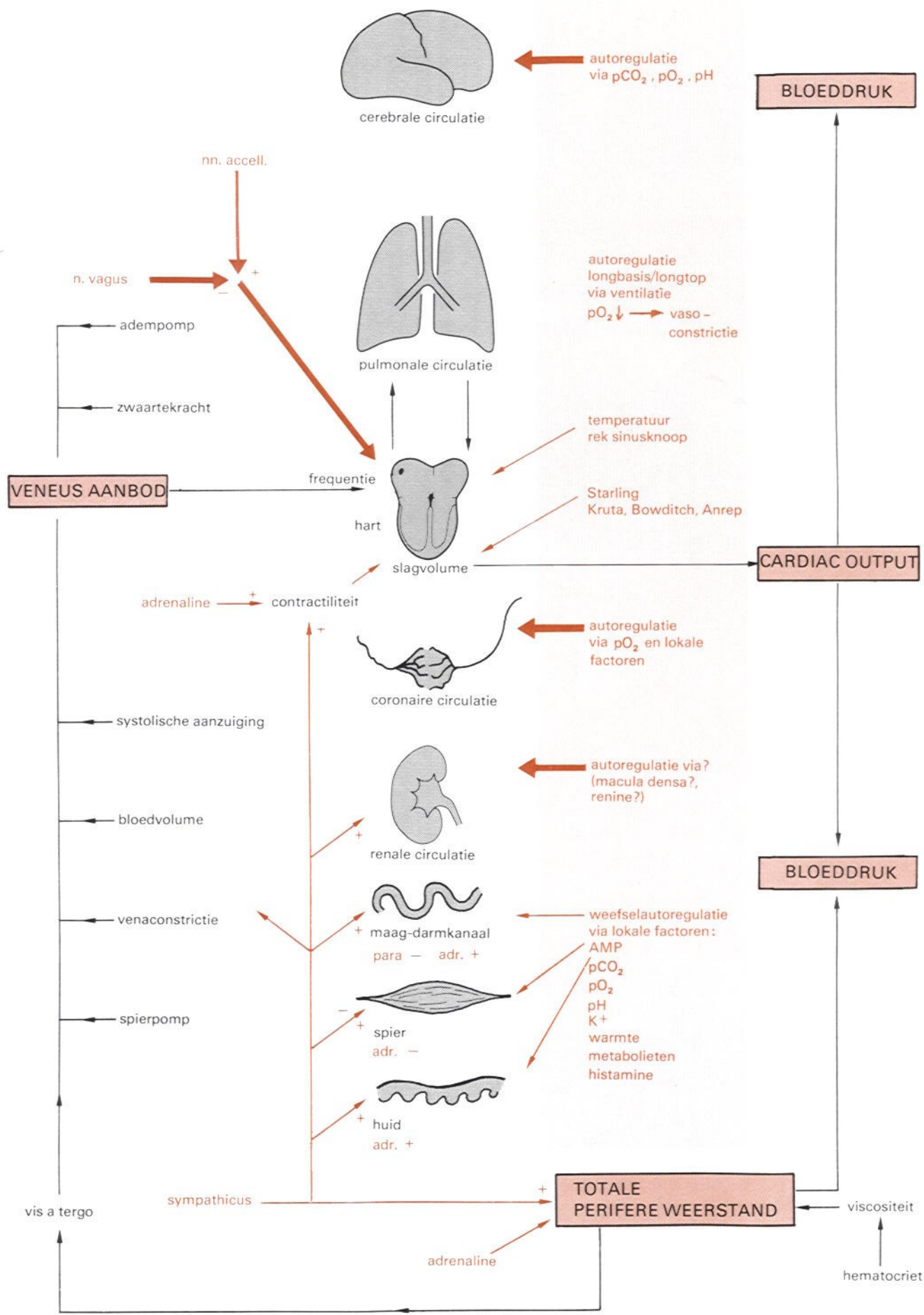
Een aantal andere krachten is daarom noodzakelijk voor de veneuze terugvloed (*van boven naar beneden*):

1. **adempomp**: bij inademing daalt de intrathoracale druk (*zie 65*) waardoor bloed van de buikholte naar de thorax wordt 'gezogen'.
2. **zwaartekracht**: werkt gunstig voor die delen die boven het hart gelegen zijn (hersenen, thoraxorganen).
3. **systolische aanzuiging**: ten gevolge van het X-dal in de atriumdruk (*zie 54*).
4. **bloedvolume**: normaal bevindt zich 60% in de grote venen: dit vormt een reservoir dat het veneuze aanbod waarborgt.
5. **veneconstrictie**: onder invloed van sympathische prikkeling 'stuwt' het veneuze bloed in de richting van het hart (terugstroom wordt voorkomen door kleppen in de venen die slechts in de richting van het hart kunnen openen).
6. **spierpomp**: spiercontracties oefenen een zijdelingse druk op de venen uit waardoor het bloed naar het hart wordt gestuwd. Bij arbeid nemen de factoren 1, 3, 5 en 6 toe waardoor de toename van het veneuze aanbod gelijke tred houdt met de toename van de cardiac output.

NB: Voor de volledigheid is geheel *rechtsonder* nog aangegeven dat ook de **viscositeit** van het bloed (bijvoorbeeld de hematocriet) van invloed is op de perifere weerstand. Verhoging van de hematocriet (zoals bij verblijf op grote hoogte) maakt daardoor een grotere hartarbeid noodzakelijk.

NB: 1 mm Hg = 133.322 Pa.

Ref.: A



## 56. VERVERSING WEEFSELVLOEISTOF EN OEDEEM

### Indeling

*Plaatje 1 geeft een overzicht van de factoren die in de normale situatie een rol spelen bij de vloeistofuitwisseling in de weefsels. De plaatjes 2, 3 en 4 zijn bijzondere gevallen van het algemene model, nl. de situatie in resp. longtop, longbasis en nieren.*

*De plaatjes 5 t/m 9 laten de ontstaansmechanismen van oedeem zien.*

*Roze: bloed; Rode pijlen: bloeddruk. Licht grijs: weefselvocht.*

*Wit (in 1 en 2): lucht.*

*Zwarte puntjes in het bloed: eiwitten; de dichtheid geeft de concentratie aan.*

*De C.O.D. (colloid osmotische druk) is steeds in een rechthoekig kadertje aangegeven.*

### 1. Weefselcapillairen

Dit plaatje laat de krachten zien die de uitwisseling van vloeistof bepalen vanuit de capillairen van de grote circulatie (het mechanisme van Starling). De capillairen vormen de enige plaats in het vaatsysteem waar vloeistof de bloedbaan kan verlaten. De capillaire membraan laat echter alleen klein-moleculaire stoffen door. Plasmaeiwitten kunnen nauwelijks passeren. Alleen de kleinste, de albuminen, lekken enigszins door de capillairwand heen. Bij beschadiging (verwonding, verbranding) kunnen echter wel groot-moleculaire stoffen passeren (globulinen, fibrinogeen). Nog grotere deeltjes zoals hele cellen (leukocyten) kunnen de capillairwand via een speciaal mechanisme passeren: diapedese (*zie 4*).

Bij de uitwisseling van vloeistof spelen twee principes een rol: **filtratie** en **osmose** (*zie 4*). Het gaat dan om de volgende krachten:

- hydrostatische druk:** zowel de vloeistof binnen de bloedvaten als de weefselvloeistof oefenen een zekere druk uit. De hydrostatische druk binnen de bloedvaten is het gevolg van de **bloeddruk**, die van de weefselvloeistof is in het algemeen gering en is daarom *niet in het schema opgenomen*. De intracapillaire bloeddruk is een naar buiten gerichte kracht. Aan het begin van het capillair bedraagt deze ongeveer 33 mm Hg (= 4,4 kPa), aan het einde is hier nog ongeveer 18 mm Hg (= 2,4 kPa) van over (*rode pijlen*).
- colloid osmotische druk** (C.O.D.): deze hangt af van het verschil in eiwitconcentratie binnen en buiten het capillair. Normaal is de eiwitconcentratie in het bloedplasma vele malen groter dan in het weefselvocht (*zie dichtheid: zwarte puntjes*). De nettokracht is dus een naar binnen gerichte 'zuigkracht'. Bij een normale concentratie plasmaeiwitten bedraagt de colloid osmotische druk ongeveer 25 mm Hg (= 3,3 kPa) (tegengesteld gericht aan de bloeddruk) (*zie zwarte pijlen*).

De vloeistofverplaatsing van en naar het capillair hangt af van de balans tussen deze twee krachten: de bloeddruk en de colloid osmotische druk. De resultante is de netto **filtratiedruk**. Aan het begin van het capillair bedraagt deze dus  $33 - 25 = +8$  mm Hg ( $4,4 - 3,3 = +1,1$  kPa). Onder invloed van deze filtratiedruk verlaten vloeistof en opgeloste stoffen het begin van het capillair. Aan het einde van het capillair is deze situatie omgekeerd: de netto filtratiedruk is daar  $18 - 25 = -7$  mm Hg ( $2,4 - 3,3 = -0,9$  kPa). Hierdoor wordt vloeistof met (afval)stoffen vanuit de weefsels weer in het bloedvat opgenomen. Een klein deel van de vloeistof wordt door de **lymfvaten** afgevoerd. Dit zijn vooral stoffen die de capillairwand moeilijk kunnen passeren, zoals eiwitten (*zie de zwarte puntjes in het lymfevat*). De concentratie van de eiwitten in de weefselvloeistof wordt hierdoor laag gehouden. De lymfevloeistof komt, na reiniging in de lymfeknopen, uiteindelijk weer in het bloed terecht.

### 2. Longcapillairen: longtop

Geheel anders ligt de situatie in de longcirculatie. De arteriële bloeddruk in de kleine circulatie is laag, gemiddeld ongeveer 15 mm Hg (= 2 kPa). Dit heeft tot gevolg dat het bovenste deel van de longen – de longtop – in rust niet met bloed doorstroomd wordt (fysiologisch dode ruimte: niet doorstroomd, wel geventileerd; *zie 64*). Door de lage intracapillaire bloeddruk zijn de capillairen samengevallen (gecollabeerd). Bij arbeid stijgt de bloeddruk in de kleine circulatie en wordt ook de longtop in de circulatie betrokken. De druk in het capillair zal echter onder normale omstandigheden nooit hoger worden dan 25 mm Hg (= 3,3 kPa). Er zal dus geen vocht uittreden (moet ook niet!).

### 3. Longcapillairen: longbasis

Aangezien de longbasis beneden het niveau van het hart ligt, is de bloeddruk hier wat hoger dan 15 mm Hg (= 2 kPa). De longbasis wordt hierdoor in rust sterker doorstroomd dan hoger gelegen longdelen (*zie 64*). De netto filtratiedruk is hier echter ook over de gehele lengte van het vat **negatief** ( $-5$  tot  $-15$  mm Hg (=  $-0,67$  tot  $-2$  kPa)) zodat geen vocht uittreedt. Alle vloeistof die toch in de longen terechtkomt (verslikken, zwemmen) wordt door het langsstromende bloed 'opgezogen'. Een vrije diffusie van zuurstof en CO<sub>2</sub> tussen bloed en alveolaire ruimte is hierdoor gewaarborgd.

Bij **longstuwing** (bijv. bij links-insufficiëntie van het hart, *zie 58*) stijgt de intracapillaire bloeddruk in de longcirculatie en kan vocht gaan uittreden: **longoedeem**. Uit het bovenstaande volgt dat dit oedeem het eerst ontstaat in de longbasis; bij progressieve stuwing stijgt het oedeem geleidelijk op. Longoedeem is zeer nadelig voor de diffusiefunctie van de longen (*zie 64*).

### 4. Glomeruluscapillairen

De circulatie in de nier heeft enkele bijzondere kenmerken. De glomeruluscapillairen zijn eigenlijk arteriolen met een permeabele wand. De bloeddruk is daar dus vrij hoog 80 mm Hg (= 10,7 kPa).

Deze druk wordt tegengewerkt door:

- de **kapseldruk**: dit is de hydrostatische druk van de vloeistof in de kapsel van Bowman (het glomerulusfiltraat). De oorzaak van deze druk is niet geheel duidelijk.
- de **colloid osmotische druk** ten gevolge van de plasmaeiwitten.

De netto-filtratiedruk wordt dan:  $80 - 15 - 25 = +40$  mm Hg (= +5,4 kPa). Het gevolg is dat 1/5 à 1/6 van het langsstromende plasma wordt gefiltreerd. Men noemt dit de filtratiefractie (*zie 67*). In totaal wordt zo 125 ml/min (= 180 l/dag) gefiltreerd. Deze relatief sterke filtratie is een voorwaarde voor het functioneren van de nier. Wanneer de bloeddruk meer dan 40 mm Hg (= 5,33 kPa) daalt (shock, *zie 60*) stopt de filtratie waardoor de nierfunctie uitvalt.

## OEDEEM

Hieronder verstaat men een ophoping van vloeistof in de weefsels. Oedeem is altijd terug te voeren op een van de volgende factoren:

1. toename van de netto hydrostatische druk; meestal ten gevolge van toename van de intracapillaire bloeddruk (bijv. bij veneuze stuwning).
2. afname van de netto colloid osmotische druk t.g.v.:
  - daling van de eiwitconcentratie in het bloed plasma (bijv. hypalbuminemie)
  - toename van de eiwitten in het weefselvocht (bijv. lymfevatobstructie).

Uiteraard komen combinaties van deze factoren voor. Door de drukverhoudingen zal oedeem vaak eerder op lage plaatsen in het lichaam ontstaan (voeten, enkels).

## 5. Lokale ontsteking

Bij ontstekingen en allergische reacties komt histamine vrij. Dit veroorzaakt vasodilatatie en toename van de capillaire permeabiliteit zodat:

- de intracapillaire bloeddruk stijgt (het bloeddrukverval neemt af)
- de netto colloid osmotische druk daalt (eiwitlek). Het eiwittransport via de lymfevaten neemt toe maar is vaak niet voldoende om de eiwitconcentratie in de weefselvloeistof laag te houden.

Deze beide factoren dragen bij tot het oedeem. Het weefsel zwelt (tumor), wordt rood (rubor) en voelt warm aan (calor).

## 6. Verbranding

De capillairwand en de weefselcellen worden beschadigd. Eiwitten uit bloedplasma en cellen komen vrij in het weefselvocht, de netto colloid osmotische druk daalt (hier tot 10 mm Hg (= 1,33 kPa). Het sterke verlies van bloedplasma kan leiden tot een hypovolemische shock (*zie 60*).

## 7. Hypalbuminemie

Vooraf albuminen (kleine deeltjes!) zijn verantwoordelijk voor de colloid osmotische druk. Vandaar dat een tekort aan albuminen de oorzaak van oedeem kan zijn. Dit komt voor bij:

- verlies: 1. bij beschadiging van de glomerulummembraan (nefrotisch syndroom) kunnen grote hoeveelheden albuminen met de urine verloren gaan (albuminurie); 2. bij verbranding
- verminderde aanmaak: bij leverstoornissen (leverstuwning, levercirrose) (*zie o.a. 58*)
- vergrote afbraak: bij hongeren worden de plasmaeiwitten in de lever afgebroken om te voorzien in de aminozuurbehoefte. De prijs die voor deze 'noodmaatregel' betaald wordt, is het hongeroedeem.

## 8. Veneuze stuwning

Door een obstructie van een vene ontstaat stuwning: de intracapillaire bloeddruk stijgt en de capillairwand kan beschadigen zodat eiwitten lekken. Beide factoren dragen bij tot het ontstaan van oedeem.

Bij rechts-insufficiëntie ontstaat stuwning en

oedeem in de grote circulatie, beginnend in voeten en onderbenen, later ook in buik en thorax (ascites en hydrothorax) (*zie 58*).

Bij links-insufficiëntie ontstaat longstuwning en

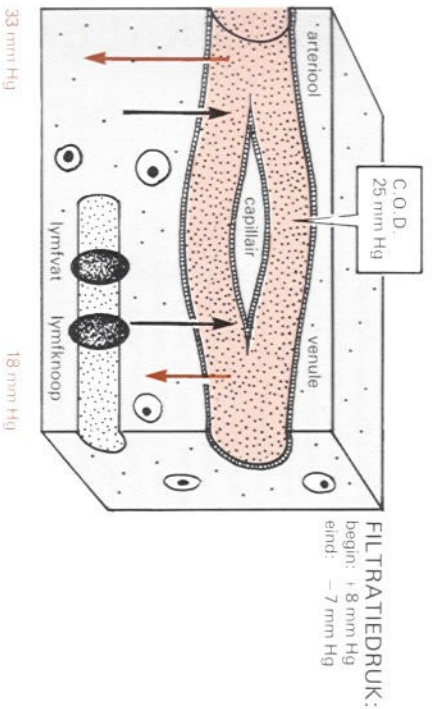
longoedeem (*zie 58*).

## 9. Lymfevatobstructie

Door de continue eiwitafvoer via de lymfevaten wordt de colloid osmotische druk van de weefselvloeistof laag gehouden. Schiet deze functie tekort dan hopen zich eiwitten in de weefselvloeistof op en daalt de netto colloid osmotische druk. Mechanische obstructie, ontsteking van lymfevaten of knopen (lymfangitis, lymfadenitis) of resectie van lymfeklieren kan daardoor oedeem veroorzaken.

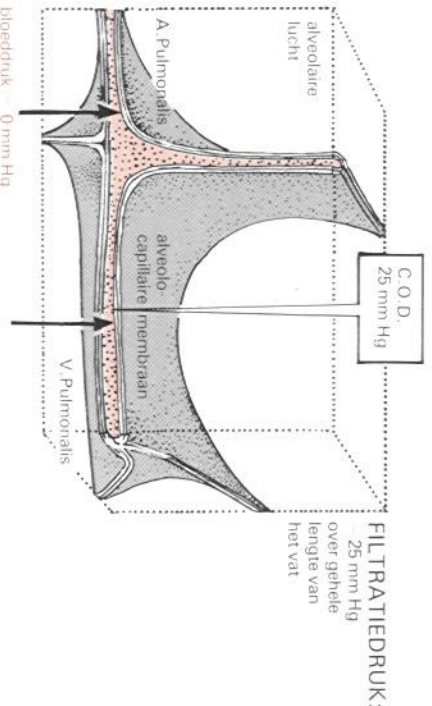
Ref.: 3, A, B

# 1 WEEFSELCELLAIREN



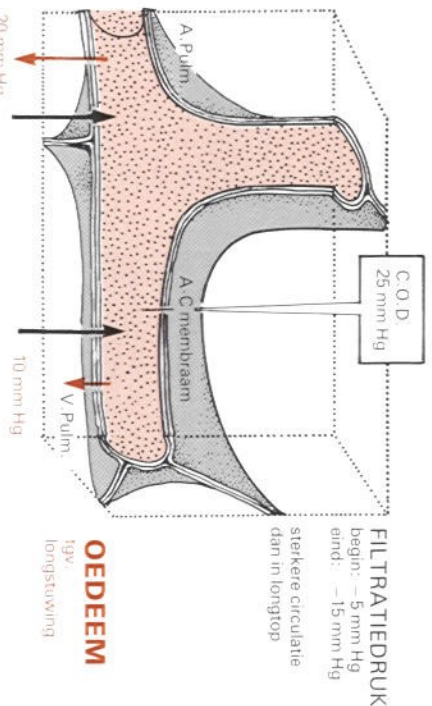
FILTRATIEDRUK:  
 begin: +8 mm Hg  
 eind: -7 mm Hg

# 2 LONGCAPILLAIREN: LONGTOP



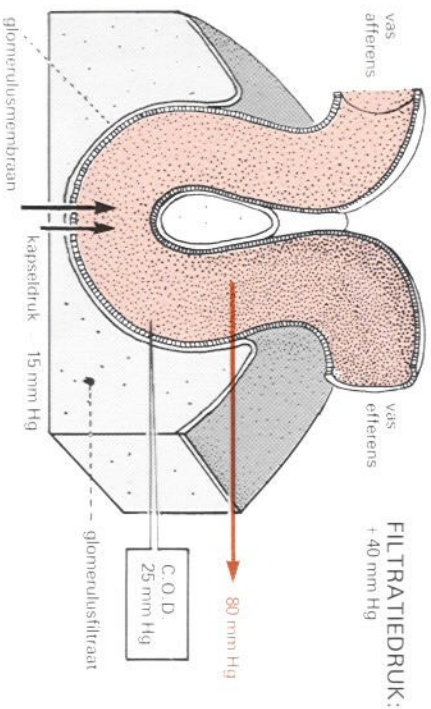
FILTRATIEDRUK:  
 25 mm Hg  
 over gehele  
 lengte van  
 het vat

# 3 LONGCAPILLAIREN: LONGBASIS



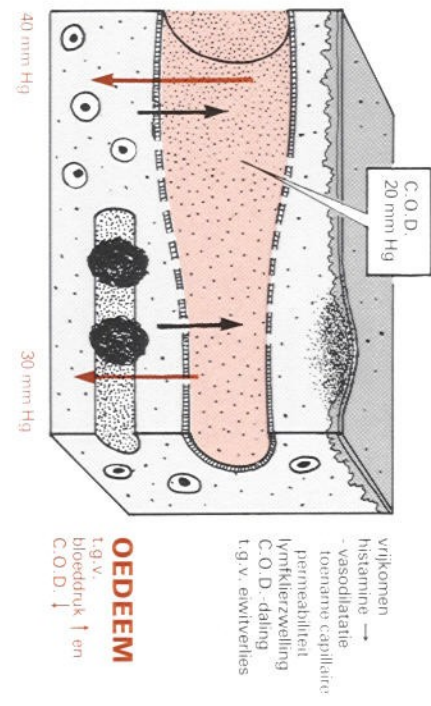
FILTRATIEDRUK:  
 begin: -5 mm Hg  
 eind: -15 mm Hg  
 sterkere circulatie  
 dan in longtop

# 4 GLOMERULUSCAPILLAIREN



FILTRATIEDRUK:  
 +40 mm Hg

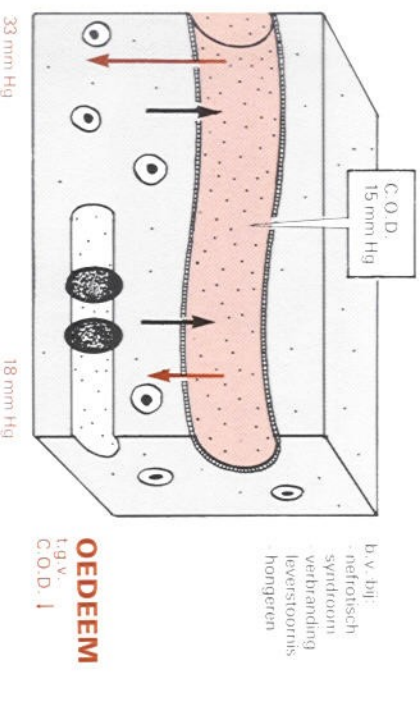
# 5 LOKALE ONTSTeking



**OEDEEM**  
 t.g.v. bloeddruk ↑ en C.O.D. ↓

vrijkomen histamine →  
 -vasodilatatie  
 toename capillaire permeabiliteit  
 lymflierzwellung  
 C.O.D. ↓ daling  
 t.g.v. eiwitverlies

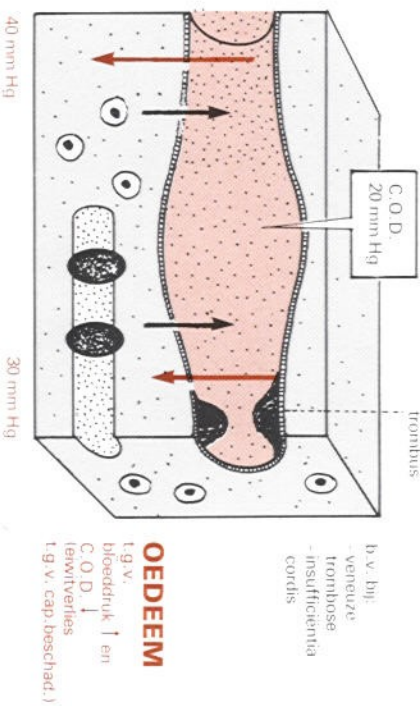
# 7 HYPALBUMINEMIE



b.v. bij:  
 -nefrotisch  
 -syndroom  
 -verbranding  
 -leversstoornis  
 -hongerera

**OEDEEM**  
 t.g.v. C.O.D. ↓

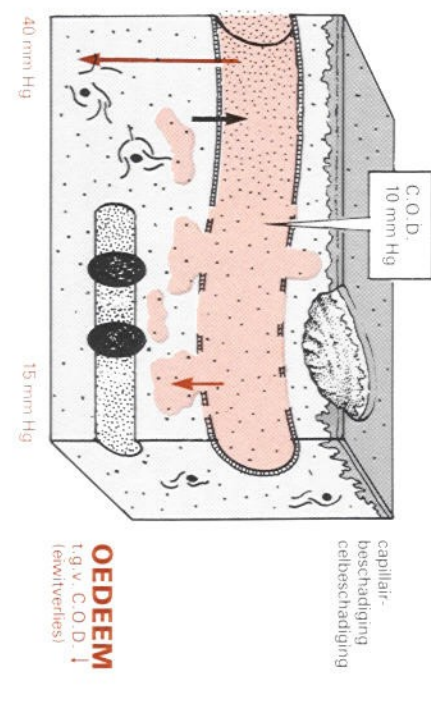
# 8 VENEUZE STUWING



**OEDEEM**  
 t.g.v. bloeddruk ↑ en C.O.D. ↓

b.v. bij:  
 -veneuze  
 -trombose  
 -insufficiëntia cordis  
 t.g.v. eiwitverlies (e.g. cap. beschad.)

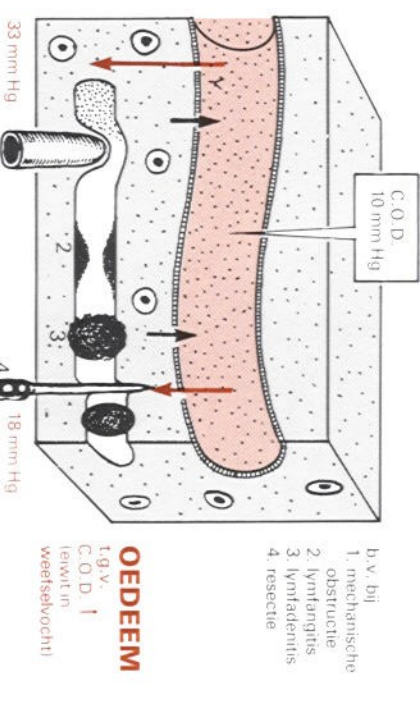
# 6 VERBRANDING



**OEDEEM**  
 t.g.v. C.O.D. ↓ (eiwitverlies)

capillaire beschadiging  
 celbeschadiging

# 9 LYMFVATOBSTRUCTIE



**OEDEEM**  
 t.g.v. C.O.D. ↓ (leiwit in weefselvocht)

b.v. bij:  
 1. mechanische obstructie  
 2. lymfangitis  
 3. lymfadenitis  
 4. resectie



# 57. CEREBRALE CIRCULATIE

## Indeling

*Linksboven: de belangrijkste hersenvaten met anastomosen (1, 2, en 3) – verzorgingsgebieden – klinische beelden bij afsluiting  
Linksonder: cerebrale autoregulatie, weergegeven in zogenaamde flow-pressure diagrammen. Links: normaal vat; rechts: star vat;  
rode curve: autoregulatiecurve.*

*Rechts: regionale cerebrale circulatie (rCBF); als voorbeeld zijn de hersengebieden genomen die bij 'lezen' (links) en bij 'spreken' (rechts) betrokken zijn. De rood aangegeven hersengebieden participeren bij deze functies.*

## Algemeen

Bij het onderwerp orgaancirculatie (*schema 55*) kwam reeds ter sprake dat de hersenen in zekere zin hun eigen circulatie naar behoefte kunnen regelen: **autoregulatie**. De totale cerebrale doorstroming (CBF = cerebral blood flow) is vrij hoog (3/4 à 1 liter, d.w.z. 1/5 van het hartminuutvolume) en blijkt onder uiteenlopende omstandigheden constant gehouden te kunnen worden. De doorstroming in de grijze stof (cortex, kernen) is vijf- à zesmaal zo hoog als in de witte stof. Dit is begrijpelijk aangezien de hoogste metabole activiteit in of vlakbij de cellichamen van de neuronen plaatsvindt (o.a. enzym synthese, synapsprocessen). Men moet zich realiseren dat de hersenen enerzijds nogal ongunstig liggen (hoog boven het hart, hetgeen een relatief hoge bloeddruk vereist) en anderzijds een

metabolisme en zuurstofverbruik hebben dat ongeveer 20% van het totaal in rust bedraagt (terwijl het gewicht van de hersenen slechts 2 à 3% van het totale lichaamsgewicht is). De hersenen hebben dus een zeer hoge metabole activiteit en daardoor een grote energiebehoefte. Tevens blijkt dat de hersenen vooral aërobe energie gebruiken (*zie 3 en 71*): de anaërobe mogelijkheden en reservevoorraden glucose en zuurstof zijn miniem. Men kan daarom stellen dat de hersenen als geen ander orgaan afhankelijk zijn van een constante zuurstof- en glucosetoevoer via het bloed. Bij onderbreking van de bloedtoevoer naar de hersenen (denk aan de dassenmoordenaar in de film van Hitchcock!) raakt men binnen een halve minuut buiten bewustzijn en zijn de hersenen na 2 à 3 minuten onherstelbaar beschadigd. Uit dit alles blijkt dat de hersenen nogal kwetsbaar zijn en dat daarom allerlei anatomische en fysiologische veiligheidsmaatregelen zijn ingebouwd, zodat men niet flauwvalt bij de eerste de beste bloeddrukdaling (bijv. een houdingsverandering).

## 1. Hersenvaten en anastomosen

Vanuit de aortaboog voorzien twee arteriële systemen de hersenen van bloed: de Aa. Vertebrales en Aa. Carotis internae links en rechts. Dit feit op zich kan men al zien als een anatomische veiligheid; temeer daar deze grote arteriën aan de hersenbasis d.m.v. anastomosen tot een cirkel zijn verbonden: **de cirkel van Willis** (1). Hierdoor kan een langzame afsluiting van één grote arterie vrijwel zonder symptomen gepaard gaan. Bij een relatief grote groep mensen (de schattingen verschillen nogal: 10 à 25%) is de cirkel echter onvolledig zodat dan wel klinische symptomen optreden. Een tweede anastomosesysteem bevindt zich op de grenzen van de doorstromingsgebieden van de **cerebrale arteriën** (anterior, media en posterior) (2). Een langzame afsluiting in een niet al te grote tak van zo'n arterie kan daardoor ook ongemerkt voorbijgaan.

Een derde anastomose bevindt zich ter plaatse van de oogkas, waar de takken van de **A. Ophthalmica** (tak van A. Car. Int.) in contact staan met arteriën van het aangezicht (A. Car. Ext.) (3).

De belangrijkste verzorgingsgebieden zijn *in roze aangegeven*. Bij een plotselinge afsluiting van een arterie ontstaat dan een specifiek klinisch beeld waarvan het meest kenmerkende er naast is aangegeven (*van boven naar beneden*):

**A. Cerebri ant.:** hemiparese vooral van het been

**A. Cerebri media:** hemiparese vooral van het gelaat en de arm, event. ook hemianesthesie

**A. Cerebri post:** hemianopsie

**Zijtak A Basillaris of Vertebralis:** hemiplegia/hemianalgesia alternans (*zie 22 en 26*) en homolaterale ataxie

**A. Basilaris:** tetraparese en bulbaire parese

**A. Spinalis ant.:** partiële dwarslesie (achterstrengen intact).

## 2. Autoregulatiecurve

Men kan de eigenschappen van een vaatbed weergeven door een zogenaamd pressure-flow (druk-stromings-)diagram: op de y-as staat dan de **stroming** aangegeven die het gevolg is van een zekere **bloeddruk** (x-as). Omdat de vaatwand rekbaar is, is het verband niet lineair, immers, bij hogere druk zal de vaatwand rekken; het vat wordt wijder en kan daardoor meer bloed verwerken. Daarbij komt dat de spiertjes in de vaatwand (media) het vat nauwer en wijder kunnen maken:

- bij maximale vasodilatatie (*meest linkse zwarte curve*) is de doorstroming maximaal bij een bepaalde bloeddruk

- bij maximale vasoconstrictie (*meest rechtse zwarte curve*) is de doorstroming minimaal bij een bepaalde bloeddruk.

Uitgaande van het feit dat de totale cerebrale doorstroming onder uiteenlopende omstandigheden **vrijwel constant** blijft (3/4 à 1 liter per minuut), zullen bloeddrukschommelingen opgevangen moeten worden door verandering van de diameter van de hersenvaten: **daalt de bloeddruk dan zullen de hersenvaten moeten verwijden**, stijgt de bloeddruk dan vernauwen de hersenvaten. Een bloeddrukdaling, die een vermindering van de doorstroming zou geven, wordt dus tegengewerkt door een vasodilatatie; de vasculaire weerstand vermindert zodat dezelfde doorstroming bij een lagere druk gehandhaafd kan worden. Op deze wijze kunnen bloeddrukwisselingen tussen de 50 en 150 mm Hg (6,67 en 20 kPa) opgevangen worden (autoregulatiegebied).

Bij gezonde mensen varieert de gemiddelde bloeddruk inderdaad vooral binnen dit gebied (slaap, arbeid, houdingsverandering etc.).

*Het horizontale stuk in de curve* ('plateau') geeft dit autoregulatiegebied weer. Risico's ontstaan vooral bij bloeddrukken buiten dit gebied: beneden de 50 mm Hg (hersenschemie) en boven de 150 mm Hg (bloeding). *Het plaatje rechts* laat dezelfde curves zien in het geval dat de hersenvaten star en weinig reactief zijn, en – zoals vaak het geval is bij arteriosclerose – vernauwd:

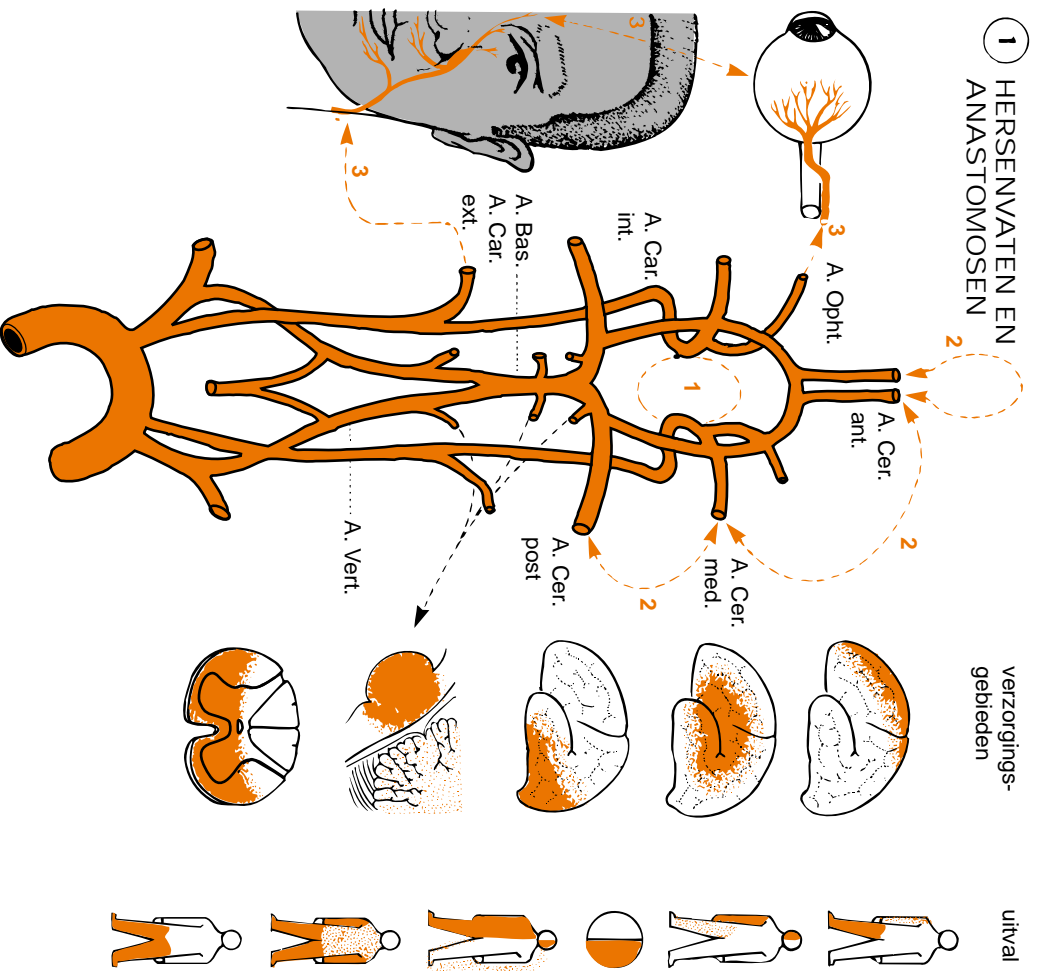
- de bloeddruk die nodig is voor handhaving van de CBF is verhoogd (hier 120 mm Hg = 16 kPa)
- de vaten gedragen zich meer als starre buizen: de curves zijn minder gebogen
- het autoregulatiegebied is versmald en naar rechts verschoven.

Een bloeddrukdaling tot bijv. 80 mm Hg (= 10,7 kPa) kan al tot hersenschemie leiden. Hiermee moet men rekening houden bij het al of niet medicamenteus beïnvloeden van de bloeddruk (anti-hypertensiva). In het algemeen kan men stellen dat *het rechter plaatje* grofweg de veranderingen in de hersenvaten bij veroudering weergeeft: nauwere, minder reactieve vaten, minder steile curve, kleiner autoregulatiegebied. Op hogere leeftijd, en zeker in het geval dat de hersenvaten star en minder reactief zijn, is de hersendoorstroming daardoor gevoeliger voor bloeddrukveranderingen.

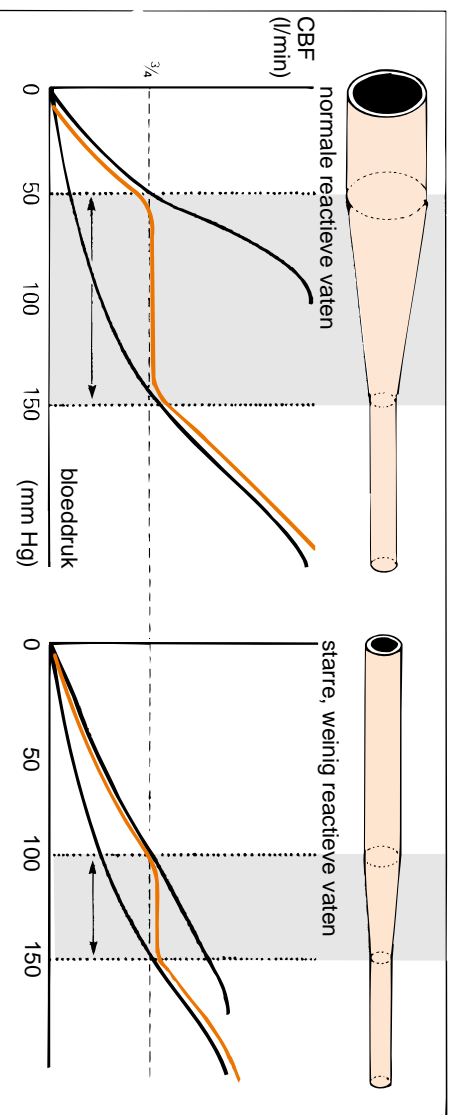
### 3. Regionale cerebrale circulatie

Hoewel de totale doorstroming van de hersenen binnen nauwe grenzen constant blijft, treden er aanmerkelijke regionale verschillen op, afhankelijk van de plaatselijke hersenactiviteit. Hoewel men als verklaring voor de autoregulatie ook neurogene en myogene factoren noemt, vormt vooral de **metabole** theorie een plausibele verklaring: er is een rechtstreekse samenhang tussen **elektrische activiteit** (actiepotentialen), **metabolisme** (benodigde energie) en **bloeddoorstroming** (rCBF) (aanvoer van zuurstof en glucose). Onderaan is aangegeven welke hersengebieden actief zijn bij het **lezen** (1, 2, 6 en 7), en welke bij het **spreken** (1, 3, 4 en 5). Voor het gemak zijn alleen gebieden in de linker hemisfeer aangegeven. In werkelijkheid zijn bijna steeds beide hemisferen bij een taak betrokken (schaatsen, timmeren, was ophangen etc.). In ieder actief hersengebied ontstaat een hoger metabolisme waardoor metaboliëten zich ophopen (o.a. H<sup>+</sup>-ionen en CO<sub>2</sub>) en er een zuurstoftekort ontstaat. Juist deze factoren blijken een vaatverwijdende invloed te hebben zodat een actief hersengebied automatisch meer bloed 'trekt' (en een niet-actief gebied minder krijgt). Wanneer nu een lezend iemand (*links*) van zijn boek opkijkt en begint te spreken (*rechts*) zal op dát moment de elektrische activiteit in de hersenen anders verdeeld worden. Zo zal bijv. o.a. het gebied voor taalgebruik (motorische fasie, *zie 37*) actief moeten worden. Uit recente onderzoeken van Ingvar en Lassen in Zweden is gebleken dat allerlei functies (lopen, schrijven, rekenen, denkprocessen etc.) gekarakteriseerd kunnen worden door een specifieke verdeling van activiteit over verscheidene hersengebieden. Zij hebben de basis gelegd voor uitgebreid PET-scan-onderzoek dat in de jaren tachtig en negentig op gang is gekomen (PET = positron emission tomography: een techniek om de lokale CBF zichtbaar te maken). Bij lezen bleken vooral de gebieden 1, 2, 6 en 7 rijkelijk doorstroomd te worden, bij spreken vooral 1, 3, 4 en 5. Bij overgaan van lezen naar spreken zal dus vasodilatatie optreden in de gebieden 3, 4 en 5, en vasoconstrictie in 2, 6 en 7. De activiteit en doorstroming in *gebied 1* blijft ongewijzigd: dit gebied is de supplementaire motorische schors die een rol speelt bij iedere actie. De onderzoeken hebben duidelijk gemaakt dat **vele en uiteenlopende hersengebieden samenwerken bij het tot stand brengen van een 'functie'**. Opvattingen over strenge lokalisatie en 'centra' in de hersenen kunnen door deze onderzoeken genuanceerd worden.

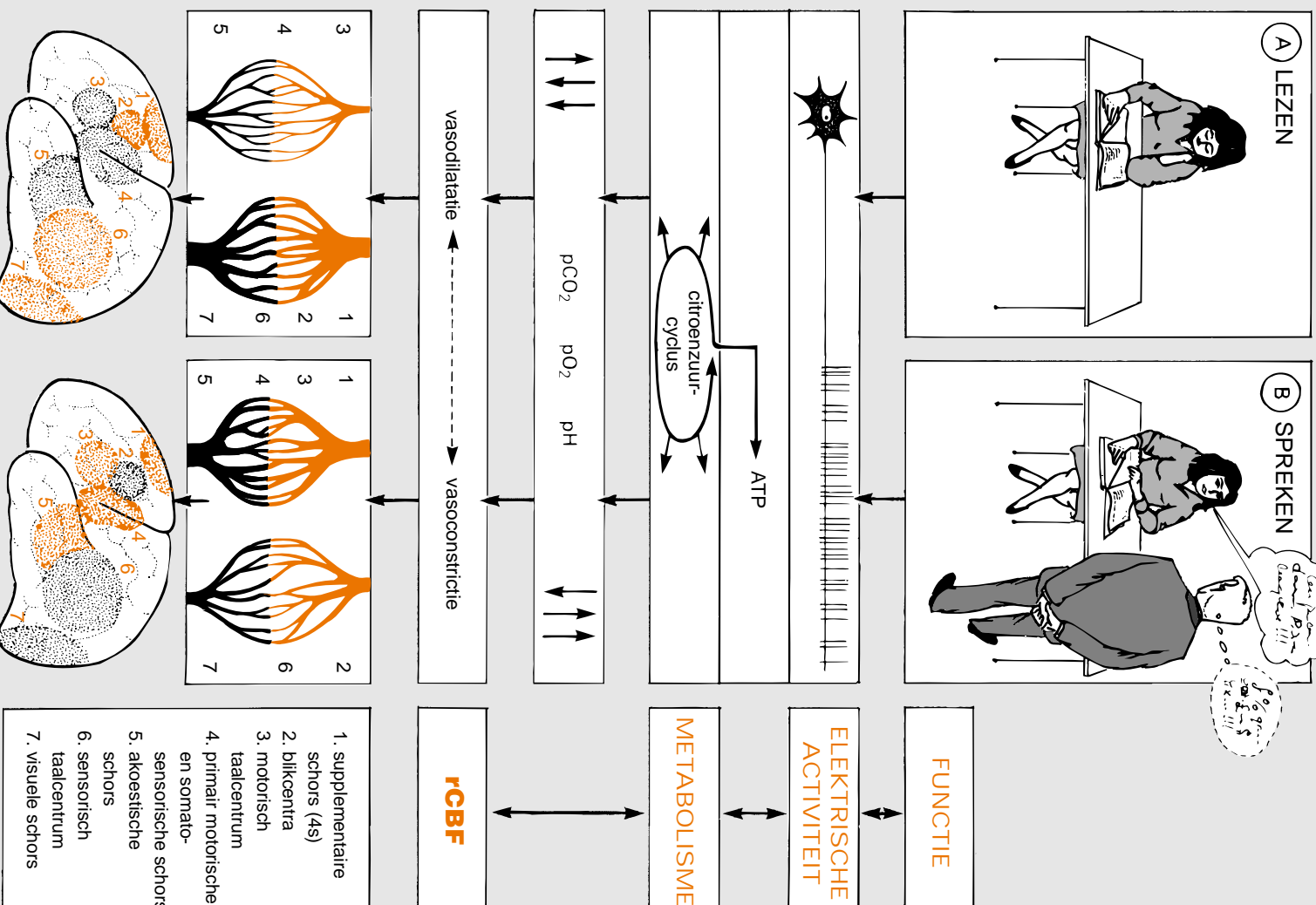
# 1 HERSENVATEN EN ANASTOMOSEN



# 2 AUTOREGULATIECURVE



# 3 REGIONALE CEREBRALE CIRCULATIE



## 58. INSUFFICIËNTIA CORDIS

### Indeling

Rechter- en linkerdeel van het hart zijn gescheiden afgebeeld: rechter atrium en ventrikel links, linker atrium en ventrikel rechts in het schema; langs de rand van het schema de bloedbaan (bloedstroom met de pijlen mee): rood = zuurstofrijk, grijs = zuurstofarm bloed. De weg van mogelijke embolieën is met pijlen aangegeven.

Het schema is verdeeld in 4 kwadranten die achtereenvolgens in de tekst besproken zullen worden:

- A. links-insufficiëntie – forward failure (rechtsonder, roze)
- B. links-insufficiëntie – backward failure (rechtsboven, roze)
- C. rechts-insufficiëntie – forward failure (linksboven, grijs)
- D. rechts-insufficiëntie – backward failure (linksonder, grijs).

### Algemeen

**Insufficiëntia cordis** (ook wel decompensatio cordis) is een toestand waarbij het hart niet in staat is het **veneuze aanbod** te verwerken en/of de noodzakelijke **cardiac output** te leveren.

Ligt het accent op het niet dóór kunnen pompen van het veneuze aanbod dan spreekt men van **backward failure**, d.w.z. er is stuwung: bij links-insufficiëntie in de longen, bij rechts-insufficiëntie in de periferie. Stuwung is vooral duidelijk bij chronische insufficiëntie.

Ligt het accent meer op de verminderde cardiac output dan spreekt men van **forward failure**: hypotensie en verminderde doorstroming van de weefsels en de gevolgen daarvan. Forward failure is vooral duidelijk bij acute stoornissen van het hart (in het extreme geval: **shock**, zie 60). In de meeste gevallen is er een combinatie van forward en backward failure.

### Links-insufficiëntie (roze, rechts)

Dit kan worden veroorzaakt door langdurige overbelasting van het hart (bijv. hyperthyreoïdie, hypertensie, anemie), door klepgebreken of ritmestoornissen (zie 53 en 54) of door verzwakking van het myocard (coronaire ischemie, hartinfarct, toxische of infectueuze beschadiging).

#### A. Links-insufficiëntie – forward failure (rechtsonder, roze)

De belangrijkste gevolgen hiervan zijn terug te voeren op de **verminderde cardiac output** en de **hypotensie** in de grote arteriën (rechtsonder, nr. 1 t/m 6):

1. de **barosensoren** worden minder geprikkeld. Via de regelcentra voor hartactie en circulatie (hersenstam, zie 59) neemt de activiteit van het **sympathische** zenuwstelsel toe waardoor o.a. de perifere arteriolen vernauwen: **perifere vasoconstrictie**. De bloeddrukregulatie heeft kennelijk prioriteit boven de doorstroming van de perifere weefsels. Deze verminderde perifere doorstroming heeft verschillende gevolgen, waaronder:

- **perifere cyanose**: in de weefsels wordt percentageel meer zuurstof aan het bloed onttrokken. De ontstane onderverzadiging van het bloed veroorzaakt een paarse kleur
- **metabole acidose**: ten gevolge van de anaërobe stofwisseling (zie 47)
- **vasoconstrictie in het maagdarmkanaal** veroorzaakt een verminderde **resorptie** van voedingsstoffen. Dit kan bijdragen tot **hypalbuminemie** (zie ook onder D).

2. de **osmosensoren** worden ook geprikkeld door een lage bloeddruk (ze werken dan als barosensoren, zie ook 45). Hierdoor wordt de afgifte van **ADH** door de neurohypofyse gestimuleerd zodat er een **retentie van water** door de nieren optreedt. Dit heeft een aantal gevolgen, waaronder:

- toename van het **extracellulair vochtvolume**. Dit draagt bij tot de veneuze stuwung en vergroot de kans op **oedeem**
- een verdunningshyponatriëmie (*niet in het schema aangegeven*): het 'kwaad' van de te lage bloeddruk wordt als het ware ingeruild voor het (iets mindere?) kwaad van een te laag natriumgehalte. Een veelheid van symptomen kan het gevolg zijn (vooral cerebraal, bijv. sufheid).

3. Cellen in de wand van het **vas afferens** worden gestimuleerd tot afgifte van **renine** (zie 44, 45, 59). Renine activeert de afgifte van **aldosteron** door de bijnierschors waardoor de nieren water en zout vasthouden. Ook nu neemt het extracellulaire vochtvolume in het lichaam toe. Het vastgehouden vocht komt, vooral bij links-insufficiëntie, voor een groot deel in de longen terecht. Hierdoor zal de diastolische vulling van de linker ventrikel toenemen. Een gezond hart reageert hierop met een grotere contractiliteit. Een verzwakt ('gedecompenseerd') hart veroorzaakt een toename van de longstuwung met alle gevolgen van dien.

4. **Coronaire circulatie**: door de lage bloeddruk is de autoregulatie niet meer in staat de eigen circulatie van het myocard op peil te houden. Er is dus een neiging tot ischemie van het myocard waardoor de hartspier nog verder kan verzwakken (viciëuze cirkel). Een verminderde coronaire doorstroming kan zich klinisch uiten als angina pectoris (zoals bijv. ook bij coronaire sclerose).

5. **Cerebrale circulatie** (CBF): door de lage bloeddruk kan ook de cerebrale autoregulatie ontoereikend worden: de CBF daalt. Dit effect zal vooral sterk zijn bij arteriosclerose cerebri: de hersenvaten zijn dan star en kunnen niet goed verwijden (zie 57). De ontstane **hersenischemie** veroorzaakt:

- een depressie van het centraal zenuwstelsel (bijv. sufheid)
- syncopes: flauwvallen, vooral bij rechtop gaan staan.

Door de marginale cerebrale doorstroming is de kans op cerebrale uitvalsverschijnselen vergroot. Dit kan zich uiten als een TIA (transient ischemic attack) of als een CVA (cerebrovasculair accident).

6. **Ademhaling:** de lage bloeddruk is ontoereikend voor het verrichten van arbeid. Er ontstaat een zogenaamde **dyspnoe d'effort** (kortademigheid bij inspanning): het onaangenaam ervaren van de ademhaling bij inspanning. Ook ischemie van de ademcentra kan een rol spelen. Hierdoor kan periodiek ademen (Cheyne-Stokes) ontstaan: een onregelmatige hypoventilatie die de inspanning extra bemoeilijkt. De precieze pathofysiologie van dyspnoe d'effort is echter onduidelijk.

## B. Links-insufficiëntie – backward failure

(rechtsboven, roze)

De belangrijkste gevolgen zijn stuwings- en oedeem in de kleine circulatie. De stuwings- en oedeem in het linker atrium vergroot de kans op **boezemfibrilleren** en trombose met het risico van embolie vanuit het linker of rechter atrium (boezemfibrilleren treedt immers op in beide atria!) (zie rode streepjes-pijlen):

- **longembolie:** embolus uit het rechter atrium
- **arteriële embolie:** embolus uit het linker atrium die via de grote arteriën bijv. in de hersenen terechtkomt (CVA).

Door stuwings- en oedeem in het atrium kunnen de annuli fibrosi uitgerekt worden waardoor een relatieve **mitralisinsufficiëntie** kan ontstaan. Het hart wordt hierdoor overbelast (terugstroom van bloed) en de hartzwakke kan toenemen (vicieuze cirkel).

De **longstuwings- en oedeem** kan verschillende gevolgen hebben:

- **rechts-insufficiëntie** (*lange rode pijl naar linksboven*): door de longstuwings- en oedeem ontstaat een pulmonale hypertensie waardoor het rechter hart wordt overbelast. Ook de vergrote kans op **stuwingsbronchitis** draagt hiertoe bij
- de **compliance** (= rekbaarheid) van de long neemt af. Dit draagt bij tot de vergrote ademarbeid en dyspnoe
- de toegenomen **circulatielijdsduur** in de longen is een uiting van de vertraagde bloedstroom en daardoor een maat voor de stuwings- en oedeem
- ook de afgenomen **vitale capaciteit** zegt iets over de mate van stuwings- en oedeem (meer bloed, dus minder lucht in de longen)
- **longoedeem** ontstaat het eerst in de basis en stijgt geleidelijk bij toenemende stuwings- en oedeem (zie 56). De patiënt kan bloeddicht vocht opgeven: **hemoptoë**. De diffusie van zuurstof wordt bemoeilijkt zodat **hypoxemie** en **centrale cyanose** kan ontstaan. Nachtelijke aanvallen van benauwdheid (dyspnoe) kunnen optreden: **asthma cardiale**. Dit houdt verband met het feit dat de longen 's nachts sterker met bloed gevuld zijn.

## Rechts-insufficiëntie (*grijs, links*)

De oorzaken kunnen dezelfde zijn als bij links-insufficiëntie. Echter tevens: overbelasting van het rechter hart (cor pulmonale) door longembolie, chronische bronchitis of longemfyseem.

## C. Rechts-insufficiëntie – forward failure (*linksboven, grijs*)

T.g.v. de verminderde output van het rechter hart, maar ook t.g.v. een longembolie, neemt het **aanbod** aan het linker hart af. Hierdoor daalt de output van het linker hart. Zo ontstaat bij een grote longembolie een shock (zie 60). Een forward failure rechts uit zich dus als een forward failure links.

## D. Rechts-insufficiëntie – backward failure

(linksonder, grijs)

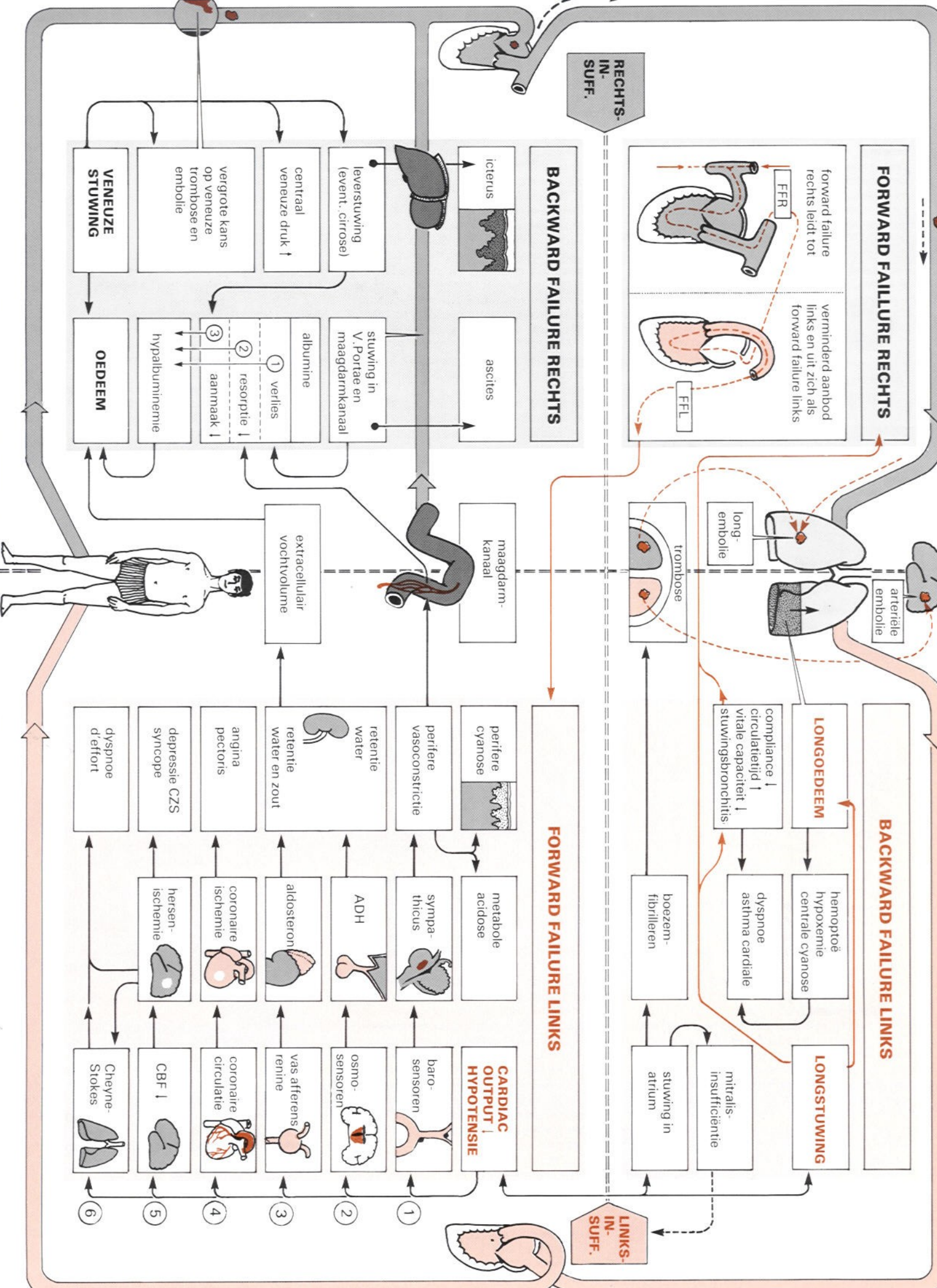
Er ontstaat een **veneuze stuwings- en oedeem** in de grote circulatie. Dit heeft verschillende gevolgen:

- **oedeem:** aanvankelijk alleen op de lage plaatsen van het lichaam (voeten, onderbenen)
- **veneuze trombose:** de kans hierop is vergroot door de langzame bloedstroom. De eventuele embolus komt in de longen terecht
- de **centraal veneuze druk** (CVD) is verhoogd. Dit kan men meten met behulp van de veneuze boog
- **leverstuwings- en oedeem** veroorzaakt allerlei functiestoornissen van de lever zoals **icterus** en verminderde **albumine-aanmaak** (3) (zie 61). Uiteindelijk kan levercirrose het gevolg zijn.
- **portale stuwings- en oedeem:** ook de vena portae en het maagdkanaal kunnen gestuwd raken. Vocht kan uittreden en zich in de buikholte ophopen (**ascites**). Beschadiging van maagdkanaalcapillairen veroorzaakt verlies van albumine (1)
- **hypalbuminemie** wordt veroorzaakt door verlies (1) en verminderde aanmaak (3) van albuminen. Ook de verminderde resorptie (2) door vasoconstrictie van maagdkanaalvaten kan een rol spelen. Naast de veneuze stuwings- en oedeem is deze hypalbuminemie een belangrijke factor bij het ontstaan van oedeem.

In de praktijk is een insufficiëntia cordis vaak een combinatie:

- een links-insufficiëntie leidt op den duur tot een rechts-insufficiëntie (via longstuwings- en oedeem)
- een rechts-insufficiëntie kan zich uiten als een links-insufficiëntie (via een verminderd aanbod).

Ref.: 3, 69, B, C



# 59. REGULATIE BLOEDDRUK EN HYPERTENSIE

## Indeling

*Witte strook, midden: hogere centra in de hersenen (boven) en delen van het vaatsysteem die een rol spelen bij het bepalen van de bloeddruk.*

*Links: humorale regulatie van de bloeddruk; in grijs: reninesysteem; in wit andere hormonale invloeden.*

*Rechts, roze: neurale regulatie van de bloeddruk.*

*Rode tekst: oorzaken van hypertensie (1 t/m 12).*

+ = stimulering, toename van

- = remming afname van.

## Algemeen

Een zekere hoogte van de arteriële bloeddruk is een voorwaarde voor de doorstroming van organen (*zie 55*). De bloeddruk wordt daarom voortdurend bewaakt en gecorrigeerd door een tweetal feed-backsystemen:

1. De **neurale regulatie**: vooral een short-term regulatie. Het systeem adapteert vrij snel (enkele dagen).

2. De **humorale regulatie**: long-term regulatie onder invloed van diverse hormonen. Het systeem adapteert veel trager (enkele maanden).

Daarnaast werkt op deze systemen nog een groot aantal andere factoren in.

## Factoren die de arteriële bloeddruk bepalen

*(witte strook, midden) (zie ook 55)*

1. **Hart**. De cardiac output (= hartminuutvolume) wordt bepaald door de **hartfrequentie** en de contractiliteit (slagvolume).

2. **Arteriolen**. De perifere weerstand wordt bepaald door de diameter van de arteriolen.

Door constrictie van de arteriolen neemt de arteriële bloeddruk toe.

3. **Venen**. Het veneuze systeem bevat normaal in rust ongeveer 60% van het bloedvolume (men spreekt van 'capaciteitsvaten').

Door veneconstrictie verplaatst bloed naar de arteriën zodat de bloeddruk stijgt.

4. **Circulerend bloedvolume**. Van het totale bloedvolume (5 liter) circuleert normaal in rust slechts ongeveer de helft (2,5 liter).

Een deel van het bloed bevindt zich in de **bloeddepots** (milt, huid, maagdarmkanaal). Door verkleining van deze depots neemt de arteriële vulling toe.

## Neurale regulatie (*rechts, roze*)

In de medulla oblongata (formatio reticularis) bevinden zich de centra voor de regulatie van hart en vaten. Het sympathische zenuwstelsel (*zie truncus sympathicus, rood aangegeven*) heeft een bloeddrukverhogende, de N. Vagus (parasympathisch) een bloeddrukverlagende werking. Vanuit de centra wordt de activiteit van de sympathicus en de N. Vagus bepaald. In rust zijn zowel de sympathicus als de N. Vagus actief: er heerst een zekere sympathicotonus en vagotonus. In rust overheerst de invloed van de N. Vagus op het hart; de vaten daarentegen worden uitsluitend sympathisch geïnnerveerd (*zie 19 en 55*).

De centra ontvangen continu informatie over de hoogte van de bloeddruk uit de **barosensoren** (ook wel tensio- of presso-sensoren) die zich in de wand van de aorta en A. Carotis bevinden (sinus aorticus en sinus caroticus) (*zie rechtsonder*). De afferente vezels uit deze sensoren verlopen via de N. Glossopharyngeus (IX) en de N. Vagus (X). Deze sensoren zijn gevoelig voor **rek van de vaatwand** en worden dus gestimuleerd bij verhoging van de bloeddruk. De actiepotentialen in de afferente vezels hebben een remmende werking op de centra. Dit komt tot uiting in een toename van de vagotonus en een afname van sympathicotonus. De centra bepalen dus de hoogte van de bloeddruk via wijziging van de vago- en sympathicotonus **op geleide van informatie uit de barosensoren**.

Bij **bloeddrukverlaging** (zoals bijv. bij het plotseling rechtop gaan staan) neemt de remming op de centra af. Hierdoor neemt de vagotonus af en de sympathicotonus toe. De gevolgen voor het vaatsysteem kunnen van boven naar beneden worden afgelezen:

1. de hartfrequentie en contractiliteit nemen toe zodat het hartminuutvolume stijgt.

2. er ontstaat arteriolenconstrictie zodat de perifere weerstand toeneemt.

3. door veneconstrictie verplaatst het bloed zich naar de arteriën.

4. de bloeddepots verkleinen zodat het circulerend volume toeneemt.

Zoals eerder beschreven (*19 en 55*) worden deze reflexen gedeeltelijk ondersteund doordat ook het bijniermerg wordt gestimuleerd tot adrenalinesecretie.

Door al deze factoren wordt de bloeddrukdaling ongedaan gemaakt. De werking via zenuwen (snel!) maakt dit systeem bij uitstek geschikt om snelle bloeddrukveranderingen het hoofd te bieden. Bij een gezond persoon kan men dan ook een snelle hartfrequentiestijging constateren wanneer deze plotseling rechtop gaat staan. Vertraging of uitschakeling van deze reflexen (oude mensen, anti-hypertensiva) vergroot de kans op syncopes (flauwvallen).

Het feed-back-systeem voor de bloeddrukregulatie is dus opgebouwd uit de volgende basiscomponenten:

1. barosensoren: 'vertaling' van de bloeddruk in neurale activiteit.

2. afferente vezels: geleiding van de neurale activiteit naar de centra.

3. de centra: de heersende waarde wordt vergeleken met de gewenste waarde ('instelwaarde').

4. efferente vezels: geleiding van het 'correctiesignaal'.

5. effectororgaan: uitvoering van de correctie door hart en vaten.

Via dit systeem wordt in rust een gemiddelde bloeddruk van ongeveer 100 mm Hg (= 13,3 kPa) gehandhaafd. Bij arbeid en emoties wordt de instelwaarde van het bloeddrukregulatiesysteem gewijzigd zodat gestreefd wordt naar een hoger bloeddruk-niveau. Deze invloed komt tot stand via **hogere hersencentra**: cortex cerebri, limbisch systeem en hypothalamus (midden boven). Daarnaast zijn er ook invloeden vanuit de **chemosensoren**: de perifere bevinden zich in de wand van de aorta en A. Carotis (glomus aorticum en caroticum), de centrale liggen aan de ventrale zijde van de medulla oblongata. Ze zijn gevoelig voor stijging van de pCO<sub>2</sub> en daling van de pH, de perifere bovendien voor daling van de pO<sub>2</sub>. Door deze veranderingen worden de centra gestimuleerd en stijgt de bloeddruk.

### **Humorale regulatie** (*links*)

Basiscircuit is hier het **reninesysteem** (*grijs*) (*zie ook 44 en 45*):

1. Afname van de bloeddruk stimuleert de **secretie van renine** door cellen in de wand van het vas afferens in de nieren.
2. Renine activeert het angiotensine in het bloedplasma tot **angiotensine II**.
3. Angiotensine II stimuleert de secretie van **aldosteron** door de bijnierschors en veroorzaakt ook **arteriolenconstrictie**.
4. Aldosteron bevordert **zoutretentie** door de nieren zodat het circulerend bloedvolume toeneemt. Mogelijk heeft het ook een vaatvernauwende werking.

Dit humorale systeem werkt trager dan het neurale.

Het heeft zijn effect vooral via perifere weerstand en circulerend volume (dus niet via het hart).

### **Andere humorale invloeden** (*linksboven*)

Hogere centra beïnvloeden de neuro-endocriene centra in de hypothalamus (*zie 43 en 44*). Via de hypofyse kunnen de volgende hormonen in de circulatie terechtkomen:

1. **TSH** (thyreoïd stimulerend hormoon) stimuleert de schildklier tot secretie van **thyroxine** dat onder andere de hartactie verhoogt.
2. **ACTH** stimuleert de bijnierschors tot afgifte van **cortisol** en in mindere mate ook tot afgifte van aldosteron. Cortisol veroorzaakt, hoewel minder dan aldosteron, retentie van water en zout (en mogelijk ook vasoconstrictie).
3. **ADH** (vasopressine) veroorzaakt **waterretentie** en vasoconstrictie. Het wordt ook geproduceerd als reactie op verlaging van de bloeddruk (*zie 45 en 58*).

### **Oorzaken van hypertensie** (*rode tekst, 1 t/m 12*)

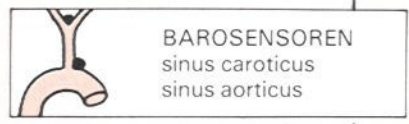
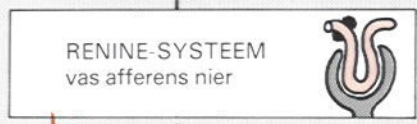
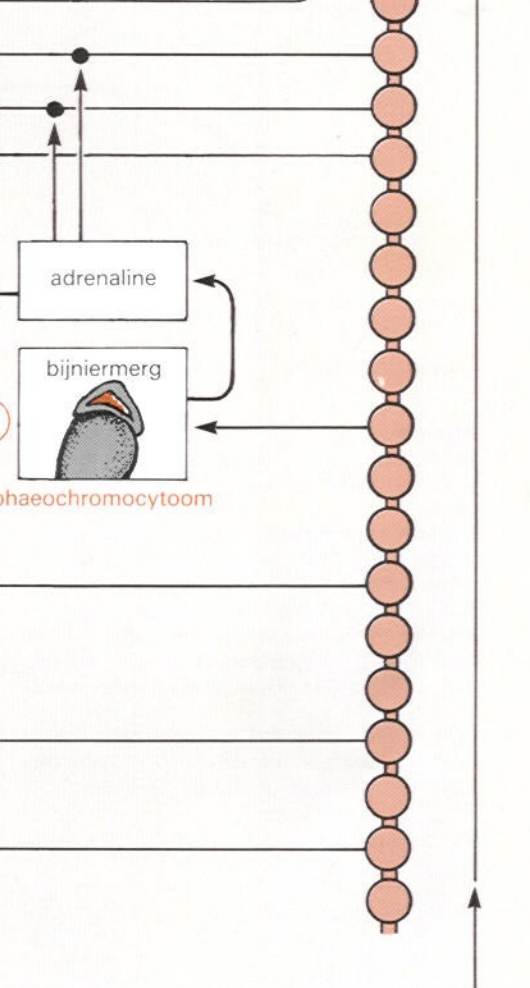
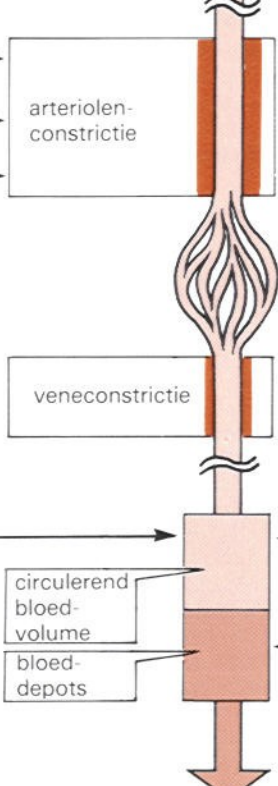
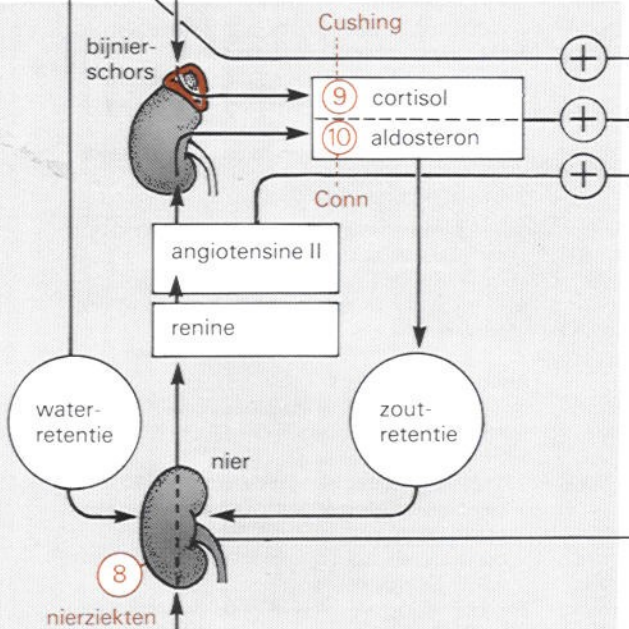
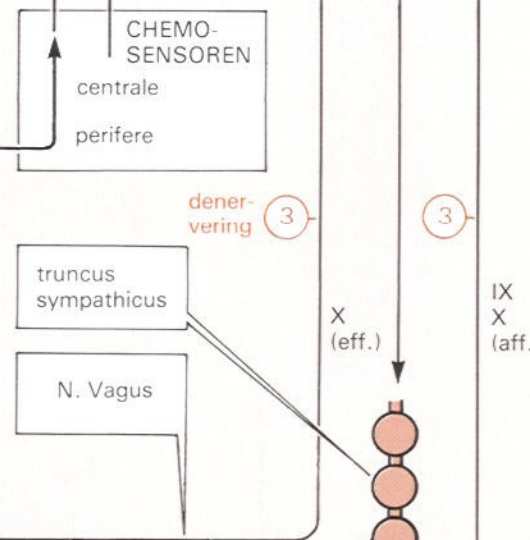
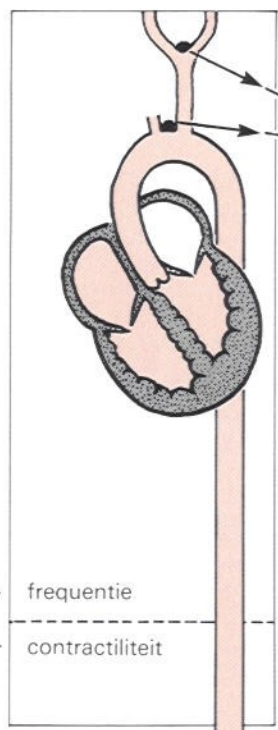
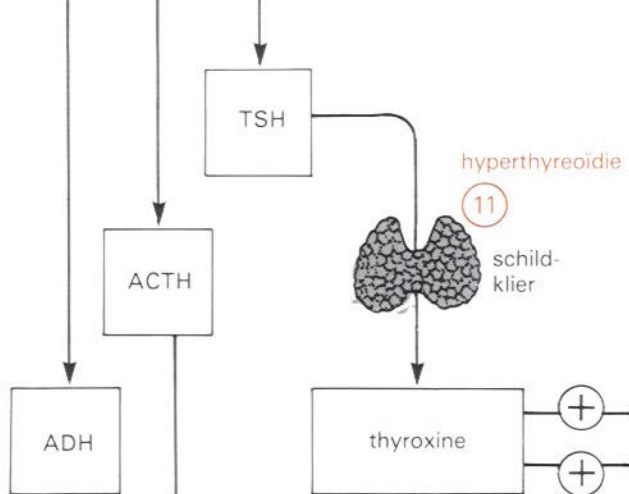
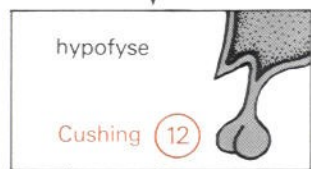
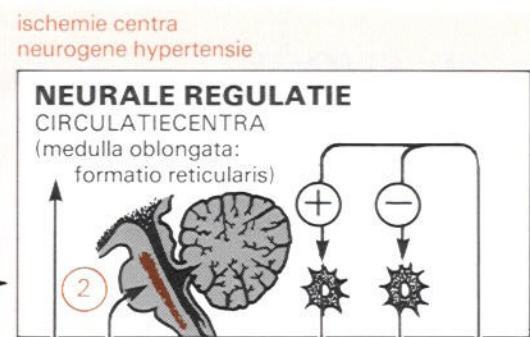
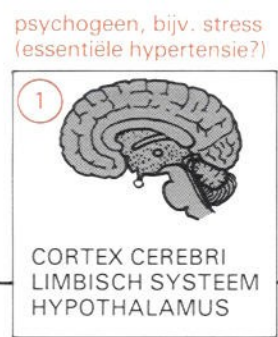
In de meeste gevallen is de eigenlijke oorzaak niet bekend. Men spreekt dan van **essentiële hypertensie**.

1. Dat **psychogene** factoren in het spel zijn (bijv. langdurige psychische stress) lijkt in sommige gevallen aannemelijk. In ongeveer 5% van de gevallen van hypertensie is een van de onderstaande oorzaken in het spel:
2. **neurogeen**: ischemie van de centra, bijv. t.g.v. hersenstamcompressie. Meestal is alleen de systolische druk verhoogd en is de hypertensie voorbijgaand.
3. **denervering** ten gevolge van onderbreking van afferenten en efferenten in de N. Vagus. De remming op de centra valt dan weg. Ook deze hypertensie is meestal voorbijgaand.
4. **phaeochromocytoom**: een tumor in het bijniermerg die, vooral bij stress, grote hoeveelheden adrenaline produceert (hypertensiecrisis).
5. **vernauwing van de A. Carotis** (bijv. atheroom). Na de vernauwing is de druk verlaagd. Via de barosensoren worden dus alle bloeddrukverhogende maatregelen genomen.
6. **nierarteriestenose**: de vas afferens cellen 'denken' dat de bloeddruk te laag is en produceren renine.
7. **nierweefselischemie** stimuleert de reninesecretie.
8. **nierziekten** gaan relatief vaak met vochtretentie gepaard wat mogelijk deels verband houdt met een verhoogde reninesecretie.
9. **syndroom van Cushing** door een bijnierschorstumor die cortisol produceert.
10. **syndroom van Conn** (= primair hyperaldosteronisme) ten gevolge van een bijnierschorstumor die aldosteron produceert.
11. **hyperthyreoïdie**: hypertensie op basis van een versterkte hartactie.
12. **syndroom van Cushing** ten gevolge van een hypofysetumor die ACTH produceert

NB: nrs. 6, 7 en 8: **nefrogene hypertensie**.

Ref.: A, B, C





+

# 71. FYSIOLOGISCHE VERANDERINGEN BIJ INSPANNING

## Indeling

*Horizontale, zwartomlijnde paarse strook: de spiercel met daarin aangegeven de centrale energieleverende reactie.*

*Roze blokken onderzijde: de weg van de zuurstof van de atmosfeer naar de spiercel. In de gestreept omlinjnde blokken staat wat er verandert in deze processen (rechts) en hoe deze veranderingen totstandkomen (links).*

*Witte blokken geheel links: aanvoer van glucose en vetzuren.*

*Rood omlinjnde blokken rechtsonder: wijze waarop de geproduceerde warmte wordt afgevoerd.*

*Alles wat onder de zwart omlinjnde 'spiercel' staat aangegeven betreft steady state arbeid, d.w.z.*

*aërobe energielevering.*

*Boven de 'spiercel': donkergrijze blokken: brandstof- en zuurstofreserve.*

*Lichtgrijze rood omlinjnde blokken: anaërobe reservebronnen (lactisch en alactisch).*

*Tussen haakjes in rode letters: afwijkingen/invloeden die arbeidsbeperkend werken.*

*Hieronder volgt een korte uitleg. Voor volledige beschrijvingen zij verwezen naar de leerboeken fysiologie.*

## Algemeen

Spijarbeit komt tot stand door interactie tussen actine en myosinefilamenten in de spiercel (zie schema 8). De energie voor deze interactie is afkomstig van het **ATP**. Zoals is aangegeven bedraagt het **mechanisch rendement** ten hoogste 25%, de rest moet als warmte worden afgegeven. Bij een **steady state** arbeid (= arbeid waarbij de zuurstofaanvoer in evenwicht is met het verbruik) ontstaat ATP door glucose en/of vetzuurverbranding via de citroenzuurcyclus en ademhalingsketen (zie 3).

Bij een grotere zwaarte van de arbeid kan deze niet worden volgehouden (er treedt altijd na zekere tijd uitputting op) en wordt van de *aan de bovenzijde aangegeven* reservemechanismen gebruik gemaakt (men spreekt ook wel van **supramaximale** arbeid).

De aangegeven reservemechanismen komen ook steeds in werking aan het begin van een plotseling begonnen arbeid. Bij het op gang komen van de zuurstoftoevoer maakt de anaërobe energie dan geleidelijk plaats voor aërobe energie.

De **reservebronnen** zijn dus van belang *voor* iedere:

- kortdurende arbeid
- plotseling beginnende arbeid
- supramaximale arbeid.

De maximale steady state arbeid bedraagt, afhankelijk van de conditie, 15 tot 35 kcal/min.

Hieronder volgen de energiebronnen die achtereenvolgens worden aangesproken bij een **plotseling beginnende arbeid**.

## A. Anaërobe reserve (rechtsboven)

### I. Alactisch (d.w.z. zonder melkzuurproductie)

1. **ATP**: er is een kleine reserve in de spiercellen aanwezig. Deze is goed voor enkele seconden. Hoewel deze voorraad klein is, vormt de snelle beschikbaarheid een groot voordeel.

2. **Creatinefostaat** kan onder invloed van het enzym creatinefosfokinase een fosfaatgroep vrijwel zonder energieverlies overdragen aan het ADP, zodat weer ATP beschikbaar is. Deze voorraad is voldoende voor niet langer dan een halve minuut.

II. **Lactisch**: na 20 à 30 seconden komt de **glycolyse** op gang. Via een tiental reacties wordt ATP geleverd zonder verbruik van zuurstof.

Een nadeel is dat er melkzuur ontstaat (pH-verlaging!) en dat het rendement vrij laag is (één glucosemolecuul levert slechts 2 ATP, zie 3). De totale via glycolyse leverbare energie verschilt waarschijnlijk aanzienlijk per individu (*in het schema staat 85 kcal aangegeven, hetgeen voldoende zou zijn voor enkele minuten*).

## B. Aëroob

I. **Aërobe reserve**: aangezien in rust nooit meer dan ongeveer een derde van de aan hemoglobine gebonden zuurstof geütiliseerd wordt, vormt het bloed een circulerende zuurstofreserve van ca. 5 kcal.

In de spiercellen is een per individu wisselende hoeveelheid zuurstof aan het **myoglobine** gebonden. De fysisch opgeloste zuurstof is als reserve

verwaarlosbaar. Alles tezamen is de aërobe reserve slechts voldoende voor een onderdeel van een minuut.

### II. Aanvoer van atmosferische zuurstof (roze blokken)

De maximum zuurstofaanvoer wordt **aërobe capaciteit** genoemd en bedraagt, afhankelijk van de conditie, 3 à 6 l/min.

Voor de toename van de aanvoer moet achtereenvolgens aan de volgende voorwaarden zijn voldaan (*roze blokken, van beneden naar boven*):

1. **Zuurstof in de atmosfeer**: d.w.z. er moet een voldoende partiële zuurstofspanning zijn (ongeveer 160 mm Hg (= 21,33 kPa) op zeeniveau). De lagere zuurstofspanning in het **hooggebergte** is hierdoor beperkend voor de arbeidsprestatie.

2. Via de **ventilatie** moet de alveolaire lucht ververst worden. Hiertoe kan het ademminuutvolume (AMV) tot ongeveer 150 l/min. stijgen. In verband met de dode ruimte is vooral verdieping van de ademhaling effectief. Pas bij zware arbeid gaat ook de frequentie duidelijk stijgen. De relatie tussen AMV en O<sub>2</sub>-opname is onder andere hierdoor niet lineair. Verwijding van de bronchiën verlaagt de ademweerstand.

De toename van het AMV komt tot stand in 2 fasen: eerst een **'grove regeling'** daarna een **'fijnregeling'**. Zie hiervoor schema 66. Iedere oorzaak van hypoventilatie werkt beperkend (bijvoorbeeld **asthma bronchiale**, zie ook 47 en 64).

3. Via **diffusie** moet de zuurstof van de alveoli **in het bloed** worden opgenomen. Door de gestegen bloeddruk gaan de capillairen in de longtop open en neemt het diffusieoppervlak toe (zie 64). De hyperventilatie veroorzaakt een toename van de alveolaire pO<sub>2</sub> zodat de diffusiekracht toeneemt. Het gestegen hemoglobinegehalte vergroot de zuurstofcapaciteit van het bloed.

4. Toename van de **circulatie**: het hartminuutvolume stijgt (evenredig met de zuurstofopname) en de bloedverdeling verandert ten gunste van de spieren. Hier ligt de beperkende factor bij hartafwijkingen (zie 58 voor **insufficiëntia cordis**). De belangrijkste mechanismen zijn in de *lichtroze blokken* aangegeven (zie 55 en 59).

5. Toename van de zuurstof **diffusie naar de weefselcellen**. Deze toename komt voor een groot deel tot stand via lokale factoren (warmte, metaboliëten, verlaagde pO<sub>2</sub>, pH, verhoogde pCO<sub>2</sub> en temperatuur).

Hierdoor verwijden de arteriolen en gaan precapillaire sfincters open zodat het diffusieoppervlak stijgt. De zuurstofdissociatie neemt toe volgens de in *schema 63* gegeven factoren.

De lokale doorbloeding wordt beperkt bij obstructie van arteriële of veneuze vaten, bijvoorbeeld claudicatio intermittens (vernauwing van de A. Femoralis), trombosebeen (trombose van de beenvenen); bij CO-intoxicatie kan de zuurstof niet meer vrijkomen van het hemoglobine.

Afhankelijk van de conditie kan op deze wijze 3 à

6 l zuurstof per minuut naar de cellen worden aangevoerd. Er zijn talrijke factoren (intoxicaties, deficiënties etc.) die ingrijpen in het celmetabolisme. Meestal betreft het een interferentie met enzymen die nodig zijn voor de citroenzuurcyclus (cyanverbindingen maken de cytochromen onwerkzaam).

### **Brandstof**

Door de grote reservemogelijkheid voor glucose, maar vooral voor vetten, hoeft de brandstof, in tegenstelling tot zuurstof, niet continu uit de buitenwereld aangevoerd te worden. Van belang is dat de brandstofvoorraad in spieren, lever en vetweefsel gemobiliseerd wordt. Dit gebeurt onder andere door de invloed van **adrenaline** (verhoogd aan bloed afgegeven bij arbeid) dat de concentraties glucose en vetzuren in het bloed bij arbeid op peil houdt. Bovendien veroorzaakt de daling van de glucosespiegel in het bloed, die het gevolg is van de toegenomen glucoseverbranding, een release van glucose uit het reserve-glycogeen.

Waarschijnlijk wordt bij zware arbeid voornamelijk glucose verbrand (hoge energiewaarde per liter verbruikte zuurstof!), bij lichtere arbeid (bijvoorbeeld de continue houdingsregulatie door tonische spieren) voornamelijk vetten. De aangegeven totale hoeveelheden kunnen zeer sterk verschillen per individu, vooral voor vetten.

Bij perioden van intensieve arbeid wordt via het hongermechanisme meer gegeten zodat de voorraden op peil worden gehouden. Omdat 'honger' in onze wereld niet de enige reden tot eten is, wordt dit mechanisme vaak verstoord (adipositas!).

### **Warmte (rechtsonder)**

De vrijkomende warmte doet de spiertemperatuur stijgen (zie ook 62). Een deel wordt direct aan de buitenwereld afgegeven, een ander deel aan het langsstromende bloed: de warmte verdeelt zich over het hele lichaam. Via het warmteregulatiecentrum (zie 62) worden de mechanismen in gang gezet die de afgifte bevorderen. Het aandeel van de verdamping is hierbij van groot belang gezien de beperkte afgiftemogelijkheid via straling en geleiding. Bij arbeid stijgt de kerntemperatuur. Zware arbeid in een warme, vochtige omgeving leidt tot **warmtestuwing** (de afgiftemechanismen falen).

Ref.: 1, 4, D

RESERVE BRANDSTOF: ± 50.000 kcal.

AEROBE RESERVE: ± 6,5 kcal.

ANAEROBE RESERVE: ± 90 kcal.

SPIER: GLYKOGEEN ± 1200 kcal. VETTEN ± 50.000 kcal.

LEVER, VETWEEFSEL: GLYKOGEEN VETTEN

1. HbO<sub>2</sub> in bloed: 5 kcal.
2. MbO<sub>2</sub> in spier: 1,25 kcal.
3. vrije O<sub>2</sub>: 0,25 kcal.

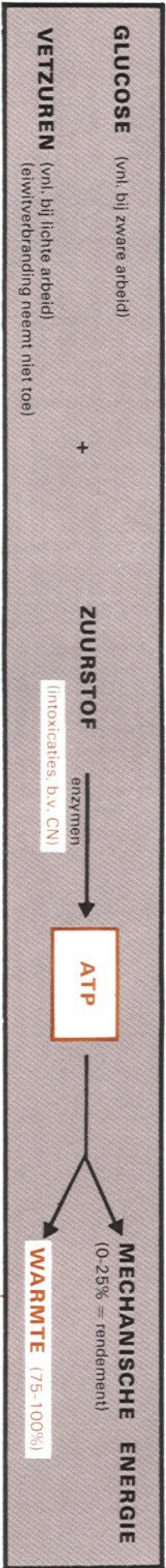
ATP-reserve 1,2 kcal, eerste seconden

CREATINEFOOSFAAT 3,6 kcal, 1-30 sec.

GLYKOLYSE 85 kcal, na 30 sec.

I ALACTISCH

II LACTISCH



HOE?

1. warmte en metabolielen t.g.v. sphertheid → vasodilatatie en sfincters open
2. pO<sub>2</sub> ↓, pCO<sub>2</sub> ↑, pH ↓ en temp. ↓

- EXTRINSIEK:**
- descenderend motorisch
  - ascenderend proprioceptie
  - lich. temp., adrenaline
- INTRINSIEK:**
- in weefsel: metabolielen, warmte
  - in hart: Kruta, Bowditch, Anrep
- ↓
- symp. ↑, paras. ↓

1. bloeddruk, kleine circulatie ↓
2. hyperventilatie
3. Hd-gehalte ↓ t.g.v. osmotische wateronttrekking door cellen

**GROVE REGELING:**

- descenderend motorisch
- ascenderend proprioceptie

**FIJNREGELING:**

- chemosensoren
- andere invloeden, b.v. adrenaline, temperatuur

↓

regelcentra

VOEDING

MAAG-DARM-KANAAL

BLOED

AEROBE CAPACITEIT (3-6 L/min.)

WATT

DIFFUSIE door CAPILLAIRE MEMBRAAN AFGIFTE aan CEL (lokale vaatwrijving)

1. opening precapillaire sfincters → meer functionele capillaren
2. HbO<sub>2</sub>-dissociatie ↓

TRANSPORT via CIRCULATIE (insufficiëntia cordis)

1. hartrekwentie ↑ HMV ↓
2. slagvolume ↓ (max 25 L)
3. art. bloeddruk ↓
4. vasodilatatie spier- en coronarvaten
5. vasoconstrictie maag Darm, nier, huid
6. veneoconstrictie → arterieel bloedvolume ↓

DIFFUSIE door ALVEOLAIRE MEMBRAAN OPNAME in BLOED (longemfyseem)

1. capillaren longtrp open → diffusiecapaciteit ↓
2. alveolaire pO<sub>2</sub> ↓
3. O<sub>2</sub>-capaciteit bloed ↓

ALVEOLAIRE VERVERSING via VENTILATIE (astma bronchiale)

1. tidal volume ↓
  2. ademrekwentie ↓
  3. bronchodilatatie
- AMV ↓ (max.ong. 150 L)
- O<sub>2</sub>-opname

ZUURSTOF in ATMOSFEER (hooggebergte)

SPIERTEMP. ↓

BLOEDTEMP. ↓

warmte-verdeling

warmte-regulatie-centrum

vaso-dilatatie

HUID-TEMP. ↓

KERN-TEMP. ↓

VERDAMPING tot b.v. 6 kcal./min. STRALING + GELEIDING max. 2 kcal./min.

## 60. SHOCK

### Indeling

Rode tekst in rode kaders: hoofdgroepen.

Grijze vlakken: belangrijkste oorzaken.

Rode pijlen: aangrijpingspunten bij het ontstaan van shock.

Donkerroze: bloed.

### Algemeen

Het begrip 'shock' is moeilijk te definiëren: het wordt het meest benaderd door de volgende definitie:

- **shock is een toestand van verminderde circulatie leidend tot beschadiging van, vooral vitale, organen.**

In de meeste gevallen zal de cardiac output verminderd zijn hoewel dit niet noodzakelijk is; bij koorts kan bijvoorbeeld shock bestaan met een verhoogde cardiac output (zogenaamde 'warme shock').

Meestal is de bloeddruk verlaagd, maar ook dit hoeft niet; de bloeddrukreflexen kunnen de bloeddruk normaal houden terwijl de weefseldoorstroming ernstig tekortschiet.

De meeste vormen van shock zijn terug te voeren op een van de volgende hoofdoorzaken:

1. Verminderde pompfunctie van het hart (*alle rode pijlen die op het hart wijzen*).
2. Verminderd veneus aanbod aan het hart.
3. Veranderde bloedverdeling bij een normale of zelfs verhoogde cardiac output ('decentralisatie').

Vaak is een combinatie van oorzaken aanwezig (*zie de vele vertakte rode pijlen*).

### Cardiogene (cardiale) shock (*in het midden*)

Men kan de oorzaken als volgt indelen (*grijze vlak*):

- A. **Instroombelemmering**: de vulling van de ventrikels is belemmerd. Behalve door de aangegeven mechanische oorzaken (tamponnade, longembolie etc.) kan dit ook het gevolg zijn van een **te korte diastole** zoals bij tachycardie (de vullingstijd is dan te kort).  
Instroombelemmering van het rechter hart uit zich klinisch hetzelfde als instroombelemmering van het linker hart (bijvoorbeeld bij een grote longembolus); in beide gevallen is de linker cardiac output verlaagd (*zie ook 58*).
- B. **Gestoorde pompfunctie** (in engere zin): oorzaken die de contractiliteit van het myocard verlagen (hartinfarct, myocarditis, insufficiëntia cordis) of die het ritme van de hartslag veranderen (bradycardie/asystolie, totaal hartblock, ventrikelfibrilleren).
- C. **Uitstroombelemmering**: longembolie (rechts), pulmonalisstenose (rechts), aortastenose (links), aneurysma dissecans (hierbij hoopt zich bloed op in de – uiteengespleten – wand van de aorta en belemmert de dóórstroming in de aorta).

### Neurogene shock (*boven: volg de rode pijlen*)

Oorzaken zijn terug te voeren op:

- invloed op de hart- en vaatregulatiecentra (narcose, hersenstambeschadiging, vasovagale syncope)
- onderbreking van de efferente weg (ruggemergslesie, sympathicusblokkade, neuropathie)
- beïnvloeding van de afferente weg (carotissinusyndroom, neuropathieën).

De shock ontstaat door de vermindering van de sympathicotonus en/of vermeerdering van de vagotonus via:

1. **bradycardie** (invloed vagus op sinusknoop).
2. **dilatatie arteriolen** (wegval sympathicusinvloed).
3. **dilatatie venen** (wegval sympathicusinvloed): hierdoor hoopt zich bloed in de venen op (**'pooling'**) zodat het veneuze aanbod vermindert.

Flauwvallen door psychische oorzaken (emoties, heftige pijn) is in feite een kortdurende neurogene shock.

### Hypovolemische shock (extern vloeistofverlies) (*linksboven*)

Deze ontstaat door vermindering van het circulerend volume ten gevolge van verlies van bloed, plasma of weefselvocht. Hierdoor vermindert het veneuze aanbod aan het hart en daalt de cardiac output. De gedaalde bloeddruk zet alle bloeddrukreflexen in werking waardoor het klassieke beeld van de shock ontstaat: tachycardie, bleekheid, koud aanvoelen etc.

### Hypovolemische shock (intern vloeistofverlies)

Hierbij vermindert het circulerend volume door verlies binnen het lichaam (het verlies wordt dus minder gemakkelijk opgemerkt). Men spreekt wel van **sequestratie**: een deel van het bloed wordt 'afgezonderd' en doet niet meer mee aan de circulatie. Door venuleconstrictie kan deze sequestratie zelfs binnen de bloedbaan optreden: het bloed wordt als het ware in een depot opgesloten. Ook kan zich vocht binnen het lichaam maar buiten de bloedbaan ophopen zoals: hematomen bij fracturen, ascites (*zie 58*), ophoping in het maagdarmkanaal via capillairen die door darmobstructie zijn beschadigd, hemothorax (ophoping van bloed in de thorax).

### Orthostatische shock

Normaal vernauwen de venen bij het plotseling rechtop gaan staan; toch komt deze reflex soms aan de late kant waardoor de cardiac output kortdurend vermindert, en daardoor de CBF: het kan even zwart voor de ogen worden of men kan zelfs flauwvallen (syncope). In bepaalde gevallen ontstaat een 'pooling' van bloed in de (vooral laag gelegen) venen met een vermindering van het veneuze aanbod en eventueel shock. Dit komt onder andere voor bij:

- varices: bloed hoopt zich op in de verwijde spataderen
- zwangeren: de hoge druk in de buikholte (en het eventueel dichtdrukken van de vena cava) bemoeilijkt de stroming van bloed van de benen naar het hart
- bedlegerigen: bij langdurige immobilisatie worden de bloeddrukreflexen minder gevoelig.

### **Warmte-shock**

Warmte veroorzaakt perifere vasodilatatie waardoor een intensieve bloedstroom via de periferie plaatsvindt: **decentralisatie**. Het bloed wordt hierdoor aan de andere organen onttrokken. Hierbij speelt een rol dat de **arterio-veneuze anastomosen** opengaan waardoor het bloed via een 'shunt' de organen kan 'overslaan' (bijvoorbeeld bij levercirrose). (Het zogenaamde 'glomus body' drukt tegen de anastomose en bepaalt daardoor de mate waarin de anastomose geopend is.)

### **Septische shock**

De ontstaanswijze van deze vorm van shock is zeer complex. Ongetwijfeld speelt de (meestal hoge) koorts een rol (warmte) maar ook **toxinen** die in het bloed worden vrijgemaakt door de bacteriën. Deze toxinen kunnen de volgende effecten hebben (*rode vertakte pijl*):

- beschadiging van de hartspier (cardiogene component)
  - 'pooling' van bloed door venendilatatie
  - mogelijk ook sequestratie van bloed in de depots (hypovolemie)
  - vermindering van de zuurstof-utilisatie via een invloed op de hemoglobine-dissociatie of op het oxydatieve metabolisme in de cellen
  - beschadiging van de capillairwand zodat de capillaire permeabiliteit toeneemt en vocht verloren kan gaan (hypovolemie)
  - mogelijk ook een invloed op de A-V anastomosen
  - toxische verlamming van glad spierweefsel in de arteriolenwand waardoor vasodilatatie en eventueel decentralisatie ontstaat.
- De mechanismen die bij het ontstaan van de septische shock een rol spelen zijn echter nog lang niet opgehelderd.

### **Anafylactische shock**

Deze ontstaat door een antigeen – antistof reactie; hierdoor komt histamine vrij (*zie 52 en 56*) dat verschillende werkingen heeft:

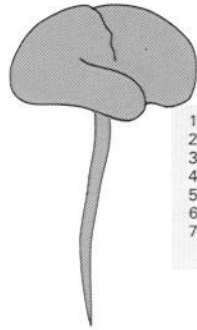
- arterioldilatatie: leidt tot decentralisatie
- toename van de capillaire permeabiliteit: leidt tot vochtverlies
- het heeft een toxische invloed op de hartspier (cardiogene component).

Een bijzonder geval van de septische of anafylactische shock is de zogenaamde **endotoxineshock**: colonbacteriën bevatten een toxine waartegen het lichaam, door een geleidelijke geringe confrontatie, antistoffen heeft gemaakt die in het bloed circuleren. Bij een obstructie van een darmgedeelte ontstaat necrose en vermenigvuldigen de bacteriën zich sterk. Dan worden plotseling grote hoeveelheden endotoxine opgenomen die in het bloed met de antistoffen reageren. Deze reactie veroorzaakt dan een anafylactische shock.

NB: Warmte-shock, septische shock en anafylactische shock zijn typische voorbeelden van '**warmte-shock**': de patiënt voelt hierbij warm aan ten gevolge van de decentralisatie; het hartminuutvolume is vaak verhoogd.

Ref.: 3, 79, B, C

**NEUROGEEN**



1. narcose
2. vasovagaal, t.g.v. pijn, emoties
3. carotissinusyndroom
4. ruggemerglesie (spinale shock)
5. sympathicusblokkade
6. neuropathieën
7. hersenstambeschadiging: contusio, inklemming?)

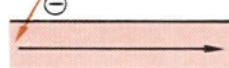
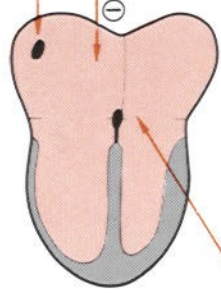
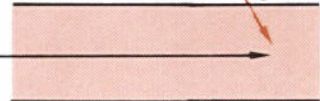
**HYPOVOLEMISCH (extern)**

1. **bloedverlies:** trauma, hemorrhagie, maagdarmbloeding, ruptuur bloedvat, etc.
2. **plasmaverlies:** trauma, verbranding, ontsteking, maagdarmobstructie, peritonitis, etc.
3. **vochtverlies:** braken, diarree, zweeten, Addison, nierziekten, diabetes mellitus en insipidus.

**CARDIOGEEN**

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <p><b>INSTROOM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tamponnade</li> <li>- longembolie</li> <li>- A-V klepstenose</li> <li>- tachycardie</li> <li>- spanningspneumothorax</li> <li>- pericarditis</li> </ul> | <p><b>POMPFUNKTIE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- infarct</li> <li>- myocarditis</li> <li>- bradycardie/asystolie</li> <li>- totaal hartblock</li> <li>- ventrikelfibrilleren</li> <li>- insufficiëntia cordis</li> </ul> | <p><b>UITSTROOM</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- longembolie</li> <li>- klepgebreken</li> <li>- aneurysma dissecans</li> </ul> |
|---|--|--|

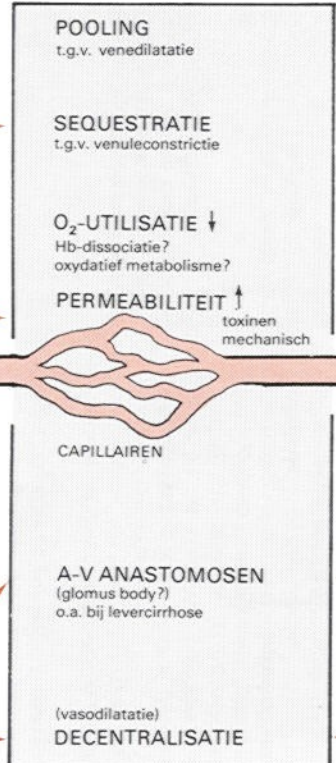
**VENEUS AANBOD**



**CARDIAC OUTPUT**

**HYPOVOLEMISCH (intern)**

- fracturen
- ascites
- darmobstructie
- hemothorax

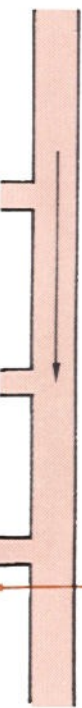


**CAPACITEITSVENEN**



**VENULEN**

**ARTERIOLEN**



**ORTHOSTATISCH**

- varices
- zwangeren
- bedlegerigen

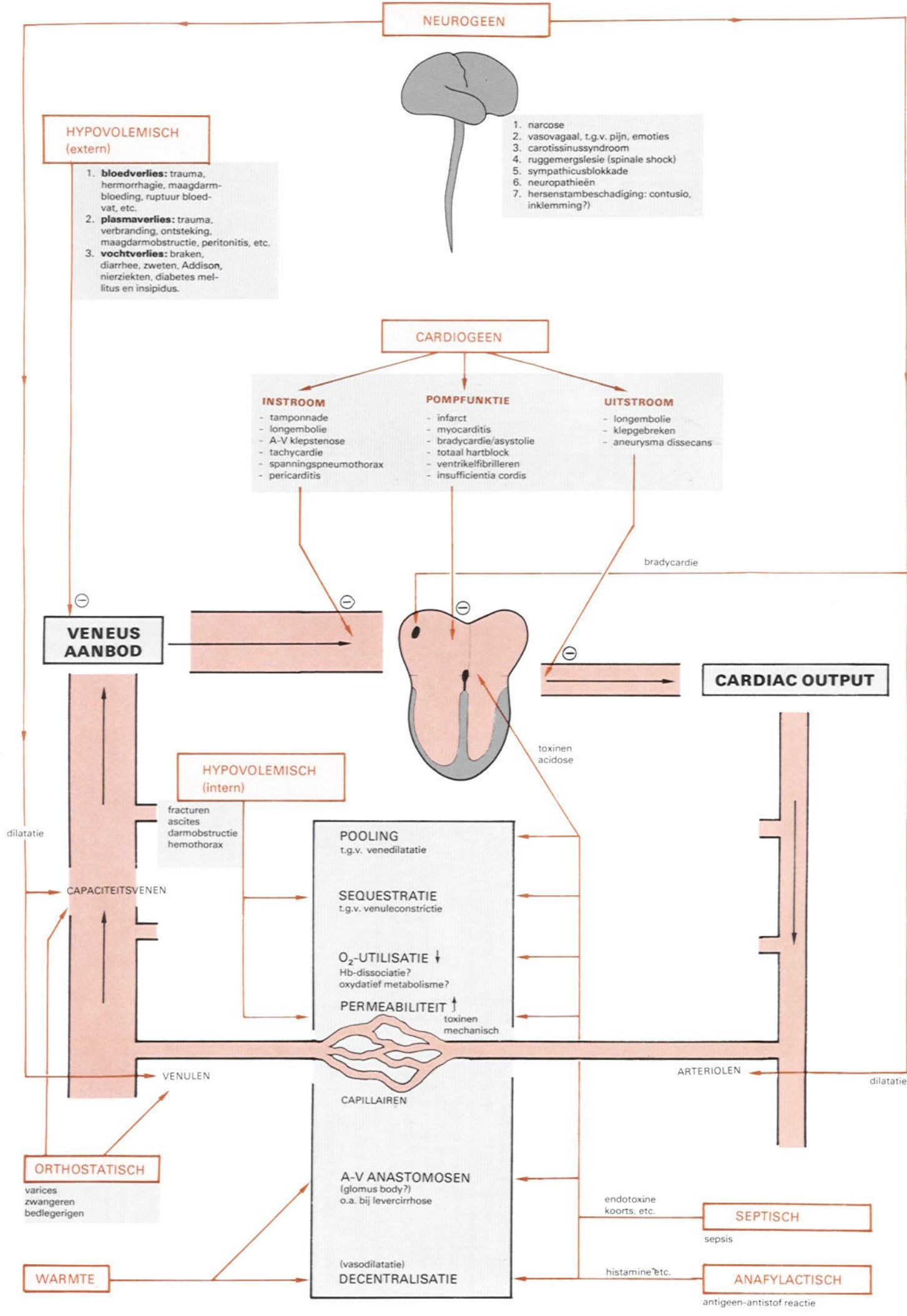
**WARMTE**

**SEPTISCH**

- endotoxine
- koorts, etc.
- sepsis

**ANAFYLACTISCH**

- histamine etc.
- antigeen-antistof reactie



# 61. LEVERFUNCTIES

## Indeling

*Roze: bloedtoevoer (vena portae en art. hepatica) en bloedafvoer (venae hepaticae).*

*Grijs, onder: maagdarkanaal waarin de ductus choledochus uitkomt.*

*Rechts: galblaas en ductus cysticus.*

*Wit: levercel omgeven door bloed. Hoofdfuncties zijn in de grijze blokken aangegeven.*

## Algemeen

De levercirculatie vormt een groot deel van de cardiac output: ongeveer 1 liter/min via de vena portae en ongeveer 1/2 liter/min via de art. hepatica. Het bloed in de vena portae is afkomstig uit milt en maagdarkanaal (serieschakeling, vandaar 'portaal systeem'); de art. hepatica is een tak van de aorta.

Bloed uit beide vaten vermengt zich in de **leversinusoiden** die in nauw contact staan met de levercellen.

Bloedafvoer vindt plaats via de venae hepaticae naar de vena cava inf. Een deel van de vloeistof wordt via de lymfevaten afgevoerd (vooral eiwitten).

De leverfuncties zijn in drie hoofdgroepen onder te verdelen:

1. **Vasculaire** functie: de lever bevat een relatief groot bloeddepot en kan bijdragen aan de erythropoïësis

2. **Secretoire** functie: produktie, opslag en secretie van galvloeistof

3. **Metabole** functie: is zeer uitgebreid, bijv. koolhydraat-, vet- en eiwitstofwisseling, maar ook detoxicatie van stoffen, hormoonafbraak, opslag van ijzer.

De laatste functie is in meer categorieën onder te verdelen; er valt onder andere onder: afweerfunctie, functie bij de bloedstolling etc. Hieronder volgt een korte beschrijving van deze functies.

### 1. Vasculaire functie (*midden boven*)

A. **Bloeddepot**: gemiddeld bevindt zich ongeveer 1/2 liter bloed in de lever; dit kan echter sterk toenemen, bijvoorbeeld tot 1 1/2 liter wanneer de lever gestuwd is (rechts-insufficiëntie, *zie 58*). Contractie van de vaten in dit bloeddepot draagt bij tot het op peil houden van het circulerend volume.

B. **Erythropoïësis**: in de embryonale periode worden erythrocyten in lever en milt aangemaakt. Bij een aantal ziekten kan deze functie terugkeren (vooral ziektes die met versterkte afbraak van erythrocyten gepaard gaan).

2. **Secretoire functie**: synthese, opslag en uitscheiding van galvloeistof (*rechts in de levercel*). De belangrijkste bestanddelen van gal zijn: **galzouten**, **cholesterol** en **bilirubine**. Bilirubine is afkomstig uit het bloed, waar het als **albumine-bilirubine**-complex (*zie 49*) voorkomt (*zie zwarte onderbroken pijl*). Galzouten worden gesynthetiseerd uit cholesterol en **vetzuren**. In de **galblaas** wordt de gal **opgeslagen** en sterk **geconcentreerd**. Contractie van de galblaas wordt gestimuleerd door het hormoon **cholecystokinine** dat bij aanwezigheid van vetten in het duodenum door de darmwand aan het bloed wordt afgegeven. Ook prikkeling van de **N. Vagus** doet de galblaas contraheren.

Door de contractie vindt een **excretie** plaats (via de ductus choledochus) in het darmlumen. Galzouten hebben een invloed op de opname en vertering van vetten:

- het brengt vetdeeltjes in een **emulsie** zodat het oppervlak wordt vergroot en de verteringssappen beter kunnen inwerken
- het bevordert de **opname van vetdeeltjes** door een invloed op het darmslijmvlies (endocytose)
- het activeert het **lipase** dat de vetmoleculen splitst.

Het bilirubine uit de galvloeistof wordt voor het grootste deel **heropgenomen** in het bloed (als urobilinogeen) en bereikt weer de lever (enterohepatische kringloop, *zie 49*). Een klein deel passeert de lever en komt in de grote circulatie terecht (hiervan wordt weer een deel via de nier uitgescheiden).

Het niet her-opgenomen bilirubine gaat met de faeces als **stercobiline** verloren.

De boven geschetste kringloop is op het schema met *onderbroken zwarte lijnen* aangegeven.

### 3. Detoxicatie (*linksboven*)

Zowel stoffen (bijv. **farmaca**) als bacteriën kunnen in de lever onschadelijk worden gemaakt. De lever vormt op deze wijze een 'filter' voor het bloed dat van het maagdarkanaal komt en dat vele ongerechtigheden kan bevatten: vele geresorbeerde bacteriën (bijv. colonbacteriën) en stoffen kunnen daardoor de grote circulatie nauwelijks bereiken. Stoffen worden afgebroken of door conjugatie onwerkzaam gemaakt, bacteriën worden gefagocyteerd. Men kan deze functie dus ook een **afweerfunctie** noemen.

### 4. Hormoonafbraak

De meeste hormonen worden uiteindelijk in de lever onwerkzaam gemaakt. Bij stoornissen van de lever (bijv. leverstuwung) kunnen daardoor soms hormoonspiegels stijgen (bijv. aldosteron).

### 5. Opslag-functie



IJzer (dat bij de bloedafbraak vrijkomt, *zie 49*) wordt gebonden aan apoferritine tot **ferritine**; bij ijzertekort kan dit weer in het bloed worden losgelaten. De voorraden **vitamine A, B<sub>12</sub>** en **D** zijn voor maanden toereikend. Vitamine K wordt niet opgeslagen zodat bij gebrek snel stollingsstoornissen ontstaan (*zie 51*).

#### 6. Synthese van plasmaeiwitten en stollingsfactoren

Alle plasmaeiwitten behalve een deel van de gamma-globulinen (*zie 52*) worden in de lever gevormd: albuminen, een deel van de globulinen waaronder protrombine en vele andere plasmastollingsfactoren en fibrinogeen. Voor de synthese van stollingsfactoren is vitamine K noodzakelijk.

Als substraat voor de eiwitsynthese worden **aminozuren** (eventueel na **transaminering**) gebruikt. Het RNA-systeem vervult hierbij een belangrijke rol (*zie 2*).

#### 7. Aminozuur-metabolisme (*midden onder*)

**Eiwitten** worden in het maagdarmkanaal gesplitst en als aminozuur opgenomen. In de levercellen kunnen nu de volgende processen plaatsvinden:

- **Desaminering**: de amino-groep wordt afgesplitst en het vrijkomende NH<sub>3</sub> (dat zeer schadelijk is) wordt omgezet in **ureum** dat via het bloed de nieren bereikt en wordt uitgescheiden. Het gedesamineerde molecuul kan worden **geoxydeerd** via de Krebs-cyclus of worden omgezet in glucose (**gluconeogenese**) of vetten (**lipogenese**).
- **Transaminering**: hierbij wordt de aminogroep verplaatst zodat een ander aminozuur kan worden gevormd. Dit is alleen mogelijk voor de **non-essentiële aminozuren** (essentiële aminozuren moeten in het voedsel aanwezig zijn want deze kunnen niet in het lichaam worden gevormd). Bij transaminering ontstaan **ketozuren**.
- Aminozuren zijn substraat voor eiwitsynthese in de lever (*zie punt 6*).

In de lever kunnen geen eiwitten worden opgeslagen!

#### 8. Koolhydraat-metabolisme

Koolhydraten worden in het maagdarmkanaal gesplitst en als **glucose, fructose** of **galactose** opgenomen. De volgende processen kunnen plaatsvinden:

- Fructose en galactose kunnen in glucose worden omgezet (de lever is het enige orgaan dat galactose kan omzetten)
- **Glycogenese**: glucose wordt in glycogeen omgezet (bij hyperglykemie, bijvoorbeeld na een maaltijd) en opgeslagen. Bij glucosetekort wordt het glycogeen weer opgesplitst (glycogenolyse)
- Omzetting van glucose in **pyrodruivenzuur** en **oxydatie** via de Krebs-cyclus
- **Gluconeogenese**: bij glucosetekort kan de lever glucose vormen uit aminozuren (na desaminering) en uit vetten
- **Lipogenese**: glucose kan ook in vetten worden omgezet en opgeslagen.

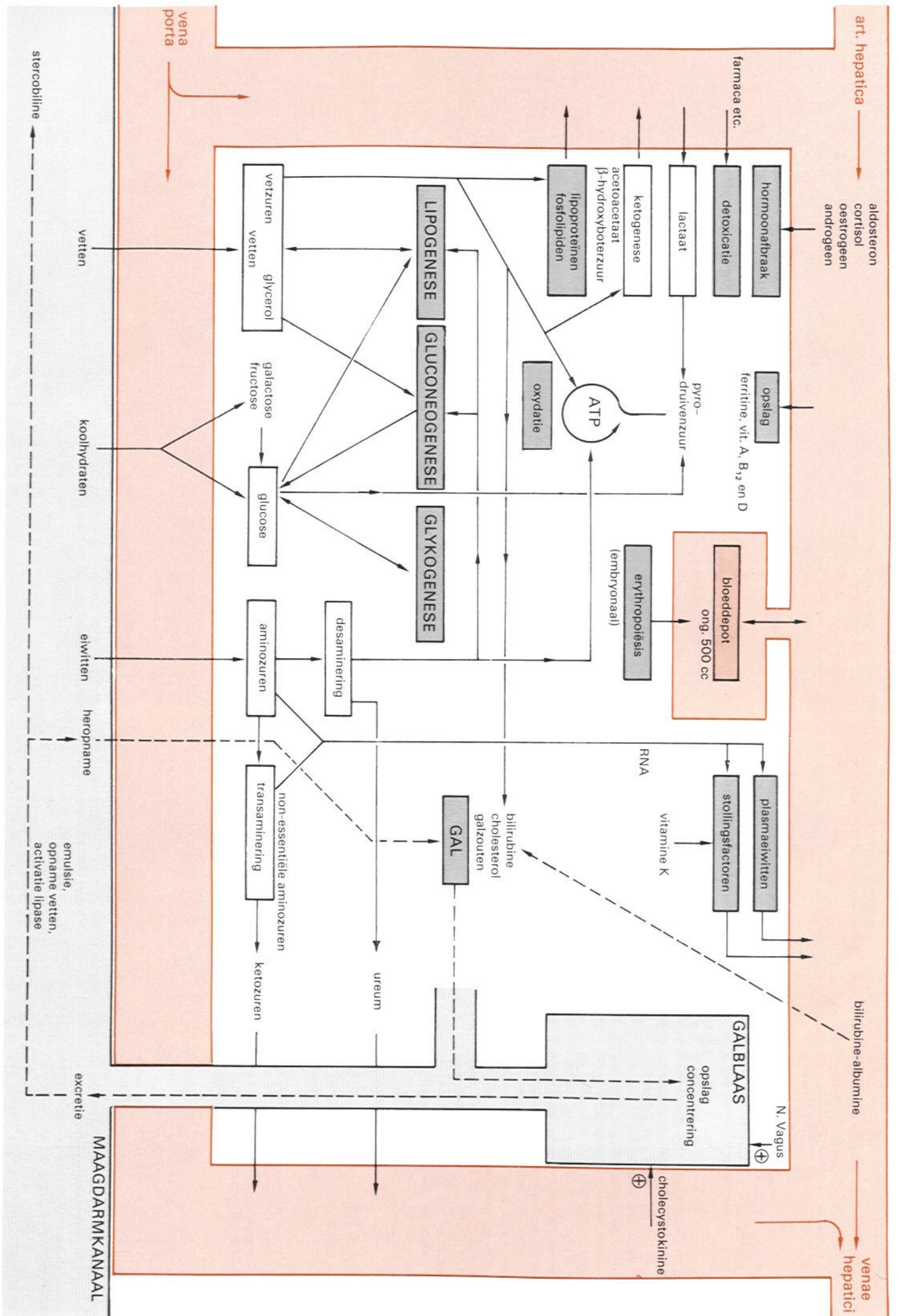
#### 9. Vet-metabolisme

Vetten worden opgenomen als vetzuren, glycerol en vetten. De volgende processen kunnen plaatsvinden:

- **Lipogenese**: opslag van vetten (*zie ook punt 8*)
- Synthese van **lipoproteïnen** en **fosfolipiden**: deze stoffen vormen een belangrijke bouwstof voor de celmembranen en de myelineschede
- **Oxydatie** via de Krebs-cyclus; bij een te groot aanbod worden ketolichamen gevormd (**ketogenese**, *zie 48*): nl. acetoacetaat en bèta-hydroxyboterzuur.

10. Omzetting van **lactaat**. Dit is een specifieke functie van de lever; ook in spieren kan het lactaat worden opgenomen en in pyrodruivenzuur worden omgezet. Het pyrodruivenzuur wordt via de Krebs-cyclus gebruikt voor de energielevering.

Ref.: A



## 62. TEMPERATUURREGULATIE

### Indeling

*Grijze vlak links: temperatuurregulatie bij koude.*

*Roze vlak rechts: temperatuurregulatie bij warmte.*

*Zwarte verticale onderbroken lijnen: grens tussen lichaamskern en schil.*

*Witte strook midden: hormonale en neurale regelcentra.*

*Rode lijnen: hormonale effecten.*

*Zwarte lijnen: neurale effecten.*

### Algemeen

De lichaamstemperatuur is afhankelijk van het al of niet aanwezig zijn van een evenwicht tussen **warmteproductie** (eventueel ook warmteopname) en **warmteafgifte**: wanneer deze aan elkaar gelijk zijn is de lichaamstemperatuur constant. De warmteproductie hangt af van het **metabolisme** van de cellen dat kan worden beïnvloed door

- spieractiviteit (*zie 8*)
- thyroxine
- sympathicotonus
- adrenaline.

De warmteafgifte komt tot stand door:

- straling (radiatie)
- geleiding (conductie)
- stroming (convectie)
- verdamping (evaporatie, transpiratie).

In rust onder kamertemperatuur komt het grootste deel van de afgifte tot stand via straling en geleiding. In warme omgeving en bij arbeid neemt het aandeel van de verdamping sterk toe (*zie 71*).

Het lichaam kan worden verdeeld in een **schil** en een **kern**: in de kern is de temperatuur vrijwel constant (37 °C), in de schil kan deze variëren afhankelijk van de omgevingstemperatuur. Tot de schil behoort: huid, onderhuids weefsel, oppervlakkige spieren en bij extreme koude vrijwel de gehele extremiteit; de 'dikte' van de schil hangt dus af van de omgevingstemperatuur. In kamertemperatuur verkeren de arteriolen in een 'tussenstand', d.w.z. zij kunnen zowel vernauwen als verwijden. Bij vasoconstrictie neemt het warmtetransport van kern naar schil af; de schil wordt dikker, de huidtemperatuur lager. Bij vasodilatatie neemt het warmtetransport toe: de schil wordt dunner, de huidtemperatuur hoger. Men kan de lichaamsschil dus opvatten als een isolator met variabele dikte.

Het binnenste van romp en hoofd (waarin de vitale organen) behoort te allen tijde tot de kern van het lichaam.

### TEMPERATUURREGULATIE BIJ KOUDE

Afkoeling van de huid stimuleert **koudesensoren** (in en vlak onder de huid) vanwaaruit actiepotentialen via afferente vezels de **hypothalamus** bereiken.

De hypothalamus bevat tevens **centrale thermosensoren** die reageren op de temperatuur van het langstromende bloed: bij koude zal het door de periferie stromende bloed afkoelen hetgeen in de hypothalamus kan worden waargenomen.

Vooraf het achterste gedeelte van de hypothalamus wordt geactiveerd bij koude (vandaar 'koudecentrum'). Vanuit deze centra worden dan alle maatregelen genomen die afkoeling van de kerntemperatuur verhinderen (vandaar 'verwarmingscentrum'); deze effecten zijn:

#### 1. Cortex cerebri

De activiteit uit de afferenten bereikt de hersenschors (al of niet via hypothalamus) en veroorzaakt een subjectief **koudegevoel**. Hierdoor worden bewust maatregelen genomen om het warmteverlies te beperken of de productie op te voeren: oppervlakteverkleining (tegen elkaar kruipen), kleding aantrekken, kachel hoger zetten en toename van de spieractiviteit zoals ijsberen, stampvoeten etc.

#### 2. Formatio reticularis

Vanuit de hypothalamus wordt, deels via basale kernen (*zie 33*), de formatio reticularis zodanig beïnvloed dat via de reticulospinale banen de **spiertonus** toeneemt (via gamma-motoneuronen) en **onwillekeurige bewegingen** ontstaan (rillen, klappertanden etc.). Het betreft steeds vormen van spieractivatie met een gering mechanisch rendement en relatief hoge warmteproductie.

#### 3. Sympathicus

Via de truncus sympathicus wordt de sympathicotonus verhoogd met de volgende effecten:

- het metabolisme van vetweefsel (vooral het bruine) wordt geactiveerd

- het bijniermerg wordt geactiveerd waardoor de **adrenaline**concentratie in het bloed toeneemt: adrenaline stimuleert het metabolisme in vrijwel alle weefsels (vooral lever-, vet- en spierweefsel); bovendien veroorzaakt het **vasoconstrictie** in de huid, waardoor de dikte van de lichaamsschil toeneemt
- **vasoconstrictie**, vooral in de periferie (ondersteund door het effect van adrenaline): het warmtetransport van de kern naar de schil neemt af, de schiltemperatuur daalt zodat de warmteafgifte van de huid naar de omgeving vermindert
- **kippevel** ('pilo-erectie'): heeft bij de mens zijn functie vrijwel verloren. Bij dieren is het erg belangrijk (isolerende luchtlaag in de vacht). Het kan ook optreden door emoties (*zie 43*).

De sympathische reacties blijken ook zeer lokaal op te kunnen treden: wanneer één arm wordt afgekoeld treedt de vasoconstrictie uitsluitend in die arm op; mogelijk speelt een **spinale reflex** hierbij een rol, hoewel het niet uitgesloten is dat ook deze lokale reacties geheel via de hypothalamus verlopen. Ook **axonreflexen** (*zie ook 51*) kunnen bij deze lokale reacties een rol spelen (*zie linksonder*).

#### 4. Hypofyse-schildklier

Via hypofyse en schildklier neemt de concentratie **thyroxine** in het bloed toe zodat het metabolisme in alle weefsels gestimuleerd wordt (*zie 44*).

**Samenvattend:** alle maatregelen worden genomen die de warmteproductie doen stijgen en de afgifte doen dalen zodat de warmtebalans weer in evenwicht komt (dit zijn in het algemeen **ergotrope reacties**: *zie 43*).

### TEMPERATUURREGULATIE BIJ WARMTE

Bij de aanpassing aan koude zijn het voor een groot deel chemische regulatiemechanismen die in werking komen (metabolisme); bij aanpassing aan warmte betreft het meer de **fysische** mechanismen (warmteafgifte via straling, geleiding en verdamping).

Verwarming van de huid stimuleert **warmtesensoren** en verwarmt het langsstromende bloed.

De actiepotentialen stimuleren de warmtecentra in de hypothalamus en door de verhoogde bloedtemperatuur worden ook weer de centrale sensoren geactiveerd. De delen die nu worden geactiveerd liggen meer naar voren in de hypothalamus; men spreekt van **warmtecentrum** of **afkoelingscentrum**. Van hieruit worden de volgende maatregelen genomen:

#### 1. Cortex cerebri

Er ontstaat een subjectief **warmtegevoel** waardoor men bewust maatregelen neemt: oppervlaktevergroting (breeduit liggen), kleding uittrekken, minder bewegen etc.

#### 2. Formatio reticularis

Via de reticulospinale banen wordt de **tonus** van spieren verlaagd.

#### 3. Sympathicus

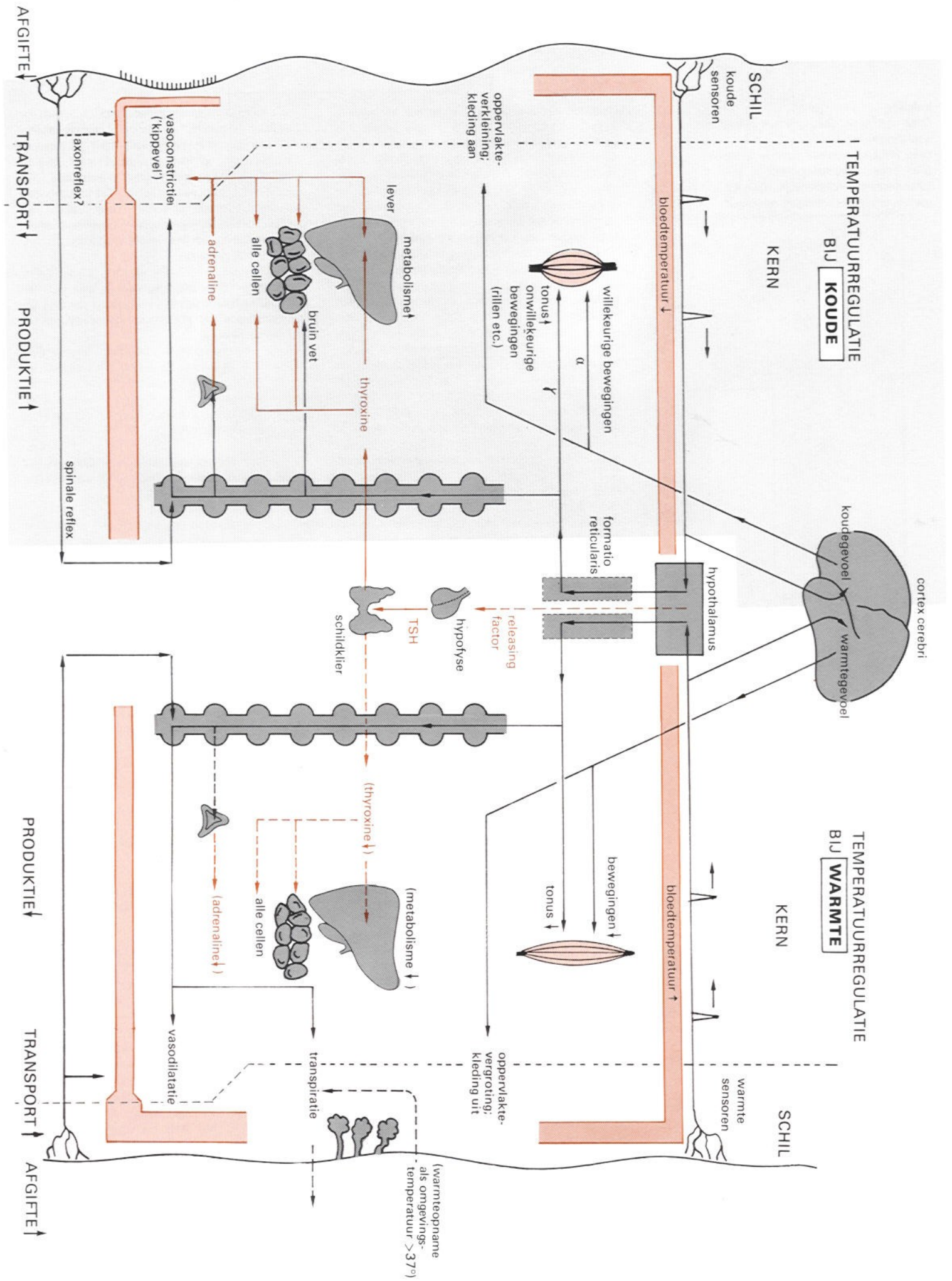
Kwam bij de aanpassing aan koude vooral het adrenerge deel van de sympathicus in actie, hier is het vooral het **cholinerge** deel dat actief wordt: het betreft postganglionaire vezels die **vasodilatatie** en **zweetsecretie** stimuleren. Ook hier kunnen de effecten zeer lokaal zijn (spinale reflex, axonreflex). Door de vasodilatatie wordt de schil dunner en neemt het warmtetransport van kern naar schil toe; de huidtemperatuur stijgt waardoor de warmteafgifte via straling en geleiding toeneemt. De zweetsecretie bevordert de afgifte via **transpiratie** wanneer het transpiratievocht althans kan verdampen; de omgevende lucht mag daarom niet te veel waterdamp bevatten (in een warme vochtige omgeving faalt het verdampingsmechanisme en kan warmtestuwing ontstaan). Bij een zeer hoge omgevingstemperatuur (meer dan 37 °C) wordt zelfs warmte uit de omgeving opgenomen (via straling en geleiding): deze warmte kan dan alleen via verdamping worden afgegeven!

#### 4. Schildklier en bijniermerg

Deze zijn natuurlijk minimaal geactiveerd: het metabolisme heeft de minimaal noodzakelijke intensiteit (basaal metabolisme).

**Samenvattend:** alle maatregelen worden genomen die de warmteafgifte bevorderen. De warmteproductie wordt minimaal gehouden (het zijn in het algemeen **trofotrope** reacties, *zie 43*).

Ref.: A



## 63. GASWISSELING

### Indeling

*Roze: circulatie; links: veneus bloed; rechts: arterieel bloed.*

*Grijs, boven: alveolaire lucht in de longen.*

*Grijs, onder: weefselvloeistof.*

*Linksonder en rechtsboven: HbO<sub>2</sub>-dissociatiecurve met instelpunt in weefsels en longen.*

### Algemeen

Een van de belangrijkste functies van het bloed is het transport van zuurstof en koolzuurgas. Dankzij de aanwezigheid van hemoglobine in de erythrocyten kan zuurstof chemisch in het bloed worden gebonden.

Hierdoor is de zuurstofcapaciteit van het bloed wel 40 maal zo groot dan zuiver fysisch zou kunnen oplossen (chemisch: ongeveer 20 vol %, fysisch ongeveer 0,5 vol %).

In de longen wordt zuurstof in het bloed opgenomen en koolzuurgas uit het bloed afgegeven; in de weefsels gebeurt het omgekeerde.

Van de longen circuleert zuurstofrijk bloed via linker hart en grote arteriën naar de weefsels: **arterieel** bloed heeft een **zuurstoftransportfunctie**. Van de weefsels stroomt koolzuurrijk bloed via venen en rechter hart naar de longen: **veneus** bloed heeft een **koolzuurgastransportfunctie**.

De fysische oplosbaarheid van gassen is weliswaar gering maar toch zeer belangrijk: alleen vanuit fysisch opgeloste toestand kunnen de gassen in het bloed chemisch worden gebonden.

De hoeveelheid fysisch opgelost gas hangt af van de oplosbaarheid van dat gas en van de zogenaamde partiële druk van dat gas (wet van Henry). Men spreekt ook van de partiële druk van een gas in een vloeistof. Hieronder verstaat men dan de partiële druk van dat gas in het gasmengsel waarmee de vloeistof in evenwicht is: dit is een situatie waarbij de hoeveelheid gasmoleculen die vanuit het gasmengsel in de vloeistof oplossen gelijk is aan de hoeveelheid moleculen die uit de vloeistof 'ontsnappen'. Diffusie van gassen tussen verschillende compartimenten is slechts mogelijk wanneer er **partiële drukverschillen** bestaan: een gas diffundeert steeds van hoge naar lage partiële druk. Over de te passeren membranen (alveolo-capillaire membraan in de longen, capillaire membraan en celmembraan in de weefsels) moet daarom een partieel drukverschil in stand worden gehouden.

In de longen wordt door de **ventilatie** in de alveolaire lucht een relatief hoge partiële zuurstofdruk (pO<sub>2</sub>) en een relatief lage partiële koolzuurgasdruk (pCO<sub>2</sub>) gehandhaafd.

In de weefsels wordt door het **metabolisme** van de cellen de pO<sub>2</sub> laag, de pCO<sub>2</sub> hoog gehouden. Hierdoor wordt diffusie in de juiste richting gewaarborgd: in de longen zuurstofopname uit en koolzuurgasafgifte aan de alveolaire lucht, in de weefsels zuurstofopname uit en koolzuurgasafgifte aan het capillaire bloed.

De diffusieprocessen kosten tijd; daarom is het noodzakelijk dat er zowel in de longen als in de weefsels een vertraging van de bloedstroomsnelheid bij een groot diffusieoppervlak plaatsvindt: doordat de capillairen rijkelijk vertakt zijn (zowel in longen als in weefsels) wordt aan deze voorwaarde voldaan.

De fysisch opgeloste zuurstof kan reversibel worden gebonden aan het hemoglobine in de erythrocyt. Koolzuurgas kan op verschillende wijzen in het bloed worden gebonden: aan het hemoglobine, in de vorm van bicarbonaat in plasma en erythrocyt, en aan de plasmaeiwitten. De hoeveelheid chemisch gebonden zuurstof en koolzuurgas is groter naarmate de partiële druk groter is.

In de erythrocyt is het enzym **koolzuuranhydrase** (carbo-anhydrase, *zie ook 68*) aanwezig (*rode letter 'E' in erythrocyt*). Dit enzym is van groot belang voor de snelle binding en afgifte van O<sub>2</sub> en CO<sub>2</sub> doordat het de **instelling van het bicarbonaatevenwicht** versnelt (d.w.z. naar beide kanten, afhankelijk van de omstandigheden).

### HbO<sub>2</sub>-dissociatiecurve (*linksonder en rechtsboven*)

Hemoglobine bindt zuurstof aan zijn ijzeratoom wanneer vrij opgeloste zuurstof aanwezig is. Er is een relatie tussen de pO<sub>2</sub> en de mate waarin het hemoglobine met O<sub>2</sub> verzadigd is (het **HbO<sub>2</sub>-percentage**, ook wel: Hb-saturatie). Deze relatie is min of meer 'S'-vormig; bij een pO<sub>2</sub> van 100 mm Hg is ongeveer 98% van het hemoglobine verzadigd.

De binding van O<sub>2</sub> aan het hemoglobine is verder van drie factoren afhankelijk:

- de pCO<sub>2</sub>: toename van de pCO<sub>2</sub> bevordert de dissociatie (de curve schuift naar rechts, d.w.z. bij eenzelfde pO<sub>2</sub> is minder O<sub>2</sub> gebonden)
- de pH: toename van de zuurgraad (afname van de pH) heeft hetzelfde effect
- de temperatuur: hoge temperatuur bevordert dissociatie.

Onder invloed van deze factoren ligt de curve in de weefsels maximaal naar **rechts**, in de longen maximaal naar **links**. Toch dissocieert in de weefsels slechts ongeveer 30% van het hemoglobine: de rest van de zuurstof blijft aan het hemoglobine gebonden en vormt een reserve die bijvoorbeeld tijdens arbeid kan worden gebruikt.

### Gaswisseling in de longen (*volg de zwarte pijlen*)

Door de ventilatie wordt de  $pO_2$  in de alveolaire ruimte relatief hoog gehouden (100 mm Hg).  $O_2$  diffundeert daarom door de alveolocapillaire membraan naar het bloed (waar de  $pO_2$  40 mm Hg is) en bindt zich in de erythrocyt aan het hemoglobine: hierbij komt  $CO_2$  en een  $H^+$ -ion van het hemoglobine vrij:  $CO_2$  diffundeert via plasma en alveolocapillaire membraan naar de alveoli (de  $pCO_2$  is daar relatief laag: 40 mm Hg) en verdwijnt met de ventilatie. Het vrijgekomen  $H^+$ -ion verschuift het bicarbonaatevenwicht in de erythrocyt naar rechts (versneld door koolzuuranhydrase) waardoor  $CO_2$  ook uit het bicarbonaat vrijkomt. De verschuiving van het bicarbonaatevenwicht in de erythrocyt veroorzaakt dat  $HCO_3^-$  uit het plasma naar de erythrocyt diffundeert waar het, versneld door het enzym, in  $CO_2$  wordt omgezet.

NB: 100 mm Hg = 13,3 kPa; 40 mm Hg = 5,33 kPa.

Samenvattend: **de binding van  $O_2$  aan het hemoglobine bevordert het vrijkomen van  $CO_2$  uit het bicarbonaat in plasma en erythrocyt, en uit het hemoglobine.**

Ook het omgekeerde effect treedt op: doordat  $CO_2$  uit de erythrocyt naar de alveoli diffundeert verschuift het bicarbonaatevenwicht in de erythrocyt naar rechts waardoor de  $H^+$ -ionenconcentratie afneemt: hierdoor wordt de binding van  $O_2$  aan het hemoglobine bevorderd.

Samenvattend: **het vrijkomen van  $CO_2$  uit het bloed bevordert de binding van  $O_2$  aan het hemoglobine.**

NB: De verplaatsing van bicarbonaat wordt elektrisch gecompenseerd door een tegengestelde verplaatsing van chloride-ionen: de chlorideshift.

### **Gaswisseling in de weefsels** (*volg de zwarte pijlen*)

Door de relatief hoge  $pCO_2$  in het weefselvocht (in rust 46 mm Hg = 6,13 kPa) diffundeert  $CO_2$  via de capillaire membraan naar bloedplasma en erythrocyt; het bindt zich ten dele aan het hemoglobine waardoor het vrijkomen van  $O_2$  wordt bevorderd. Hierbij bindt het hemoglobine tevens een  $H^+$ -ion waardoor het bicarbonaatevenwicht naar links verschuift en  $CO_2$  in bicarbonaat wordt omgezet. Het ontstane  $HCO_3^-$  diffundeert naar het plasma zodat in de erythrocyt weer een nieuw  $CO_2$ -molecuul kan worden omgezet.

Samenvattend: **het vrijkomen van  $O_2$  in de weefsels bevordert de binding van  $CO_2$  aan hemoglobine en in de vorm van bicarbonaat in plasma en erythrocyt.**

Maar ook: **de binding van  $CO_2$  in het bicarbonaat bevordert het vrijkomen van  $O_2$  uit het hemoglobine.**

Men zou het enzym in de erythrocyt kunnen voorstellen als een 'motor' die in de longen naar rechts draait en daarbij het  $CO_2$  uit het plasma 'wegzuigt'. In de weefsels draait de motor naar links en laadt daarbij het plasma op met  $CO_2$ .

De 'koolzuuranhydrasemotor' draait steeds in dezelfde richting als de 'hemoglobinemotor' zodat beide systemen elkaar ondersteunen.

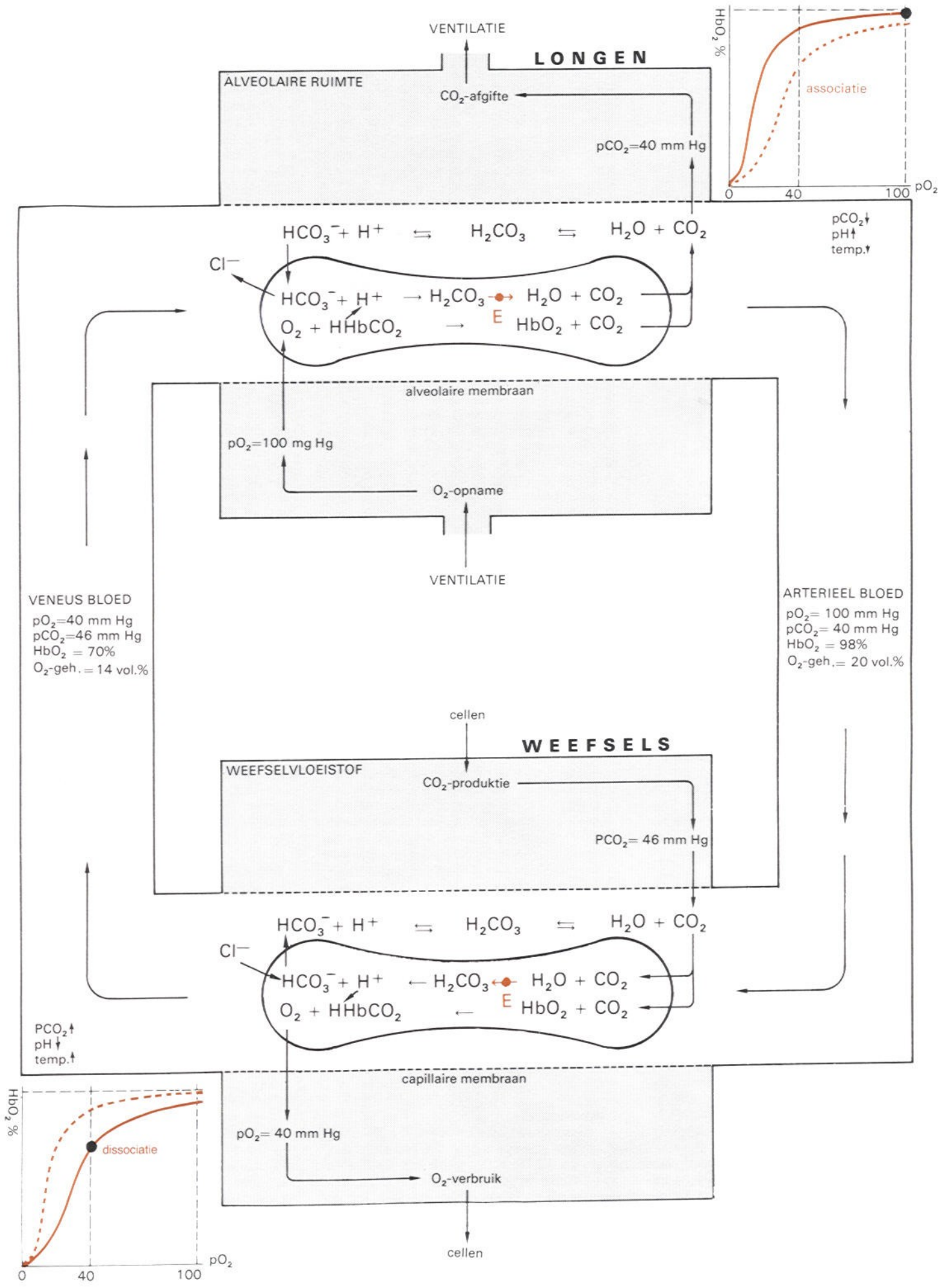
De richting waarin de motoren draaien wordt volledig bepaald door de partiële drukken: in de longen naar rechts door de hoge  $pO_2$  en lage  $pCO_2$ ; in de weefsels naar links door de lage  $pO_2$  en hoge  $pCO_2$ .

### **Arbeid**

Bij arbeid ontstaat een echte hyperventilatie, d.w.z. de alveolaire  $pCO_2$  daalt en de alveolaire  $pO_2$  stijgt enigszins; door de grotere diffusiekrachten zijn alle processen versneld.

In de weefsels heerst bij arbeid een lagere  $pO_2$  en een hogere  $pCO_2$  zodat ook hier alle processen versneld zijn. *Zie verder schema 71.*

Ref.: A





## 64. VENTILATIE – CIRCULATIE – DIFFUSIE

### Indeling

*Bovenzijde: normale situatie (roze) en aanpassingsmechanismen (grijs). Longen zijn schematisch voorgesteld in twee gedeelten: longtop en longbasis.*

*Donkergrijs: alveolaire ruimte.*

*Schuin gestreept: fysiologische dode ruimte.*

*Wit, binnen de luchtwegen: anatomische dode ruimte.*

*Onderzijde: zes gevallen van stoornissen met de consequenties voor de bloedgaswaarden.*

### Normale situatie (roze): ventilatie-circulatie ratio

Een longalveolus functioneert optimaal wanneer ventilatie, circulatie en diffusie op elkaar zijn afgestemd. Het bloed dat de alveolus verlaat heeft dan een HbO<sub>2</sub>-percentage van 100%, een pO<sub>2</sub> van ongeveer 100 mm Hg en een pCO<sub>2</sub> van 40 mm Hg (zie 63).

Er vindt echter steeds een geringe veneuze bijmenging plaats vanuit de **bronchiale circulatie**: deze wordt gevormd door takken van de aorta die de bronchiën en longweefsel zélf van bloed voorzien, d.w.z. het is een deel van de grote circulatie. De bijmenging vindt plaats doordat bloed uit de bronchiale vaten ten dele wordt afgevoerd via pulmonale venen: hierdoor zal de arteriële Hb-saturatie iets lager dan 100% zijn (de 'shunt' bedraagt normaal ongeveer 2% van het hartminuutvolume).

De circulatie van een longgedeelte is afhankelijk van de positie boven of onder het hart: in de longtop is de intracapillaire bloeddruk vrijwel nihil, in de longbasis 20 à 25 mm Hg (het hoogteverschil ten opzichte van het hart vormt een hydrostatische druk die van de bloeddruk moet worden afgetrokken) (zie ook schema 56).

In de longtop vindt dus **ventilatie voor niets** plaats, d.w.z. de **ventilatie-circulatie ratio** is groter dan één. De ruimte binnen alveoli die wel geventileerd maar niet gecirculeerd wordt noemt men de **fysiologische dode ruimte**.

In de longbasis is de ratio kleiner dan één: ten dele vindt circulatie voor niets plaats. Men spreekt wel van '**fysiologische rechts-links shunt**'.

De verschillen in ventilatie-circulatie ratio veroorzaken dat bloed uit hogere longdelen een lagere pCO<sub>2</sub> en normale of licht verhoogde pO<sub>2</sub> heeft (de relatieve hyperventilatie beïnvloedt de pO<sub>2</sub> nauwelijks gezien de trage diffusie van O<sub>2</sub>) en dat bloed uit lagere longdelen een hogere pCO<sub>2</sub> en lagere pO<sub>2</sub> (en dus Hb-saturatie) heeft. Menging van pulmonale bloed uit hogere en lagere longdelen resulteert in arterieel bloed met een vrijwel normale pCO<sub>2</sub> maar met een verlaagde pO<sub>2</sub>.

Hieruit volgt dat stoornissen in de ventilatie-circulatie ratio een **hypoxemie** kunnen veroorzaken. Aanwezigheid van longgedeelten met een lage ratio functioneren als shunt en verlagen het arteriële HbO<sub>2</sub>-percentage.

Uiteraard dragen deze verschillen in ventilatie-circulatie ratio normaal ook bij aan het feit dat het arteriële HbO<sub>2</sub>-percentage iets lager dan 100% is.

Bij arbeid en in liggende houding verandert deze situatie: de longtop wordt dan, door de hogere bloeddruk, **wel** doorstroomd en de verschillen in ventilatie-circulatie ratio nemen af.

### Aanpassingsmechanismen (grijs)

Door een aantal fysiologische effecten waarvan het belang echter nog niet is bewezen, worden bovengenoemde verschillen in ventilatie-circulatie ratio tegengewerkt:

1. Door de relatief geringe circulatie in de longtop diffundeert minder O<sub>2</sub> uit de alveolaire ruimte en minder CO<sub>2</sub> van het bloed in de alveolaire ruimte. In de alveolaire lucht is daardoor de pO<sub>2</sub> aan de hoge, de pCO<sub>2</sub> aan de lage kant. Men vermoedt dat het glad spierweefsel in de wand van de bronchiën hierdoor geactiveerd kan worden waardoor een **bronchoconstrictie** ontstaat en de ventilatie afneemt: de ventilatie wordt aangepast aan de circulatie, of: 'de ventilatie vermijdt slecht doorstroomde longgedeelten en zoekt goed doorstroomde op'.

NB: Het bestaan van dit mechanisme is fysiologisch uitermate nuttig maar niet algemeen geaccepteerd.

2. Door de relatief geringe ventilatie in de longbasis (of de relatief grote circulatie) daalt de pO<sub>2</sub> van het bloed in de pulmonale arteriolen. Pulmonale arteriolen **vernauwen** door verlaging van de pO<sub>2</sub> (dit effect is tegengesteld aan overal elders in het lichaam, zie 55) zodat de circulatie afneemt: de circulatie wordt aangepast aan de ventilatie, of: 'bloed zoekt goed geventileerde longgedeelten op en vermijdt slecht geventileerde longgedeelten'.

NB: Het mechanisme is fysiologisch nog niet geheel bewezen; het wordt echter wel vrij algemeen geaccepteerd.

Bovengenoemde mechanismen werken waarschijnlijk vrij traag en spelen mogelijk alleen een rol bij langer durende pathologische toestanden

(longembolie, chronische bronchus-obstructie).

### Afwijkingen (onderzijde van het schema)

In de diagrammetjes aan de onderzijde zijn zes belangrijke hoofdgroepen van afwijkingen weergegeven:

#### 1. Hypoventilatie

Wordt veroorzaakt door bijvoorbeeld astma bronchiale (maar ook vele andere, bijv. neurogene, oorzaken, *zie 47*). De  $p\text{CO}_2$  van het arteriële bloed is toegenomen, de  $p\text{O}_2$  en Hb-saturatie afgenomen (**hypoxemie** en **hypercapnie**): eventueel kan cyanose ontstaan. Door de langdurig verhoogde  $p\text{CO}_2$  worden de chemosensoren ongevoelig voor  $\text{CO}_2$ ; de ademhaling wordt in belangrijke mate op gang gehouden door de verlaagde  $p\text{O}_2$  via de **perifere chemosensoren** (*zie 66*). Geven van zuivere zuurstof kan daarom de laatste adem prikkel doen verdwijnen en gevaarlijk zijn.

## 2. Hyperventilatie

In de praktijk vaak veroorzaakt door chronische angst of spanning (echter ook andere oorzaken, *zie 47*). Ondanks de lichte stijging van de  $p\text{O}_2$  verandert de Hb-saturatie nauwelijks (is normaal al bijna maximaal); de  $p\text{CO}_2$  daalt echter waardoor de ademhaling kan stoppen ( $\text{CO}_2$  is normaal de belangrijkste adem prikkel, *zie 66*). Door het stoppen van de ademhaling stijgt de  $p\text{CO}_2$  weer en daalt de  $p\text{O}_2$  zodat de ademhaling weer begint; de  $p\text{CO}_2$  gaat nu weer dalen en kan de ademhaling weer doen stoppen. Er ontstaat een soort oscillatie waarbij afgewisseld hyperventilatie en apneu optreedt (hyperventilatiesyndroom, periodiek ademen). Deze oscillatie komt op gang wanneer de gemiddelde  $p\text{CO}_2$  verlaagd is; door in een plastic zakje te ademen neemt de  $p\text{CO}_2$  toe en kan de vicieuze cirkel worden doorbroken (uiteindelijk moet natuurlijk de oorzaak bestreden worden: de angst of spanning).

## 3. Ventilatie-verdelingsstoornis

Ten gevolge van obstructie van een of meer bronchiën (chronische bronchitis, longcarcinoom). Bloed uit de slecht geventileerde longdelen heeft een hogere  $p\text{CO}_2$  en een lagere  $p\text{O}_2$ , het mengt zich met normaal bloed zodat de arteriële  $p\text{CO}_2$  stijgt en hypoxemie ontstaat. De verhoogde  $p\text{CO}_2$  stimuleert de chemosensoren en er ontstaat een **compensatoire hyperventilatie** die echter alleen in het gezonde longdeel effect heeft: de arteriële  $p\text{O}_2$  blijft daardoor laag en de  $p\text{CO}_2$  kan normaal of zelfs verlaagd zijn. Uiteraard is het geven van zuivere zuurstof hier wel nuttig. Op den duur vernauwen de arteriolen in het slecht geventileerde longdeel door de verlaagde  $p\text{O}_2$  en ontstaat er een **atelectase** (samenvallen) van het betreffende longdeel. De hypoxemie wordt nu eventueel gecorrigeerd en de cyanose kan verdwijnen.

## 4. Circulatie-verdelingsstoornissen

Ten gevolge van één of meer longembolieën; aangezien de ventilatie-circulatie ratio niet kleiner dan één wordt verandert er weinig aan de bloedgaswaarden. Wanneer grote delen van de pulmonale circulatie zijn belemmerd ontstaat een shock (*zie 60*).

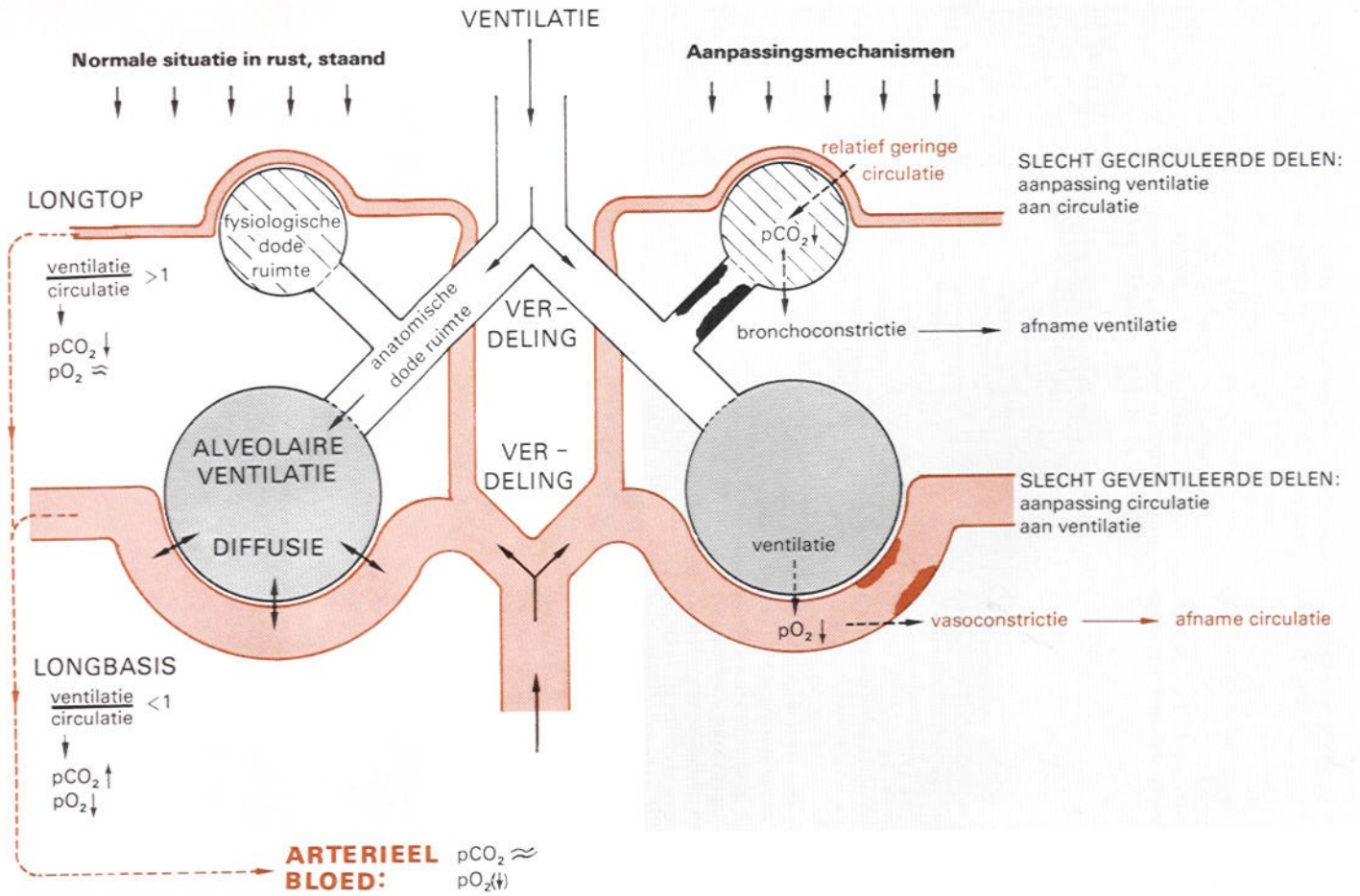
## 5. Diffusiestoornis

Door verkleining of verdikking van het alveolaire oppervlak: omdat  $\text{O}_2$  veel trager diffundeert dan  $\text{CO}_2$  neemt de arteriële  $p\text{O}_2$  af waardoor via de perifere chemosensoren een hyperventilatie ontstaat. Door de hyperventilatie daalt de arteriële  $p\text{CO}_2$  (of wordt genormaliseerd wanneer ook de  $\text{CO}_2$ -diffusie gestoord was); de  $p\text{O}_2$  en Hb-saturatie worden echter niet gecorrigeerd: er is een hypoxemie en een normo- of hypocapnie. Uiteraard is het geven van zuivere zuurstof nuttig omdat daardoor de diffusiekracht voor zuurstof wordt opgevoerd.

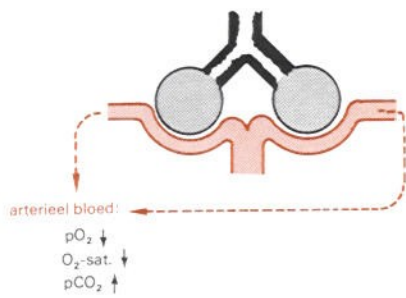
## 6. Rechts-links shunt

Wanneer er shunts bestaan kan bloed van het rechter in het linker hart komen zonder dat in dat bloed gaswisseling heeft plaatsgehad. Dit komt bij vele longziekten voor (longfibrose, longemfyseem, ziekte van Rendu-Osler) maar ook bij congenitale hartgebreken (ductus arteriosus persistens). Het gevolg is een stijging van de  $p\text{CO}_2$  en daling van de  $p\text{O}_2$  (alleen als de shuntstroom van rechts naar links plaatsvindt). Bloed 'slaat de longen over' zodat het geven van zuivere zuurstof weinig zin heeft.

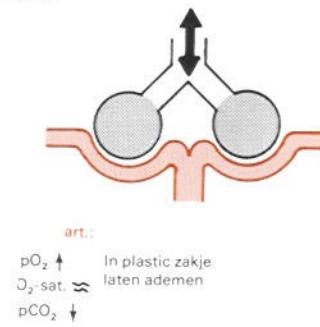
Ref.: 52, 61, A, B



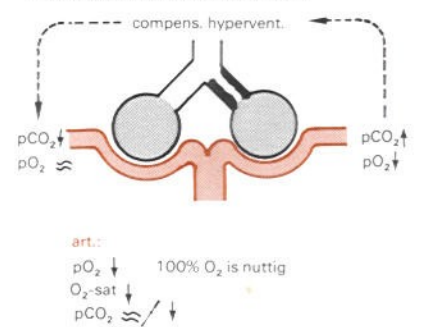
**HYPOVENTILATIE**  
b.v. asthma bronchiale



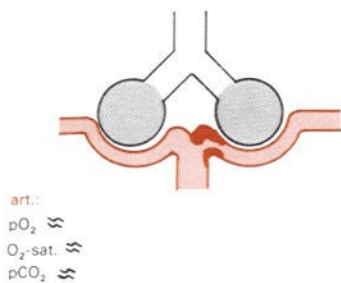
**HYPERVENTILATIE**  
b.v. angst



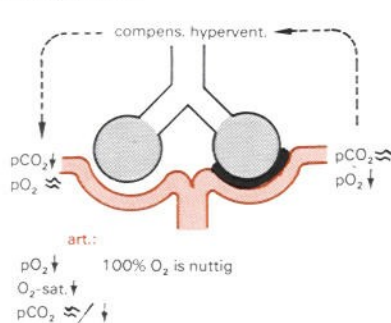
**VENTILATIE-VERDELING**  
b.v. chronische bronchitis, carcinoom



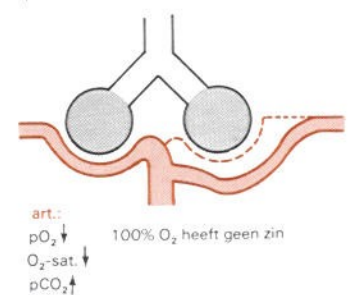
**CIRCULATIE-VERDELING**  
b.v. longembolie



**DIFFUSIESTOORNIS**  
b.v. longemfyseem



**SHUNT**  
b.v. Z.v. Rendu-Osler, open ductus Botalli



## 65. ADEMKRACHTEN

### Indeling

*De borstkas is voorgesteld als een cilinder; via de zuiger (zwart) kan de borstkas worden vergroot of verkleind.*

*Zwarte pijlen: retractiekracht van de longen.*

*Gestreepte pijlen: expansiekracht van de thorax.*

*Rode pijlen: kracht inspiratie- of expiratiespiereen.*

*Grijze vlak: normale ademhaling in rust.*

*Roze vlak: ademhaling tijdens arbeid.*

*Onderzijde: grafieken; intrapulmonale druk in zwart, intrapleurale druk in rood.*

### Algemeen

De long bevindt zich in een uitgerekte toestand in de thoraxruimte.

Dat er een **retractiekracht** van de long bestaat blijkt onder andere uit het feit dat de long collabeert (samenvalt) wanneer lucht of vloeistof in de intrathoracale ruimte komt (**pneumo- of hydrothorax**). *Het meest rechtse plaatje* toont de toestand bij een pneumothorax: zowel de longen als de thorax nemen hun ruststand in.

De **ruststand van de longen** (*aangegeven door de bovenste horizontale onderbroken lijn over de gehele breedte van het schema*) kan normaal niet bereikt worden. De longen bevatten in deze toestand nog 1 à 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> liter lucht (collapslucht). De retractiekracht van de longen wordt veroorzaakt door:

- de oppervlaktespanning van de alveoli (aandeel ongeveer 2/3)
- de elasticiteit van het longweefsel (aandeel ongeveer 1/3).

Normaal wordt de alveolus bekleed met een vloeistoflaagje dat een oppervlaktespanningverlagende stof bevat: het **surfactant**; aanwezigheid van deze stof is noodzakelijk om een normale expansie van de longen mogelijk te maken (bij de zogenaamde hyaliene membraanziekte van de pasgeborene ontbreekt deze stof waardoor ernstige ademhalingsmoeilijkheden bestaan).

Bij een pneumothorax blijkt tevens dat de thorax **expandeert**. Onder normale omstandigheden wordt de thorax kennelijk enigszins in elkaar getrokken (*onderste horizontale onderbroken lijn*).

In het *eerste plaatje* is de **ademruststand** weergegeven (d.w.z. de toestand na een normale expiratie). In de ademruststand zijn de retractiekracht van de longen en de expansiekracht van de thorax precies gelijk en tegengesteld gericht: de thorax is ingekrompen, de longen zijn uitgerekt.

Deze ademruststand zal steeds automatisch worden bereikt wanneer geen andere krachten op het ademsysteem inwerken.

Ten gevolge van deze twee tegengesteld gerichte krachten bestaat er een **negatieve druk** in de **intrapleurale ruimte** (de ruimte tussen de pleurabladen; deze is geheel afgesloten!)

Deze negatieve druk wordt overgebracht op de gehele **intrathoracale ruimte** (= ruimte binnen thorax, maar buiten de longen; d.w.z. het mediastinum waarin bijvoorbeeld de atria). De negatieve intrathoracale druk is vooral van belang voor de veneuze aanzuiging van bloed naar de atria (*zie 55*).

De **intrapulmonale druk** (= druk binnen de longen) is gemiddeld gelijk aan de atmosferische druk. Stroming van lucht (ventilatie) wordt veroorzaakt door volume- (en dus druk)veranderingen binnen de longen.

De relatie tussen de verschillende krachten kan worden weergegeven door de volgende vergelijking (*zie ook grafiek*):

**retractiekracht van de long =**

(*verschil tussen zwarte en rode lijn*)

**intrapulmonale druk – intrapleurale druk**

(*zwarte lijn*)      (*rode lijn*)

### Rustademhaling (*grijze vlak*)

Doordat het diafragma afplat bij contractie wordt

de thorax vergroot: de longen worden uitgerekt en de intrapulmonale druk daalt zodat lucht naar binnen stroomt. De inspiratiebeweging komt ten einde wanneer de kracht van de inspiratiespier (diafragma) + de expansiekracht van de thorax gelijk is aan de retractiekracht van de longen (*rode pijl + gearceerde pijl = zwarte pijl*). Lucht blijft naar binnen stromen totdat de intrapulmonale druk weer gelijk is aan de atmosferische (*zwarte lijn in grafiek*). Door de uitrekking van de long neemt de retractiekracht toe en daalt de intrapleurale druk (*d.w.z. de rode lijn gaat naar beneden, en het verschil tussen de rode en zwarte lijn neemt toe*). Bij een normale inspiratie in rust wordt ongeveer 1/2 liter lucht geïnspireerd (**tidal volume**). De duur van de inspiratie is individueel nogal verschillend (1 à 2,5 seconden).

Uit dit alles blijkt dat de **inspiratie** een **actief** gebeuren is. De **expiratie** is daarentegen een **passief** gebeuren: deze komt eenvoudigweg tot stand doordat het diafragma relaxeert zodat longen en thorax weer terugveren naar de ademruststand. Door de verkleining van het longvolume neemt de intrapulmonale druk toe en stroomt lucht naar buiten totdat de intrapulmonale druk weer gelijk is aan de atmosferische. Ook de intrapleurale druk stijgt, maar blijft wel negatief bij ademhaling in rust.

De expiratie duurt normaal ongeveer anderhalf maal zo lang als de inspiratie.

### **Ademhaling tijdens arbeid** (*roze vlak*)

Behalve het diafragma worden bij arbeid ook de **hulpademhalingsspieren** geactiveerd (alle andere spieren die de thorax kunnen vergroten): hierdoor versnelt de inspiratie en neemt ook de volumevergroting toe.

Een optimale ademdiepte wordt bereikt wanneer het volume vergroot wordt tot aan de ruststand van de thorax (bij diepere inspiratie gaat de thorax zich tegen verdere expansie verzetten zodat onevenredig veel kracht nodig is: *zie 5de plaatje*). In de grafiek is te zien dat de intrapulmonale en intrapleurale drukken sterker afnemen.

Ook bij de expiratie treden nu spieren in werking (onder andere de buikspieren) zodat de expiratie wordt versneld en de longen kunnen worden verkleind tot **voorbij de adembruststand** (aan het einde van zo'n krachtige expiratie is de kracht van de expiratiespieren + retractivekracht van de longen gelijk aan de expansiekracht van de thorax). De intrapulmonale druk fluctueert veel sterker (*zie grafiek*) zodat een krachtigere instroom en uitstroom van lucht wordt bewerkstelligd. Tijdens expiratie kan de intrapulmonale druk nu wél positief worden. Normaal duurt dit slechts kort, maar bij volgehouden krachtige expiratie (persen, hoesten, trompetspelen etc.) wordt de ademhaling in deze situatie gefixeerd zodat de **veneuze circulatie** ernstig kan worden belemmerd (bijvoorbeeld rood hoofd van de trompetspeler, syncope op de wc, 'breath holding spells' bij kinderen: bij woede blijft het kind in de expiratie 'steken' en kan bewusteloos raken).

Bij arbeid kan de ademcyclus tot 1 à 2 seconden worden verkort, terwijl per ademteug 3 à 4 liter lucht verplaatst wordt.

Het ademminuutvolume in rust (5 à 6 liter) kan hierdoor toenemen tot boven de 100 liter per minuut (individueel zeer verschillend).

Uit het bovenstaande blijkt dat tijdens arbeid zowel de inspiratie als de expiratie door actieve spiercontractie totstandkomen. Hierdoor kan worden verklaard dat het zuurstofverbruik van de ademhalingsspieren bij arbeid relatief toeneemt (tot ong. 10%; in rust 1 à 2%) (*zie 71*).

### **Maximale inspiratie** (*vijfde plaatje*)

Gezien de extra energie wordt tijdens arbeid zelden van de maximale inspiratie gebruik gemaakt. Wel echter wanneer de ademhaling voor mechanische doeleinden wordt gebruikt zoals het lang aanhouden van een toon op een blaasinstrument of het opblazen van een luchtbed.

De hoeveelheid lucht die, na maximale inspiratie maximaal kan worden uitgeademd is de **vitale capaciteit** (4 à 6 liter).

Ook bij afwijkingen die met verhoogde luchtwegweerstand gepaard gaan (asthma bronchiale) worden de hulpademhalingsspieren maximaal ingeschakeld om een zo laag mogelijke intrapulmonale druk te verkrijgen (bij hoge weerstand is een groot drukverschil nodig voor de stroming van lucht).

Ook speelt hierbij een rol dat de luchtwegen bij expansie van de longen worden opengetrokken. Een toename van de ademdiepte is steeds voordelig wanneer de luchtwegweerstand is toegenomen.

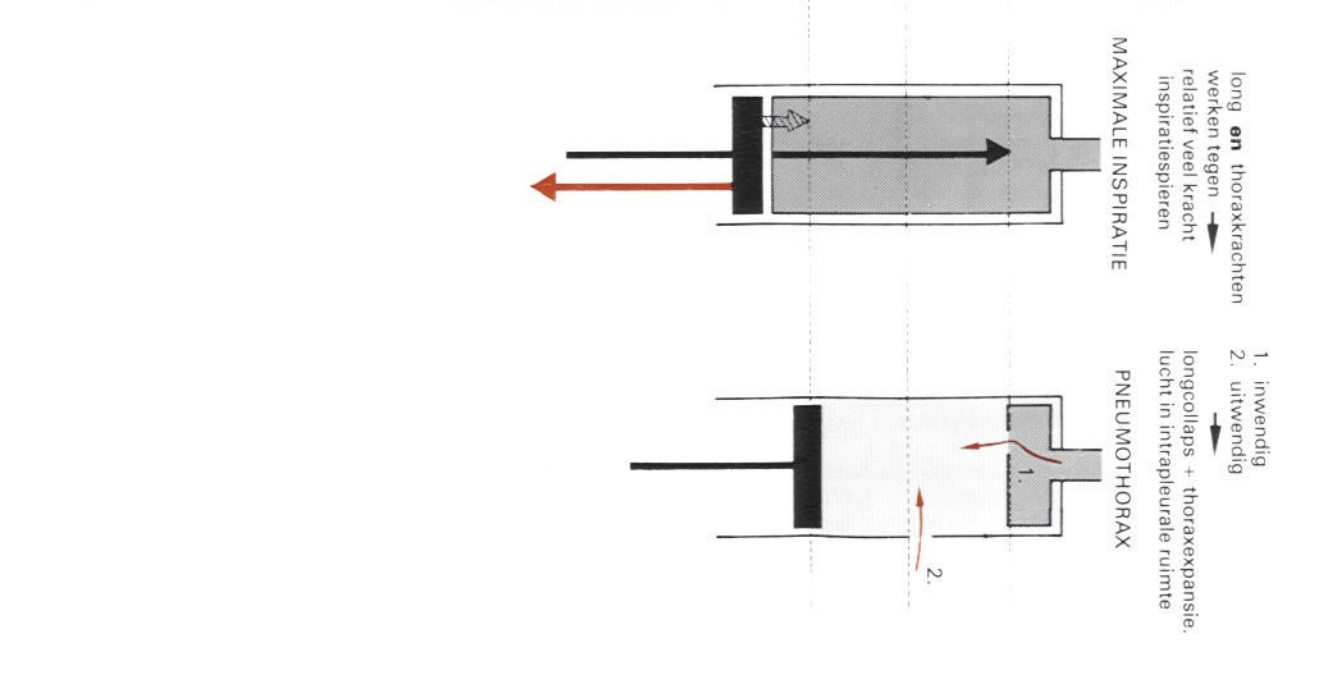
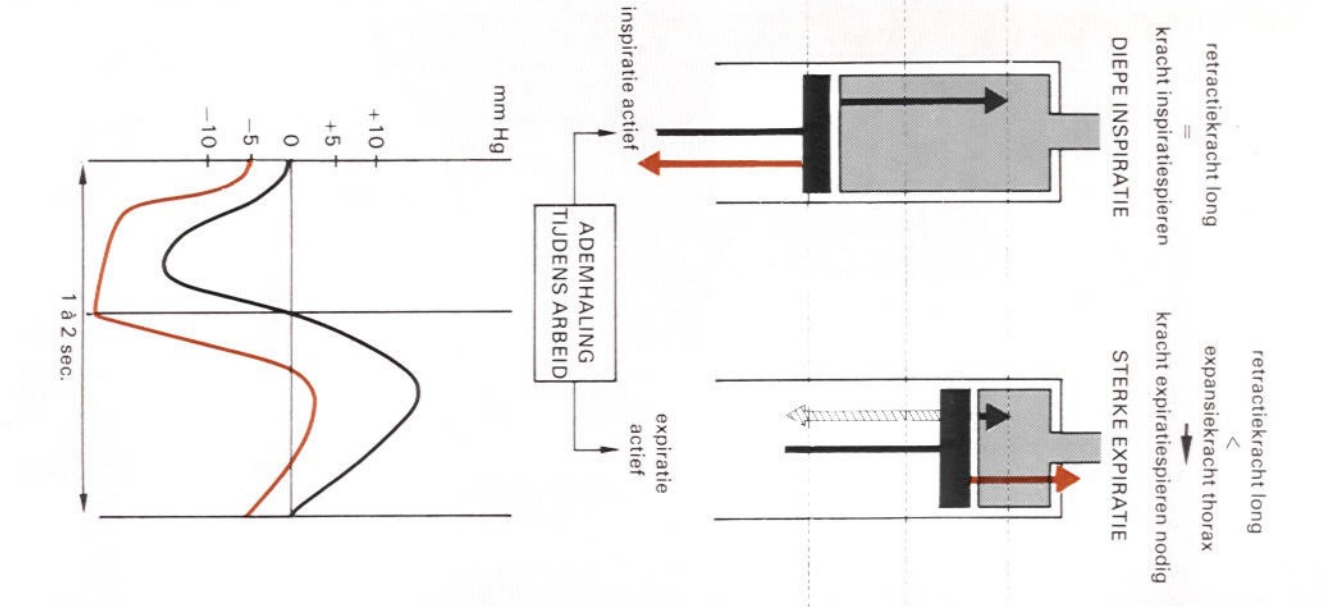
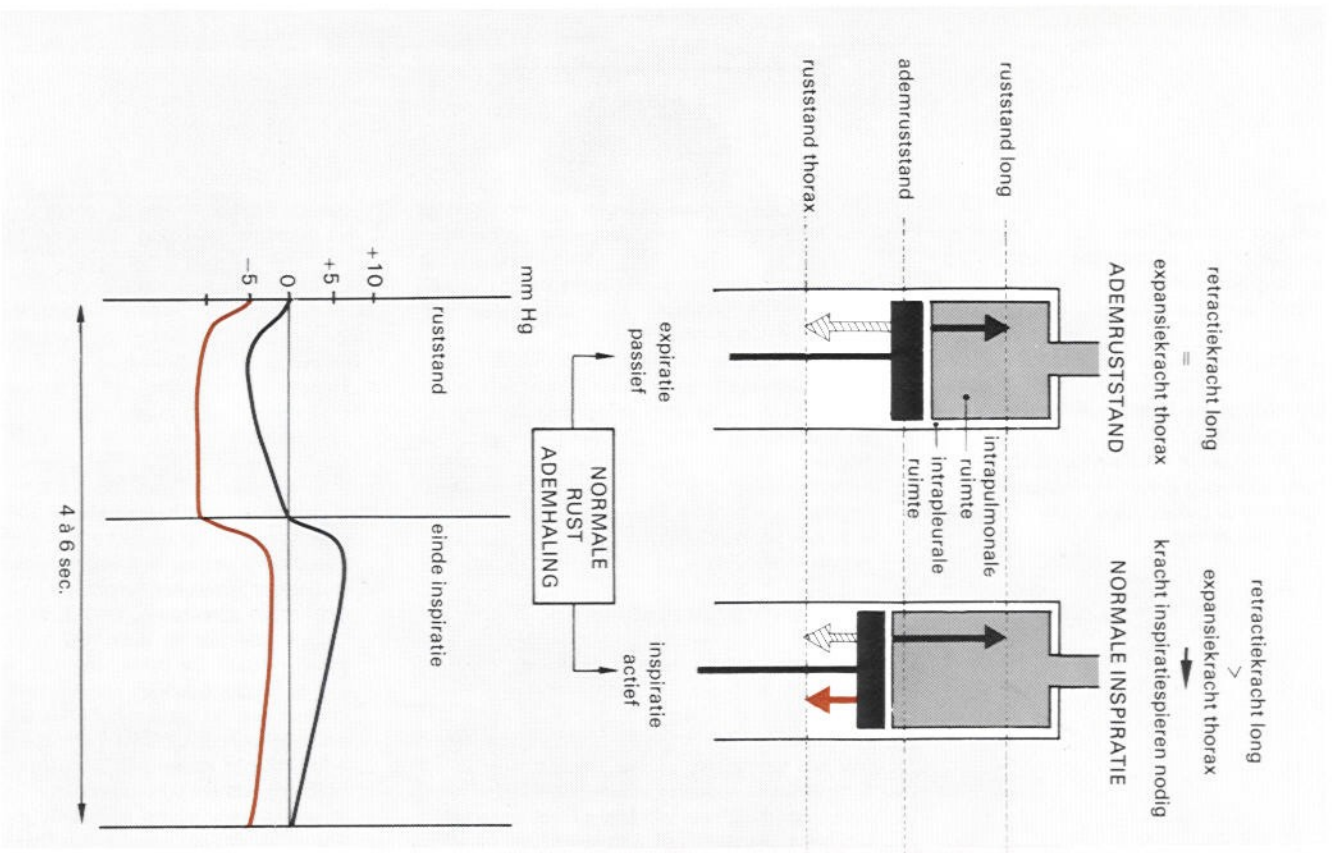
### **Pneumothorax** (*geheel rechts*)

Dit kan op verschillende wijzen ontstaan:

1. Inwendige pneumothorax: via een beschadiging van de long (operatie, injectie, ribbreuk) kan lucht uit de alveoli in de intrapleurale ruimte stromen en wordt daar door de negatieve druk zelfs aangezogen.
2. Uitwendige pneumothorax: via een beschadiging van de borstkas (bijvoorbeeld een messteek of ribbreuk) wordt lucht uit de buitenlucht naar de intrapleurale ruimte gezogen.

In beide gevallen collaberen de longen en volgen zij de adembewegingen niet meer. De openingen hebben vaak een ventielwerking, d.w.z. alleen bij inspiratie stroomt lucht in de intrapleurale ruimte. De klinische gevolgen zijn die van **hypoventilatie** (hypoxemie en hypercapnie).

Ref.: 52, A



## 66. REGULATIE ADEMHALING

### Indeling

*Grijs: centraal zenuwstelsel, nl. cerebrum, hersenstam en ruggemerg; rechtsonder: sensoren.*

*Roze: belangrijke centra.*

*Rode lijnen: exciterende vezels, banen of invloeden.*

*Zwarte lijnen: inhiberende vezels, banen of invloeden.*

*Onderbroken zwarte lijnen: beïnvloeding (stimulerend of remmend).*

*Linksonder: longen in inspiratietoestand.*

*Rechtsonder: longen in expiratietoestand.*

*Rood gearceerde balken: lesies I t/m IX. Gevolgen hiervan in rode letters.*

### Algemeen

In tegenstelling tot de situatie bij het hart is het functioneren van de ademhaling afhankelijk van het centraal zenuwstelsel, met name van centra in de hersenstam.

Het **medullaire ritmische centrum**, bestaande uit inspiratoire en expiratoire neuronen, genereert een alternerende impulsactiviteit. Het alternerende karakter hangt waarschijnlijk samen met een specifieke neuronenschakeling, nl. twee, elkaar reciprook remmende reverberatiecircuits (inspiratoire neuronen *links*, expiratoire *rechts in het schema getekend*) (zie ook 11). Wanneer het ene circuit actief is, is het andere automatisch geremd; door een soort uitputting kan men zich voorstellen dat de activiteit op een gegeven moment naar het andere circuit omslaat. Via vezels in de **tractus reticulospinalis** worden vanuit dit centrum de motoneuronen van de Nn. Phrenici (C-2 t/m C-4) en van de Nn. Intercostales (interne en externe intercostaalspieren) geactiveerd.

Tijdens de rustademhaling is alleen de inspiratie een actief gebeuren; bij arbeid komen hulpademhalingsspieren en expiratiespieren (voornamelijk buikspieren) in actie (zie 65).

Iets hoger in de hersenstam, in de pons, liggen het **apneustisch** en het **pneumotactisch** centrum: via het medullaire centrum hebben zij een invloed op resp. **ademdiepte** en **ademfrequentie**; zij bepalen dus meer het **adempatroon**.

De **centrale chemosensoren** zijn noodzakelijk voor het functioneren van de centra. Ze bevinden zich aan de onderzijde van de hersenstam en zijn gevoelig voor CO<sub>2</sub>- en zuurgraadstijging in extracellulaire vloeistof en liquor. CO<sub>2</sub> vormt via deze sensoren de belangrijkste ademprikkel.

Voor een optimale aanpassing van de ademhaling aan de heersende situatie is het noodzakelijk dat een groot aantal centrale en perifere factoren zijn invloed heeft op het functioneren van deze centra. Hogere centra (hersenschors, limbisch systeem, hypothalamus) hebben hun invloed op de ademhalingscentra waardoor het adempatroon voortdurend kan worden aangepast aan hogere functies (spraak, emoties) (*onderbroken zwarte lijnen*).

### Wisselwerking tussen de centra

Het apneustisch centrum activeert enerzijds de inspiratoire neuronen van het medullaire centrum, anderzijds het pneumotactisch centrum.

Het pneumotactisch centrum remt weer het

apneustisch centrum, tegelijk stimuleert het de expiratoire neuronen van het medullaire centrum. Door deze feed-back-wisselwerking komt de inspiratie automatisch aan zijn einde. Door de remming van het apneustisch centrum neemt ook de activiteit van het pneumotactisch centrum weer af zodat de inspiratieactiviteit weer op gang kan komen. Het geheel heeft het karakter van een langzame oscillatie in feed-back-circuits. De snelheid van oscillatie hangt af van een groot aantal andere, op de centra inwerkende factoren, nl.:

### Feed-back vanuit de periferie

1. Bij het op gang komen van de inspiratie neemt het volume van de longen toe en worden de **reksensoren** in het longweefsel (sensoren van Elftmann) geactiveerd. Via afferente vezels in de N. Vagus worden de inspiratoire delen van de centra geremd. Hierdoor wordt de inspiratie afgeremd en gaat vloeiend over in expiratie (expiratoire reflex van Hering-Breuer).

2. **Perifere chemosensoren** bevinden zich in glomus aorticum en caroticum; afferente vezels verlopen in de N. Vagus en Glossofaryngeus. Ze zijn gevoelig voor stijging van de arteriële pCO<sub>2</sub> en zuurgraad, en voor daling van de arteriële pO<sub>2</sub>.

Aangezien zij in de wand van **arteriën** liggen moet men hun functie als volgt opvatten: ze controleren of de ventilatie succes heeft gehad, d.w.z. of voldoende CO<sub>2</sub> is verwijderd en O<sub>2</sub> is opgenomen om de optimale arteriële pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> en pH te behouden.

Via deze sensoren kan de ventilatie naar behoefte worden gestimuleerd.

3. Andere sensoren, waarschijnlijk de **spierspoelen** in de inspiratiespieren (o.a. diafragma), worden juist geprikkeld bij expiratie (deze spieren worden dan passief gerekt). De afferenten inhiberen het expiratoire deel van de centra en stimuleren mogelijk ook direct de inspiratoire motoneuronen op ruggemerniveau (een soort myotatische reflex van het diafragma) (inspiratoire reflex van Hering-Breuer).

Over de wijze waarop deze reflex tot stand komt zijn de meningen echter nog verdeeld.

### Andere invloeden

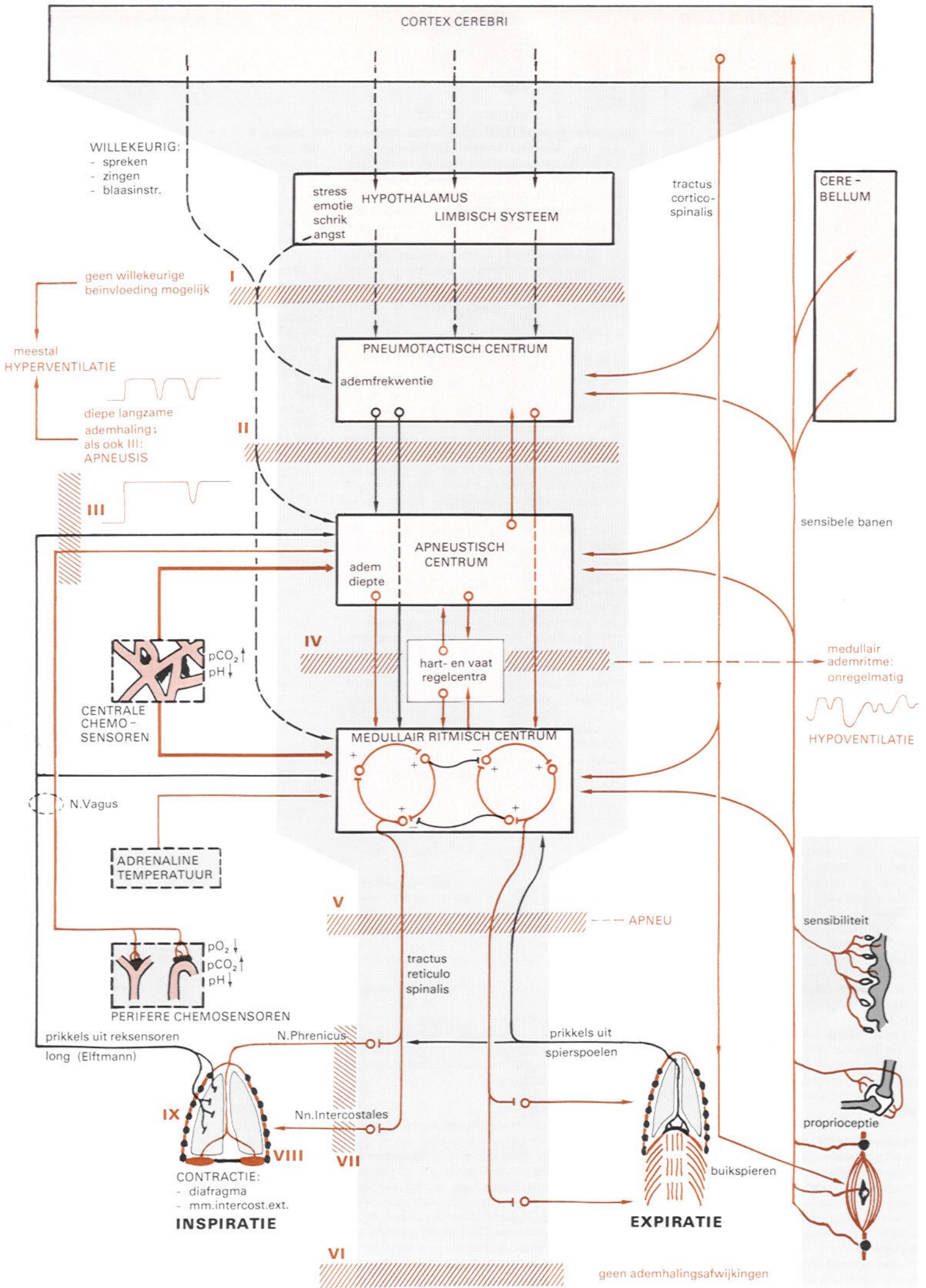
1. **Motorische hersenschors:** collateralen van **corticospinale** (maar ook van extrapiramidale) banen stimuleren de centra. Op deze wijze kan de ventilatie momentaan, reeds aan het begin van een motorische inspanning, toegenomen zijn (*zie rode lijn rechts*).
2. Collateralen van **alle sensibele** en **proprioceptieve** (onder andere spinocerebellaire) baansystemen. Actieve beweging, passieve beweging en sensibele prikkeling stimuleren hierdoor de ventilatie (*zie rode lijn rechts*).  
Deze beide factoren bepalen waarschijnlijk de snelle, enigszins grove toename aan het begin van arbeid. Via chemosensoren zou daarna een soort 'fijnafstemming' plaatsvinden.
3. **Hypothalamus** en **limbisch systeem:** de affectieve invloed op de ademhaling.  
Voorbeelden: hyperventilatie bij angst, zuchten, ademinhouden bij spanning, ademhaling bij lachen en huilen etc., etc. (*zie ook 43*).
4. Invloeden van de **hersenschors**. Uiteraard bestaat vanuit de spraakcentra een invloed op de ademhaling (spraak is tenslotte expiratoir); het cerebellum speelt een belangrijke rol bij de coördinatie van ademhaling, tong, larynx en farynxspieren (vandaar de dysarthrie bij cerebellaire aandoeningen). De beheersing van de ademhaling bij zingen, bespelen van blaasinstrumenten etc. laat zien dat het automatisme van de ademhaling geheel bewust kan worden overgenomen.
5. Adrenaline, bij stress geproduceerd door het bijniemerg, activeert de ademcentra.
6. Temperatuurverhoging stimuleert de ademhaling. Bij dieren ontstaat hierdoor (onder andere via temperatuurregulatiecentra in hypothalamus) het hijgen: opvoeren van de ademfrequentie bij een constante alveolaire ventilatie.
7. Er bestaat een nauwe samenhang tussen het functioneren van het hart- en vaatregelcentrum en de ademhalingscentra.

### **Stoornissen van de ventilatie** (alle **neurogeen**, behalve nr. IX)

- I. Lesie hoog in hersenstam: de ademhaling is automatisch; meestal is er hyperventilatie. Bewuste en emotionele invloed op ademhaling is niet mogelijk.
  - II. Lesie hoog in pons: inspiratie krijgt de overhand door wegval van de invloed van het pneumotactisch centrum. De verdieping van de ademhaling resulteert in een hyperventilatie.
  - III. Zijn ook de afferenten van de N. Vagus onderbroken dan ontstaat een zogenaamde **apneusis**: een soort inspiratiekramp, slechts af en toe onderbroken door een korte inadequate expiratie.
  - IV. Lesies in bovenste deel van de medulla oblongata: er ontstaat een **medullair ritme**, onregelmatig van frequentie en diepte. Dit resulteert in een hypoventilatie.
  - V. Hoge cervicale dwarslesie: **apneu** = ademstilstand (*zie 39*).
  - VI. Dwarslesies beneden C-5 laten de diafragma-ademhaling intact. De eventuele parese van intercostaalspieren en buikspieren veroorzaakt echter dat de ademhaling bij arbeid tekort kan schieten (*zie 39*).
  - VII. Lesies van de voorwortels (bijvoorbeeld polyradiculitis van Guillain-Barré) en perifere zenuwen (polyneuropathieën) veroorzaken hypoventilatie of apneu.
  - VIII. Spierziekten die diafragma of andere ademhalingsspieren treffen; bijvoorbeeld myasthenia gravis, spierdystrofieën (hypoventilatie).
  - IX. Afwijkingen van thorax en wervelkolom die de volumevergroting van de longen verhinderen (bijvoorbeeld sterke kyfose) hebben ook hypoventilatie tot gevolg.
- NB: Het ademtype van Cheyne-Stokes (onregelmatig afgewisselde apneu met hyperventilatie) ontstaat bij aandoeningen van de hersenstam (onder andere ischemie) (*zie 58*). De wijze waarop dit patroon tot stand komt is niet bekend.

Ref: 29, 75, A





# 67. WERKING VAN DE NIER

## Indeling

*Bovenzijde: één nefron; grijs = filtraat; rood = bloed.*

*NB: Op één verzamelbuis komen verscheidene nefronen uit.*

*Onderzijde: mogelijkheden van filtratie, resorptie en secretie; de dikte van de zwarte lijnen geeft de hoeveelheid stof aan die de betreffende weg volgt.*

## Het nefron

Het nefron is de functionele eenheid van de nier: hier kunnen in principe de verschillende reinigende bewerkingen plaats hebben. Naar schatting bevat één nier ongeveer 1 miljoen nefronen. Een nefron is een blind beginnend en open in het nierbekken eindigend buisje, en bestaat uit de volgende delen:

1. De **glomerulus**: een capillair netwerk dat zich bevindt binnen het ingestulpte en verbrede blinde uiteinde van het nefron (= kapsel van Bowman). Het capillaire netwerk samen met de kapsel van Bowman heet eigenlijk 'lichaampje van Malpighi', men spreekt echter meestal kortweg van 'glomerulus'.
2. **Tubulus I** (tubulus cortortus I of proximale tubulus): het buisje van het nefron is hier sterk gekronkeld en bevindt zich in de nierschors.
3. **Lis van Henle**: een lange lus die geheel in het niermerg afdaalt.
4. **Tubulus II** (tubulus cortortus II of distale tubulus): is weer sterk gekronkeld en ligt in de nierschors.
5. **Verzamelbuis**: bevat uitmondungen van meerdere nefronen en komt uit in het nierbekken.

In deze 5 gedeelten ondergaat het filtraat van bloedplasma een aantal bewerkingen. De uiteindelijke urine komt via nierbekken en ureter in de **blaas** terecht.

## Bloedvoorziening van het nefron

De **arteria renalis** is een tak van de aorta en heeft als eindvertakking het **vas afferens**; het vas afferens gaat over in een capillair netwerk (glomerulus in engere zin) in de kapsel van Bowman. De bloeddruk in deze capillairen is relatief hoog (80 mm Hg = 10,67 kPa): het zijn eigenlijk arteriolen met een permeabele wand. Uit de glomerulus vormt zich het **vas efferens** (dit is, net als het vas afferens, een echt arteriool) dat zich vertakt tot een capillair netwerk rond de tubuli (zowel tubulus I als II). Een gering deel van het bloed stroomt via de vasa recta naar het niermerg (parallel met de lissen van Henle). Na het peritubulaire netwerk vormen zich venulen en venen die samenkomen in de **vena renalis** (komt in de vena cava inferior uit).

De totale renale bloeddorstrooming bedraagt ongeveer 1250 ml/min (= 1/4 van de cardiac output in rust).

Via glad spierweefsel in vas afferens en vas efferens kan de doorstroming en bloeddruk in de glomerulus worden gewijzigd (het regulatiemechanisme is echter nog niet geheel opgehelderd).

## WERKING VAN DE NIER

### 1. Glomerulus

De kapsel van Bowman en de capillaire membraan vormen een semipermeabel dubbelmembraan dat doorlaatbaar is voor alle stoffen met een molecuulgewicht kleiner dan 68000 (functioneel dus gelijk aan een weefselcapillair). Door de relatief hoge druk vindt een **filtratie** van bloedplasma plaats: de **filtratiedruk** bedraagt ongeveer 40 mm Hg (intracapillaire bloeddruk = 80 mm Hg, verminderd met tegenkrachten: kapseldruk = 15 mm Hg en colloid osmotische druk = 25 mm Hg, *zie 56*).

Onder invloed van deze filtratiedruk wordt van het langsstromende bloed (1250 ml/min bloed, 750 ml/min plasma) **125 ml/min filtraat** gevormd (= ongeveer 180 liter/dag). De verhouding tussen de hoeveelheid filtraat en de plasmadoorstroming noemt men de **filtratiefraction** (normaal 1/6).

Het filtraat lijkt in alle opzichten op weefselvloeistof: het bevat alle klein-moleculaire opgeloste stoffen en een geringe hoeveelheid albuminen. Het na de filtratie overgebleven plasma (625 ml/min) is door dit verlies van vloeistof ingedikt (de hematocriet en het eiwitgehalte zijn toegenomen).

### 2. Tubulus I

Het **isotone** filtraat stroomt naar de tubulus I. Hier wordt een groot deel van het gevormde filtraat door de tubuluscellen **geresorbeerd** (ong. 85%) en komt terecht in het bloed van de peritubulaire capillairen. Sommige stoffen worden door de tubuluscellen vanuit het bloed in het tubuluslumen **gesecerneerd**. Het netto effect is dat aan het einde van tubulus I nog ongeveer 20 ml/min isotoon filtraat over is.

Deze resorptie en secretieprocessen zijn **obligaat**, d.w.z. de intensiteit van deze processen is constant en niet varieerbaar.

De transportprocessen zijn ten dele actief, ten dele passief. Geresorbeerd worden bijvoorbeeld glucose en aminozuren, gesecerneerd waterstofionen en creatinine.

De transportcapaciteit heeft een zeker maximum, het **tubulaire maximum** ( $T_m$ ) dat wordt overschreden wanneer de concentratie van de betreffende stof in het filtraat of plasma te hoog wordt (bijv.: bij hyperglykemie wordt het tubulaire maximum voor glucose overschreden zodat glucosurie ontstaat; *zie 48*).

### 3. Lis van Henle

Het filtraat stroomt nu in het dalende been van de lis van Henle en komt tot diep in het niermerg; de vloeistof wordt hierbij steeds meer **hyperton** (tot maximaal 1400 mosmol/liter = 4 x zo hoog als plasma). In het stijgende been wordt echter weer actief natrium uit het filtraat gepompt zodat de osmolariteit weer afneemt en het filtraat zelfs **hypotoon** wordt. Aangezien een gering gedeelte van het filtraat door de vasa recta wordt afgevoerd is aan het einde van de lis nog ongeveer 18 ml/min over (*zie 69* voor het nut van de toe- en afnemende concentratie en van de 'tegenstroom').

### 4. Tubulus II

Hier vindt een **selectieve secretie** en **resorptie** van bepaalde stoffen plaats. Het transport staat onder invloed van **hormonen** die de mate van deze processen naar behoefte kunnen reguleren. Netto overheerst de onttrekking van vloeistof uit het filtraat waardoor gemiddeld nog 9 ml/min over is (*zie 68*).

### 5. Verzamelbuis

De permeabiliteit van de wand van tubulus II en verzamelbuis is afhankelijk van het **ADH** (*zie 45*). Wanneer in het bloed voldoende ADH aanwezig is wordt in tubulus II en verzamelbuis water onttrokken uit het filtraat (onder invloed van de concentratiegradiënt in het niermerg, *zie 69*). Gemiddeld blijft ongeveer 1 ml/min over (= 1,5 liter urine per dag). Bij dorsten ontstaat antidiurese en kan dit veel minder worden. Bij diabetes insipidus is geen ADH aanwezig, d.w.z. de urineproductie is gelijk aan de hoeveelheid filtraat die in tubulus II binnenkomt, namelijk 18 ml/min = ong. 25 liter per dag).

Uitgaande van de gemiddelde urineproductie van

1 ml/min volgt hieruit dat van de arterieel ingestroomde hoeveelheid plasma (750 ml/min) in de vena renalis nog 749 ml/min over is. Eén zesde van het plasma stroomt echter via het nefron!

## CLEARANCE

De clearance is de hoeveelheid plasma die per minuut geheel van een stof wordt gereinigd. Dit is eigenlijk een abstractie aangezien meestal het **gehele** plasmavolume **gedeeltelijk** wordt gereinigd! Wanneer een stof na filtratie het nefron ongewijzigd verlaat is de clearance 125 ml/min; bij filtratie + volledige secretie is de clearance 750 ml/min (deze stof heeft dus een concentratie nul in de vena renalis). Bij de maximale clearance wordt 1250 ml bloed per minuut van deze stof ontdaan, d.w.z. 25% van de cardiac output; de concentratie in arterieel bloed van een dergelijke stof is dus na één minuut 3/4 van de oorspronkelijke, na twee minuten daar weer 3/4 van, etc. etc.: de concentratie wordt theoretisch nooit nul (medicamenten met een lage clearance kunnen inderdaad bijzonder lang in het bloed aanwezig blijven).

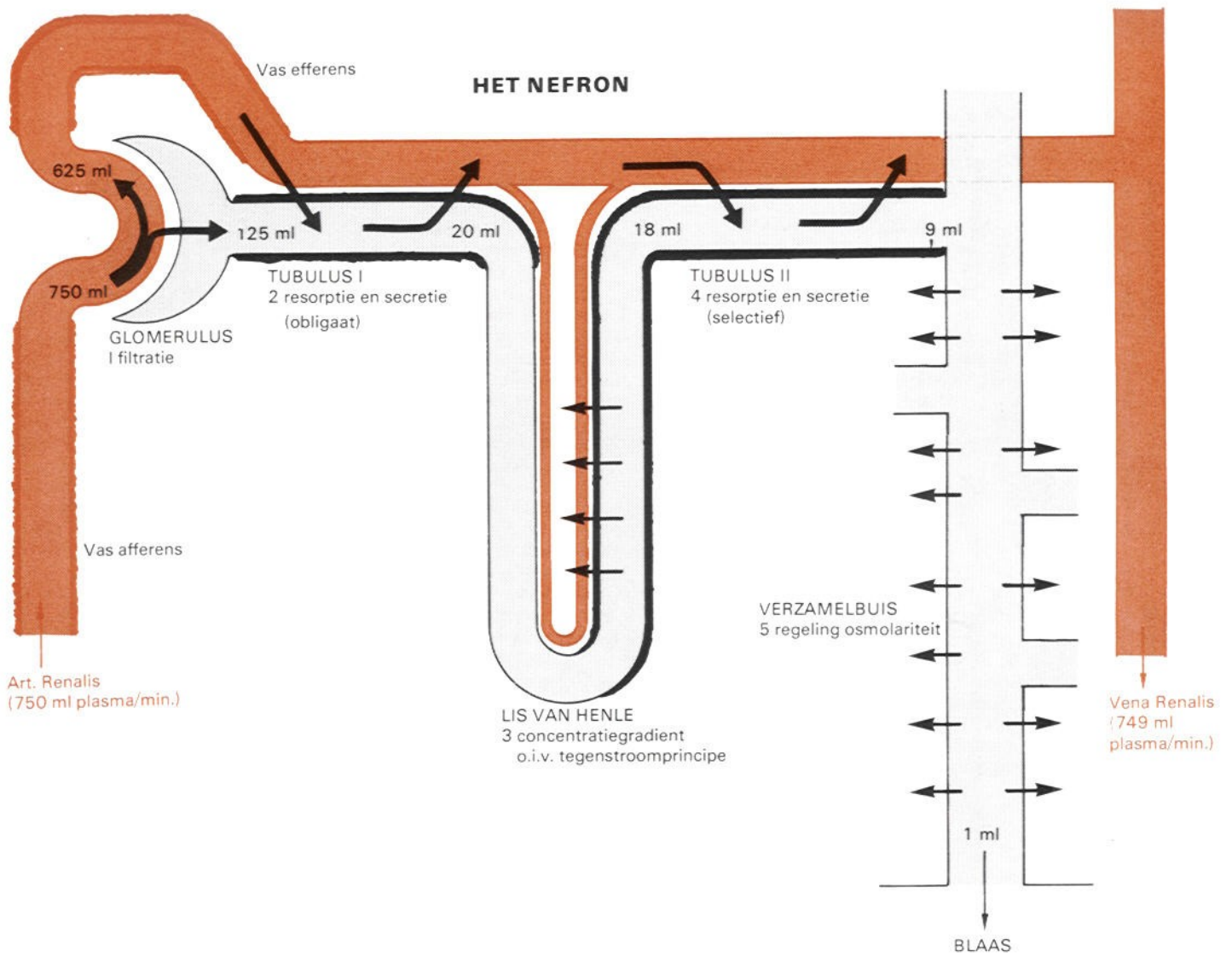
In formule:

$$\text{CLEARANCE} = \frac{\text{hoeveelheid stof met de urine uitgescheiden}}{\text{plasmaconcentratie van die stof}}$$

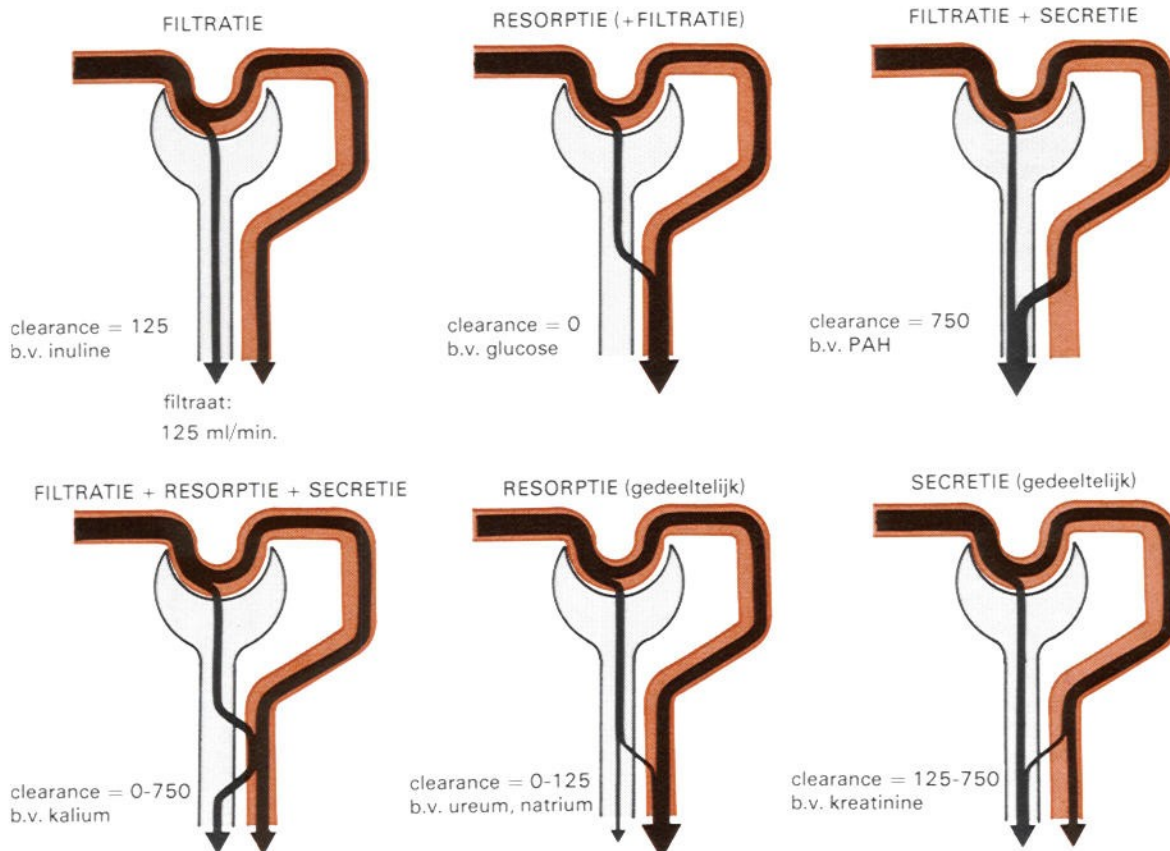
### Mogelijkheden (*onderzijde schema*)

1. Alleen filtratie: bijvoorbeeld inulineclearance = 125. Inuline kan daarom worden gebruikt om de glomerulaire filtratie te bepalen.
2. Filtratie + volledige resorptie: bijvoorbeeld glucoseclearance = 0.
3. Filtratie + volledige secretie: bijvoorbeeld para-amino-hippuurzuur (PAH); de PAH-clearance = 750; PAH kan daarom worden gebruikt om de renale plasmadoorstroming te meten.
4. Filtratie, resorptie en secretie: bijvoorbeeld kalium wordt proximaal geresorbeerd, distaal geseerneerd; alle clearancewaarden tussen 0 en 750 zijn mogelijk.
5. Filtratie + gedeeltelijke resorptie: bijvoorbeeld ureum en natrium; de clearance ligt tussen 0 en 125.
6. Filtratie + gedeeltelijke secretie: bijvoorbeeld creatinine; de clearance ligt tussen 125 en 750.

Ref.: 69, A



### MOGELIJKHEDEN



## 68. TUBULUSFUNCTIE

### Indeling

Wit, links: tubuluslumen waarin filtraat.

Grijs: tubuluscellen.

Wit, rechts: peritubulaire vloeistof (interstitium).

Roze: bloed in peritubulaire capillairen.

Rode pijlen: mechanismen van belang bij de  $H^+$ -ionenuitscheiding.

### Algemeen

De belangrijkste functie van de tubulus is:

- de reductie van de hoeveelheid filtraat (van 125 ml/min tot gemiddeld 1 ml/min), d.w.z. een **kwantitatieve** functie
- de bepaling van de samenstelling van de urine doordat bepaalde stoffen wel, andere niet worden geresorbeerd of geseerneerd, d.w.z. een **kwalitatieve** functie.

(De werkwijze van de nier is als bij het opruimen van een la met veel rommel: eerst wordt alle rommel eruitgegooid, daarna wordt 'beslist' wat weer terug in de la mag; wat er overblijft, wordt weggegooid).

De functies van de verschillende delen van de tubulus bij dit proces kan men als volgt omschrijven:

1. Proximale tubulus: **obligate resorptie** van **isotone** vloeistof waardoor de hoeveelheid filtraat tot 20 ml/min wordt teruggebracht; hierbij worden zelfs niet-nuttige stoffen geresorbeerd, nl. ongeveer de helft van het in het filtraat aanwezige ureum. Ook worden bepaalde stoffen vanuit het bloed in het tubuluslumen geseerneerd, bijvoorbeeld creatinine en penicilline. De transportmechanismen zijn vaak actief en daardoor aan een maximum gebonden (**tubulair maximum**): glucose verschijnt in de urine wanneer de plasmaconcentratie een zekere waarde overschrijdt: bicarbonaat-uitscheiding neemt toe bij metabole alkalose (zie 47).
2. Distale tubulus en verzamelbuis: **selectieve resorptie en secretie** naar behoefte via de werking van verschillende hormonen. Ook hier vindt een aanzienlijke reductie van de hoeveelheid filtraat plaats (van 18 ml/min tot gemiddeld 1 ml/min).

Vele stoffen ondergaan verschillende bewerkingen in de nier. Enkele voorbeelden:

- natrium: filtratie in glomerulus; resorptie voor 80% in proximale tubulus; gedeeltelijke resorptie in distale tubulus. De urine bevat een hoeveelheid natrium die in evenwicht is met de natriumopname via het voedsel.
- kalium: filtratie in glomerulus; gedeeltelijke resorptie in proximale tubulus; secretie in distale tubulus. De urine bevat een relatief hoge concentratie kalium (d.w.z. vergeleken met bloedplasma).
- glucose: filtratie in glomerulus; volledige resorptie in proximale tubulus. De urine bevat normaal geen glucose.

Naast de invloed op samenstelling en hoeveelheid van de urine heeft de tubulus een belangrijke functie bij de regulatie van de **zuurgraad en osmolariteit**.

Geïsoleerde stoornissen van het tubulaire systeem (bijvoorbeeld door kwik-intoxicatie) veroorzaken daarom:

1. vergrote urineproductie (polyurie)
2. verlies van voor het lichaam belangrijke stoffen (bijvoorbeeld glucose, natrium)
3. onvermogen waterstofionen uit te scheiden (tubulaire acidose, zie 47)
4. gestoorde regulatie van de osmolariteit (isostenurie: de urine heeft dezelfde osmolariteit als plasma).

### Regulatie van de zuurgraad

In de cellen van de proximale en distale tubulus en van de verzamelbuis bevindt zich het enzym **koolzuuranhydrase** (= carboanhydrase). Dit enzym is onmisbaar voor de renale correctie van de zuurgraad.

Bij *schema 47* is gebleken dat een verstoring van de zuurgraad kan worden opgevangen door de aanwezigheid van buffers in het bloed (met name bicarbonaat) dankzij het feit dat via de ademhaling de  $CO_2$ -afgifte kan worden gereguleerd.

Ieder  $H^+$ -ion dat wordt toegevoegd aan het bloed verdwijnt als  $CO_2$ -molecuul met de ademhaling. Deze voorlopige correctie gaat ten koste van een verbruikt bicarbonaation.

Bij acidose blijkt de nier zure urine, bij alkalose basische urine te kunnen produceren: de pH van de urine kan variëren tussen 4,5 en 8,0. Tijdens normale functie overweegt de zuurproductie door het metabolisme waardoor de pH van de urine gemiddeld ongeveer 6,0 bedraagt.

De belangrijkste taak van de tubuluscellen is dus om  $H^+$ -ionen uit te scheiden: *in het schema zijn de mechanismen hiervoor met rode pijlen aangegeven*.

Door het enzym carboanhydrase wordt in de tubuluscel voortdurend bicarbonaat gevormd uit  $CO_2$  en  $H_2O$ . Het  $CO_2$  is afkomstig uit de tubuluscellen zelf en uit de omringende vloeistoffen.

Bij de omzetting van CO<sub>2</sub> in bicarbonaat wordt een H<sup>+</sup>-ion gevormd dat naar het tubuluslumen diffundeert. Het bicarbonaation diffundeert via de peritubulaire vloeistof naar het bloed.

Door de excretie van het H<sup>+</sup>-ion neemt de zuurgraad van de urine toe. Een te hoge zuurgraad zou de tubuluscellen en urinewegen kunnen beschadigen (en bovendien de diffusie van volgende H<sup>+</sup>-ionen belemmeren); daarom is het nuttig dat de vrije H<sup>+</sup>-ionen op verschillende wijzen kunnen worden gebonden in het filtraat:

1. Aan **NH<sub>3</sub>** dat in de tubuluscellen onder invloed van het **glutaminase** uit aminozuren wordt gevormd. Hierdoor wordt NH<sub>3</sub> in de relatief onschuldige vorm van NH<sub>4</sub><sup>+</sup> uitgescheiden terwijl bovendien een pH-daling van de urine wordt voorkomen.
2. Aan het restant van het **bicarbonaat** dat nog in het filtraat aanwezig is. Hierdoor ontstaat water en CO<sub>2</sub>. Het CO<sub>2</sub> diffundeert in de tubuluscellen en kan weer worden gebruikt voor de omzetting in een volgend bicarbonaat- en waterstofion. Op deze wijze wordt een H<sup>+</sup>-ion als H<sub>2</sub>O uitgescheiden terwijl tevens een bicarbonaation (dat met de filtratie verloren dreigde te gaan) wordt teruggewonnen. (Het is dus net alsof er een bicarbonaation uit het tubuluslumen is teruggeresorbeerd).
3. Aan het **fosfaat** dat in het filtraat aanwezig is. Het HPO<sub>4</sub><sup>--</sup> wordt hierdoor omgezet in H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>--</sup>

Door bovenstaande mechanismen kunnen bij acidose relatief veel H<sup>+</sup>-ionen worden uitgescheiden zonder dat de pH te sterk daalt.

Bij metabole **alkalose** is de hoeveelheid bicarbonaat in plasma als regel toegenomen. Hierdoor verschijnt ook een te grote hoeveelheid in het filtraat. De omzettingcapaciteit van de tubuluscel is echter aan een maximum gebonden (de grens ligt bij een plasmaconcentratie van 27 meq/liter) zodat in dit geval bicarbonaat met de urine verloren gaat: de alkalose wordt renaal gecompenseerd door bicarbonaatuitscheiding.

De verschillende mechanismen die bij allerlei vormen van acidose en alkalose in werking treden zijn zeer ingewikkeld en kunnen in dit kader niet verder besproken worden.

### **Natrium en kalium**

In de tubuluscellen bevindt zich een pompmechanisme dat natriumionen van de tubuluscel naar de peritubulaire vloeistof transporteert. Van de peritubulaire vloeistof diffundeert het natrium in het capillaire bloed. Hierdoor kunnen natriumionen uit het filtraat worden geresorbeerd. Het pompmechanisme wordt geactiveerd door **aldosteron** (en in mindere mate door cortisol). De resorptie van natriumionen is hierbij gekoppeld aan de secretie van een kalium- of waterstofion. Tussen de kalium- en waterstofionen bestaat een soort competitie: bij hypokaliëmie is relatief weinig kalium voor secretie beschikbaar zodat de H<sup>+</sup>-secretie toeneemt en alkalose kan ontstaan (*zie ook 47*). Omgekeerd veroorzaakt hyperkaliëmie vaak acidose. Door de resorptie van natriumionen wordt water vastgehouden: verhoogde aldosteron of cortisolsecretie kan daarom een oorzaak van hypertensie zijn (*zie 59*).

Natrium- en waterretentie is verder van belang bij insufficiëntia cordis (*zie 58*).

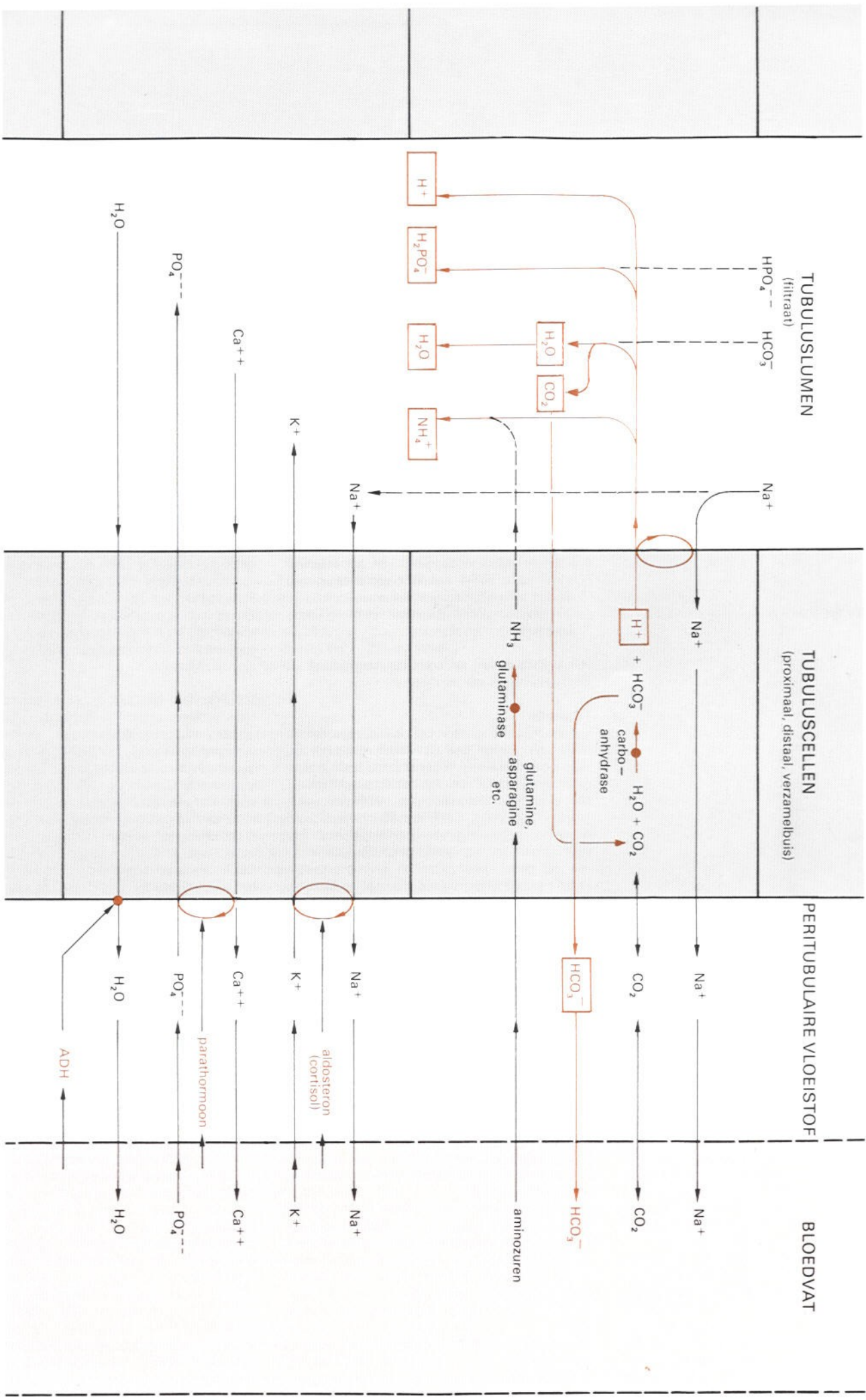
### **Calcium en fosfaat**

Het **parathormoon** bevordert de calciumresorptie en fosfaatsecretie door de tubuluscellen (*zie 46*).

### **Water**

**ADH** (vasopressine) bepaalt de permeabiliteit van de tubuluscelmembraan voor water. Hierdoor kan de waterresorptie in tubulus II en verzamelbuis gevarieerd worden ten behoeve van de regulatie van de osmolariteit: zie hiervoor verder *schema 45 en 69*.

Ref.: 69, A



# 69. TEGENSTROOMPRINCIPE EN REGULATIE OSMOLARITEIT

## Indeling

De vier plaatjes laten de lis van Henle zien met filtraat (grijs) en vasa recta (roze).

Bovenzijde: 3 fasen in de verklaring van de concentratiegradiënt.

Onderzijde: de eindsituatie onder omstandigheden van waterdiurese (links) en antidiurese (rechts).

Dikke zwarte lijn: de weg van de natriumionen.

Dunne zwarte pijlen: richting van de vloeistofstroom.

Rode bollen in opstijgend deel van de lis: actieve natriumpompen.

## Algemeen

Een van de belangrijkste eigenschappen van de nier is zijn **concentrerend vermogen**. Hierdoor kunnen relatief grote hoeveelheden stoffen worden uitgescheiden in een hoge urineconcentratie zonder dat er te veel water uit het lichaam verloren gaat. De maximale osmolariteit van de urine is 4 à 5 maal zo groot als die van plasma (plasma: 300 mosmol/lit; urine: maximaal 1400 mosmol/lit).

Naast het vermogen om stoffen zeer geconcentreerd uit te scheiden vervult de nier ook een belangrijke rol bij de **regulering** van de osmolariteit van de lichaamsvloeistoffen: door variatie van de osmolariteit van de urine kan de osmolariteit van de extracellulaire vloeistof onder verschillende omstandigheden (dorsten, water drinken) binnen nauwe grenzen constant worden gehouden (zie 45). Naar behoefte kan de nier **hypotone** (tot 100 mosmol/lit) of **hypertone** urine produceren.

In het nierweefsel blijkt nu een **concentratiegradiënt** te bestaan (zie *onderste plaatje*): in de nierschors is de concentratie van het weefselvocht laag (100 mosmol/lit); in de richting van het niermerg neemt de concentratie geleidelijk toe tot een maximum op de top van de nierpapil (1400

mosmol/lit). Daar de verzamelbuizen door het niermerg lopen en op de top van de nierpapillen in het nierbekken uitkomen kan door het nierweefsel osmotisch water worden onttrokken aan het filtraat dat zich in de verzamelbuis bevindt. De mate waarin dit gebeurt is afhankelijk van de permeabiliteit van de verzamelbuiswand voor water.

De concentratiegradiënt in het nierweefsel wordt in de fysiologie verklaard door het model van het **tegenstroomprincipe**. Dit model berust op de volgende factoren (zie *plaatje linksboven*):

1. De **tegenstroom**: dalend en stijgend been van de lis liggen parallel. De vloeistof stroomt hierin in tegengestelde richting.
2. De wand van het **dalend** been is **permeabel** voor water en opgeloste stoffen.
3. De wand van het **stijgend** been is **impermeabel** voor opgeloste stoffen, maar permeabel voor water.
4. Door de cellen in de wand van het **stijgend** been wordt **actief natrium getransporteerd** van het tubuluslumen naar het interstitium.
5. De bloeddorstroming van het niermerg via de **vasa recta** is relatief gering.

**Het ontstaan van de concentratiegradiënt** (in vier fasen, zie de vier plaatjes)

### 1e plaatje

Isotone vloeistof komt in het dalend been van de lis aan en stroomt naar het buigpunt van de lis. Wanneer de vloeistof in het stijgend been is aangekomen wordt natrium aan het filtraat onttrokken door de actieve natriumpompen. Het filtraat wordt hierdoor hypotoon, het interstitium hypertoon. Aangezien het opstijgende been impermeabel is voor natrium kan het natrium niet teruggediffunderen; het dalend been is echter goed permeabel zodat natrium in het dalend been diffundeert en weer in het filtraat terecht komt: aan het daar stromende isotone filtraat wordt dus natrium toegevoegd, d.w.z. het wordt licht hypertoon.

Water uit het dalende been wordt door het interstitium osmotisch aangetrokken en kan zelfs in het stijgend been terechtkomen.

In het dalend been is de osmolariteit nu toegenomen doordat:

- natrium aan het filtraat wordt toegevoegd,
- water aan het filtraat wordt onttrokken.

### 2e plaatje

Aangezien het filtraat steeds stromend is komt vloeistof met een verhoogde natriumconcentratie aan in het stijgend been. De capaciteit van de natriumpompen is echter ruimschoots voldoende om ook deze grotere hoeveelheid natrium naar het interstitium te pompen.

Ook nu diffundeert natrium weer in het dalend been en stroomt water in omgekeerde richting. Aan het filtraat in het dalend been wordt nu meer natrium toegevoegd: de natriumconcentratie loopt op van boven naar beneden: boven in het dalend been is de vloeistof isotoon (*één zwarte lijn*), bij het buigpunt is de concentratie maximaal (*drie zwarte lijnen*).

Omgekeerd zal de concentratie in het stijgend been afnemen in de richting van de vloeistofstroom (*onderaan: drie zwarte lijnen*, d.w.z. hypertoon; *bovenaan: geen zwarte lijn*, d.w.z. hypotoon).

Door de aanwezigheid van de natriumpompen in het stijgend been kan natrium als het ware moeilijk uit de lis 'ontsnappen': het wordt steeds weer gedwongen te **recirculeren** via het dalend been.



### 3e plaatje

Hierin is al goed te zien dat natriumionen een lange weg moeten afleggen (*vervolg de dikke zwarte lijn*): driemaal moet het natrium hier recirculeren. Doordat de concentratie in de onderzijde van de lis sterk is toegenomen wordt wel steeds een hoger deel van het opstijgend been bereikt (de pompen zijn natuurlijk niet in staat om een driemaal zo hoge concentratie in dezelfde tijd te transporteren!).

### 4e plaatje, onderzijde

Hierop is te zien dat uiteindelijk, als de concentratie in het buigpunt van de lis sterk is toegenomen, een zekere hoeveelheid natrium toch aan de pompen 'ontsnapt' en de lis verlaat. De concentratie van de vloeistof die de lis verlaat is echter aanmerkelijk verlaagd: in tubulus II komt hypotone vloeistof aan (100 mosmol/lit).

Doordat het natrium steeds maar weer moet recirculeren ontstaat een toenemende concentratie in het dalend been. Doordat de wand hier goed permeabel is voor water en natrium zal de concentratie in het interstitium, door diffusie en osmose, gelijk worden aan die in het dalend been.

In de richting van de nierpapil (buigpunt van de lis) neemt de concentratie van het interstitium parallel toe met die in het dalend been van de lis: dit is aangegeven door de toenemende dichtheid van de horizontale lijnen.

NB: Een klein deel van het door de pompen getransporteerde natrium wordt via de vasa recta afgevoerd (*kleine verticale pijltjes*). De bloeddorstrooming in deze vasa recta is echter zo gering dat de verhoogde concentratie in het interstitium niet kan worden 'uitgewassen'. Bovendien vormen de vasa recta ook een tegenstroom zodat de concentratie van het daarin stromende bloed zal afnemen in de richting van de nierschors!

NB: Er zijn aanwijzingen dat de actieve pompen in het stijgend been voornamelijk chloorionen naar het interstitium transporteren; dit doet echter niets af aan het hier uiteengezette principe.

### Regulatie van de osmolariteit (onderste plaatje) (zie ook 45)

#### 1. Waterdiurese (*links*)

Na het drinken van veel water daalt de osmolariteit van de lichaamsvloeistof en vermindert de concentratie circulerend **ADH**; hierdoor is de permeabiliteit van de wand van tubulus II en verzamelbuis voor water minimaal zodat de vloeistof die de lis van Henle verlaat ongewijzigd in het nierbekken terecht komt (*de horizontale strepen binnen de verzamelbuis blijven relatief ver uit elkaar liggen*): er wordt veel **hypotone** urine geproduceerd (klinisch wordt dit onder andere gemeten door middel van het soortelijk gewicht van de urine; dit is hier minimaal, nl. ongeveer 1002).

#### 2. Antidiurese (*rechts*)

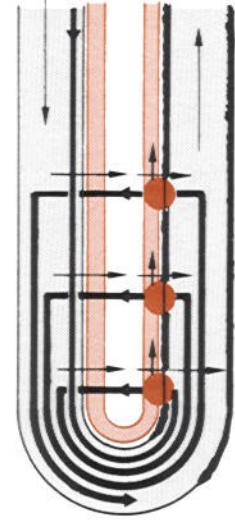
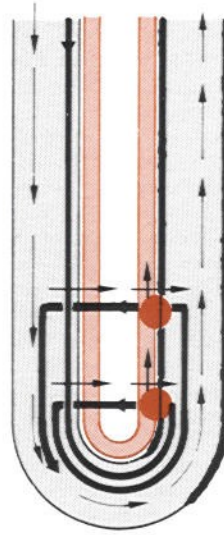
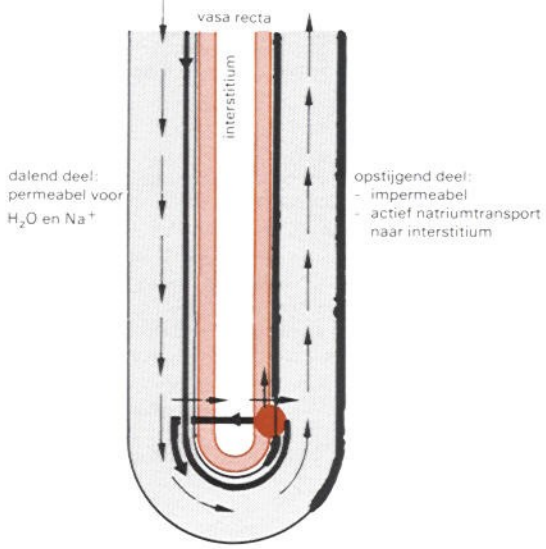
Bij dorsten stijgt de concentratie circulerend ADH waardoor de wand van de tubulus maximaal permeabel wordt voor water; nu wordt progressief water onttrokken uit het filtraat zodat **hypertone** urine wordt geproduceerd (1400 mosmol/lit; s.g. = 1040).

NB: ADH vernauwt bovendien het vas efferens zodat de flow via de vasa recta afneemt; door de verminderde 'uitwassing' neemt hierdoor zelfs de concentratiegradiënt in het nierweefsel toe.

Ref.: 69, A

## LIS VAN HENLE

filtraat = isotoon  
(300 mosmol/L)



→ = natriumstroom  
⇌ = waterstroom

Opbouw concentratiegradient; natrium actief uit stijgend been naar interstitium; vandaar diffusie in dalend been; dan recirculatie.

Tevens:

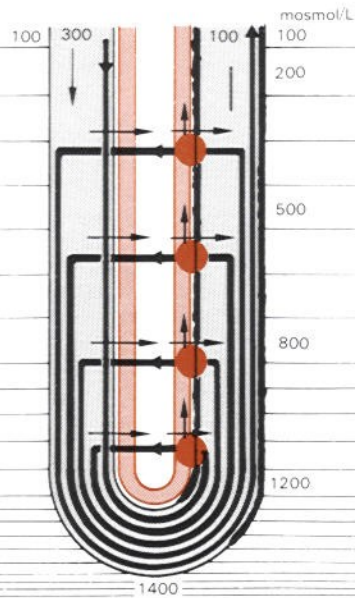
- osmose van H<sub>2</sub>O van dalend been naar interstitium
- geringe hoeveelheid Na<sup>+</sup> door vasa recta afgevoerd

## DRINKEN

geen ADH

permeabiliteit voor H<sub>2</sub>O

CONCENTRATIEGRADIENT



## WATERDIURESE

(veel, verdunde urine)  
tot 100 mosmol/L  
s.g. = 1002

## DORSTEN

ADH

permeabiliteit voor H<sub>2</sub>O

## ANTI-DIURESE

(weinig, geconcentreerde urine)  
tot 1400 mosmol/L  
s.g. = 1040

# 70. MICTIE EN NEUROGENE BLAAS

## Indeling

*Links: belangrijkste centra en banen in hersenen, hersenstam en ruggemerg.*

*Rechtsonder: blaas met innervatie; rechtsboven: uitvergroting sacrale ruggemerg.*

*Rode lijnen: efferent; zwarte lijnen: afferente invloeden.*

*Rode vlekken: lesies 1 t/m 6.*

*Onderzijde: matrix waarin de verschillende typen van de neurogene blaas zijn aangegeven.*

## Algemeen

De werking van de blaas (het perifere mechanisme) en de centrale sturing ervan zijn nog maar ten dele bekend. In de wetenschappelijke en klinische literatuur lopen de meningen over de blaasfunctie en blaasstoornissen nogal uiteen. Met name ten aanzien van de classificatie van blaasstoornissen bestaat veel onenigheid. De informatie hieronder mag daarom niet te absoluut worden opgevat.

## Rol van de hersenen

Bij hogere dieren en de mens hebben de hersenen een belangrijk aandeel in de regulatie van de mictie. Deze rol is des te groter naarmate de mictie in een sociaal patroon is opgenomen. De mens kan de mictie uitstellen tot een toilet beschikbaar is, de kat kan heel kieskeurig zijn bij het kiezen van z'n plekje (markerings- en communicatiefunctie). Dit alles staat sterk onder invloed van psychische en emotionele factoren. Zo kan bij lachen, schrik of angst onwillekeurige mictie optreden. Ook het mictiepatroon van de kat kan door allerlei factoren ontregeld raken (verhuizing, vereenzaming etc.). Belangrijke centra in de hersenen bevinden zich aan de onderzijde van de lobus frontalis, in de hypothalamus, het limbisch systeem en de formatio reticularis (pons). Via de hersenen komt het bewuste **aandrag- en vullingsgevoel** tot stand en kan de mictie worden **aangezet** of **onderdrukt**.

## Banen

1. **ascenderend**: prikkels afkomstig van de blaas en urethra verlopen waarschijnlijk vooral via de tractus spinothalamicus. Ook andere banen zijn beschreven (bijv. in de achterstreng). Gegevens uit de klinische praktijk maken aannemelijk dat een zekere flexibiliteit ('re-routing', zie 42) mogelijk is.

2. **descenderend**: vezels verlopen in de buurt van de corticospinale banen en zijn voor een deel reticulospinaal. Over de naam van deze banen bestaat veel verwarring.

Via ascenderende banen komt aandrag en vullingsgevoel tot stand, via de descenderende banen de aanzet en onderdrukking.

## Spiers van de blaas

**De blaaswand** bevat glad spierweefsel: de **M. Detrusor Vesicae**. Ontleding van de blaas komt tot stand via contractie van deze spier. Op de overgang van de blaas en de urethra bevindt zich ander spierweefsel: de **M. Sphincter internus**. De **M. Sphincter externus** ligt meer naar de periferie en bestaat uit dwarsgestreept spierweefsel. De M. Sphincter externus hangt functioneel samen met de spieren van de bekkenbodem.

## Innervatie van de blaas

### Efferent (rode lijnen)

1. **parasymphatisch** via de **Nn. Pelvici**. De preganglionaire vezels hebben hun oorsprong in het sacrale ruggemerg (S-2 t/m S-4). Ze schakelen over op postganglionaire vezels in of vlakbij de blaaswand (zie 19 en 20). De Nn. Pelvici geven een contractie van de M. Detrusor en tegelijk een verslapping van de M. Sphincter internus. Via de Nn. Pelvici worden deze beide spieren dus **reciproof** beïnvloed (NB: Hoe dit precies werkt is niet bekend; de plaats van de 'plus'- en 'min'-tekens in het schema is arbitrair). De parasymphatische innervatie is de belangrijkste weg voor het totstandkomen van de mictiereflex.

2. **sympathisch** via de truncus sympathicus en de **Nn. Hypogastrici**. Preganglionaire vezels ontspringen in T-11 t/m L-2 (onderste deel van de zijhoorn). Zij passeren de grensstreng zonder onderbreking en synapteren in het **Gg. Mesentericum inferius**. Via de Nn. Hypogastrici bereiken zij de blaas. De sympathicus activeert de M.

Sphincter internus en verslapt mogelijk de M. Detrusor. Deze invloed komt waarschijnlijk tot stand door inhibitie van de postganglionaire **parasymphatische** vezels (niet op het schema aangegeven). Men is het niet eens over het belang van deze sympathische innervatie. Het nut zou vooral liggen in het onderdrukken van de mictie: de functionele betekenis ervan is duidelijk (bijv. fysieke inspanning).

3. **N. Pudendus** bevat somato-efferente vezels uit S-2 t/m S-4. Basisactiviteit van deze motoneuronen veroorzaakt een tonische contractie van de M. Sphincter externus. Hiermee in overeenstemming is de opbouw uit voornamelijk rode spiervezels (zie 32). Tijdens de mictie wordt deze basisactiviteit geremd zodat de M. Sphincter externus verslapt en de urine geloosd wordt. De N. Pudendus is vooral van belang voor de willekeurige beïnvloeding van de mictie via de externe sphincter en bekkenbodemspieren.

### Afferent (zwarte lijnen)

1. viscero-afferenten uit de blaaswand verlopen via de **Nn. Pelvici**. Ze vervoeren informatie uit de reksensoren van de blaaswand naar het ruggemerg (S-2 t/m S-4) (vullingsgevoel).

2. via de **Nn. Hypogastrici** lopen ook visceroaferenten (T-11 t/m L-2). Deze vezels spelen waarschijnlijk vooral een rol bij **pijnsensaties** (bijv. sterke druk/rek, pathologie in de blaas).
3. somato-aferenten uit de urethrawand verlopen via de **N. Pudendus**. Zij worden waarschijnlijk geprikkeld wanneer urine in de urethra komt (pH?) (aandrang).

### **Intramurale plexus**

In de blaaswand bevindt zich een netwerk van vezels, de **plexus vesicalis**. Een zekere autonome activiteit (d.w.z. buiten het centraal zenuwstelsel om) is op de intrinsieke activiteit van deze plexus terug te voeren.

### **Mictiereflex**

Voordat de eigenlijke mictiereflex tot stand komt, kan men een aantal stadia onderscheiden:

- A. De blaas vult zich geleidelijk met urine afkomstig uit de urethra. Een vulling tot ca. 300 cc is mogelijk zonder dat de druk in de blaas noemenswaardig stijgt. Deze eigenschap is terug te voeren op:
- structuur en rangschikking van bindweefsel en spiervezels in de blaaswand (morfologische eigenschap)
  - prikkeling van reksensoren die aanvankelijk een inhibitie en verslapping veroorzaakt van de M. Detrusor. Deze reflex verloopt via het ruggemerg (neurofysiologisch mechanisme). Mogelijk zijn hierbij ook de eerdergenoemde sympathische vezels betrokken.
- B. Bij toenemende vulling wordt de blaaswand gerekt en begint de druk in de blaas te stijgen. Nu ontstaat (via ascenderende banen) een **vullingsgevoel** en een lichte **aandrang**. In het ruggemerg vindt nu een omslag plaats van inhibitie naar **excitatie**: de M. Detrusor van de blaaswand contraheert. Door de contractie van deze spier en de verslapping van de M. Sphincter internus (reciproke beïnvloeding!) komt er urine in de urethra. De prikkeling van de urethrawand draagt mogelijk bij tot een toename van het aandranggevoel. Op cerebraal niveau kan nu 'beslist' worden of de mictie onderdrukt of juist in gang gezet wordt (door verslapping van de externe sphincter). De reflexwegen voor mictiecontracties verlopen via verscheidene niveaus tegelijk. Bij de mens zijn de hogere centra in pons en cerebrum van relatief groot belang. De spinale mictiereflex wordt vooral belangrijk bij dwarslesies (zie 39).
- C. De eigenlijke mictie ontstaat wanneer via de descenderende banen en de N. Pudendus de M. Sphincter externus verslapt. Deze verslapping komt tot stand door inhibitie van motoneuronen op ruggemerniveau. De eerste passage van urine door de urethra vormt een extra prikkel voor het aanzetten van de mictiereflex zodat een zichzelf versterkend mechanisme ontstaat.

Men spreekt van **incontinentie** wanneer het onderdrukkingsmechanisme faalt. Tot op zekere hoogte kan dit bij normale mensen voorkomen (emoties).

### **De neurogene blaas (matrix onderzijde)**

Stoornissen van het zenuwstelsel zoals bij de aangegeven lesies 1 t/m 6 kunnen specifieke stoornissen geven van de mictie. Een logische indeling gaat uit van de contractietoestand en/of de prikkelbaarheid van de betrokken spieren:

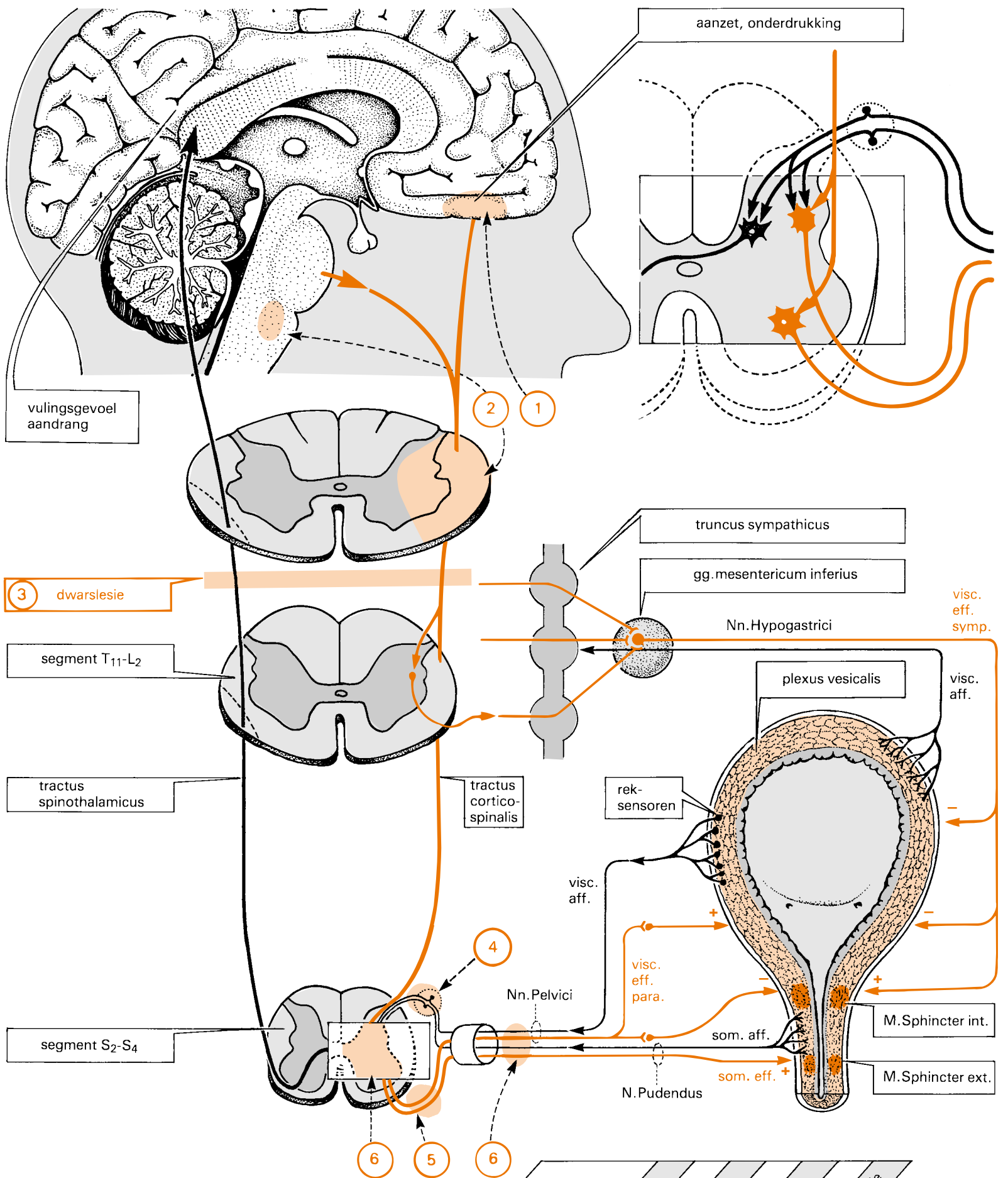
- M. Detrusor: contractie/prikkelbaarheid verhoogd (a) of verlaagd (b)
- urethraspieren: contractie/prikkelbaarheid verhoogd (c) of verlaagd (d).

Het beeld van de neurogene blaas wordt dan gevormd door een combinatie van deze factoren. *De in het schema aangegeven termen (1 t/m 6) worden veel gebruikt maar zijn niet altijd logisch. In alle gevallen bestaat een zekere mate van incontinentie. De oorzaak kan echter verschillen.*

De meest complexe stoornis is de **mictieapraxie**: (1): de patiënt kan de gevoelens van aandrang niet interpreteren of weet niet hoe de mictie in gang te zetten. De lesies 2 en 3 (resp. spastische en automatische blaas) hebben gemeen dat de mictie te vroeg begint (nl. in stadium B): de blaas is klein en er is een frequente mictie. Bij een totale dwarslesie (3) is er uiteraard geen vullingsgevoel en aandrang en geen aanzet of onderdrukkingsmogelijkheid. Bij partiële dwarslesies (zoals bij 2) kunnen nog wel bewuste sensaties bestaan. Wanneer onderdrukking faalt maar wel aandrang wordt gevoeld, spreekt men van 'imperatieve' mictiedrang.

De lesies 4 t/m 6 hebben gemeen dat de reflexboog onderbroken is. Het volume van de blaas kan daardoor sterk toenemen. Bij een maximale vulling ontstaat dan **overloop**: de urine komt wel naar buiten maar er is geen actieve ontleding. In wisselende mate kunnen contracties van de blaaswand ontstaan vanuit de plexus vesicalis zodat enige ontleding ontstaat. De **retentie** van urine bij de lesies 4 t/m 6 vergroot de kans op urineweginfecties (een veelvoorkomende en belangrijke complicatie van de neurogene blaas).

Ref.: 4, 8, 25, 29, 42, 60, 75, A



### NEUROGENE BLAAS

		plaats lesie	aandrang	onderdrukking	aanzet	retentie	overloop	kleine blaas	frequente mictie	diversen
1	mictieapraxie	diep frontaal								niet weten hoe de mictie in gang te zetten
2	spastische, ongeremde blaas	piramidebaan	+	-	-	-	+	+		'imperatieve' mictiedrang
3	automatische, reflexblaas	dwarslesie	-	-	-		+	+		in acute fase: als 6
4	sensibel atone blaas	achterwortel	-	+/-	+/-	+	+			
5	motorisch atone blaas	voorwortel	+	-	-	+	+			
6	totaal gedenerveerde, autonome blaas	conus of cauda	-	-	-	+	+			contracties via plexus vesicalis in blaaswand

## 72. EFFECTEN VAN TRAINING

### Indeling

*Linker roze vlak: veranderingen in het centraal zenuwstelsel.*

*Rechter grijze vlak: veranderingen in de interne orgaansystemen.*

*Witte vlak onder: veranderingen in spieren, gewrichten en skelet.*

*Rode hoofdletters: een aantal belangrijke aspecten van training.*

### Algemeen

Training wil zeggen dat het lichaam wordt blootgesteld aan een inspanningsniveau dat qua kracht, duur of vaardigheid hoger is dan voorheen. Bij de aanpassing aan dit hogere niveau treden anatomische en fysiologische veranderingen op in **vrijwel alle organen**. De uiterlijk zo duidelijk zichtbare veranderingen van het spierstelsel (hypertrofie) vormen slechts een onderdeel van deze aanpassing. Bij deze aanpassing treden steeds onderling samenhangende veranderingen op in de volgende twee basisprocessen:

A. **De energielevering in de spier** (zowel biochemisch als mechanisch). De mogelijkheden van de verschillende energiebronnen (*zie 36*) kunnen door training toenemen (*rechterzijde van het schema*).

B. **De excitatie van de spier vanuit het zenuwstelsel**. Het impulspatroon dat in het centraal zenuwstelsel wordt gegenereerd waarborgt de timing, coördinatie en dosering van de spiercontracties (*linkerzijde van het schema*).

Aspecten als coördinatie, snelheid, vaardigheid, kracht, uithoudingsvermogen etc. kunnen niet los van elkaar worden gezien. **Krachttraining** is alleen zinvol wanneer de kracht ook op het juiste moment en voor het juiste doel kan worden aangewend: d.w.z. hierbij speelt ook vaardigheid een rol (bijvoorbeeld kogelstoten).

**Vaardigheidstraining** is alleen effectief wanneer zich ook de kracht van bepaalde spieren adequaat aanpast.

De veranderingen bij fysieke training zijn een mooi voorbeeld van de flexibiliteit en plasticiteit van het menselijk lichaam (*zie ook 17*).

### Centraal zenuwstelsel

Men stelt zich voor dat bij het aanleren van een handeling of vaardigheid aanvankelijk een zogenaamd **sensorisch engram** gevormd wordt. Men kan dit opvatten als een geheugen-neerslag van de gewenste sensorische aspecten van de actie (*zie ook 17*). Dit engram kan in principe uit iedere sensorische modaliteit worden opgebouwd, bijvoorbeeld:

- akoestisch: wanneer men een bepaalde melodie kent kan men proberen deze op een muziekinstrument te realiseren
- visueel: bijvoorbeeld zien hoe iemand een muurtje metselt
- kinesthetisch: de tennisleraar kan bij de leerling de juiste slagbeweging maken door de ontspannen arm van de leerling passief te bewegen.

Ook kan zo'n engram op verbale wijze gevormd worden: iemand kan ons uitleggen hoe je een fietsband moet plakken.

Het **motorische engram** is de vastlegging in het geheugen van dát impulspatroon (of van de voorwaarden voor het genereren hiervan) dat de ge-

wenste beweging met de gewenste gevolgen doet ontstaan. Het wordt gevormd door **oefenen**: de sensorische terugkoppeling van iedere 'poging' wordt in de hersenen vergeleken met het sensorische engram (d.w.z. met het ideale gevolg van de beweging). In plaats van de term 'motorisch engram' wordt ook wel 'motor programma' gebruikt. Wanneer het motorisch engram is gevormd, is de vaardigheid aangeleerd en verloopt de beweging vloeiend en min of meer **automatisch**: het muziekstuk 'zit in de vingers', de 'Parallelschwung' zit in de benen.

Het motorisch engram genereert een impulspatroon dat wordt geleid naar:

1. **Alfa-motoneuronen**. Directe en uitsluitende beïnvloeding van alfa-neuronen door corticospinale vezels is waarschijnlijk vooral van belang voor de zeer snelle en explosieve ('ballistische') bewegingen (hieronder vallen bijvoorbeeld ook vingerbewegingen bij pianospelen). Bij de meeste bewegingen worden waarschijnlijk ook gamma-motoneuronen geactiveerd.

2. **Gamma-motoneuronen**. Deze worden onder andere beïnvloed door banen die indirect, bijvoorbeeld via basale kernen, van de hersenschors afkomstig zijn (*zie verder 33*). Activiteit van de gamma-neuronen is enerzijds van belang voor de aanpassing van de **houding** (een effectieve tennisslag is niet mogelijk zonder een adequate houding) anderzijds voor het bereiken van een zekere mate van **automatie**. Deze automatie berust waarschijnlijk ten dele op de zogenaamde **alfa-gamma-koppeling** (*zie 28*): een beoogde eindstand kan worden bereikt ongeacht de benodigde spanning en externe obstakels.

Deze automatisering is een essentieel onderdeel van het leerproces aangezien men zich dan **bewust** kan gaan richten op het **doel** van de be- weging (bijvoorbeeld de expressie bij pianospelen).

3. **Cerebellum**. Alle bewegings 'opdrachten' worden ook naar het cerebellum geleid: de **efference copy**. Dit efferente signaal wordt hier vergeleken met feed-back die het gevolg is van de beweging (bijvoorbeeld visueel of proprioceptief), en mogelijk ook direct met het sensorische engram. Indien nodig kunnen **correctiesignalen** naar schors of ruggemerg gestuurd worden (*zie 18*). Het cerebellum is op deze wijze verantwoordelijk voor de **controle** en **coördinatie** van de beweging en speelt een belangrijke rol tijdens het aanleren van een vaardigheid.

Tijdens het leerproces veranderen zeer waarschijnlijk ook de eigenschappen van de alfa-motoneuronen: membraanpotentialiaal, refractaire periode etc., kortom, de **kenmerkend** van de neuron(-pool) (*zie 32 en 10*). Bij het trainen van explosieve bewegingen kunnen hierdoor bijvoorbeeld op den duur in kortere tijd meer motor-units gerecrueteerd worden (*zie 31*).

De veranderingen in de neuronale activiteit gaan ook samen met veranderingen in de **aard** van de motor-units (fasisch of tonisch, *zie 32*) en spelen hierbij mogelijk een causale rol. Het lijkt aannemelijk dat ook de karakteristiek van de gamma-motoneuronen verandert: hier is echter weinig over bekend.

Naast deze effecten van training op **somatische** neuronen en spieren, verandert ook de activiteit van **autonome centra**, zoals die voor ventilatie, circulatie en thermoregulatie. Hierdoor wordt de aanpassing van deze functies sneller en effectiever. Zo heeft een getraind persoon in rust een hogere vagusactiviteit (vago-tonus) waardoor de rusthartfrequentie laag is. Ook het adempatroon verandert op karakteristieke wijze (langzamer en dieper, vooral bij inspanning). Het nut van deze veranderingen is wel duidelijk: het mechanisme waardoor zij totstandkomen is echter nog een raadsel.

### **Skelet, gewrichten en spieren**

Spiertonus, soepelheid van de gewrichten en viscositeit van de spieren bepalen de **lenigheid**. Door oefening kunnen deze factoren kennelijk ten gunste van de lenigheid veranderen (balletdanseressen).

De toegenomen krachten die inwerken op gewrichten en skelet veroorzaken een toegenomen stevigheid hiervan (kraakbeen, botten, ligamenten, kapsels).

De spieren **hypertrofiëren** door een toename van het **aantal myofibrillen** in de spiercellen: de hoeveelheid actine en myosine is dus kennelijk ook flexibel. Het aantal spiercellen neemt echter niet toe. De aard van de spiercellen verandert overeenkomstig de eisen die aan de spier worden gesteld: bij duurtraining stijgt het percentage rode, aëroob werkende, bij krachttraining het percentage witte, meer anaëroob werkende vezels (respectievelijk C- en A-vezels, *zie 32*). Deze veranderingen zijn motor-units-gewijs: één motor-unit bevat qua functie en morfologie steeds één soort spiercellen.

De gehele (vooral aërobe) energieleverende **biochemische** machinerie neemt in omvang toe: het aantal mitochondriën, de myoglobinevoorraad etc. Al deze factoren resulteren in een grotere maximale energielevering en zuurstofverbruik. De mechanismen waardoor deze veranderingen totstandkomen kan men zich voorstellen als analoog aan het eiwitsynthese~regulatiemechanisme (*zie 2*): via een negatief feed-back- systeem leidt een tekort aan ATP, zuurstof of reservestoffen (hetgeen optreedt bij grotere dan gemiddelde activiteit) tot juist die veranderingen die dit tekort kunnen opheffen. Dergelijke aanpassingsmechanismen zijn zeer algemeen in het lichaam, hoe deze mechanismen werken is echter grotendeels onbekend.

### **Interne organen** (*rechts, grijs*)

De veranderingen in de orgaansystemen zijn gericht op het handhaven van de **homeostase** ondanks het hogere arbeidsniveau. Bij een training die het gehele lichaam betreft (bijvoorbeeld zwemmen), stijgt hierdoor het **steady state** niveau. Blijft de training beperkt tot een klein deel van het lichaam (bijvoorbeeld bij pianospelen) dan neemt alleen het **lokale steady state** niveau in het betreffende lichaamsdeel toe.

De belangrijkste veranderingen worden hieronder slechts kort aangestipt:

- A. **Ventilatie**: de efficiency neemt toe; d.w.z. in rust een lager AMV, maar een hoger bereikbaar maximum. De vitale capaciteit verandert waarschijnlijk niet door training. De hypertrofie van ademhalingsspieren spreekt voor zich.
- B. **Bloed**: de in de *roze rechthoek* aangegeven veranderingen zijn alle gericht op een grotere transportcapaciteit (zowel voor zuurstof als afvalstoffen).
- C. **Hart**: vooral bij duurtraining ontstaat het zogenaamde sporthart: sterk gehypertrofiëerd, met een lage rustfrequentie en een groot slagvolume (zowel in rust als maximaal). Het maximaal bereikbare hartminuutvolume stijgt hierdoor sterk. (NB: Een 'sporthart' is dus geen pathologisch hart: het is juist gezond en krachtig.)
- D. **Circulatie**: de verdeling van de circulatie is adequater en ontstaat sneller. De capillarisatie in veelgebruikte spieren neemt toe, mogelijk verandert ook de reactiviteit en diameter van de arteriolen. Hierdoor bereikt een getrainde bij een inspanning met een lagere (diastolische en gemiddelde) bloeddruk een effectievere spierdoorstroming).
- E. **Lever en bijnierschors**: de hypertrofie dient voor de vergroting van de glycogeenvoorraad en een snellere mobilisering ervan (via o.a. cortisol, *zie 44*).

Ref.: 1, 4, 16, D

