

Het beweeglijke Brein

De neurowetenschappelijke achtergronden van
de psychische functies
Prof. Dr. Anton J.M. Loonen



Mension™ medical refresher
Badhoevedorp, augustus 2004

©2004 Samenstelling: Mension™ medical refresher, Alexander Snijdewind

©2004 Hoofdstukken: Prof. Dr. A.J.M. Loonen

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

©2004 Compilation: Mension™ medical refresher, Alexander Snijdewind

©2004 Chapters: Prof. Dr. A.J.M. Loonen

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior permission in writing from the proprietor(s).

ISBN 90-77322-10-8

Uitgegeven door: Mension™ medical refresher, Badhoevedorp

1^{ste} druk mei 2004

2^{de} druk augustus 2004

Informatie: www.mension.nl of info@mention.nl

Grafisch vormgever: Printemps

Omslag: John Spruyt

Illustraties: Hennessey Illustration

Bureauredactie

Mevr. C.W. de Geus, psychiater

M.A.H. Monden, psychiater

J.G.F. Tabeling, psychiater

Inhoudsopgave

Hoofdstuk 1	_____	9
<i>Algemene inleiding neuropsychofarmacologie</i>		
Hoofdstuk 2	_____	39
<i>Dopamine</i>		
Hoofdstuk 3	_____	63
<i>Serotonine</i>		
Hoofdstuk 4	_____	79
<i>Noradrenaline</i>		
Hoofdstuk 5	_____	95
<i>Acetylcholine</i>		
Hoofdstuk 6	_____	113
<i>Aminozuren</i>		
Hoofdstuk 7	_____	135
<i>Overige neurotransmitters</i>		
Hoofdstuk 8	_____	153
<i>Neuropeptiden</i>		
Hoofdstuk 9	_____	163
<i>Bioritme, slapen en waken</i>		
Hoofdstuk 10	_____	179
<i>Willen, plannen, denken en bewegen</i>		
Hoofdstuk 11	_____	199
<i>Herkennen, kennen, weten en geheugen</i>		
Hoofdstuk 12	_____	229
<i>Emotie, stemming, affect en communicatie</i>		
Hoofdstuk 13	_____	251
<i>Sekse, gender en seksualiteit</i>		
Register	_____	286

Bijzondere dank gaat uit naar Prof. Dr. H.J. Groenewegen voor het kritisch doornemen van het manuscript.

Voorwoord

Het menselijke bestaan omvat een complex samengaan van vele gedragingen die wij kunnen omschrijven als: waken en slapen, waarnemen, denken, onthouden, willen, voelen, bewegen, spreken, handelen, enzovoort. Psychiatrische (en neurologische) aandoeningen uitend zich in gestoorde gedragingen. De hersenen zijn het orgaan waarin gedragingen worden geregeld. In de afgelopen eeuw is de bouw en de werking van de hersenen geleidelijk ontrafeld. Daarbij is ook geleidelijk duidelijk geworden welke functiestoornissen in de hersenen aan de basis liggen van de diverse psychiatrische aandoeningen.

Anton Loonen is erin geslaagd de moderne kennis over onze hersenen begrijpelijk samen te vatten. Dat is geen geringe prestatie. De laatste jaren is het begrip hoe het brein functioneert volstrekt veranderd. Wij noemen één aspect aan de hand van een citaat uit het boek: 'Op zichzelf is het onderscheiden van het limbische systeem als apart 'emotioneel' deel van het brein volledig achterhaald.' (p.230). Vervolgens legt hij uit hoe de machinerie van emoties in elkaar zit en bespreekt de componenten. Hij laat daarbij zien wat de basisfuncties van die componenten zijn. Een voorbeeld: tot voor kort spraken we over de amygdala als een kern die onder andere belangrijk is bij de regulatie van agressie. Anton Loonen vertelt ons: 'De amandelkern speelt een belangrijke rol bij het intuïtief kiezen van het geëigende reactiepatroon.' Voor psychiaters en anderen die zich met psychiatrische aandoeningen en psychofarmaca bezig houden, is het van groot belang te begrijpen wat dit betekent. Ook daarbij helpt hij, want in hetzelfde hoofdstuk staat wat dit betekent voor bijvoorbeeld angst- en stemmingsstoornissen. En als echte wetenschapper waarschuwt Anton Loonen dat dat laatste 'tricky business' is, omdat nog veel onbekend is.

Anton Loonen schoolde zich als apotheker en (neuro)farmacoloog bij in de psychiatrie: na een farmaciestudie studeerde hij medicijnen en kwam hij gedeeltelijk terecht in de psychiatrische klinische zorg. Daarnaast liep hij al die jaren rond met plannen om opleiding, bij- en nascholing te verzorgen in de neurofarmacologie.

Wij verwachten dat zijn boek kan helpen om artsen (psychiaters, neurologen en arts-assistenten), psychologen en andere gedragswetenschappers op te leiden en bij- en na te scholen in de neurofarmacologie. Het lijkt ons dat iedereen die zich met het gedrag van de mens bezig houdt, met dit boek zijn voordeel kan doen.

Peter Moleman, farmacoloog
Directeur Moleman Psychopharmacology
Hoogleraar Biologische aspecten van de psychopathologie, Katholieke Universiteit Nijmegen

Willem Nolen, psychiater
Hoogleraar Psychiatrie, in het bijzonder de emotionele stoornissen, Academisch Ziekenhuis Groningen

Ten geleide

Dit boek is primair geschreven voor psychiaters (in opleiding). Wellicht echter dat ook vele andere professionals (neurologen, gerieters, verpleeghuisartsen, apothekers) zich voor de inhoud interesseren. Om de klinische effecten van neuropsychofarmaca te begrijpen is kennis nodig van de structuren, systemen en mechanismen, waarmee zij interfereren. Deze worden in dit boek geschetst. Hierbij gelden twee beperkingen. In dit boek worden alleen die cerebrale processen beschreven die van belang zijn voor de werking van neuropsychofarmaca. Bovendien is steeds sprake van modellen: praktisch toepasbare afspiegelingen van de werkelijkheid, waarbij diezelfde werkelijkheid sterk wordt gereduceerd.

In de geneeskunde werkt men op dit moment voornamelijk 'evidence-based'. Deze evidentie beperkt zich echter niet tot de resultaten van gecontroleerd klinisch onderzoek. Ook kennis van de wijze van functioneren van het brein en de eigenschappen van de te gebruiken neuropsychofarmaca laat in zekere mate voorspellingen toe over de te verwachten klinische effecten. Wel dient men op dit terrein zeer kritisch te blijven. De voorspellingen dienen aan te sluiten bij de algemene klinische ervaring, alsmede bij de resultaten van klinisch wetenschappelijk onderzoek en moeten achteraf goed worden geëvalueerd.

De aanleiding om dit boek te schrijven is de kennelijk bestaande behoefte aan achtergrondinformatie op dit terrein. Na het geven van lessen en inleidingen kwamen de toehoorders nogal eens met de vraag om literatuur, waarin het één en ander zou zijn na te lezen. Vanzelfsprekend kan hierbij worden verwezen naar één van de Engelstalige overzichtswerken, bijvoorbeeld dat van de Nobelprijswinnaar Eric R. Kandel en anderen: *Principles of Neural Sciences*. Het betreft hierbij echter vaak lijvige naslagwerken, die niet snel door te werken zijn. Lange tijd heb ik kunnen verwijzen naar een bundel artikelen in *De Ark van Reinier* over de verschillende neurotransmittersystemen.

Deze bundel moest echter dringend worden bijgewerkt. Ik heb deze bundel als uitgangspunt genomen voor een nieuw Nederlandstalig leerboek. Bij de uitwerking van dit boek is ervoor gekozen om de bibliografie te beperken tot enige aanbevolen literatuur. Slechts op enkele plaatsen wordt verwezen naar specifieke publicaties. Om het aantal verklaringen van termen en afkortingen in de tekst te beperken is er aan het einde van ieder hoofdstuk een 'verklarende woordenlijst' opgenomen. De lezer kan hiermee het doornemen van de tekst vergemakkelijken.

Bij het schrijven van dit boek zijn een aantal bronnen vaak geraadpleegd.

Het betreft hierbij het eerdergenoemde handboek van Kandel en anderen. Daarnaast is vaak gebruik gemaakt van R. Nieuwenhuys: *Chemoarchitecture of the brain* en van E. Ch. Wolters en H.J. Groenewegen: *Neurologie*. Deze laatste heeft het manuscript ook kritisch doorgenomen. Verder is dank verschuldigd aan diverse arts-assistenten voor het lezen van de tekst.

Anton J.M. Loonen,
's-Hertogenbosch, voorjaar 2004

Het beweeglijke brein is zeer positief ontvangen. Slechts drie maanden na het verschijnen volgt hierbij reeds de tweede druk. Hierin zijn er onder andere een aantal tekstuele onvolkomenheden gecorrigeerd. Hoewel ik de aanvechting heb gevoeld om nu al een aantal passages aan te vullen of enigszins anders uit te werken, zijn er nog geen grote inhoudelijke veranderingen aangebracht. Ik houd mij zeer aanbevolen voor het vernemen van de suggesties en adviezen van de lezer daartoe.

Anton J.M. Loonen,
's-Hertogenbosch, zomer 2004

Hoofdstuk 1

Algemene inleiding neuropsychofarmacologie

Inleiding

Aristoteles wist het heel zeker: de hersenen dienen om het bloed te koelen. De zetel van gedachten en emoties is het hart. Ook de Egyptenaren verwijderden de hersenen van de overledenen ter voorbereiding op hun reis naar Osiris: een waardeloos orgaan. De geest Ba van de mummie zetelde volgens hen in het hart en de darmen. Deze werden dan ook zorgvuldig geconserveerd.

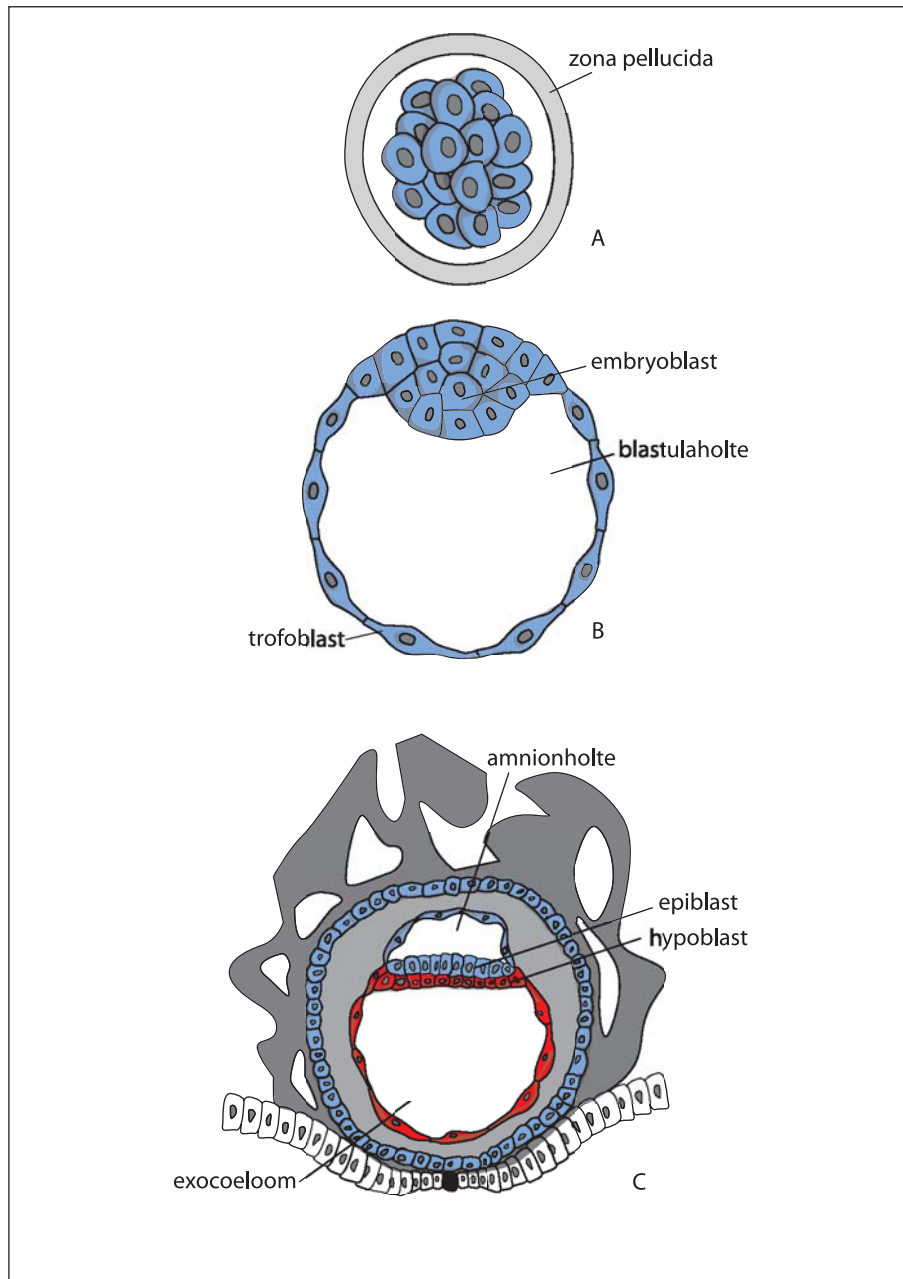
Tegenwoordig weten wij het ook weer zeker: het brein zit in de hersenen. Hoewel ook wij hierin waarschijnlijk iets te stellig zijn, kan wel worden aangenomen dat de hersenen een essentiële rol spelen bij het regelen van mentale processen.

In deze inleiding wordt stilgestaan bij de bouw en functie van het centrale zenuwstelsel voor zover dat relevant is om de werking van psychofarmaca te begrijpen. Deze beschrijving heeft een andere beperking. De laatste jaren is veel bekend geworden over het menselijk genoom en hoe dit voor structuren en stoffen codeert. Dit aspect wordt hier echter niet besproken.

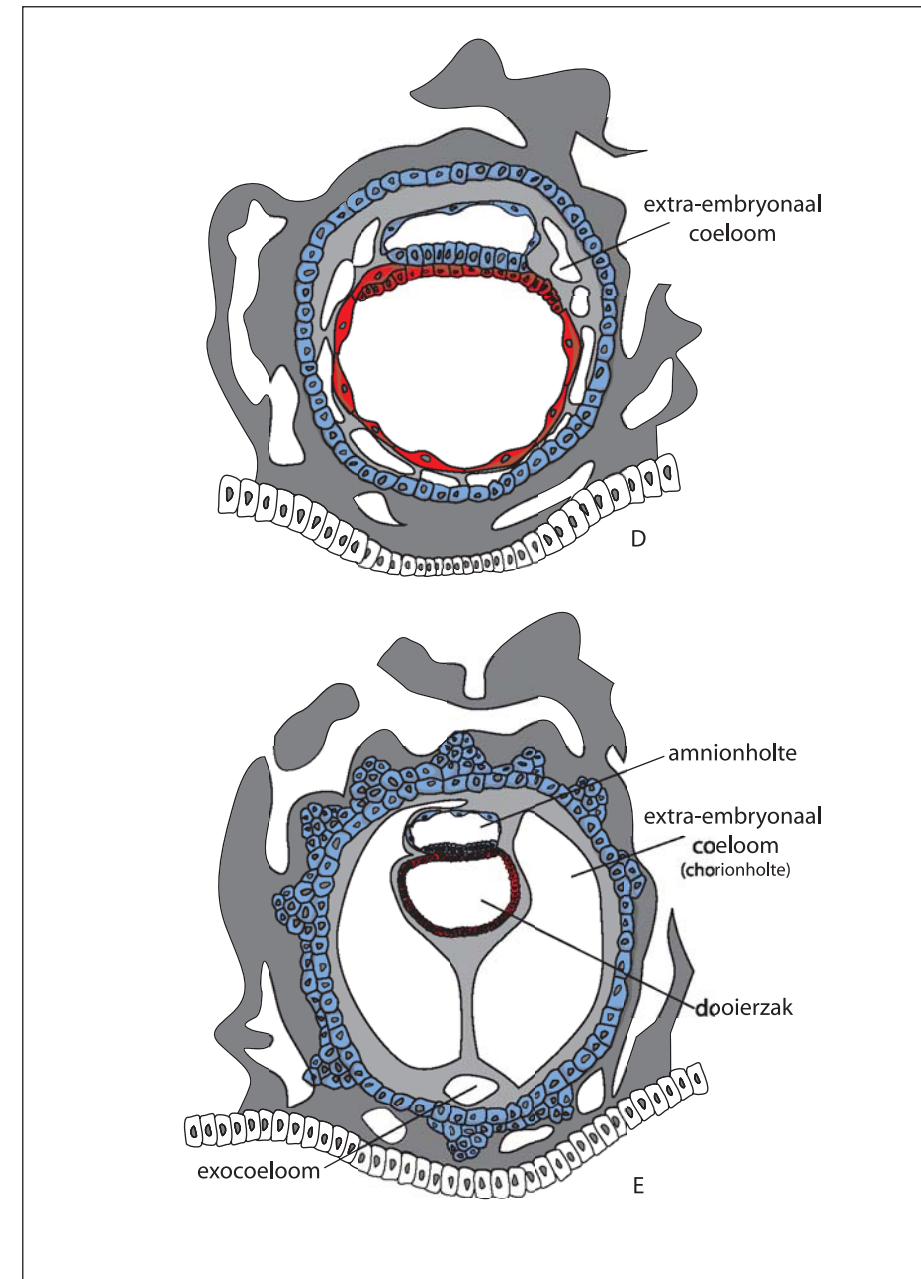
Ontwikkeling

Vroegste ontwikkeling

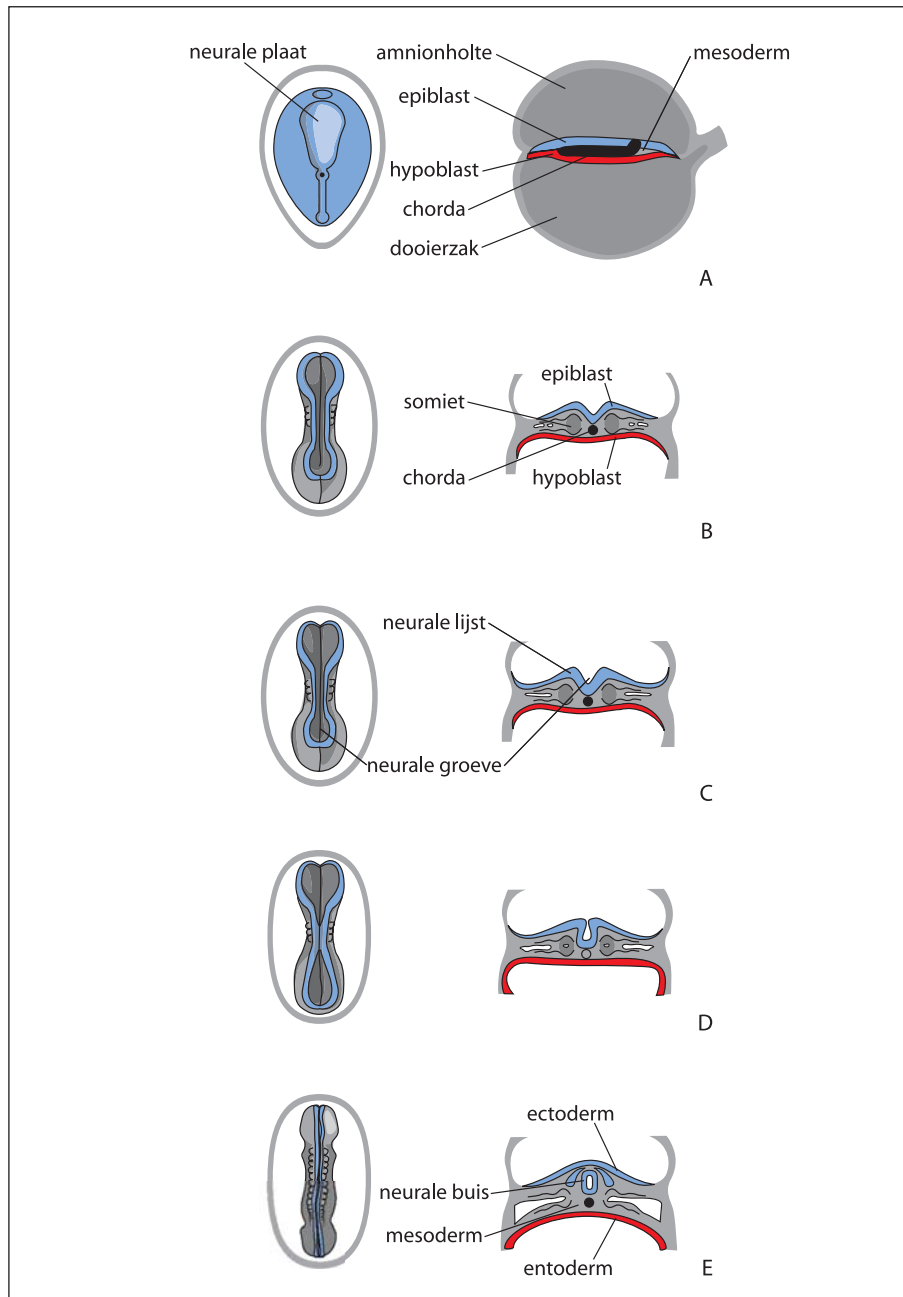
De ontwikkeling van het zenuwstelsel begint met de vorming van de neurale plaat, een sandaalvormige verdikking van het ectoderm aan de dorsale zijde van het primitieve embryo, op de plaats waar zich later de nek zal bevinden. Na de bevruchting ontstaat op de derde dag van de embryonale ontwikkeling een zogenaamde morula (figuur I.1a), waaruit een paar dagen later een blastocyste wordt gevormd (figuur I.1b). Op de zesde dag gaat deze blastocyste zich innestelen in het baarmoederslijmvlies. In de tweede week van de embryonale ontwikkeling ontstaat een tweebladige kiemschijf tussen de amnionholte en de primitieve dooierzak (figuur I.1c en I.1d). In de derde week van de ontwikkeling ontstaat tussen deze twee bladen nog een derde blad en wordt buiten de dooierzak nog de chorionholte gevormd. Het primitieve embryo bestaat dan uit een vlakke driebladige kiemschijf, die gelegen is tussen de amnionholte en de dooierzak. Op een hechtsteel na wordt het geheel omhuld door de chorionholte (figuur I.1e). Tijdens de latere ontwikkeling kromt deze kiemschijf zich aan de randen in de richting van de dooier-



Figuur I.1a
 De eerste drie weken van de ontwikkeling;
 A. Morula (3 dagen); B. Blastocyst (6 dagen); C. Blastocyst (10 dagen).



Figuur I.1b
 D. Blastocyst (12 dagen); Tweebladig stadium (14 dagen).



Figuur I.2

Ontwikkeling van de neurale buis.

A. Ontwikkeling neurale plaat (18 dagen); B, C en D. Ontwikkeling neurale groeve (18-21 dagen); E. Ontwikkeling neurale buis (23 dagen).

zak, waardoor de ventrale zijde van de embryo ontstaat.

Tijdens het driebladige stadium ontstaat aan de zijde van de amnioholte eerst de neurale plaat, die vervolgens in het midden indeukt onder vorming van een neurale groeve. De neurale groeve wordt begrensd door neurale wallen (figuur I.2). Het diepste deel van de groeve sluit zich tot een neurale buis en uit de neurale wallen ontstaat de neurale lijst. Het geheel wordt vervolgens weer overdekt door het oppervlakte-ectoderm. Wij zijn dan in de vierde week van de embryonale ontwikkeling.

Uit de neurale buis ontstaat tijdens de latere ontwikkeling het centrale zenuwstelsel. Uit de neurale lijst ontstaat het perifere zenuwstelsel naast onder andere de hersenvliezen (meninges) en een belangrijk deel van het benige en musculaire deel van de schedel. Uit het bredere, aan de hoofdzijde gelegen (craniële) tweederde deel van de neurale plaat ontstaan de hersenen (cerebrum). Uit het smallere, aan de staartzijde gelegen (caudale) deel ontstaat het ruggenmerg. De neurale buis sluit zich aanvankelijk niet helemaal zodat de holte via de zogenaamde *neuroporus anterior* en *neuroporus posterior* in verbinding blijft staan met de 'buitenwereld' (in dit stadium nog de amnioholte). Deze openingen sluiten zich op de vijfentwintigste respectievelijk zevenentwintigste dag van de embryonale ontwikkeling. Gebeurt dit niet goed, dan ontstaat een 'open rug' (spina bifida).

Bij het sluiten van de neurale buis zijn er aan de hoofdzijde drie primaire hersenblaasjes ontstaan: de voorhersenen (prosencephalon), de middenhersenen (mesencephalon) en de ruithersenen (rhombencephalon). In deze hersenblaasjes is aan de buikzijde (ventraal) nog een duidelijk herkenbare grondplaat en aan de rugzijde (dorsaal) een vleugelplaat te onderscheiden. Uit de vleugelplaat ontwikkelen zich de sensorische en uit de grondplaat de motorische centra. Door de discrepantie in groeisnelheid van het centrale zenuwstelsel in relatie tot de andere delen van het zich ontwikkelende embryo worden de craniële blaasjes naar voren geduwd zodat in de neurale buis hier op twee plaatsen een knik ontstaat: de cervicale en de cephale flexuren. De eerste ontstaat op de overgang van het toekomstige ruggenmerg naar de hersenstam, de tweede op de overgang van de hersenstam naar de voorhersenen (zie figuur I.3).

Ontwikkeling van de vijf hersendelen

Juist voor het sluiten van de neuroporus anterior ontstaan aan weerszijden van het voorste hersenblaasje, het prosencephalon, twee uitstulpingen: de oogbekers. Hieruit ontwikkelen zich later de netvliezen en de oogzenuwen. Kort daarna beginnen iets meer naar voren (dorsaal en rostraal van de oogbekers) de cerebrale hemisferen vanuit het prosencephalon uit te stulpen. Het voorste deel van het prosencephalon (inclusief deze zijblaasjes) heet de eindhersenen (telencephalon). Het achterste deel van het prosencephalon wordt de tussenhersenen (diencephalon).

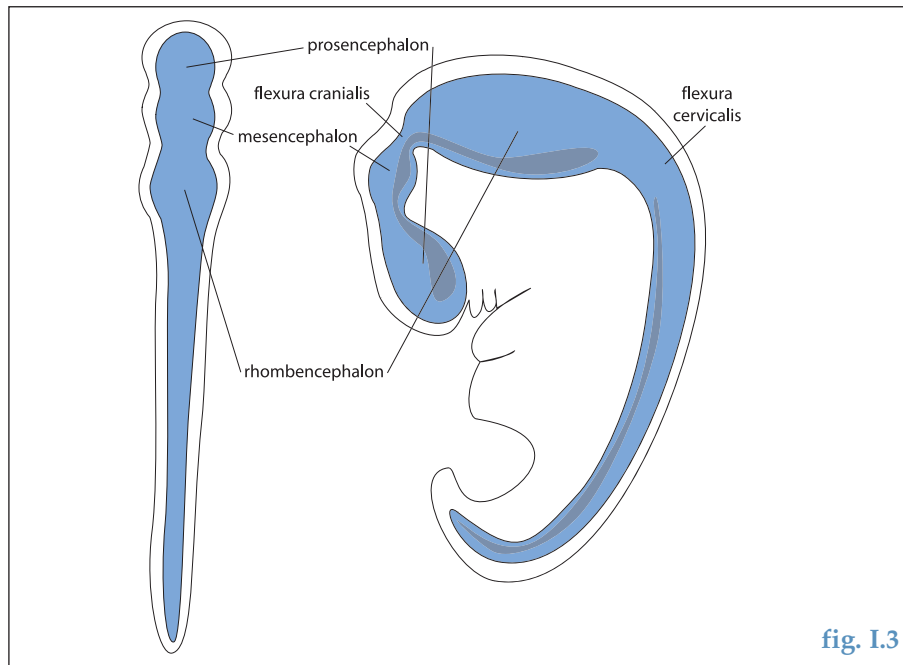


fig. I.3

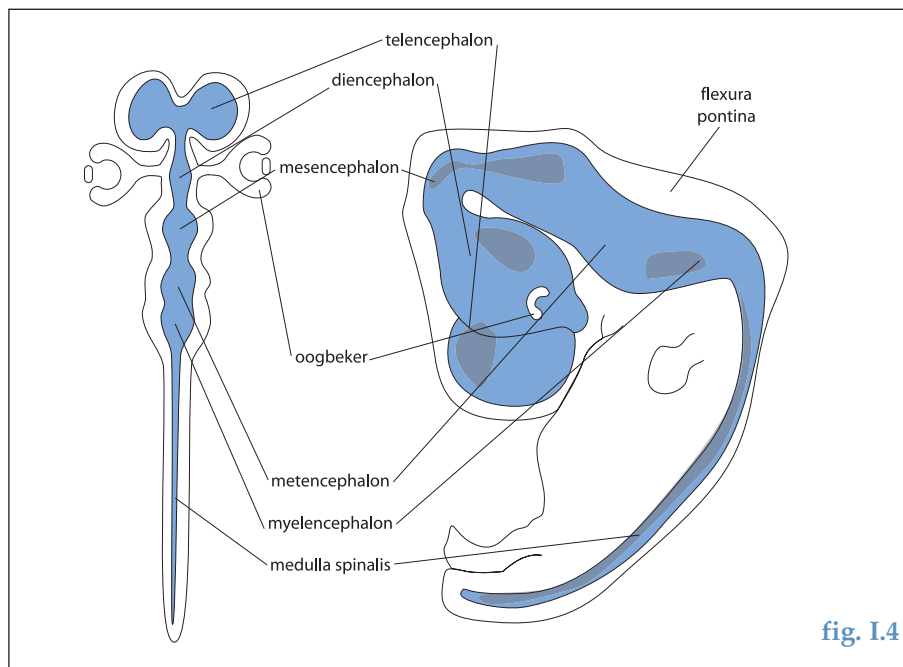


fig. I.4

Figuur I.3 en I.4
 Stadium met drie primaire hersenblaasjes (I.3) en stadium met vijf hersendelen (I.4).

Tegelijkertijd begint het achterste hersenblaasje, het rhombencephalon, in het midden naar voren te buigen.

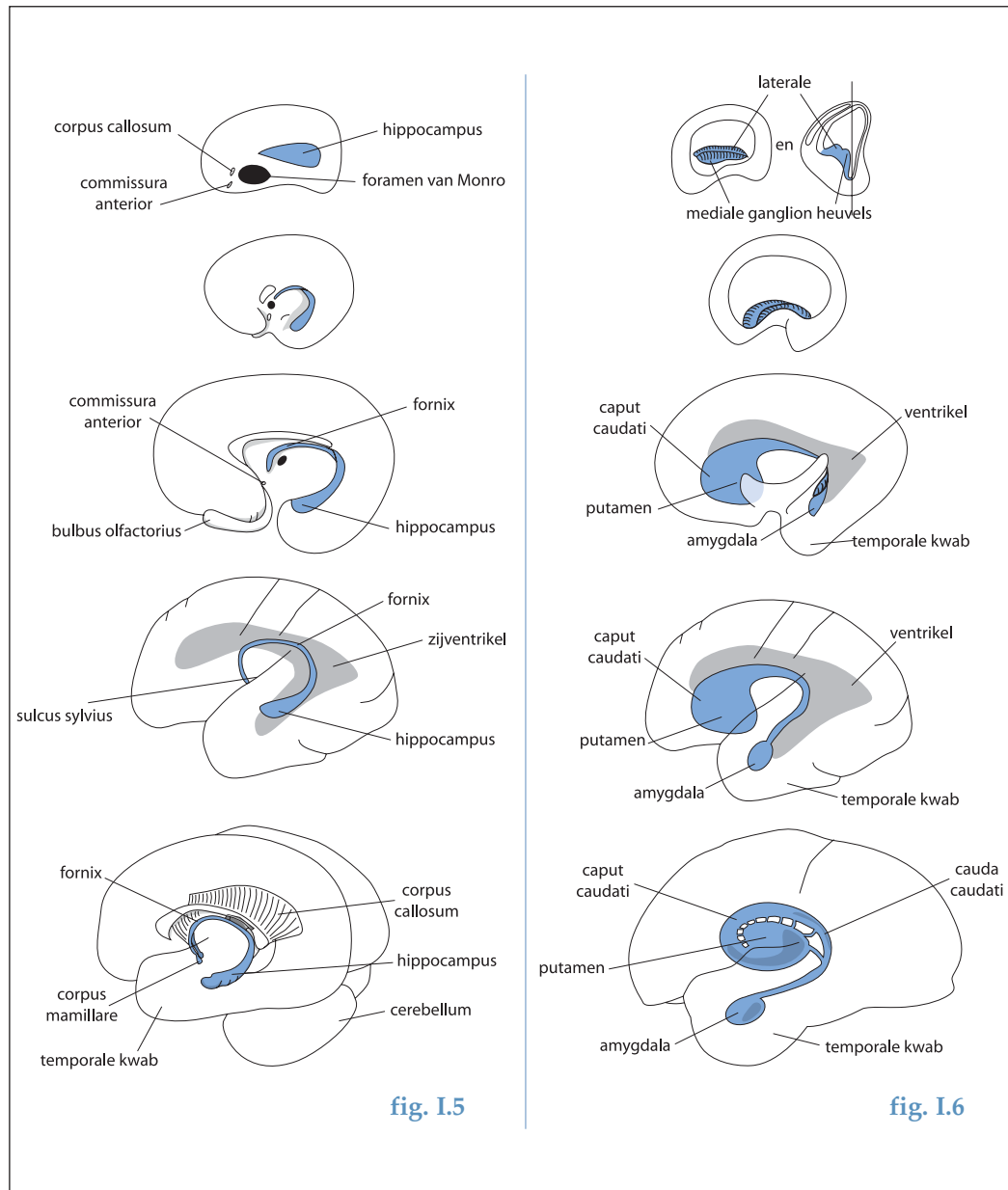
Hierdoor ontstaat nog een derde buiging: de pontiene flexuur. Deze flexuur verdeelt het achterste hersenblaasje in twee delen. Het voorste deel noemt men de achterhersen (metencephalon) en het achterste deel het verlengde merg (myelencephalon) (zie figuur I.4). De hersenen bestaan dan uit vijf delen: telencephalon (grotendeels de beide hemisferen), diencephalon (thalamus en hypothalamus), mesencephalon, metencephalon (pons en cerebellum) en myelencephalon. Het centrale zenuwstelsel omvat verder het ruggenmerg (medulla spinalis).

De voorhersen

Het middelste deel van de voorhersen, het diencephalon, zal in latere ontwikkelingsstadia geheel overgroeid worden door de zich ontwikkelende telencephale hemisferen. Het diencephalon bestaat alleen uit een stuk dakplaat en stukken vleugelplaat van het voorste hersenblaasje en bevat dus geen grondplaat. In dit deel van de hersenen ontwikkelen zich daardoor geen motorische kernen. Uit het meest caudale deel van de dakplaat ontstaat de epifyse. De rest van de dakplaat wordt de *plexus choroideus* van de derde hersenkamer (derde ventrikel). De vleugelplaten ontwikkelen zich tot thalamus. De rechter en linker helften groeien daarbij sterk uit in de ventrikelholte en vergroeien zelfs in het midden met elkaar. Voorts ontstaan uit de vleugelplaten de hypothalamus en de neurohypofyse. De adenoypofyse ontstaat uit een uitstulping van het primitieve mond/keel/neus-gebied en is dus van een totaal andere origine (entodermaal).

De eindhersen (telencephalon) bestaan uit een mediaal deel en twee laterale uitstulpingen, waaruit de cerebrale hemisferen ontstaan. De holte die omsloten wordt door het mediale deel vormt later het meest anterieure stukje van de derde ventrikel. De holten in de uitstulpingen ontwikkelen zich tot de eerste en tweede hersenkamer (de laterale ventrikels). Vooral de uitgroei van de cerebrale hemisferen is massaal. Dit betekent, dat de hierin gelegen cerebrale structuren worden uitgerekt en verplaatst. In feite gaat deze uitgroei door tot ver na de geboorte, hoewel na de geboorte nog maar weinig deling van neuronen plaatsvindt.

De oorsprong van de hippocampus is corticaal weefsel ('primitieve' drielagige cortex: archicortex) dat zich aanvankelijk boven en achter de verbinding bevindt van de derde ventrikel met de laterale ventrikels (foramina van Monro). Doordat de lateraal en dorsaal van deze structuur gelegen neocortex (zeslagige cortex) sterk uitgroeit, wordt de hippocampus naar onder en binnen gerold en verder in achterwaartse richting verplaatst (figuur I.5). Door deze uitgroei wordt ook het rostrale deel van de zijblaasjes vanuit de laterale zijde overwoekerd. Hieruit ontstaan de fronto-orbitale cortex, de reukhersen (rhinencephalon) en de gyrus cinguli.



De laatstgenoemde corticale gebieden vormen de zogenoemde mesocortex. In de zesde week van de embryonale ontwikkeling verdikt de ventrale wand van de zijblaasjes zich. Deze wand begint dan uit te stulpen in de holte van het blaasje. Hierdoor ontstaan twee wallen (ventriculaire eminenties), de mediale en laterale ganglionheuvels. Uit de mediale ganglionheuvel ontstaan het centromediale deel van de amygdala en de globus pallidus. Uit de veel grotere laterale ganglionheuvel ontstaan het putamen en de nucleus caudatus. Door de eerder genoemde uitgroei van de neocortex worden deze structuren uitgerekt, waarbij de staart van de nucleus caudatus ontstaat en de amygdala naar zijn uiteindelijke positie in het voorste deel van de temporale kwab wordt verplaatst (figuur I.6).

Corresponderende delen van de linker en rechter hersenblaasjes worden door drie primitieve vezelbanen (commissuren) met elkaar verbonden. Het betreft de commissura anterior, de commissura hippocampi en de hersenbalk (corpus callosum).

De commissura anterior verbindt de beide reukhersenen (inclusief de amygdalae) met elkaar. De commissura hippocampi verbindt de beide helften van de archicortex. Het corpus callosum verbindt de linker en rechter hemisfeer met elkaar. Dit corpus callosum begint als een smalle band rostraal van de verbinding tussen de derde ventrikel en de laterale ventrikels, maar breidt zich met het uitgroeien van de beide hemisferen sterk naar boven en achter uit (figuur I.5).

Ondertussen resulteert de uitgroei van de hersenblaasjes ook in een typische C-vormige kromming. Hierbij gaat een deel van de hemisfeer zich aan de laterale zijde van de hersenen uitbreiden over een in groei achterblijvend deel van de cerebrale schors, de insulaire schors. Dit levert de vorming van de temporale kwab op, die aan de laterale zijde over het ventrale deel van de insula is heengelegd. Aan de dorsale zijde wordt de insula bedekt door een vergroeiing met delen van de frontale en temporale kwabben. In een nog later stadium gaat het oppervlak van de hemisfeer plooiën vertonen, waardoor de gyri en sulci ontstaan. Deze laatste ontwikkeling gaat nog tot lang na de geboorte door.

Figuur I.5 en I.6

Ontwikkeling van de hippocampus (I.5) en het striatum (I.6).

Samenhang tussen hersenstructuren

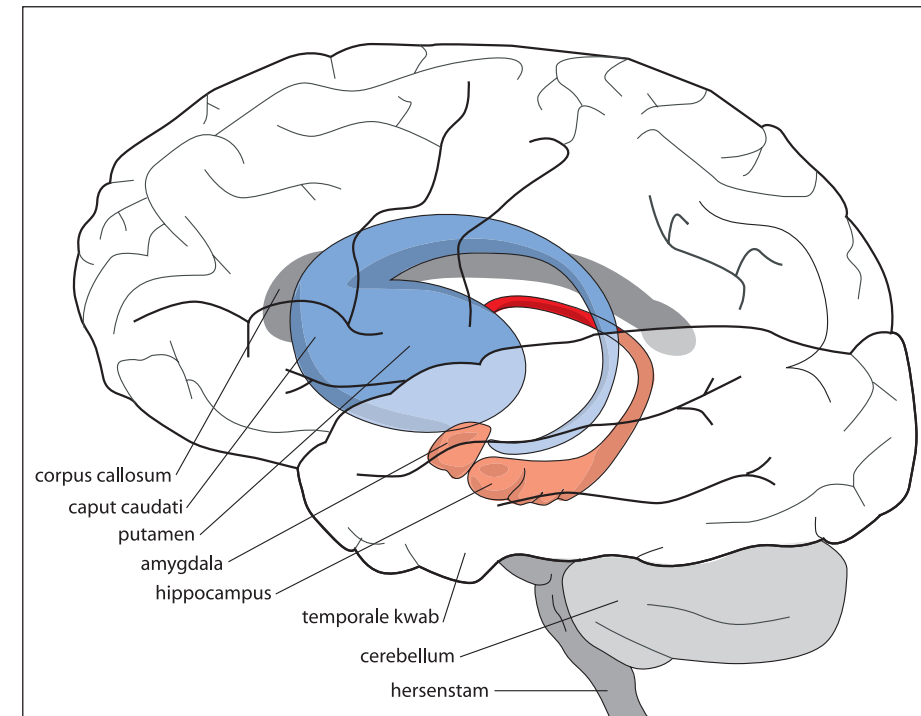
Op basis van deze embryonale ontwikkeling kan de samenhang tussen diverse relevante hersengebieden worden verduidelijkt. Het fylogenetisch oudste stuk cerebrale cortex – de archicortex – wordt voor het belangrijkste deel naar achteren verplaatst en naar binnen gerold en vormt de hippocampus.

De beide hippocampi staan via de fimbria fornices in verbinding met elkaar en via de fornix met het diencephalon (namelijk de *corpora mammillariae* van de hypothalamus en de voorste kernen van de thalamus).

De reukhersen en omringende structuren zijn fylogenetisch van ‘recenter’ datum en worden de mesocortex genoemd. Zij worden aangetroffen in mediale en ventrale delen van de frontale kwab (boven de orbita en de neusholte), namelijk de mediale en orbitofrontale cortex. Daarnaast behoren hier twee corticale gebieden toe die zich als een ‘ring’ om het diencephalon bevinden. Zij zijn in de ontwikkeling als het ware ‘meegesleept’ door de uitgroei van respectievelijk de archicortex en het corpus callosum. Het eerste gebied bevat onder andere de gyrus parahippocampalis aan de mediale onderzijde van de temporale kwab. Het tweede gebied is de gyrus cinguli.

De rest en dus het merendeel van de cerebrale cortex wordt gevormd door de neocortex. Dit deel is het laatst ontstaan in de fylogenetische ontwikkeling. De neocortex bestaat uit een motorisch deel aan de rostrale kant van de centrale sulcus. De centrale sulcus vormt de grens tussen de frontale en pariëtale kwabben. Caudaal van deze sulcus ligt het sensibel deel van de neocortex. Diep in het voorste deel van de hemisfeer (de frontale kwab) ligt de kop van de caudatus (caput nucleus caudati). Deze ligt min of meer op zijn oorspronkelijke plaats bij de verbinding tussen de derde ventrikel en de laterale ventrikels (het foramen interventriculare van Monro). De staart van de caudatus (cauda nucleus caudati) verloopt helemaal naar de amygdala, die uiteindelijk in de punt van de temporale cortex terecht komt.

Door de verplaatsingen vormen de archicortex en mesocortex samen een ringvormige structuur rondom het diencephalon: het limbische systeem. Deze bestaat aan de buitenzijde uit: de mediale orbitofrontale cortex, de gyrus cinguli, de gyrus hippocampalis en de hippocampale formatie. Aan de binnenzijde bestaat het uit delen van de hypothalamus (*corpora mammillariae*), de septale kernen, het ventrale striatum (nucleus accumbens) en de amygdala. Deze structuren staan door middel van verschillende onderlinge baansystemen (onder andere de fornix en de stria terminalis) sterk met elkaar in verbinding.



Figuur I.7

Definitieve ligging van de nucleus caudatus, amygdala en de hippocampus.

Bouw van het hersenweefsel

Typen cellen

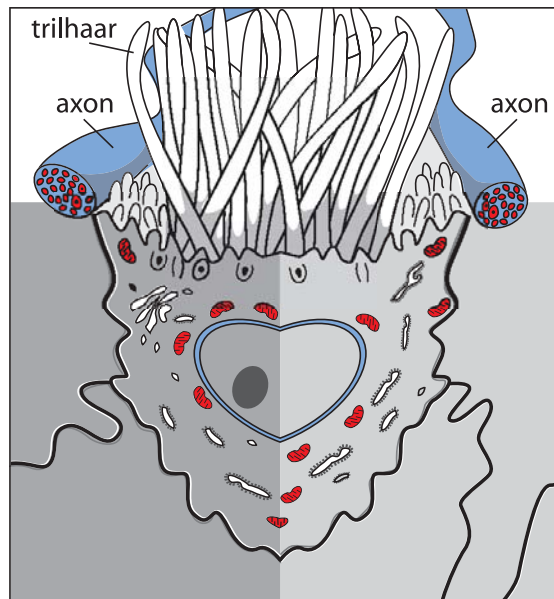
De hersenen bestaan uit meer of minder dichte netwerken van neuronen die volledig zijn ingebed in een compacte matrix van steuncellen (neuroglia) met hier en daar uitsparingen, waarin losse zenuwcellen zijn gelegen. De steuncellen of gliacellen zijn in de hersenen dan ook veruit in de meerderheid.

Er kunnen verschillende soorten gliacellen worden onderscheiden:

- Ependymcellen of ependymocyten,
- Macrogliacellen of astrocyten,
- Oligodendrocyten,
- Microglia (Hortegacellen of mesoglia),
- Epitheelcellen van de plexus choroideus.

Bovendien zijn de hersenen doortrokken van bloedvaten en omhuld door vliezen en een benige structuur, waarop niet verder ingegaan wordt. Bovenstaande steuncellen zijn biochemisch en farmacologisch bepaald niet indifferent.

Zij kunnen stoffen opnemen en metaboliseren, zij produceren allerlei stoffen die de functie van andere gliacellen en van neuronen beïnvloeden en zij brengen receptoren tot expressie, waarmee andere stoffen de activiteit van neurogliacellen kunnen beïnvloeden. Ondanks dit gegeven concentreren wij ons in de psychofarmacologie toch op beïnvloeding van de functie van neuronen, omdat deze primair betrokken zijn bij informatieverwerking en het aansturen van processen. Er zijn echter tienmaal zoveel gliacellen als neuronen.



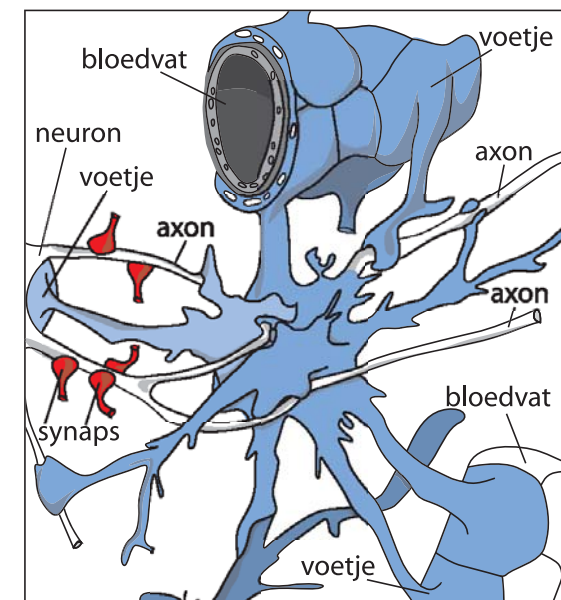
Figuur I.8
Ependymocyt.

Ependymocyten

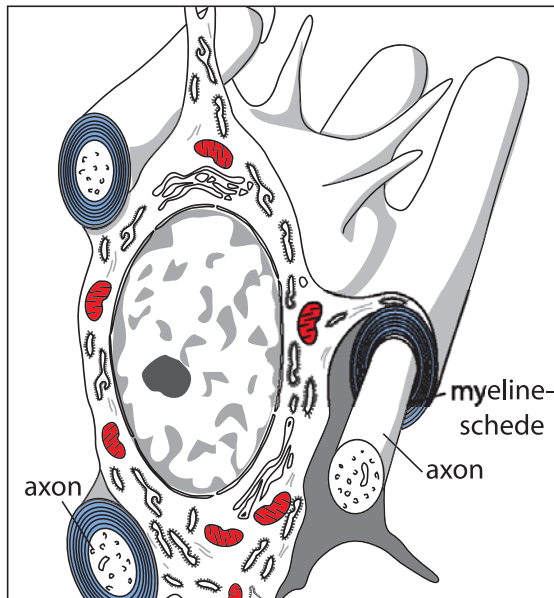
De ependymcellen bekleden de hersenventrikels en het centrale kanaal van de hersenen en het ruggenmerg (figuur I.8). Deze zijn aan de kant van de ventrikels bekleed met trilharen en een netwerk van axonen. Deze zenuwvezels zijn uitlopers van zenuwcellen, die aan de buitenkant op het ependym liggen. Op vele plaatsen vormen deze ongemyleiniseerde vezels synapsachtige verbindingen met de ependymcellen.

Astrocyten

Astrocyten vormen met elkaar een netwerk en geven daardoor structuur en stevigheid aan het hersenweefsel. Van astrocyten bestaan een aantal typen. Het belangrijkste type heeft een stervorm. Zij bestaat uit een cellichaam met een aantal dunne uitlopers (figuur I.9). Sommige van deze uitlopers lopen naar andere astrocyten, zodat een netwerk van deze cellen ontstaat. Andere uitlopers lopen naar neuronen en oligodendrocyten. Op die wijze worden deze minder uitbundig aanwezige cellen in een netwerk van astrocyten opgehangen. Zeer belangrijk zijn ook uitlopers naar capillairen. Deze uitlopers vormen daar uitstulpingen (perivasculaire voetjes), die de capillairen geheel omhullen. Op deze wijze vormen de astrocyten de morfologische basis voor de bloedhersenbarrière. Deze barrière verhindert dat te sterk hydrofiele en/of te grote moleculen tot neuronen doordringen. Overigens wordt deze bloedhersenbarrière ook gevormd door de endotheelcellen die de capillairen aan de binnenzijde bekleden. Een schematische weergave wordt aangetroffen in figuur I.9. In werkelijkheid zijn de uitlopers vaak minder uitgesproken en vormen zij met elkaar en de cellichamen een compact weefsel, 'neuropil' geheten. Dit neuropil vormt een amorfe massa. Indien men door de microscoop naar een coupe van hersenweefsel kijkt, vormt dit neuropil de 'achtergrond' van het gezichtsveld.



Figuur I.9
Astrocyt.



Figuur I.10
Oligodendrocyt.

Oligodendrocyten

Oligodendrocyten zijn verantwoordelijk voor de vorming van de myelinschede van de axonen van neuronen. Ook de vezels van de eerste en tweede hersenzenuwen worden door oligodendrocyten gemyeliniseerd. Bij de andere hersenzenuwen en de perifere zenuwen gebeurt dit door zogenaamde Schwanncellen. De myelinschede wordt gevormd door uitlopers van de oligodendrocyt, die zich ieder om een fragment van het axon wikkelen (figuur I.10). Anders dan in het perifere zenuwstelsel vormt één oligodendrocyt fragmenten van de myelinschede van meerdere axonen. Tussen de fragmenten van het axon, dat omhuld is door een myelinschede, zitten ongemyeliniseerde delen van het axon. Dit worden de knopen van Ranvier genoemd. Zij zijn van belang bij de saltatoire voortgeleiding van actiepotentialen over het axon.

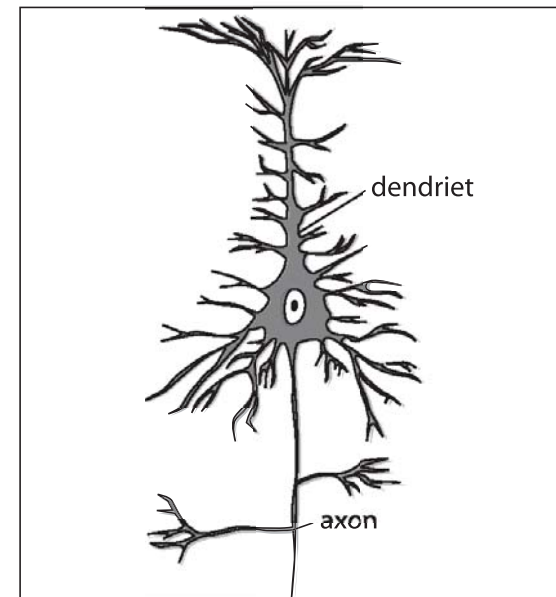
Microglia

Microglia wordt overal in het centrale zenuwstelsel aangetroffen, maar nog het meeste in de omgeving van capillairen. In tegenstelling tot de andere gliacellen, die van ectodermale origine zijn, ontstaan microgliacellen uit het mesoderm. Microgliacellen hebben geen vaste vorm. Zij zijn in staat om zich vanaf de bloedvatwand op amoëboïdachtige wijze door het neuropil te bewegen. Zij worden daarbij aangetrokken door dood weefsel waarvan zij het celdebris kunnen fagocyteren. Microgliacellen zijn dus te vergelijken met de macrofagen van het bloed. Daarnaast wordt microglia ook geacht om een (immunologische) afweerfunctie te vervullen.

Neurocyten

Er bestaan verschillende typen zenuwcellen (neuronen, neurocyten of gangliocellen), die sterk variëren in de complexiteit van hun bouw. Zenuwcellen behoren dan ook tot de meest polymorfe cellen van het lichaam. Daarnaast varieert hun grootte sterk: van 6-8 μm in het geval van bepaalde cerebellaire neuronen, de granulaire cellen, tot 60-80 μm voor de Purkinje cellen in het cerebellum. Dit zijn de afmetingen van het cellichaam, ook wel soma of perikaryon genoemd. Kenmerkend is verder de aanwezigheid van tenminste één uitloper (axon, zenuwvezel), waarlangs zich een depolarisatiegolf kan voortplanten (figuur I.11). Op deze wijze wordt langs de zenuwvezel een elektrisch signaal (actiepotentiaal) getransporteerd. Deze zenuwvezels zijn meestal gemyeliniseerd. Daarnaast kent de zenuwcel vaak meerdere kortere uitlopers: de dendrieten. Deze nemen meestal een belangrijk deel van het celvolume in beslag. Het cellichaam bevat de kern (nucleus) en het cytoplasma.

In het cytoplasma worden alle organellen aangetroffen die normaal ook in een cel aanwezig zijn (ruw en glad endoplasmatisch reticulum, cisternae, Golgi apparaat, lysosomen, mitochondria, neurotubuli, neurofilamenten en ribosomen). In het cellichaam wordt genetische informatie tot expressie gebracht en vindt de synthese van proteïnen plaats. Deze producten worden via het axon naar de uiteinden getransporteerd.



Figuur I.11
Voorbeeld van een neurocyt (piramidecel).

Synapsen

Zenuwcellen kunnen functioneren doordat zij het elektrische signaal op een andere cel kunnen overdragen. Dit gebeurt meestal in morfologisch gespecialiseerde structuren: de synapsen. Veelal bevinden deze synapsen zich aan het uiteinde van het axon, doch ongemyleiniseerde vezels hebben vaak ook in hun verloop verdikkingen, varicositeiten, die een synaps met een andere cel vormen. Dit is onder andere het geval bij de zenuwvezels die over het ependym lopen en op sommige plaatsen daarmee een synaptisch contact maken. Hoewel een klein deel van de synapsen het elektrische signaal als zodanig overdraagt (elektrische synapsen), is veruit in de meeste gevallen sprake van chemische neurotransmissie. Hierbij wordt een chemische stof, een neurotransmitter, als intermediair gebruikt. In vergelijking met elektrische transmissie is kenmerkend, dat voor chemische transmissie tijd nodig is en dat de prikkeloverdracht slechts in één richting kan plaatsvinden.

De zenuwuiteinden vormen niet alleen synapsen met andere zenuwcellen.

Er zijn ook projecties op endocriene cellen en sommige gliacellen.

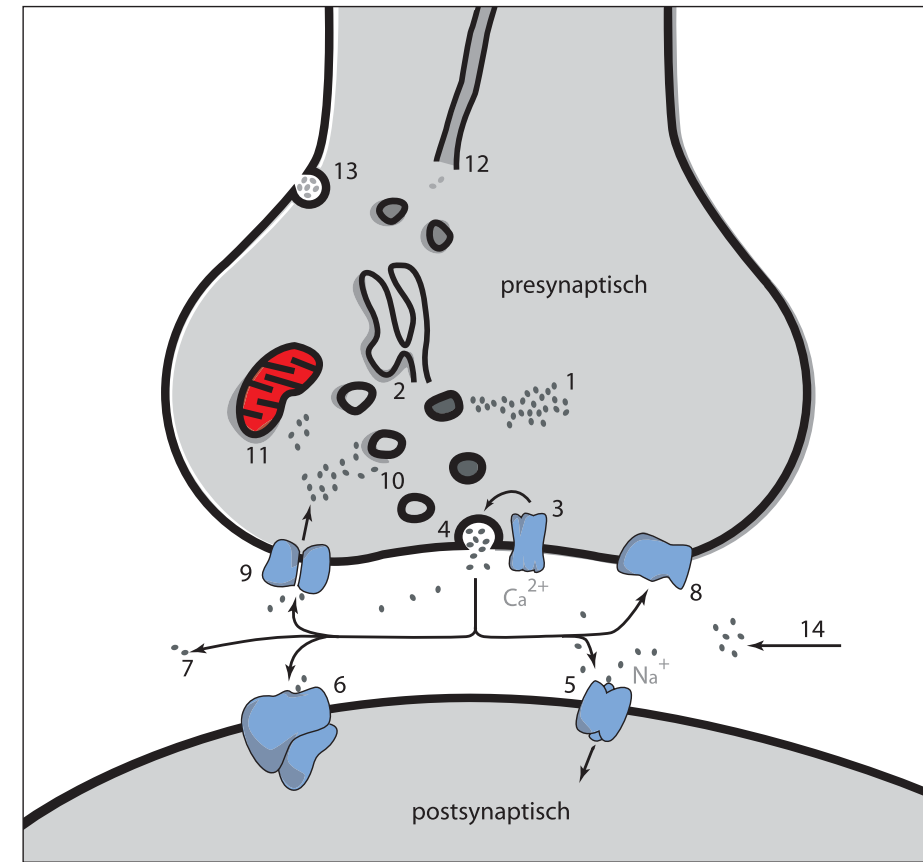
Bovendien scheiden bepaalde zenuwcellen zelfs (neurohormonen) uit in de vrije bloedbaan. Ook eindigen de axonen lang niet altijd op het cellichaam of de dendriet van een ander neuron. Allerlei variaties komen voor: sommige synapsen worden gevormd met een andere zenuwvezel. Men spreekt dan over axoaxonale synapsen. De synaps kan worden gevormd met een ongemyleiniseerd fragment in een knoop van Ranvier. Ook kan een synaps worden gevormd op het uiteinde van een zenuwvezel waar dit tweede axon zelf een synaps vormt.

Bouw van een synaps

Een synaps bestaat uit een presynaptisch deel gevormd door het ene neuron en een postsynaptisch deel gevormd door een ander neuron. Deze twee delen zijn van elkaar gescheiden door een synaptische spleet van 15 tot 20 nm. In het presynaptisch deel liggen relatief veel mitochondria, die metabool actief zijn. Daarnaast ligt in het presynaptische deel een verzameling heldere 40-50 nm grote granulae. In deze granulae ligt de neurotransmitterstof opgeslagen, naast ATP en sommige peptiden. De granulae zijn omhuld door een membraan dat aan de buitenzijde (dit is de kant van de cel) negatief geladen is.

Er bestaan verschillende soorten granulae met verschillende helderheid, vorm, grootte en inhoud. De vorm is mede afhankelijk van het type neurotransmitterstof. Bovendien is de vorm van de granulae afhankelijk van de functie van de synaps, namelijk of het een prikkelende (exciterende), remmende (inhiberende) of gevoeligheid-bepalende (modulerende) synaps betreft. Daarnaast komen soms in één synaps verschillende soorten granulae voor. In tegenstelling tot wat vroeger werd gedacht, maken dan ook sommige neuronen gelijktijdig gebruik van verschillende neurotransmitters.

In het postsynaptische deel van een synaps treft men een subsynaptisch netwerk aan bestaande uit glad endoplasmatisch reticulum en cisternae.



Figuur I.12

Model van een synaps.

1. biosynthese van neurotransmitter;
2. vorming van granulae;
3. Ca^{2+} stimuleert de release;
4. release door exocytose;
5. kanaal-gebonden receptoren;
6. G-proteïne gekoppelde receptoren;
7. extracellulair transport;
8. stimulering van autoreceptoren;
9. heropname;
10. heropslag in granulae;
11. intracellulair metabolisme (mitochondriën);
12. axonaal transport;
13. extrasynaptische release;
14. extracellulair transport uit andere cellen.

Daarnaast liggen in het membraan van het postsynaptische deel de receptoren. De bouw en functie daarvan wordt hieronder beschreven.

Neuroplasticiteit

In vroeger dagen werd aangenomen, dat de neuronale organisatie van het cerebrum erg stabiel zou zijn. Na het bereiken van het stadium van volgroeïng zouden geen veranderingen in de structuur meer optreden. Dit blijkt niet het geval te zijn. Neuronen blijven gedurende het gehele leven aan sterke veranderingen onderhevig. Sommige neuronen slinken en/of sterven af. Andere neuronengroeien uit en verwerven nieuwe functies. In bepaalde delen van het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld de hippocampus) blijken zenuwcellen zich zelfs gedurende het gehele leven te kunnen blijven delen. Deze aanpassingen resulteren in functieveranderingen, waarmee neuronengleren om te gaan met veranderende uitwendige omstandigheden.

Apoptosis

Tijdens de embryonale ontwikkeling is het proces van geprogrammeerd afsterven of uitgroeien een belangrijke schakel in het creëren van de gewenste organisatie van neuronale verbindingen. Om intact te kunnen blijven moeten cellen voldoende bestookt worden met een of meer neurotrofe factoren, die worden afgescheiden door hun doelwitcellen. Worden deze factoren niet afgescheiden dan treedt geprogrammeerde celdood (apoptosis) op. Het neuron wordt hierbij op geordende wijze uit elkaar genomen zonder dat een ontstekingsreactie optreedt (zoals wel het geval is bij necrosis). Men vermoedt dat het valselijk optreden van het proces van apoptosis ook een rol speelt bij het ontstaan van neurodegeneratieve ziekten en bijvoorbeeld ook schizofrenie.

Uitgroei

Groei en ontwikkeling vinden plaats onder invloed van boodschapperstoffen, met name de neurotrofe factoren. Daarnaast spelen ook neurotransmitterstoffen een belangrijke trofische en/of toxische rol. Zo vormen neuronengverbindingen met doelwitstructuren door het uitgroeien van groeikegels aan de top van zenuwuitsteeksels. Deze groeikegels bewegen zich naar de doelwitcel onder invloed van neurotransmitters of neurotrofe factoren, die worden afgescheiden door de doelwitcel of door specifieke wegwijzercellen.

Bereikt de groeikegel de doelwitcel dan treedt een proces op, waarbij de groeikegel en doelwitcel ter plaatse worden getransformeerd tot een synaps. Dit proces kan alleen plaatsvinden, wanneer als gevolg van receptor-interacties in de doelwitcel geschikte neurotrofe factoren tot expressie worden gebracht. Indien dat niet het geval is treedt apoptosis op.

Spoorvorming

Indien een perifere zenuwvezel wordt doorgesneden, kan hij opnieuw uitgroeien in de richting van de te innervieren structuur. Hiertoe wordt het neuronale uiteinde aangezet door de secretie van neurotrofe factoren door de nog aanwezige Schwanncellen. Deze steuncellen van de zenuwvezel zetten als het ware een spoor uit. Er zijn goede aanwijzingen dat ook bij de ontwikkeling van het perifere zenuwstelsel eerst een spoor wordt uitgezet door pioniervezels. Deze activeren een serie steuncellen, waarlangs vervolgens het axon naar de doelwitcellen wordt geleid.

Ook in het zich ontwikkelende brein worden op deze wijze projecties over grotere afstand tot stand gebracht. Echter, dit zou in het volwassen brein niet meer plaatsvinden. Wat in het volwassen brein wel wordt waargenomen is de vorming van nieuwe collaterale verbindingen. Door deze parallelle vezels wordt het verlies van neuronale projecties (door weefselbeschadiging) gecompenseerd. Ook kan zo de intensiteit van bestaande projecties worden versterkt. De mogelijkheden zijn hierbij wel beperkt, omdat anders gemakkelijk een chaotische toestand zou kunnen ontstaan. Bij dit proces treedt niet alleen uitgroei van axonen of dendrietengop. Ook worden nieuwe synapsengecreëerd. Daarnaast vindt ook het omgekeerde proces plaats: in reactie op een verandering van uitwendige omstandigheden kunnen neuronengslinken, axonen terugtrekken en aan functie verliezen.

In het zich ontwikkelende brein treden de hierboven beschreven ontwikkelengpas op, nadat cellen zich hebben geprolifereerd en zijn gedifferentieerd tot primitieve neurocyten. Ook moeten zij zijn gemigreerd naar hun definitieve bestemming in het cerebrum. Deze ontwikkelengkomen tot stand door het lokaal tot expressie komen van genen, die de regionale vormveranderingengcontroleren. Ook bij deze processenghebben bepaalde neurotransmitters (bijvoorbeeld glutamaat en GABA), alsmede neurotrofe factoren een sturende rol.

Tabel I.1

Families van neurotrofe factoren.

Neurotrofines
Neurokines
Fibroblast groeifactoren
Transformerende groeifactoren b
Epidermale groeifactoren
Overige groeifactoren

Neurotrofe factoren

In het voorgaande is reeds enige malen de term 'neurotrofe factor' gevallen. Dit zijn stoffen die een belangrijke rol vervullen bij het zich ontwikkelen en het in stand houden van zenuwcellen. Er bestaan vele neurotrofe factoren, die zijn onder te verdelen in een aantal families (tabel I.1). Een aantal hiervan hebben alleen invloed op zenuwcellen, maar anderen beïnvloeden vele typen cellen door het gehele lichaam. Belangrijk zijn o.a. de neurotrofines, waartoe onder andere NGF en BDNF behoren. Deze eiwitmoleculen reageren met specifieke receptoren aan het celoppervlak van neuronen en zetten op die wijze de gewenste intracellulaire processen in gang. Ook belangrijk zijn de neurokines, die nauw verwant zijn aan de cytokines van het immuunapparaat. Hiertoe behoort bijv. interleukine 6. Neurotrofe effecten zijn overigens zeker niet voorbehouden aan de neurotrofe factoren. Ook neurotransmitters en neuroactieve hormonen hebben een sterke neuromodulerende invloed en vervullen soms een uitgesproken neurotrofe functie. Dit geldt ook voor de purines: ATP en adenosine. Adenosine – dat snel ontstaat uit het door neuronen afgegeven ATP – heeft bijvoorbeeld een remmende invloed op de synaptische plasticiteit en heeft daardoor een uitgesproken neuroprotectief effect.

Verwevenheid van verschillende regelsystemen

Wat betreft de regulatie van de groei en het verval van zenuwcellen is sprake van een interessant samenspel tussen de neuronale, neurogiale, immunologische en endocriene systemen. Neurotransmitters en andere neuronale afscheidingsproducten beïnvloeden de activiteit (gevoeligheid) van synapsen. Voorts wordt de activiteit van de andere genoemde cellen beïnvloed en wordt een relatief langdurige verandering in het neuron zelf in gang gezet. Neurogliacellen produceren stoffen, waarmee de metabole activiteit van neuronen wordt geregeld, alsmede de gevoeligheid van synapsen. Hetzelfde geldt voor de immunocompetente cellen en endocriene cellen. Wat dit laatste endocriene systeem betreft bestaat al helemaal een overlap met het neuronale systeem. Het blijkt dat vele peptiderge hormonen ook worden geproduceerd en afgescheiden door neuronen. Deze hormonen vervullen hierbij een functie als neurotransmitter of neuromodulator. Daarnaast geven neuronen hun producten ook aan de extracellulaire vloeistof en aan het bloed af. Op die wijze beïnvloeden zij op afstand gelegen cellen. Hierbij onderscheiden zij zich dus niet van endocriene cellen. Omgekeerd is genoegzaam bekend dat vele (perifere) hormonen een uitgesproken neuromodulerende en/of neurotrofe invloed hebben op perifere en centrale neuronen. Hiervan kan soms ook in de psychofarmacologie gebruik worden gemaakt, bijvoorbeeld bij het potentiëren van psychofarmaca (additie-therapie).

De neurofarmacologische respons

Aangenomen mag worden, dat alle psychofarmaca op één of andere manier interfereren met de synaptische transmissie. Niet uitgesloten kan worden dat ook nog andersoortige effecten een bijdrage leveren aan de neurofarmacologische respons, maar hiervan zijn vooralsnog geen duidelijke voorbeelden te noemen. Een nadere beschrijving van de gebeurtenissen bij en rond de synaps mag hier dan ook niet achterwege blijven.

Het presynaptische neuron

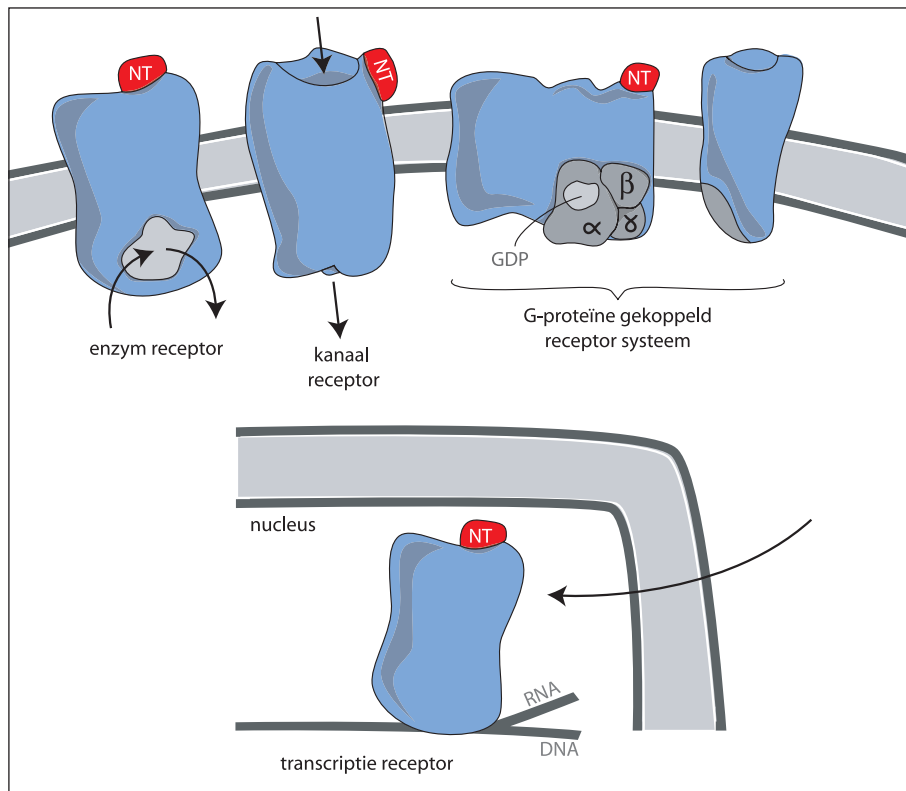
Op het moment dat de depolarisatiegolf in het presynaptische deel van de synaps arriveert, vindt calcium-afhankelijke vrijzetting van neurotransmitterstof plaats in de synaptische spleet (figuur I.12). In het presynaptische neuron bevindt zich een deel van de granulae, de subcellulaire structuur waarin de neurotransmitterstof ligt opgeslagen (zie hierboven), tegen een 'actieve' plek van het buitenmembraan. Vrijzetting van neurotransmitterstof gebeurt doordat deze granulae met het buitenmembraan versmelten en hun inhoud in de synaptische spleet uitstorten (exocytose). Bij dit proces is het van betekenis, dat de synaps verschillende soorten granulae kan bevatten met verschillende omvang en inhoud. Deze granulae kunnen ook in verschillende mate worden geactiveerd. Dit betekent, dat de uitgescheiden stoffen niet altijd in dezelfde samenstelling behoeven te worden vrijgezet.

Door dit vrijzettingsproces wordt een relatief hoge concentratie neurotransmitterstof opgebouwd in de synaptische spleet. Hierdoor treedt een interactie op met receptoren die zich op of in het postsynaptische neuron bevinden. Ook treedt een interactie op met receptoren op het buitenmembraan van het presynaptische neuron. Dit zijn de zogenaamde *autoreceptoren* (op het eigen neuron betrokken receptoren), die de verdere vrijzetting van neurotransmitterstof remmen.

De vrijgezette neurotransmitterstof wordt ten dele in de interstitiële ruimte gemetaboliseerd (hier bevindt zich onder andere het enzym COMT).

Een ander deel wordt door specifieke transporters heropgenomen in het presynaptische deel van de synaps. Deze heropgenomen neurotransmitterstof wordt voor een belangrijk deel gemetaboliseerd (onder andere door het in mitochondria aanwezige MAO). Het andere deel wordt samen met nieuw gesynthetiseerde materie opgeslagen in lege granulae. Deze *de novo* synthese van neurotransmitterstof voltrekt zich vaak ter plaatse. Echter, bijvoorbeeld de neuropeptiden worden in het cellichaam (perikaryon) gesynthetiseerd en door de axonen naar de synaps in de zenuwuiteinden getransporteerd.

De lege granulae worden ten dele nieuw gevormd als afsnoeringen van een vroege endosoom (zie bouw van de synaps). Ook is er sprake van recycling van reeds bestaande granulae die hun inhoud tijdens de depolarisatie hebben afgegeven en vervolgens naar het binnenste van het presynaptisch deel zijn gemigreerd.



Figuur I.13
Vier typen receptoren.

Vier typen post-synaptische receptoren

In het postsynaptische neuron bevinden zich 4 verschillende typen receptoren (figuur I.13). Twee hiervan zijn aan het membraan gebonden en twee niet of niet altijd.

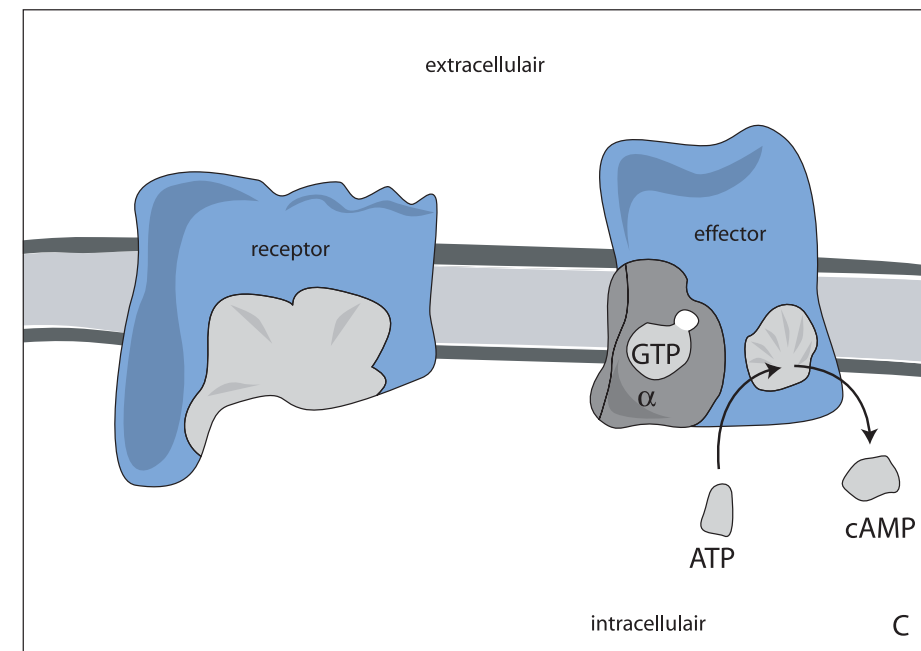
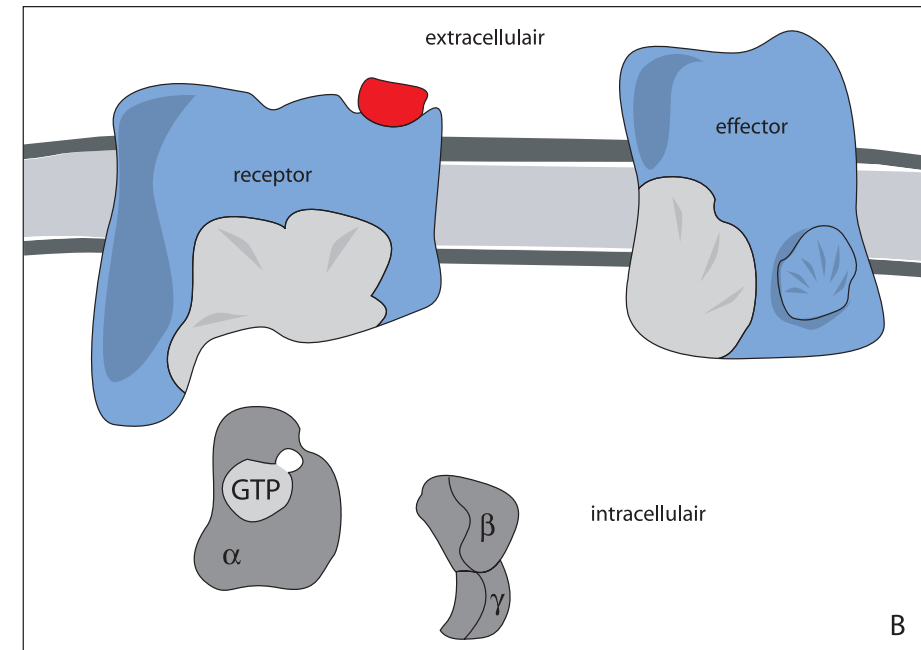
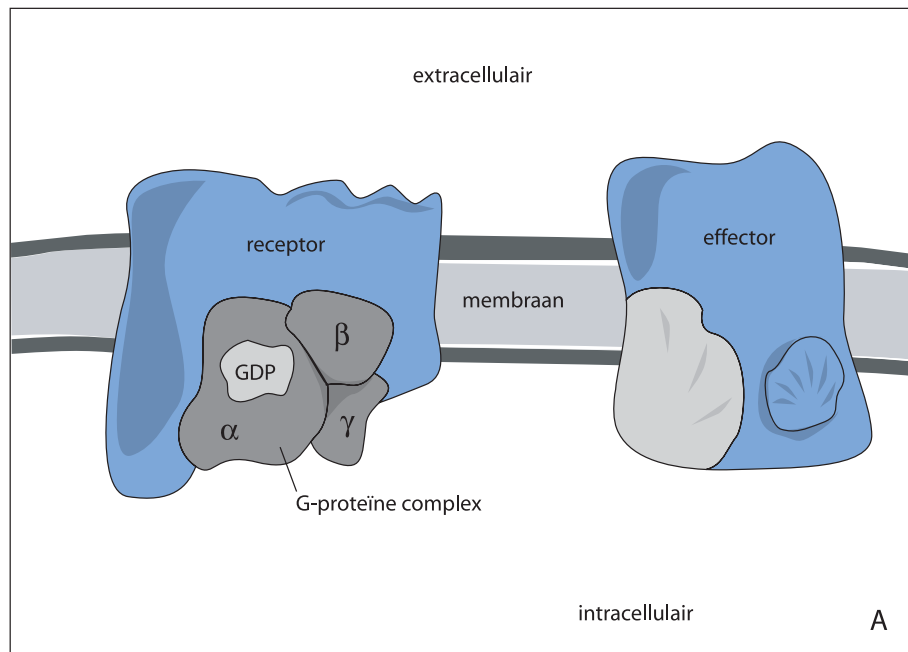
In het cytosol of op de membranen van celorganellen bevinden zich receptoren die gekoppeld zijn aan transporters of enzymen. Dit is het eerste type receptor. Een voorbeeld van zo'n receptor is het 'perifere type' benzodiazepine receptor. Deze receptor reguleert de opname van cholesterol door het mitochondrion. Ook in het buitenmembraan worden soms dergelijke receptoren aangetroffen, bijvoorbeeld receptoren die gekoppeld zijn aan de enzymen guanylcyclase (GC) of aan tyrosine kinase (TK). Daarnaast bevinden zich in het cytosol receptoren, die na binding aan de 'neuromodulator' naar de celkern overgaan en daar de expressie van een bepaald gen in gang zetten. Dit is onder andere het geval bij de receptoren voor steroid hormonen. Dit is de tweede soort receptoren.

De derde en vierde soort receptoren liggen in het buitenmembraan van het postsynaptische neuron. Het zijn receptoren, die direct gekoppeld zijn aan ionkanalen en receptoren die gekoppeld zijn aan G-proteïnen. Een voorbeeld van de eerste soort zijn receptoren voor GABA, die gekoppeld zijn aan kanalen van chloride-ionen. Het betreft hierbij een proteïne-complex, dat een bindingsplaats voor GABA en een transportplaats voor chloride-ionen bevat. Na binding van GABA aan de betreffende bindingsplaats verwerft de transportplaats activiteit en komt een flux van chloride-ionen op gang. Dit resulteert in hyperpolarisatie van het membraan. Na dissociatie van GABA wordt de flux direct beëindigd. Het betreft hierbij dus een snel optredend en kort aanhoudend effect.

Aan G-proteïne gekoppelde receptoren

De vierde soort receptoren is gekoppeld aan G-proteïnen (figuur I.14). Deze proteïnen ontleen hun naam aan het vermogen om GTP te kunnen binden. Het G-proteïnesysteem bestaat uit een α -, β -, en γ -subunit, die in rusttoestand samen één complex vormen. In deze toestand is aan de α -subunit een GDP-molecuul gebonden. Door binding van de neurotransmitterstof aan de receptor treedt een verandering op in het eiwitmolecuul, waardoor de binding van GTP aan het complex wordt gefaciliteerd. Het aan de α -subunit gebonden GDP-molecuul wordt daarom door een GTP-molecuul vervangen. Hierdoor wordt de α -subunit geactiveerd. Vervolgens dissocieert het complex in een α -deel en een $\beta\gamma$ -deel. Het α -deel verwerft activiteit en reageert met één of ander effector-molecuul. Het $\beta\gamma$ -deel kan zelfstandig invloed hebben op een effector, of de invloed van de α -subunit moduleren.

De α -subunit heeft ook enzymatische activiteit om GTP af te breken (GTP-ase activiteit). Hierdoor wordt na verloop van een vast tijdsbestek het aan de α -subunit gebonden GTP omgezet in GDP.



Figuur I.14A
A: Rusttoestand.

Dit resulteert vervolgens in het weer samengaan van de α en $\beta\gamma$ -units en beëindiging van de activiteit. Door deze gang van zaken resulteert receptor-binding in een trager, maar ook langer aanhoudend effect.

Afhankelijk van het type effector kan nog verschil worden gemaakt in verschillende categorieën G-proteïne-gekoppelde receptoren. Sommige G-proteïnen hebben direct effect op ionkanalen in het postsynaptische membraan. Andere G-proteïnen activeren het enzym adenylcyclase, waardoor de intracellulaire concentratie van cAMP stijgt en het enzym proteïne-kinase A wordt geactiveerd. Een derde groep stimuleert de afbraak van PIP_2 tot IP_3 en DAG. Deze mediators beïnvloeden de calcium homeostase en de fosforylering van enzym-proteïnen (activering) door het activeren van proteïne kinase C (de neurotransmitters zelf heten 'first' messengers). Stoffen als cAMP, IP_3 en DAG zijn 'second' messengers.

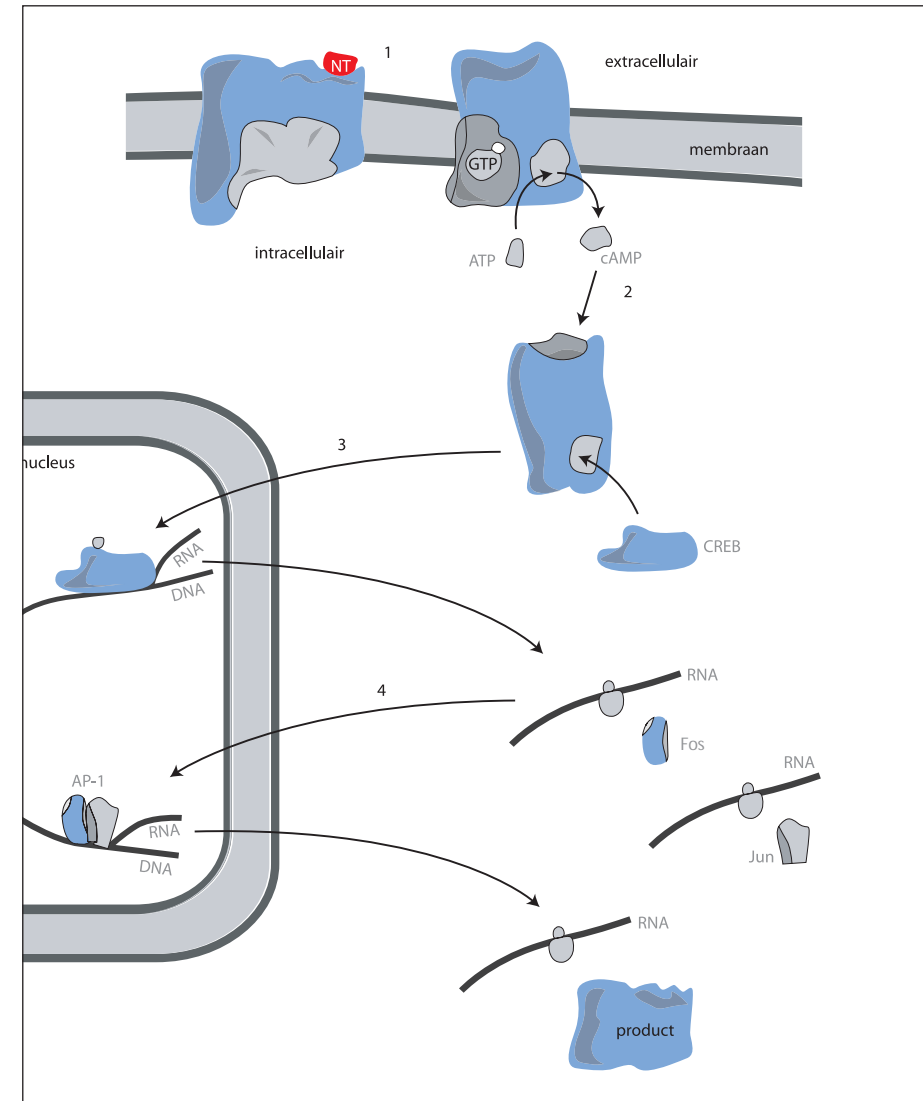
Figuur I.14 B-C
B,C: Activering.
Aan G-proteïne gekoppelde receptoren.

Third and fourth messengers

Na activering van het postsynaptische neuron worden ook trage veranderingen in gang gezet betreffende de activering van het genoom. Hierbij zijn zogenaamde 'third' en 'fourth' messengers betrokken (figuur I.15). Zoals in bovenstaande is omschreven, resulteert het activeren van aan G-proteïne gekoppelde receptoren in een stijging van de intracellulaire concentratie van 'second' messengers zoals cAMP, Ca²⁺ of DAG. Hierdoor worden proteïnekinasen geactiveerd: dit zijn enzymen die bepaalde eiwitten kunnen fosforyleren. Één zo'n eiwit is de 'third' messenger CREB. CREB kan ook worden geactiveerd door een Ca²⁺ afhankelijk kinase, zodat ook een stijging van de intracellulaire concentratie van vrij Ca²⁺ in activering van CREB resulteert. Het gefosforyleerde proteïne migreert naar de celkern en activeert daar de vorming van messenger-RNA voor zogenaamde fos- en jun- eiwitten. Deze eiwitten worden ook wel 'immediate early gene'-proteïnen genoemd. Na de synthese van deze proteïnes in het ruwe endoplasmatische reticulum combineren de fos- en jun- moleculen tot een heterodimeer AP-1. Fos- en jun- zijn 'fourth' messengers. Het AP-1 dimeer fungeert als transcriptie factor, dat wil zeggen het dimeer migreert weer naar de kern en bindt zich daar aan het DNA op een promoter plaats. Op deze wijze wordt het aflezen (transcriptie) van een bepaald gen in gang gezet. Dit gen kan coderen voor een receptor- of enzymeiwit, een neurotrofe factor of een neuropeptide.

Effect van psychofarmaca

Psychofarmaca kunnen op allerlei punten met het proces van neurotransmissie interfereren. Meestal zijn de effecten min of meer specifiek, dat wil zeggen grotendeels beperkt tot één neurotransmittersysteem. Echter, de regionale specificiteit is erg beperkt. Voor bijna alle neurotransmitterstoffen bestaan meerdere typen receptoren, die slechts in beperkte mate een eigen regionale distributie hebben. Deze eigen distributie maakt het mogelijk om met geneesmiddelen bepaalde cerebrale structuren selectief te beïnvloeden. Dit wordt bereikt doordat de ontwikkelde farmaca vooral affiniteit hebben voor een bepaald type receptoren, die vooral in de bedoelde hersenstructuur voorkomen. De mogelijkheden daartoe zijn echter beperkt, omdat verschillende receptortypen naast elkaar in vele circuits een rol spelen. Een tweede mogelijkheid tot selectieve beïnvloeding van bepaalde hersengebieden kan gevonden worden in manipulatie van de farmacokinetische eigenschappen van de farmaca. Om tot cerebrale neuronen te kunnen doordringen mogen stoffen niet geïoniseerd zijn en moeten zij voldoende lipofiel zijn. Afhankelijk van hun fysisch-chemische eigenschappen zullen zij op bepaalde wijze over het cerebrum worden gedistribueerd. Ook in dit opzicht zijn de mogelijkheden van geneesmiddelenontwikkelaars beperkt. Hier komt nog bij, dat vaak de affiniteit voor bepaalde receptoren mede bepalend is voor de distributie van de stof over het cerebrum.



Figuur I.15

First, second, third and fourth messengers.

- | | | |
|-------------------------------------|---|-------------------|
| 1. Neurotransmitter (NT) | = | first messenger; |
| 2. cAMP | = | second messenger; |
| 3. Gefosforyleerd CREB | = | third messenger; |
| 4. AP-1 (combinatie van fos en jun) | = | fourth messenger. |

Woordenlijst

cAMP	=	cyclisch-adenosinemonofosfaat
ATP	=	adenosinetrifosfaat
BDNF	=	brain-derived neurotrophic factor
cerebrum	=	hersenen
caudaal	=	staartzijde
cranieel	=	hoofdzijde
COMT	=	catechol-O-methyl-transferase
CREB	=	cAMP responsive element binding (protein)
DAG	=	diacylglycerol
diencephalon	=	tussenhersenen
DNA	=	desoxiribonucleïnezuur
dorsaal	=	rugzijde
GABA	=	γ -aminoboterzuur
GDP	=	guanosinedifosfaat
GTP	=	guanosinetrifosfaat
IP ₃	=	inositol-1, 4, 5- trifosfaat
MAO	=	monoamine-oxidase
mesencephalon	=	middenhersenen
metencephalon	=	achterhersenen
myelencephalon	=	verlengde merg
neuromodulator	=	neuromodulator en/of neurotransmitter
neurotransmitter	=	beïnvloedt de gevoeligheid van de synaps
neurotransmitter	=	zorgt voor de prikkeloverdracht
NGF	=	nerve growth factor
PIP ₂	=	fosfatidylinositol-4, 5-difosfaat
RNA	=	ribonucleïnezuur
rostraal	=	neuszijde
telencephalon	=	eindhersenen
ventraal	=	buikzijde

literatuur

- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (red).
Principles of neural science. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Krstic RV. General histology of the mammal.
Berlin: Springer, 1984.
- Moore KL. The developing human.
Philadelphia: W.B. Saunders Cie, 1988.
- Sadler TW. Langman's medische embryologie.
Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1988.
- Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD (red).
Basic neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.
Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.

Hoofdstuk 2

Dopamine

Inleiding

Dopamine (DA; 3,4-dihydroxyphenylethylamine) is voor neuropsychofarmacologen zeker één van de belangrijkste neuroregulatoren. Het behoort samen met norepinefrine en epinefrine tot de catecholaminen. Dopamine ontstaat in het lichaam uit het aminozuur levodopa (L-DOPA). Het vormt een schakel in de biosynthese van epinefrine volgens het rijtje: tyrosine → DOPA → dopamine → norepinefrine → epinefrine. In sommige zenuwcellen houdt de synthese bij dopamine op, terwijl het bijvoorbeeld in adrenerge neuronen daarna nog doorgaat tot norepinefrine. Dat dopamine een belangrijke rol speelt in de hersenen is al vele jaren bekend. Eigenlijk is pas later ontdekt, dat dopamine ook buiten het cerebrum belangrijke effecten heeft. De lokalisatie en neurochemie van de dopaminerge systemen is uitvoerig onderzocht. Voorts beschikken wij over zeer ruime mogelijkheden om met de dopaminerge transmissie te interfereren.

Het voorkomen van dopamine

Perifeer

Men heeft lange tijd gedacht dat voor dopamine buiten het centrale zenuwstelsel alleen een rol als precursor voor norepinefrine of epinefrine is weggelegd. Het is echter gebleken, dat dopamine ook zelf als neurotransmitter of/als co-transmitter in het sympathische zenuwstelsel optreedt (tabel II.1). Dopamine wordt in tamelijk grote hoeveelheden (onder andere door het bijniermerg) aan het bloed afgegeven en functioneert dan als neurohormoon. In het menselijke plasma is de concentratie van vrij dopamine ongeveer gelijk aan die van epinefrine. Bovendien is het in verschillende orgaansystemen op lokaal niveau verantwoordelijk voor de prikkeloverdracht. Dopamine heeft vooral een belangrijke functie binnen het cardiovasculaire systeem, binnen het gastro-intestinale systeem en voorts binnen het sympathische zenuwstelsel zelf.

Dopamine verwijdt de vaten vooral binnen het vaatbed van nieren, ingewanden en kransslagaders. Dit effect zou vooral via D₁-receptoren worden gemedieerd. Voornamelijk via D₂-receptoren remt dopamine de hartfrequentie.

In hoge doses heeft dopamine nog vele andere effecten.

Deze komen echter waarschijnlijk tot stand doordat dopamine bij hoge concentratie ook met receptoren voor norepinefrine en epinefrine kan reageren. In het maagdarmsstelsel is dopamine via D₂-receptoren betrokken bij het regelen van de peristaltiek. Er bestaan aanwijzingen, dat dit effect optreedt doordat dopamine de afgifte van opioïdpeptiden in de plexus myentericus [Auerbach] regelt. Binnen sympathische ganglia en het bijniermerg remt dopamine via D₂-receptoren de vrijzetting van de andere catecholaminen.

Tabel II.1

Functie van dopamine buiten het centrale zenuwstelsel.

Orgaan	Effect	Receptor-type
Bijniermerg	vrijzetting catecholaminen	D ₂ -receptor
Ingewanden	vaatverwijding	D ₁ -receptor
	peristaltiek regulering	D ₂ -receptor
Hart	verwijding kransslagaders	D ₁ -receptor
	remming hartfrequentie	D ₂ -receptor
Nier	vaatverwijding	D ₁ -receptor
Sympathische ganglia	vrijzetting catecholaminen	D ₂ -receptor

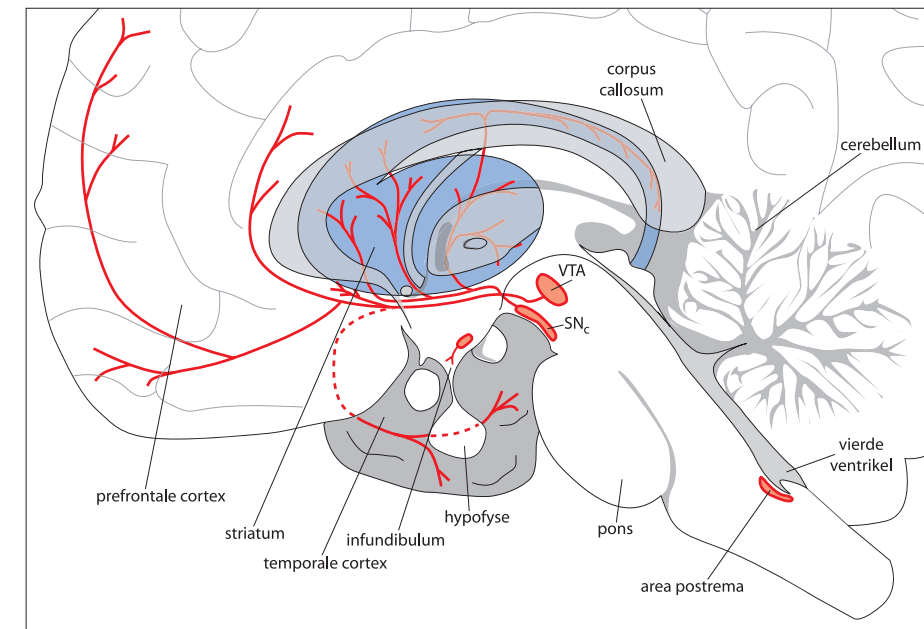
Periventriculaire organen

Twee van de cerebrale dopaminerge systemen bevinden zich op het grensvlak van hersenen en periferie. Het betreft systemen geassocieerd met de eminentia mediana van de hypothalamus en de area postrema in het achterste deel van de vierde ventrikel. In beide gevallen is sprake van een zogenaamd periventriculair orgaan. Dit is een goed doorbloede structuur waar cerebrale zenuwcellen direct in contact staan met het bloed. Neuronen kunnen hier stoffen uit het bloed opnemen en zij kunnen daarin neurohormonen afscheiden. Men zegt daarom dat deze structuren buiten de bloedhersenbarrière liggen.

De area postrema ligt in de hersenstam in het caudale deel van de bodem van de vierde hersenventrikel. Deze structuur bevat de cellichamen van dopaminerge neuron, die vermoedelijk projecteren op het nabij gelegen braakcentrum in de laterale formatio reticularis. Voorts heeft dopamine ter plaatse exciterende effecten. Dopamine is via D₂-receptoren verantwoordelijk voor de prikkeloverdracht in de chemoreceptor trigger zone (CTZ). Deze structuur

ligt in de area postrema en wordt gestimuleerd door toxische stoffen in het bloed en door impulsen uit het cerebellum. De CTZ zet op zijn beurt het braakcentrum aan tot het in gang brengen van misselijkheids- en braakreacties. Er is waarschijnlijk sprake van twee afzonderlijke dopaminerge transmissieplaatsen, waarvan de ene nog buiten de bloedhersenbarrière ligt en de andere verder naar binnen.

De eminentia mediana is een onderdeel van het infundibulum, de trechtervormige steel van de hypothalamus naar de hypofyse. De eminentia mediana is rijk aan capillaire vaten van de hypofysaire portale circulatie. Dopaminerge neuron, uit verschillende gebieden van de hypothalamus (voornamelijk de nucleus infundibularis) projecteren op deze capillaire vaten en scheiden er dopamine in af. Deze dopamine wordt met het bloed naar de hypofyse-voorkwab getransporteerd en remt daar via D₂-receptoren de afgifte van prolactine. Dopamine treedt hier dus op als het neurohormoon PIF (prolactin inhibiting factor).



Figuur II.1

Het dopaminerge systeem.

Projecties in en vanuit de area postrema in de bodem van de vierde ventrikel. Projecties vanuit de hypothalamus op het infundibulum (naar hypofyse). Projecties vanuit de substantia nigra (SNc) op het striatum (blauw). Projecties vanuit de ventrale tegmentale area (VTA) naar mesolimbische en mesocorticale structuren. Andere diencephale en telencephale neuron, zijn niet weergegeven.

Centraal

In de hersenen zelf worden de cellichamen van dopaminerge neuronen in de middenhersenen, de tussenhersenen en de voorhersenen aangetroffen (figuur II.1).

De dopaminerge cellichamen in de middenhersenen vormen voornamelijk de oorsprong van het mesotelencephale dopaminerge systeem. Hier ligt direct dorsaal van de pedunculus cerebri de substantia nigra. Het ventrale deel is de pars reticulata en het meest dorsale deel is de pars compacta. Dit laatste deel (de A9 area) is de bron van de dopaminerge vezels die naar het dorsale deel van het striatum lopen. Mediaal van de eigenlijke substantia nigra bevindt zich nog een tweede kerngebied in de middenhersenen: de ventrale tegmentale area (VTA of de A10 area). Van hieruit lopen vezels naar het ventrale deel van het striatum en de cortex cerebri. Tenslotte ligt aan de caudale en dorsale kant van de substantia nigra nog een A8 area. Van hieruit wordt voornamelijk geprojecteerd op laterale delen van het striatum. Klassiek maakte men verschil tussen het zogenaamde nigrostriatale, het mesolimbische en het mesocorticale systeem. Het blijkt echter dat de projecties diffuser zijn, waarbij bijvoorbeeld de nigrostriatale projecties lang niet alleen uit de substantia nigra (de A9 area) komen, terwijl lang niet alle projecties uit de A9 area naar het dorsale striatum gaan. De projecties uit de A8 en A9 gebieden overlappen elkaar in het ventrale putamen. De A9 en A10 gebieden overlappen mediaal in de caput nucleus caudati en de A8 en A9 gebieden overlappen vooral ventraal in de nucleus accumbens.

De mesencephale dopaminerge neuronen bevezelen (onder andere):

- de nucleus caudatus (onderdeel van het cognitieve 'extrapyramidale hoofdcircuit'),
- het putamen (onderdeel van het motorische 'extrapyramidale hoofdcircuit'),
- het ventrale striatum, dat bij proefdieren als een afzonderlijk kerngebied te onderscheiden is: de nucleus accumbens (onderdeel van het emotionele/motivationele 'extrapyramidale hoofdcircuit'),
- de centrale en basale kernen van de amygdala,
- de orbitofrontale, mediale en laterale prefrontale cortex,
- de anterieure cingulaire cortex,
- de parahippocampale cortex.

De vezels van beide gebieden in de middenhersenen verlopen door de mediale voorhersensbundel, ook wel bekend onder de naam 'Medial Forebrain Bundle.'

De diencephale dopaminerge neuronen vormen de oorsprong van vier systemen: de tubero-infundibulaire projectie (zie boven), de incerto-hypothalamische projectie, de diencephalo-septale projectie en de hypothalamo-spinale projectie.

In het telencephalon zijn dopaminerge neuronen alleen aanwezig in de bulbus olfactorius. Het betreft hierbij geen neuronen die naar andere hersengebieden projecteren; een deel van een bepaalde set interneuronen, de peri- of juxtaglomerulaire cellen, zijn dopaminerg. Hiermee vergelijkbaar is het voorkomen van dopamine in amacrine cellen van de retina.

De rol van dopamine in het centrale zenuwstelsel

Misselijkheid en braken

Een belangrijke functie van dopamine is in voorgaande al genoemd: dopamine speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van misselijkheid en braken. Het gaat hierbij om stimulatie van chemoreceptoren in de area postrema in het verlengde merg. Bij wagen- of zeeziekte (dit zijn kinetosen) speelt dopamine een veel geringere rol. Stoffen met een antagonistische invloed op D₂-receptoren werken langs deze weg als anti-emeticum. Zij behoeven daarvoor de bloedschermhekkende barrière niet te kunnen passeren. Zij zijn meestal minder werkzaam bij kinetosen. Voorbeelden van dergelijke perifeer werkende dopamine-antagonisten zijn metoclopramide en domperidon. Meestal hebben deze stoffen nog andere effecten die een bijdrage leveren aan het antiemetische effect. Hiertoe behoort ook een blokkerende invloed op D₂-receptoren, die gelokaliseerd zijn in het bovenste deel van het maagdkanaal.

Hyperprolactinemie

Dopamine is ook een neurohormoon, dat zich bindt aan D₂-receptoren in de hypofyse-voorkwab (adenohypofyse). Het remt op die wijze de secretie van prolactine (en α -MSH). Farmaca, die deze werking van dopamine remmen veroorzaken hyperprolactinaemie. Deze prolactineverhoging heeft directe en indirecte gevolgen. Tot de directe effecten behoren het optreden van gynaecomastie en galactorrhoe. Tot de indirecte effecten behoren cyclusstoornissen bij de vrouw en mogelijk ook vermindering van de spermakwaliteit bij de man. Andere indirecte effecten zijn seksuele functiestoornissen en gewichtstoename.

Van de indirecte effecten wordt aangenomen dat prolactine niet zelf de mediator is. Secretie van prolactine is namelijk reciprook gekoppeld aan de secretie van gonadoreline in de hypofysaire portale circulatie. Als veel prolactine wordt afgescheiden is er weinig gonadoreline en omgekeerd. Gonadoreline zet de hypofysevoorkwab aan tot de secretie van FSH en LH. Deze hypofyse-hormonen reguleren de afscheiding van de geslachtshormonen en beïnvloeden op die wijze de seksuele functies en de lichaamsbouw (en het lichaamsgewicht).

Hier komt nog bij dat ook binnen het centrale zenuwstelsel dopamine een rol vervult bij de regulatie van de seksuele functies en de eetlust.

Stoffen, die prolactine verhogen hebben meestal ook invloed op de dopaminerge transmissie binnen het centrale zenuwstelsel. De prolactine-secretie kan dus gemakkelijk een epifenomeen zijn waar het uiteindelijk niet om draait.

Eetlust

Dopamine vervult een belangrijke functie bij het reguleren van de eetlust. In vroeger dagen werd op basis van laederingsstudies gedacht, dat in het laterale deel van de hypothalamus een verzadigingscentrum gelegen was. Dit centrum remt de eetlust, zo dacht men, waardoor laedering in het proefdier in een ongebreidelde vraatzucht resulteert. Op soortgelijke wijze zou in de mediale hypothalamus een eetcentrum gelokaliseerd zijn.

Later is duidelijk geworden, dat deze laedering niet een centrum vernietigt, maar een baansysteem dat door deze structuur loopt. In de laterale hypothalamus is dit de eerdergenoemde 'Medial Forebrain Bundle.' Hierdoor verlopen dopaminerge banen vanuit de middenhersenen naar het ventrale striatum. Dopamine speelt op die wijze een belangrijke rol bij het motiveren voor bepaald gedrag. Hiertoe behoren onder andere voedselzoekgedrag, sekszoekgedrag en middelzoekgedrag.

Oproepen van de braakreflex
Remmen van de prolactinesecretie
Regulatie van het denktempo
Regulatie van de motoriek
Regulatie van de psychomotoriek
Regulatie van middelzoekendgedrag
Regulatie van eetgedrag
Regulatie van lust (reward)
Regulatie van de identificatie van prikkels
Regulatie van het emotioneel waarden van prikkels
Regulatie van de cognitieve vaardigheden
Regulatie van het initiatief nemen

Tabel II.2

Functie van dopamine binnen het centrale zenuwstelsel.

Lustgevoel

Daarnaast vervult dopamine een belangrijke rol bij het tot stand komen van de emotie 'als lust' (euforie, beloning). Volgens sommigen is het genereren van deze emotie een functie van het ventrale striatum zelf. Anderen vermoeden, dat activering van het ventrale striatum resulteert in een activering van een combinatie van limbische (corticale) gebieden, die vervolgens als de lust wordt herkend. Weer anderen schrijven de opwekking en remming van de

emotie 'lustgevoel' (en het daaraan gerelateerde gedrag) toe aan een interactie van de driehoek amygdala, orbitofrontale cortex en ventrale striatum. Op deze interactie zou dan het dopaminerge en serotonerge systeem inwerken. Dit laatste sluit nog het beste aan op datgene wat bekend is over de regulatie van emoties (zie hoofdstuk 12). Op de mesiale prefrontale cortex ligt een gebied dat verantwoordelijk is voor de perceptie van de emotie lust. Dit corticale gebied wordt als onderdeel van de emotionele respons vanuit de thalamus geactiveerd. Mogelijk speelt dopamine een stimulerende rol om deze emotionele respons in gang te zetten. Mogelijk wordt het 'lust'gebied ook rechtstreeks door mesocorticale dopaminerge projecties gestimuleerd. Op dit terrein is dus nog veel onduidelijk. Om deze reden wordt er vaak gesproken over een 'lust'centrum in het projectiegebied van de 'Medial Forebrain Bundle.' Een dergelijk 'centrum' speelt mogelijk ook een belangrijke rol bij het optreden van anhedonie als onderdeel van het depressieve syndroom. Sommige antidepressiva hebben direct invloed op deze dopaminerge functie.

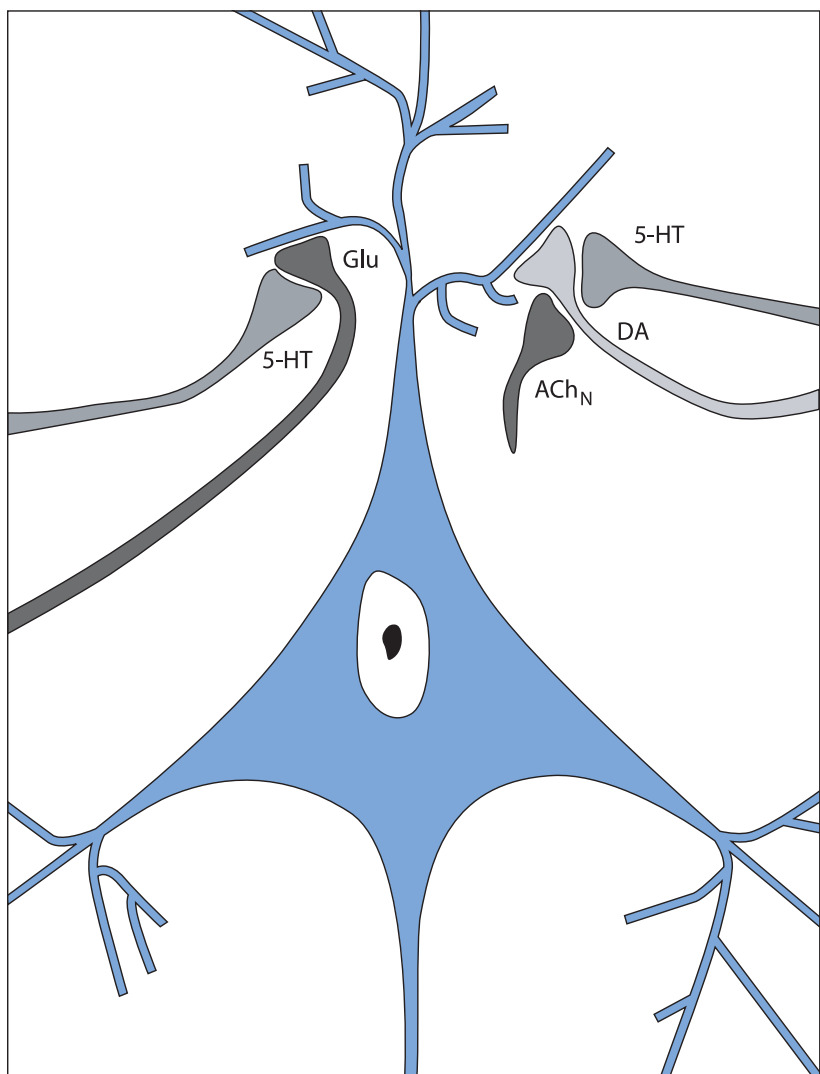
Pijn

Dat het intact zijn van de dopaminerge transmissie van belang is voor pijn, valt onder andere af te leiden uit de veranderde pijnbeleving bij mensen die lijden aan schizofrenie en de effecten van antipsychotica. Vermindering van de pijnbeleving treedt vooral op bij een vermindering van de dopaminerge transmissie. Antipsychotica hebben vooral invloed op de emotionele beleving van pijn, een functie die is gelokaliseerd in de mesiale prefrontale cortex. Onder invloed van antipsychotica wordt pijn wel waargenomen, maar komen de personen er niet toe om daarop te reageren. De anterieure deel van gyrus cinguli vervult namelijk een rol bij het nemen van initiatief, een functie die specifiek lijkt te zijn aangedaan. Deze structuur ontvangt dopaminerge input vanuit het ventrale tegmentale gebied. Echter, de cingulaire cortex (en de insulaire cortex) projecteren ook op het ventrale striatum. Deze cortexgebieden vervullen een sleutelrol bij de corticale verwerking van pijnprikkels. Het ventrale striatum reguleert de activiteit binnen het emotionele/motivationale 'extrapiramidale hoofdcircuit' (zie verder).

Initiatief

Dopaminerge projecties op het dorsolaterale deel van de prefrontale cortex (dat doorloopt op de mesiale cortex tot en met het anterieure deel van de gyrus cinguli) spelen een belangrijke rol bij het reguleren van het activiteitsniveau van de piramidale projectieuronen in dit deel van de hersenschors. Deze hersenstructuur speelt een belangrijke rol bij het nemen van initiatief. De dopaminerge neuronen die oorsprong geven aan de projecties naar dorsolaterale delen van de prefrontale cortex verhogen via D₁-receptoren het activiteitsniveau van de piramidecellen. Deze dopaminerge neuronen worden geremd door serotonerge neuronen (via 5-HT_{2A}-receptoren) en gestimuleerd door cholinerge neuronen (via ACh_N-receptoren) (zie figuur II.2).

Disfunctioneren van de dorsolaterale prefrontale cortex wordt verantwoordelijk geacht voor het ontstaan van negatieve symptomen van schizofrenie (bijvoorbeeld: apathie, initiatiefverlies). Dit functioneren kan worden verbeterd met D_1 -agonisten, 5-HT_{2A}-antagonisten en nicotine.



Figuur II.2
Model van een piramidecel in de prefrontale cortex.

Werkgeheugen

Een tweede belangrijke functie van de dorsolaterale prefrontale cortex is het verzorgen van het werkgeheugen. Voor de uitvoering van allerlei (motorische en cognitieve) taken is het nodig dat informatie gedurende korte tijd wordt vastgehouden. Het brein moet 'onthouden' welke informatie aanleiding vormde voor de ondernomen actie. Voorts moet het brein nog weten welke commando's al gegeven zijn en wat daarvan de eerste gevolgen waren. Dit gedurende korte tijd vasthouden van informatie staat geheel ten dienste van het uitvoeren van taken. Het is dan ook geen wonder dat het is gelokaliseerd in dat deel van de hersenen, dat zich bezig houdt met het voorbereiden en initiëren van taken: de dorsolaterale prefrontale cortex. Het werkgeheugen is afhankelijk van het functioneren van piramidecellen en dit functioneren wordt gestimuleerd door dopaminerge projecties. Hypofrontaliteit zoals deze optreedt bij schizofrenie resulteert in cognitieve functiestoornissen.

Hallucinaties

Dopaminerge projecties op de gyrus parahippocampalis of de entorhinale cortex worden geacht verantwoordelijk te zijn voor het ontstaan van hallucinaties. De gyrus parahippocampalis ligt aan de mediale kant van de temporale kwab, tegen de overgang naar de hippocampus: de entorhinale cortex (zie hoofdstuk 11). Sensorische informatie die is geanalyseerd in de sensorische associatieve cortexgebieden wordt geprojecteerd naar de gyrus parahippocampalis. Van hieruit gaat de informatie via de entorhinale cortex naar de hippocampus en wordt daar van het label 'herkend' voorzien. Vervolgens komt de informatie terug in de gyrus parahippocampalis en wordt gedistribueerd naar de associatieve cortexgebieden van waaruit de informatie oorspronkelijk afkomstig was. Het is geen wonder, dat informatie bij te sterke stimulatie van dit hersengebied ten onrechte herkend wordt (illusoire vervalsing) of zelfs informatie herkend wordt, die er helemaal niet is (hallucinaties). Dopamine verhoogt de activiteit van de hippocampale neuronen via D_2 -receptoren. Door het blokkeren van deze receptoren met psychofarmaca kunnen hallucinaties worden bestreden.

Wanen

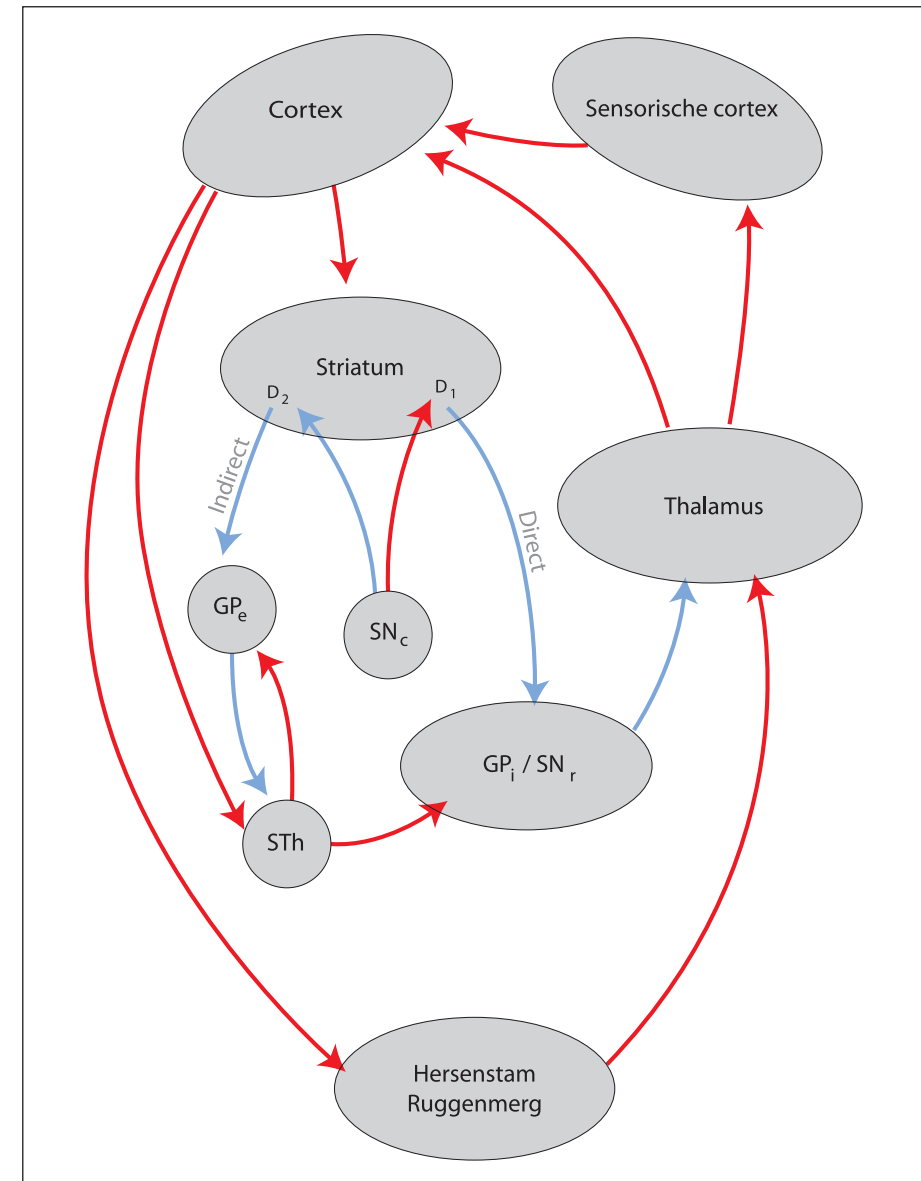
Verklaren van het ontstaan van inhoudelijke denkstoornissen (wanen) is minder duidelijk. In het verleden is vaak geopperd dat de invloed van antipsychotica op wanen vooral tot stand komt via een beïnvloeding van het mesolimbische systeem (lees de nucleus accumbens of het ventrale striatum). Dit sluit echter niet zo goed aan bij de functie van dit gebied. Recent zijn aanwijzingen verkregen voor een rol van het basolaterale deel van de amygdala (hoofdstuk 12). In dit deel van de amygdala komt informatie binnen vanuit sensorische associatieve cortexgebieden en deze informatie wordt van daaruit een circuit ingestuurd zodat zij (ook) een emotionele respons oproepen. Zo gaan er projecties naar het ventrale striatum om de motorische vecht- of

vluchtreactie voor te bereiden. Men zou dus kunnen zeggen dat deze informatie in de basolaterale amygdala van een emotionele lading (bijvoorbeeld 'bedreigend') wordt voorzien. Projecties vanuit de prefrontale cortex kunnen via interneuronen deze labeling remmen. Daarnaast remmen deze projecties het tot stand komen van een associatie tussen een 'neutrale' prikkel en een 'bedreigende' prikkel. De functie van de projecties vanuit de prefrontale cortex is hierbij om te voorkomen, dat weinig bedreigende stimuli (poes) ten onrechte als ernstig bedreigend (tijger) worden gelabeld.

Een andere functie van de prefrontale cortex is het remmen van het optreden van klassieke conditionering, indien deze laatste niet nuttig is. Een neutrale stimulus die toevallig samengaat met een bedreigende stimulus mag daarvoor niet in de plaats treden. Een neutrale stimulus (bepaalde geur), die systematisch samengaat met een bedreigende stimulus (zien van een tijger) moet daarvoor wel in de plaats treden. Dopamine remt op het niveau van de basolaterale amygdala via D_2 -receptoren de invloed van de projecties uit de prefrontale cortex. Hierdoor wordt ten onrechte te heftig gereageerd op onschuldige stimuli (paranoïdie) en worden inhoudelijk ten onrechte verbanden gelegd tussen fenomenen (wanen). Bij schizofrenie zouden de wanen ontstaan doordat de remmende invloed van de projecties uit de prefrontale cortex wegvalt.

Dopamine en het 'extrapiramidale' systeem

De naam extrapiramidale systeem verwijst naar de inmiddels achterhaalde opvatting, dat de motoriek door twee onafhankelijke systemen wordt gestuurd: een direct piramidale systeem en een indirect extrapiramidaal systeem. Binnen dit model bestaat het piramidale systeem uit afdalende projecties direct vanuit de cortex cerebri naar het ruggenmerg. Het extrapiramidale systeem is dan een onafhankelijk en parallel daaraan verlopend afdalend systeem vanuit de basale ganglia en het cerebellum naar het ruggenmerg. Hoewel het bepaald niet zo eenvoudig blijkt te zijn is het begrip 'extrapiramidaal systeem' behouden gebleven. Het is echter duidelijk geworden dat de belangrijkste outflow van de basale ganglia en het cerebellum (de 'extrapiramidale structuren') niet naar de hersenstam en het ruggenmerg verloopt maar gericht is op de cortex cerebri. Door beïnvloeding van de afdalende banen vanuit de cerebrale cortex hebben deze structuren invloed op de motoriek. Deze invloed, vooral van de basale ganglia, geldt niet alleen voor motoriek maar ook voor de cognitieve en emotionele/motivationale aspecten van gedrag. Het neuronale substraat van de invloed van de basale ganglia op de motoriek en gedrag wordt gevormd door een aantal parallel aan elkaar verlopende voorhersencircuits. Deze zogenoemde basale ganglia-thalamocorticale circuits ontspringen aan bepaalde delen van de cortex cerebri en verlopen via specifieke gebieden in het striatum, het pallidum en de thalamus (terug) naar de prefrontale, premotorische en motorische cortexgebieden in de frontaalkwab. De bouw en functie van deze circuits wordt uitvoeriger



Figuur II.3

Model van het basale ganglia-thalamocorticale circuit.

Rood: exciterende banen; blauw: inhiberende banen. SN_c : substantia nigra pars compacta. SN_r : substantia nigra pars reticulata. GP_e : globus pallidus extern segment. GP_i : globus pallidus intern segment. STh: nucleus subthalamicus.

beschreven in hoofdstuk 10. Belangrijk is echter te realiseren dat de dopaminerge neuronen in de middenhersenen op het striatum projecteren en daar de activiteit van de basale ganglia-thalamocorticale circuits reguleren. Een hoge dopaminerge activiteit in een bepaald deel van het striatum betekent een hoge output van het betreffende circuit en uiteindelijk een sterkere output van de prefrontale en premotorische/motorische schorsgebieden. Men kan hierbij denken aan een thermostaatfunctie van dopamine in het striatum. Hoewel de term 'extrapyramidaal' achterhaald is, wordt hij in de farmacologische literatuur nog gebruikt. Om deze reden wordt in deze tekst aan de term vastgehouden.

Wij onderscheiden drie 'extrapyramidale hoofdcircuits' (basale ganglia-thalamocorticale circuits) die betrokken zijn bij een drietal te onderscheiden hersenfuncties:

- Cognitieve circuit:
 Associatieve cortex → nucleus caudatus → globus pallidus → thalamus → dorsolaterale prefrontale cortex.
- Motorische circuit:
 Motorische cortex → putamen → globus pallidus → thalamus → associatieve motorische, premotorische en motorische cortex.
- Emotionele circuit:
 Limbische cortex (amygdala & hippocampus) → ventrale striatum → ventrale pallidum → thalamus → orbitale en mediale prefrontale cortex.

Binnen het cognitieve circuit gaat het om gedachten in de betekenis van cognitieve analyses en redeneringen. Dit soort 'gedachtenbewegingen' zijn volledig te vergelijken met spierbewegingen en worden daarom wel intracerebrale bewegingen genoemd. De stimulerende rol van dopamine uit zich hierbij in de gedachtenvlucht en hyperassociativiteit die wij kennen van de (hypo)manie. Een dopamine-tekort, zoals optreedt bij M. Parkinson of onder invloed van dopamine-antagonisten uit zich in bradyfrenie.

Binnen het motorische circuit gaat het om spierbewegingen. De stimulerende rol van dopamine uit zich in hyperkinesieën en bij een dopamine-tekort treedt bradykinesie op.

Binnen het emotionele/motivationale circuit gaat het om motivatie tot beweging en emotioneel gestuurd gedrag. Het ventrale striatum krijgt niet alleen input uit de limbische cortex in engere zin, maar ook vanuit de amygdala (zie boven) en vanuit de hippocampus. Dopamine speelt, door beïnvloeding van het ventrale striatum, een belangrijke rol bij het onderhouden van voedsel-, seks- en middelzoekend gedrag. Het vervult langs deze weg een sleutelrol bij het ontstaan en onderhouden van afhankelijkheid van middelen (drugs). Motivatie tot bewegen uit zich ook in het ontstaan van psychomotorische agitatie en mogelijk ook dwang. Remming van de dopaminerge transmissie zal zich onder andere uiten in gebrek aan motivatie en onverschilligheid (psycholepsie). De nucleus accumbens bestaat uit twee delen: een kern (core) en

een schil (shell). Naar beide structuren wordt door mesencephale dopaminerge neuronen geprojecteerd. Over een mogelijk verschil in functie bij de mens is nog slechts weinig bekend. De schil zou meer van doen hebben met consumptief en aversief gestuurd gedrag, terwijl de kern vooral belangrijk zou zijn voor instrumenteel gedrag. De schil zou meer reageren op en leidend zijn voor (direct) emotioneel gedrag, terwijl de core de basis vormt voor aangeleerd, instrumenteel gedrag dat wordt gevormd onder andere op basis van (aanvankelijk) positieve en negatieve stimuli.

Overige effecten

De vele functies van dopamine via beïnvloeding van het extrapyramidale, mesolimbische en mesocorticale systeem is hiermee bepaald niet uitputtend beschreven. Bekend is dat dopamine een rol speelt bij tal van psychische processen en bij het ontstaan van allerlei psychische stoornissen. Echter, de manier waarlangs dit precies gebeurt, is vaak nog weinig duidelijk.

Dopamine-receptoren

Op cellulair niveau heeft dopamine zowel inhiberende als exciterende effecten. Er bestaan verschillende typen dopamine-receptoren, die alle gekoppeld zijn aan G-proteïnen (tabel II.3). Twee hiervan zijn gekoppeld aan adenylcyclase en versterken daarvan de werking (D₁ en D₅). De andere drie zijn negatief aan dit enzym gekoppeld (D₂, D₃ en D₄), dat wil zeggen zij verminderen de werking ervan. Aanvankelijk kenden wij alleen de D₁ en D₂-receptoren, maar aan het begin van de negentiger jaren van de vorige eeuw zijn met behulp van moleculair biologische technieken nog drie andere typen receptoren ontdekt. Van deze vijf typen receptoren zijn thans de eigenschappen, de functie en de chemische structuur bekend.

Tabel II.3

Dopamine-receptor subtypen met hun effector.

Nomenclatuur	Effector
D ₁	G _s -eiwit (cAMP ↑)
D ₂	G _{i/o} -eiwit (K ⁺ -kanaal ↑; Ca ²⁺ -kanaal ↓; cAMP ↓)
D ₃	G _{i/o} -eiwit (K ⁺ -kanaal ↑; Ca ²⁺ -kanaal ↓; cAMP ↓)
D ₄	G _{i/o} -eiwit (K ⁺ -kanaal ↑; Ca ²⁺ -kanaal ↓; cAMP ↓)
D ₅	G _s -eiwit (cAMP ↑)

De D₃-receptor kan worden opgevat als een variant van de D₂-receptor.

Van deze receptor bestaat een hogere dichtheid in het ventrale striatum en de gyrus dentatus, dan in het dorsale striatum. De D₃-receptor wordt door de meeste antipsychotica wat zwakker beïnvloed dan de D₂-receptor. Echter, enkele benzamiden (raclopride, tiapride, sulpiride, amisulpride) en clozapine hebben relatief een wat hogere affiniteit. Over de consequenties van dit alles kan men alleen nog speculeren. Op het ogenblik zijn enkele selectieve D₃-antagonisten in ontwikkeling. Een bijzonderheid is dat van deze D₃-receptor verschillende genotypen bestaan. Mensen met het ene genotype lopen een grotere kans op het ontwikkelen van tardieve dyskinesieën dan personen met het andere genotype.

Ook de D₄-receptor is een variant van de D₂-receptor. Van deze receptor bestaat een hoge dichtheid in de frontale cortex en de amygdala en een lage dichtheid in het striatum. De D₄-receptor wordt in hoge mate gebonden door het atypische antipsychoticum clozapine.

In het verleden zijn ook verschillen beschreven tussen de D_{2A}- en de D_{2B}-receptor. De D_{2B}-receptor wordt meer gebonden door het antipsychoticum remoxipride dan de D_{2A}-receptor. Andere antipsychotica kennen deze selectiviteit niet. Aangezien remoxipride in verband met bijwerkingen niet meer wordt gebruikt en er geen andere middelen bekend zijn met deze selectiviteit, is de onderverdeling op dit moment niet erg relevant.

Tenslotte bestaat nog een variant van de D₁-receptor namelijk de D₅-receptor. In tegenstelling tot de D₁-receptor komt deze D₅-receptor niet in bepaalde perifere weefsels voor.

D₁- en D₂-receptoren zijn zowel pre- als postsynaptisch gelokaliseerd, maar dit verschilt per cerebrale regio. Ook is de invloed op de effector niet in elke regio dezelfde. Sommige D₂-receptoren zijn op te vatten als autoreceptoren. Het stimuleren van deze receptoren remt de dopamine-afgifte. Belangrijk is tenslotte nog, dat de mesocorticale projecties op de prefrontale cortex zich vooral van D₁-receptoren bedienen.

Dopaminerge farmaca

Onder de dopaminerge farmaca worden hier zowel geneesmiddelen met een dopaminomimetisch als die met een dopaminolytisch effect verstaan.

Vele psychofarmaca interfereren op een of andere wijze met de activiteit van het dopaminerge systeem. Meestal is dit echter slechts één van de werkingen, zodat niet duidelijk is in hoeverre de optredende klinische effecten moeten worden toegeschreven aan deze interferentie met dopaminerge functies.

Dopaminomimetica

Tot de dopaminomimetica behoren stoffen die de concentratie van dopamine verhogen: de dopamineprecursor levodopa, en verder dopaminevrijzetter, dopamineheropnameremmers en dopamineafbraakremmers. Voorts bestaan stoffen met een agonistische werking op dopaminereceptoren.

Levodopa wordt vaak gegeven bij de ziekte van Parkinson. Bij deze ziekte gaat een groot deel van de nigrostriatale neuronen verloren, maar kan de functie van het restant worden opgekrikt door levodopa aan te bieden. Deze levodopa wordt opgenomen en omgezet in dopamine, zodat de resterende dopaminerge zenuwcellen meer neuroregulator ter beschikking hebben.

Dopaminevrijzetter bewerkstelligen dat er na stimulatie meer neurotransmitterstof uit de dopaminerge zenuwuiteinden wordt vrijgemaakt. Tot deze groep behoren de amfetamines (dexamfetamine, methylfenidaat, MDMA) en verder amantadine. Dit laatste middel wordt ook wel bij de ziekte van Parkinson gebruikt. Echter, de amfetamines bevorderen ook de vrijzetting van andere neuroregulators (met name norepinefrine en serotonine). Ook amantadine heeft nog vele andere effecten. Zo is amantadine ook een NMDA-antagonist (zie hoofdstuk 5). Men denkt thans dat de therapeutische effecten van amantadine bij de ziekte van Parkinson vooral berusten op interferentie met het cholinerge systeem via dit subtype glutamaat-receptoren.

Remmers van de heropname van dopamine bewerkstelligen dat deze neuroregulator na vrijzetting minder snel wordt geïnactiveerd. Dit resulteert zo in een sterkere en langduriger respons na stimulatie van dopaminerge zenuwuiteinden. Stoffen die deze heropname remmen zijn cocaïne en amantadine. Ook de cyclische antidepressiva en de fenothiazineneuroleptica hebben dit vermogen, maar de effecten zijn te zwak om relevant te zijn. Het uit de handel genomen nomifensine en het als antirookmiddel gebruikte antidepressivum bupropion vertonen het effect wel in relevante mate.

Remmers van de afbraak van dopamine hebben eenzelfde effect als remmers van de heropname. Dopamine wordt afgebroken door de enzymen monoamineoxidase (zowel door MAO_A als MAO_B) en catechol-O-methyltransferase (COMT). MAO-remmers, die vooral als antidepressivum worden toegepast, hebben derhalve ook invloed op de afbraak van dopamine. De niet-selectieve MAO-remmer tranylcypromine is ook een amfetamineanalogon en veroorzaakt dus ook dopaminevrijzetting. Door dit gecombineerde effect werkt tranylcypromine van alle antidepressiva het sterkst dopaminerg. Ook tabaksrook bevat MAO-remmers (harmala-alkaloiden). Bij rokers is cerebraal MAO dan ook in belangrijke mate (60%) geremd. De selectieve MAO_B-remmer selegiline wordt vanwege dit effect bij de ziekte van Parkinson toe-

gepast. Ditzelfde geldt voor COMT-remmers, zoals entacapone. Deze voornamelijk perifeer werkende COMT-remmer blijkt overigens vooral invloed te hebben op de penetratie van levodopa door de bloedhersenbarrière.

Als klassiek voorbeeld van een dopamineagonist kan apomorfine gelden, een stof die vooral dopaminereceptoren in de chemoreceptor trigger zone stimuleert en om die reden als emeticum kan worden toegepast. Daarnaast bestaan enkele ergotderivaten, die bij de ziekte van Parkinson kunnen worden toegepast: bromocriptine, lisuride en pergolide. Deze stoffen stimuleren alle drie D₂-receptoren, maar onderscheiden zich wat betreft de intrinsieke activiteit ten opzichte van D₁-receptoren. Bromocriptine en lisuride zijn D₁-antagonisten en pergolide is een zwakke D₁-agonist. Binnen het extrapiramidale systeem spelen D₁- en D₂-receptoren een verschillende rol (figuur II.3). Bovendien stimuleert lisuride ook serotonine (voornamelijk 5-HT_{1A})-receptoren. Behalve bij de ziekte van Parkinson zijn deze stoffen ook bruikbaar om hun sterk remmende invloed op de secretie van prolactine en daarmee van de lactatie.

Dopaminolytica

Tot de dopaminolytica behoren de dopaminesyntheseremmers, de neurotoxines, de valse transmitters, de depletors, de vrijzettingremmers en de receptorantagonisten.

De synthese van dopamine wordt bepaald door de activiteit van het enzym tyrosinehydroxylase. Dit enzym wordt geremd door α -methyltyrosine, een stof die niet therapeutisch wordt toegepast. Belangrijker is dat de activiteit van tyrosinehydroxylase geregeld wordt. Zo zijn er autoreceptoren van het D₂-type aanwezig op het presynaptische membraan, die na stimulatie onder andere een vermindering van de tyrosinehydroxylase-activiteit geven. Medicamenteuze stimulering van deze autoreceptoren is daarom één van de mogelijke strategieën ter vermindering van de dopaminerge activiteit bij psychosen en dyskinesieën. Daarbij komt dat de tyrosinehydroxylase-activiteit nog op andere manieren toegankelijk is voor medicamenteuze beïnvloeding.

Wij kennen een aantal neurotoxinen, die min of meer specifiek dopaminerge neuronen kapot maken. De bekendste is MPTP, dat bij mens en dier de nigrostriatale dopaminerge neuronen vernietigt. Deze neurotoxinen worden uiteraard niet therapeutisch toegepast.

Stoffen, die door neuronen worden opgenomen, omgezet, opgeslagen en als neurotransmitter afgegeven, terwijl zij daarna geen of minder activiteit hebben, worden 'valse transmitters' genoemd. α -Methyl-para-tyrosine en α -methyl-dopa zouden dergelijke effecten hebben, maar zij zijn daarin zeer weinig specifiek.

De bekendste dopaminedepletors zijn reserpine en tetrabenazine. Deze stoffen binden zich in zenuwuiteinden aan de granulae, waarin biogene aminen liggen opgeslagen. Hierdoor verliezen deze granulae het vermogen om het amine vast te houden. De neurotransmitter wordt afgebroken en is niet meer beschikbaar voor vrijzetting na depolarisatie van het neuron. De depletie geschiedt weinig selectief: de stoffen werken zowel perifeer als centraal en zowel op dopaminerge, op adrenerge als op serotonerge neuronen. Reserpine en tetrabenazine worden toegepast voor de behandeling van ernstige tardieve dyskinesieën en dystonie. Ook methamfetamine en andere amfetaminen kunnen een depletie van dopamine veroorzaken, maar dit wordt meer in verband gebracht met een neurotoxische werking.

De dopaminerelease is een functie van de snelheid en het patroon van de pulse flow in de zenuwuiteinde. Deze vrijzetting wordt geregeld door de eerder genoemde presynaptische autoreceptoren. Daarnaast kunnen andere neuroregulatoren via axoaxonale synapsen de vrijzetting van dopamine beïnvloeden. Een stimulerende werking gaat uit van ACh_N-receptoren. Serotonine remt via 5-HT_{2A}-receptoren de dopaminevrijzetting. De eerstgenoemde receptorstimulatie wordt in verband gebracht met de afhankelijkheid-inducerende (en mogelijk ook antidepressieve) werking van tabaksrook. Door het blokkeren van 5-HT_{2A}-receptoren ontremmen (per saldo is dit hetzelfde als bevorderen) clozapine en andere moderne antipsychotica de dopaminerelease. Hierdoor wordt de dopaminerge transmissie in het extrapiramidale systeem, in dopaminerge 'lustcentra' en in de prefrontale cortex bevorderd. Om deze reden geven deze moderne antipsychotica minder parkinsonisme en minder dysforie dan de klassieke middelen. Het effect in de prefrontale cortex wordt geacht te resulteren in een verbetering van de cognitieve disfunctie en de negatieve symptomen van schizofrenie.

Dopamine-receptor-antagonisten worden veel gebruikt. Deze stoffen zijn toepasbaar bij emesis en bij dyskinesieën. Zij zijn echter vooral bekend om hun toepasbaarheid bij psychosen. Enkele D₂-antagonisten, bijvoorbeeld domperidon, penetreren moeilijk in de hersenen en hebben daardoor vooral effect op de darmperistaltiek en de chemoreceptor trigger zone. Andere dopamine-antagonisten dringen veel beter door tot de hersenen en kunnen ook bij dyskinesieën en psychosen worden gebruikt. Het gaat hierbij om de affiniteit voor D₂-receptoren. Verschillende stoffen (met name de thioxanthenen en sommige fenothiazines) vertonen ook een zekere affiniteit voor D₁-receptoren, maar niet duidelijk is wat daarvan de betekenis is. Het blokkeren van D₁-receptoren in de prefrontale cortex resulteert in het antagoneren van de positieve invloed op de cognitieve functies en de negatieve symptomen. De meeste atypische antipsychotica vertonen in enige mate deze negatieve activiteit en antagoneren daarmee het eigen positieve effect. Antipsychotica

zoals pimozide, benzamiden en aripiprazol hebben weinig invloed op D₁-receptoren.

Voor een aantal antipsychotica, met name amisulpride en clozapine, is het bestaan van een specifiek gevoelig D₂-receptorsubtype gepostuleerd.

Bij amisulpride is dit de D₃-receptor en bij clozapine de D₄-receptor. Bij clozapine en quetiapine is verder sprake van een zeer losse binding aan de D₂-receptor. Deze bijzonderheden worden wel aangevoerd als verklaring voor het ontbreken van extrapiramidale bijwerkingen en het ontbreken van een prolactine-verhogend effect. Tenslotte is van diverse antipsychotica gepostuleerd, dat zij een selectieve invloed hebben op mesolimbische D₂-receptoren zonder dat sprake is van beïnvloeding van een bijzonder receptorsubtype: thioridazine, sertindol en quetiapine.

Met het nieuwe antipsychoticum aripiprazol is ook iets bijzonders aan de hand. Aripiprazol gedraagt zich als een partiële antagonist van D₂-receptoren. Indien alle D₂-receptoren door aripiprazol zijn bezet, wordt ongeveer 70% van deze receptoren geïnactiveerd en 30% geactiveerd. Dit betekent dat in het striatum steeds ongeveer 30% van de dopaminerge neuronen geactiveerd wordt, zodat vrijwel geen Parkinsonistische bewegingsstoornissen op kunnen treden. Hiervoor is namelijk in principe inactivering van meer dan 80% van de dopaminerge neuronen nodig. Indien sprake is van receptorsupersensitiviteit (zoals bij dyskinesia tarda) zijn de receptoren wel afgeschermd tegen stimulatie door dopamine. Dit partiële antagonisme speelt geen rol in de prefrontale cortex, omdat daar uitsluitend D₁-receptoren worden aangetroffen. Deze receptoren worden door aripiprazol weinig beïnvloed. Langs andere weg (5-HT_{2A}-antagonisme) heeft aripiprazol overigens wel een stimulerende rol op de dopaminerge neurotransmissie in de prefrontale cortex.

Overigens hebben de meeste thans gebruikte antipsychotica affiniteit voor een groot aantal soorten receptoren. De klinische effecten zijn derhalve zeker niet uitsluitend aan dopamineantagonisme toe te schrijven.

Dopamine en psychische functies

Dopamine speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van psychomotorische agitatie en psychotische verschijnselen. Bekend is, dat dopamineagonisten een psychiatrisch beeld kunnen oproepen dat verrassende gelijkenis vertoont met een schizofreniforme psychose. Dit vormt de basis voor de dopaminehypothese van schizofrenie. Minstens zo belangrijk is dat stoffen met een antidopaminerg effect bij deze ziekte therapeutisch toepasbaar zijn.

Daarnaast wordt dopamine van belang geacht voor het ontstaan van afhankelijkheid, drugpsychosen, sommige stemmingsstoornissen, autisme, angst, dwang, agressie en bepaalde cognitieve stoornissen.

Tabel II.4
Receptoraffiniteiten van enkele moderne antipsychotica (IC₅₀ in nM).

Receptor	Clozapine	Olanzapine	Quetiapine	Sulpiride	Remoxipride	Amisulpride	Sertindol	Aripiprazol	Risperidon	Ziprasidone	Haloperidol
D ₁	85	31	455	>10.000	>2000	>10.000	12	265	430	525	210
D ₂	35	11	160	140	54	21	0,45	0,45	4	5	0,7
D ₃	300	49	-	27	>2000	5,8	12	0,8	10	7	2
D ₄	9	27	-	-	>2000	-	11	44	9	32	3
D ₅	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	27
5-HT _{2A}	8	4	295	>10.000	>2000	2500	0,2	3,4	0,5	0,4	45
M ₁	1,8	1,9	120	>100.000	>2000	>100.000	260	>10.000	>10.000	>1000	>1500

Echter, op welke wijze dopamine een rol speelt bij het ontstaan van de symptomen is lang niet altijd duidelijk.

Kritiek op de dopaminehypothese

Wat deugt er eigenlijk van de dopaminehypothese van schizofrenie en werken antipsychotica echt in op de ziekte schizofrenie?, met andere woorden zijn het antischizofrenica? Waarschijnlijk niet. Patiënten, die door het gebruik van dopaminergica psychotisch worden, lijken meer delirant en/of paranoïd psychotisch dan schizofreen. Dopaminergica kunnen weliswaar een exacerbatie van een schizofrene psychose luxeren, maar voor een dergelijk effect zijn tal van mechanismen denkbaar. Van een specifiek aangrijpen op de pathofysiologische basis van de schizofrene psychose is waarschijnlijk geen sprake. Sterker nog, er bestaan vele aanwijzingen dat bij schizofrenie vooral sprake is van een dopaminerge hypofunctie (bijvoorbeeld in de prefrontale cortex).

Hoe werken neuroleptica antipsychotisch?

Wij weten nog nauwelijks hoe neuroleptica bij psychotische stoornissen, zoals de schizofrene psychose, therapeutische effecten bewerkstelligen.

Waarschijnlijk leveren meerdere, verschillend gearde effecten een bijdrage. Neuroleptica zijn in staat om de psychotische verschijnselen te onderdrukken, die worden opgeroepen door hoge dosis van bepaalde farmaca of drugs die een psychose veroorzaken. Farmacologisch opgeroepen verschijnselen worden dan langs farmacologische weg onderdrukt.

Blijft er daarnaast veel ruimte voor een specifieke antidelusionale en antihallucinatoire werking bij schizofrenie? Dat is niet zeker. Zowel voor de bestrijding van de acute psychose als bij de onderhoudsbehandeling ter voorkoming van een recidief, kan ook de zogenaamde psycholeptische werking een belangrijke rol spelen. Neuroleptica maken onverschillig, veroorzaken een toestand waarbij het individu niet meer wordt geraakt door datgene wat met hem of in de omgeving gebeurt. Dit moeilijk te objectiveren psycholeptische effect, dat overigens vermoedelijk ook berust op de antidopaminerge werking, kan (ten dele) verantwoordelijk zijn voor het verdwijnen van de acute psychotische agitatie. Voorts doet het rust en kalmte ontstaan en kan het daardoor (mede) een acute psychose doen verbleken.

Tenslotte maakt deze werking het individu minder gevoelig voor evenwichtsverstorende invloeden, zodat betrokkene bij een onderhoudsbehandeling minder gemakkelijk psychotisch decompenseert.

Consequenties

Indien de therapeutische werking van neuroleptica bij psychotische stoornissen voor een belangrijk deel op de psycholeptische werking berust, zou moeten worden aanvaard dat neuroleptica geen antischizofrenica en misschien zelfs geen specifieke antipsychotica zijn. Dit is belangrijk voor de theorievoor-

ming, maar ook voor de praktijk.

Dit betekent bijvoorbeeld dat het niet zinnig is om bij therapieresistente psychosen de dosering tot grote hoogte op te voeren: verdere versterking van het farmacologische effect, zo dat niet al maximaal is, levert geen verdere verbetering meer op.

Woordenlijst

adrenerg	=	norepinefrinegebruikend
amantadine	=	Symmetrel®
amisulpride	=	Solian®
aripiprazol	=	Abilify®
bromocriptine	=	Parlodel®
bupropion	=	Zyban®
caudaal	=	staartzijde
clozapine	=	Leponex®
domperidon	=	Motilium®
DOPA	=	dioxyphenylalanine
dorsaal	=	rugzijde
entacapone	=	Comtan®
FSH	=	follikel stimulerend hormoon
lateraal	=	zijzijde
levodopa	=	Eldopal®, Madopar®, Sinemet®
LH	=	luteïnotroop hormoon
lisuride	=	Dopergin®
MDMA	=	ecstasy
mediaal	=	aan de zijde van de mediaanlijn
mesiaal	=	naar de middellijn toegekeerd
α -methyl-dopa	=	Aldomet®, Sembrina®
metoclopramide	=	Primperan®
methylfenidaat	=	Ritalin®
MPTP	=	1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
NMDA	=	N-methyl-D-aspartaat
nomifensine	=	Alival®

pergolide	=	Permax®
PIF	=	prolactin inhibiting factor
pimozide	=	Orap®
quetiapine	=	Seroquel®
remoxipride	=	Roxiam®
rostraal	=	kopzijde
selegeline	=	Eldepryl®
sertindol	=	Serdolect®
sulpiride	=	Dogmatil®
tetrabenazine	=	Nitoman®
tiapride	=	Tiapridal®
thioridazine	=	Melleril®
ventraal	=	buikzijde

Literatuur

Grace AA, Rosenkranz JA. Regulation of conditioned responses of basolateral amygdala neurons.
Physiol Behav 2002;77:489-93.

Groenewegen HJ. Bewegen: de rol van de basale ganglia.
In: ECh Wolters, T van Laar, red. Bewegingsstoornissen.
Amsterdam: VU Uitgeverij, 2002; 3-34.

Ikemoto S, Panksepp J. The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behavior: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking.
Brain Res Rev 1999;31:4-41.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, red. Principles of neural science.
New York: McGraw-Hill, 2000.

Leonard BE. Fundamentals of psychopharmacology.
Third edition. Chichester; John Wiley & Sons, 2003.

Nieuwenhuys R. Chemoarchitecture of the brain.
Berlin: Springer-Verlag, 1985.

Watson S, Girdlestone D. TIPS receptor and ion channel nomenclature supplement 1995.
Amsterdam: Elsevier Science Ltd, 1995.

Hoofdstuk 3

Serotonine

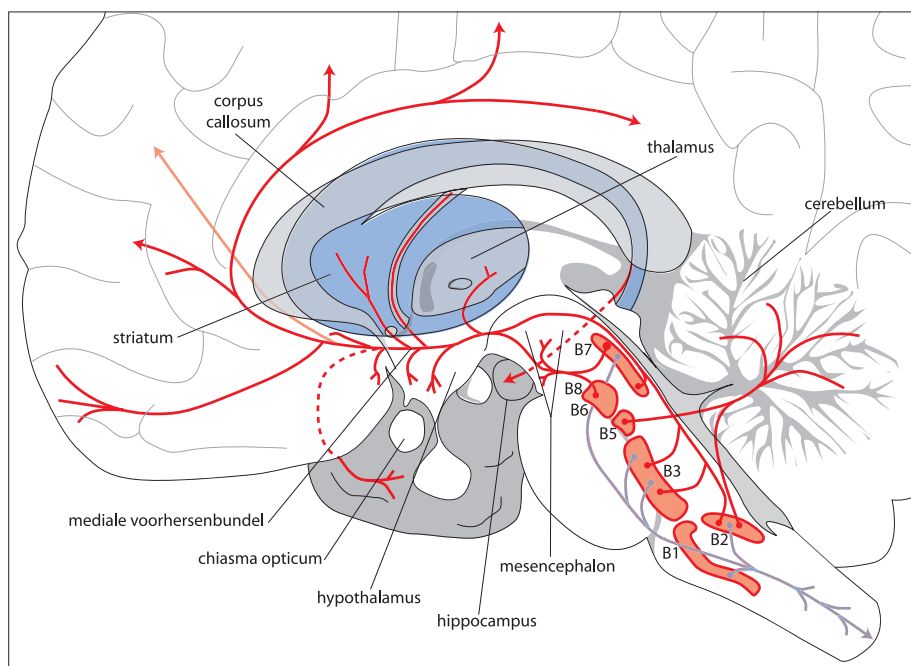
Inleiding

Serotonine (5-Hydroxytryptamine; 5-HT; 3-(β -aminoethyl) 5-hydroxyindole) is in neuropsychofarmacologische kringen momenteel actueel. De functie van serotonine is de afgelopen decennia uitvoerig onderzocht. Hierbij is gebleken, dat de serotonerge neurotransmissie bij diverse fysiologische functies echt een sleutelrol speelt. De recente ontwikkelingen hebben interessante consequenties gehad voor ons denken over de rol van het serotonerge systeem bij het ontstaan van psychische stoornissen. Zij leveren handvatten voor het ontwerpen van psychofarmaca met een ander aangrijpingspunt dan bestaande geneesmiddelen. Dit heeft geneesmiddelen opgeleverd voor de behandeling van symptomen of aandoeningen waarvoor voorheen geen effectieve farmacotherapie bestond. Ook zijn farmaca ter beschikking gekomen, die kunnen worden ingezet bij therapieresistente beelden. Interfereren met de serotonerge neurotransmissie heeft ook vaak direct consequenties voor het bijwerkenprofiel van een psychofarmacon. Bijwerkingen die berusten op het stimuleren of blokkeren van serotoninereceptoren zijn vaak dominant aanwezig. Zij zijn meestal heftiger dan effecten die samenhangen met het beïnvloeden van andere neurotransmitters.

Het voorkomen van serotonine

Perifeer

Serotonine komt voor in argentaffine of enterochromaffine cellen in de wand van het maagdarmkanaal (90% van de totale hoeveelheid in het lichaam), in trombocyten (bloedplaatjes) en in het centrale zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg). De functie van serotonine in enterochromaffine cellen is nog steeds niet precies bekend. Wel is bekend, dat tumoren van deze cellen, carcinoïden genaamd, grote hoeveelheden serotonine produceren. Serotonine is dan verantwoordelijk voor het ontstaan van verschijnselen als diarree, hoofdpijn en misselijkheid. Na vrijzetting uit bloedplaatjes speelt serotonine een rol bij de stolling van bloedingen. Het veroorzaakt lokaal een vaatspasme, waardoor de plaatselijke bloeddoorstroming wordt verminderd en een lek wordt afgedicht. In de pijnappelklier (de epifyse) wordt serotonine gebruikt bij de vorming van het hormoon melatonine.



Figuur III.1
Serotonine.

Cellichamen in de raphékernen in de hersenstam: de nucleus raphes pallidus (B1), - - obscurus (B2), - - magnus (B3), - - pontis (B5), - - dorsalis (B7) en de nucleus centralis superior (B6 + B8). Projecties vanuit rostrale kerngebieden via de 'medial forebrain bundle' naar mesencephale, diencephale en telencephale structuren. Projecties vanuit caudale kerngebieden op het ruggenmerg. Projecties op het cerebellum. Vele propriobulbaire projecties (niet weergegeven).

Dit hormoon is betrokken bij de functie van de biologische klok (zie hoofdstuk 9).

Centraal

In de hersenen komt serotonine voor in zogenaamde serotonerge neuronen (figuur III.1), waarvan de meeste cellichamen liggen in de raphékernen in de hersenstam: de nucleus raphes pallidus (celgroep B1), de nucleus raphes obscurus (B2), de nucleus raphes magnus (B3), nucleus raphes pontis (B5) en de nucleus raphes dorsalis (B7). Hierbij moet echter wel worden aangete-

kend, dat men niet mag stellen dat de raphékernen 'de' serotonerge kernen van het centrale zenuwstelsel zijn.

Niet alleen liggen veel serotonerge neuronen (net) buiten de raphékernen, ook is het merendeel van de neuronen van de raphékernen niet serotonerg. De serotonerge cellichamen worden ook aangetroffen in de nucleus centralis superior (B6 + B8) en voorts in een tweetal gebieden die verder niet overeenstemmen met concrete anatomische structuren (celgroep B4 en celgroep B9).

De serotonerge neuronen uit de hersenstam projecteren langs zes verschillende banen of baansystemen naar hoger en lager gelegen gebieden in het centrale zenuwstelsel:

1. Vanuit de nucleus raphes dorsalis en de nucleus centralis superior verloopt een groot ventraal opstijgend serotonerg baansysteem. Dit systeem loopt door het ventrale tegmentum naar de hypothalamus en gaat hier op in de mediale voorhersensbundel oftewel de 'medial forebrain bundle.' Onderweg in het beloop door het mesencephalon worden reeds een groot aantal vezels afgegeven. Deze 'collateralen' lopen onder andere naar de substantia nigra, pars compacta en verder ook naar de thalamus en de epithalamus. De overige vezels van dit ventrale baansysteem verlopen naar enkele kernen in de hypothalamus en verder een zeer groot aantal gebieden in de voorhersenen, waaronder de amygdala, het septumgebied, het striatum, de archicortex (hippocampus), de mesocortex en de volledige neocortex.
2. Uit ongeveer dezelfde kerngebieden ontspringt ook een veel kleinere dorsale opstijgende serotonerge bundel. Deze geeft enkele vezels af aan het mesencephalon en de hypothalamus en gaat dan samenlopen met het ventrale baansysteem in de 'medial forebrain bundle'.
3. Voornamelijk vanuit de caudale kerngebieden (B1 - B3) lopen vezels naar het ruggenmerg. Deze bulbospinale vezels projecteren op neuronen van zowel de dorsale als de ventrale hoorn van het ruggenmerg. Voorts bestaan er projecties op de neuronen van de nucleus intermediolateralis in het thoracale deel van het ruggenmerg. Deze laatste neuronen projecteren naar de ganglia van de sympathische grensstreng en vormen zo het preganglionaire deel van de sympathicus.
4. Vanuit alle serotonerge kerngebieden lopen vezels naar de centrale kernen en de cortex van de kleine hersenen. Deze vezels verlopen via de pedunculus cerebellaris medius.
5. Binnen de pons en het verlengde merg bestaan vele serotonerge vezels die over een relatief korte afstand lopen. Vele rhombencephale kernen, bij voorbeeld de locus coeruleus en de nucleus solitarius, evenals de reticulair formatie, worden vanuit de rhombencephale raphékernen serotonerg geïnnerveerd.
6. Tenslotte bestaat er een supraependymale serotonerge plexus (Figuur I.8). Deze plexus bestaat uit vezels die uit de nuclei raphes dorsalis en centralis superior stammen en deze vezels bekleden als netwerk het oppervlak van het ventrikelsysteem.

Serotoninereceptoren

In de zeventiger en tachtiger jaren van de vorige eeuw zijn een groot aantal verschillende serotoninereceptoren beschreven. Bij dit onderzoek is aanvankelijk gebruik gemaakt van de receptorbindingstechniek en later van moleculair biologische methoden. De serotoninereceptoren zijn onder te verdelen in zeven typen met daarbinnen soms verschillende subtypen (tabel III.2). Overigens is ook gebleken, dat bij enkele receptorsubtypen het onderscheid ten onrechte is gemaakt. Zo komt bijvoorbeeld de 5-HT₁-achtige receptor overeen met de 5-HT_{1D}-receptor en de 5-HT_{1C}- met de 5-HT_{2C}-receptor. Bijna alle serotoninereceptoren behoren tot de zogenaamde G-proteïne-gekoppelde receptoren (tabel III.2). Alleen de 5-HT₃-receptor is direct gekoppeld aan een ionkanaal.

Tabel III.1

Enige functies van serotonerge neuronen.

<i>inhibitie van thoracale sympathische neuronen</i>	<i>inhibitie van substantia nigra neuronen</i>
<i>regulatie somatosensorische neuromusculaire reflexboog</i>	<i>inhibitie van locus coeruleus neuronen</i>
<i>chemoreceptorfunctie</i>	<i>regulatie van de hersendoorbloeding</i>
<i>slaapregulatie</i>	<i>stemmingsregulatie</i>
<i>pijnregulatie</i>	<i>agressieregulatie</i>
<i>neuroplastische regulatie</i>	<i>angstregulatie</i>

5-HT₁-receptoren

De receptoren van het 5-HT₁-type hebben een inhiberende invloed op het postsynaptische neuron. Zij vergroten via een G-proteïne de K⁺-flux en veroorzaken daardoor hyperpolarisatie van het postsynaptische membraan. Het belangrijkste subtype is de 5-HT_{1A}-receptor. Deze receptor wordt in grote getale aangetroffen op de cellichamen en dendrieten van serotonerge raphéneuronen. Zij worden daarom presynaptische receptoren genoemd, hoewel dat niet betekent dat zij in één enkele synaps op het presynaptische deel liggen. Voor deze receptoren wordt ook de term 'somatodendritische autoreceptor' gebruikt. Stoffen met agonistische activiteit ten opzichte van deze 5-HT_{1A}-receptor remmen de raphéneuronen. Hiertoe behoren de anxiolytica buspirone en ipsapirone. De presynaptische 5-HT_{1A}-autoreceptor wordt geblokkeerd door pindolol, dat daaraan zijn SSRI-versterkend effect zou ontleen.

Ook in diverse andere gebieden van de hersenen inhibeert serotonine door stimulering van 5-HT₁-receptoren de neuronale activiteit. In de nucleus accumbens verloopt dit bijvoorbeeld via de 5-HT_{1B}-receptor. Deze receptor – die overigens alleen bij knaagdieren wordt aangetroffen – wordt beïnvloed door stoffen met een positieve invloed bij agressie (zogenaamde seronica). De inhiberende 5-HT_{1A}-receptor speelt ook een belangrijke rol in de hippocampus. Via deze receptor remt serotonine de activiteit van piramidecellen in de velden CA1 en CA3. Deze invloed wordt van groot belang geacht voor het tot stand komen van het antidepressieve en anxiolytische effect van serotonerge antidepressiva.

In de periferie gelegen 5-HT₁-receptoren vormen het aangrijpingspunt van de triptanen. Deze stoffen, met als bekendste voorbeeld sumatriptan, zijn agonisten voor de 5-HT_{1B/1D}-receptor en geven constrictie van gedilateerde craniale extracerebrale bloedvaten. Zij worden toegepast bij migraine.

5-HT₂-receptoren

Receptoren van het 5-HT₂-type vergroten de prikkelbaarheid van het neuronale membraan. Zij verminderen de K⁺-flux en vergemakkelijken daardoor de depolarisatie. Zij hebben in dit opzicht het tegenovergestelde effect van de 5-HT₁-receptor. Receptoren van het 5-HT₂-type worden in ruime mate in de voorhersenen aangetroffen en veel minder in de hersenstam.

Bovenstaande neuronale effecten van de 5-HT₂-receptor staan op gespannen voet met het model zoals vertoond in figuur II.2. Volgens dit laatste model inhibeert serotonine (via 5-HT₂-receptoren) de release van dopamine via een axoaxonale synaps. Dit model sluit nauw aan bij het effect van 5-HT₂-antagonisten in de substantia nigra, pars compacta, het striatum en de prefrontale cortex. Het model is kennelijk een oversimplificatie. Gepostuleerd kan worden dat serotonine de dopaminevrijzetting remt via GABA-bevattende interneuronen. De 5-HT₂-receptor komt namelijk wel op dit soort interneuronen voor. In bovenstaande gebieden worden belangrijke effecten tot stand gebracht door 5-HT_{2A}-antagonisten. Stoffen met deze affiniteit hebben ook een belangrijke invloed op het slaapwaakritme (zie hoofdstuk 9). Stoffen met affiniteit voor de 5-HT_{2C}-receptor staan vooral bekend om hun interferentie met de eetlust.

5-HT₃-receptor

De 5-HT₃-receptor heeft in de hippocampus en de neocortex een stimulerende invloed op de functie van GABA-erge neuronen. Omdat GABA een inhiberende neurotransmitterstof is resulteert dit dus per saldo in vermindering van de activiteit. De neurofysiologische eigenschappen wijzen erop dat het bij de 5-HT₃-receptor niet om een G-proteïne gekoppelde receptor gaat. De activiteit van het ionkanaal wordt gereguleerd door Ca²⁺- en Mg²⁺-ionen.

In dit opzicht vertoont de receptor gelijkenis met de NMDA-receptor (zie hoofdstuk 6). Antagonisten van de perifere 5-HT₃-receptor, zoals granisitron, ondansetron en tropisetron, spelen een belangrijke rol bij het bestrijden van braken door cytostatica of radiotherapie. Hierbij worden 5-HT₃-receptoren in de chemoreceptor trigger zone (CTZ) en het maagdarmkanaal gestimuleerd door circulerend serotonine (uit enterochromaffine cellen). Antagonisten voor de centrale 5-HT₃-receptoren hebben ook anxiolytische en cognitieverhogende effecten.

5-HT₄-receptor

De 5-HT₄-receptor wordt aangetroffen in de hippocampus, het striatum, de substantia nigra en het tuberculum olfactorium. Deze receptor is waarschijnlijk verwant aan het 5-HT₁-type. 5-HT₄-receptoren remmen, door beïnvloeding van de ionenflux, de hyperpolarisatie van neuronen en vergroten daardoor de prikkelbaarheid. De 5-HT₄-receptor speelt perifeer en centraal een rol als presynaptische heteroreceptor op cholinerge zenuwuiteinden. Stimulering van deze neuronen resulteert in facilitering van de acetylcholine-vrijzetting.

5-HT₅- en 5-HT₆-receptor

Over de functie van de 5-HT₅- en 5-HT₆-receptoren is nog weinig bekend. Beide receptoren stimuleren de adenylcyclase-activiteit. Zij worden aangetroffen in de cortex cerebri en hippocampus (5-HT₅) en de cortex cerebri, striatum en amygdala (5-HT₆). De 5-HT₅-receptor wordt gebonden door stoffen als ergotamine en methysergide.

5-HT₇-receptor

De 5-HT₇-receptor lijkt vooral tot effect te komen door beïnvloeding van de adenylcyclase-activiteit. Deze receptor speelt onder andere een belangrijke rol bij het bepalen van het bioritme door de nucleus suprachiasmaticus. Deze receptor wordt verder aangetroffen in de cortex en de hippocampus. Interessant is dat zowel de 5-HT₆-, als de 5-HT₇-receptor sterk gebonden worden door clozapine en een aantal tricyclische antidepressiva.

De rol van serotonine in het centrale zenuwstelsel

Serotonine speelt een rol bij vrijwel elk denkbare fysiologische functie. Het is ondermeer in verband gebracht met de regulatie van aandacht, affect, agressie, angst, braken, cognitie, darmmotiliteit, doorbloeding, eetlust, emotie, hormoonhuishouding, misselijkheid, motoriek, neuroplasticiteit, perceptie, pijn, seks, secretie, sensoriek en slaap. Daarnaast wordt aan serotonine een belangrijke rol toebedacht bij het ontstaan van allerlei psychische stoornissen. Tenslotte zijn er nogal wat psychofarmaca, die tenminste een deel van hun effecten via interferentie met de serotonerge transmissie tot stand brengen.

Bovenstaande maakt het moeilijk om de functie van serotonine in kort bestek te bespreken. In latere hoofdstukken zal ook regelmatig op de functie van serotonine worden teruggekomen. Het serotonerge systeem lijkt tegenovergestelde effecten te hebben aan het adrenerge systeem. Waar norepinefrine activering bewerkstelligt, geeft serotonine verlaging van de activiteit. Serotonerge neuronen staan in contact met het bloed en de liquor cerebrospinalis. Zij spelen een belangrijke rol bij het regelen van de hersendoorbloeding. Zij hebben een remmende invloed op de locus coeruleus en de substantia nigra, dit zijn de belangrijkste adrenerge en dopaminerge kernen. Zij zijn betrokken bij het regelen van de pijnperceptie. Zij vervullen een belangrijke functie wat betreft de gevoeligheid van de somatosensorische neuromusculaire reflexboog.

Slaap

Het serotonerge systeem is van invloed op het slaapwaakritme en de remslaap. Agonisten voor de 5-HT_{1A}-receptor stellen het intreden van de remslaap uit en 5-HT_{2A}-antagonisten onderdrukken deze. Bovendien bewerkstelligen 5-HT_{2A}-antagonisten de aanpassing van het bioritme aan het lichtdonkerritme. Zij kunnen daardoor een rol spelen bij de behandeling van bioritmestoornissen.

Tabel III.2
Serotonerge receptor(sub)typen met hun effector.

Nomenclatuur	Effector
5-HT _{1A}	G _{i/o} -eiwit (K ⁺ -kanaal↑; Ca ²⁺ -kanaal↓; cAMP↓)
5-HT _{1B}	G _{i/o} -eiwit (K ⁺ -kanaal↑; Ca ²⁺ -kanaal↓; cAMP↓)
5-HT _{1D}	G _{i/o} -eiwit (K ⁺ -kanaal↑; Ca ²⁺ -kanaal↓; cAMP↓)
5-HT _{1E}	G _{i/o} -eiwit (K ⁺ -kanaal↑; Ca ²⁺ -kanaal↓; cAMP↓)
5-HT _{1F}	G _{i/o} -eiwit (K ⁺ -kanaal↑; Ca ²⁺ -kanaal↓; cAMP↓)
5-HT _{2A}	G _{q/II} -eiwit (Phosphoinositide metabolisme (IP ₃ /DG))
5-HT _{2B}	G _{q/II} -eiwit (Phosphoinositide metabolisme (IP ₃ /DG))
5-HT _{2C}	G _{q/II} -eiwit (Phosphoinositide metabolisme (IP ₃ /DG))
5-HT ₃	intrinsiek kation-kanaal
5-HT ₄	G _s (cAMP↑)
5-Ht _{5A}	G _s (cAMP↑)
5-Ht _{5B}	G _s (cAMP↑)
5-HT ₆	G _s (cAMP↑)
5-HT ₇	G _s (cAMP↑)

Hallucinaties

Aan serotonine kan een belangrijke rol worden toebedeeld bij het ontstaan van (visuele) perceptiestoornissen en (visuele) hallucinaties. Verschillende hallucinogenen zoals LSD, mescaline en psilocybine, interfereren met 5-HT_{2A}-receptoren. Over het precieze aangrijpingspunt en het moleculair farmacologische effect bestaan echter veel onduidelijkheden. De genoemde stoffen zijn partiële agonisten (stimuleren een deel van de receptoren en blokkeren de rest) en beïnvloeden ook andere receptoren. De aard van de hallucinaties en perceptiestoornissen wijkt af van die bij amfetamine en bij de schizofrene psychose. Hallucinaties kunnen worden veroorzaakt door versterking van de dopaminerge transmissie in de gyrus parahippocampalis en entorhinale cortex. Dit sluit aan bij 5-HT_{2A}-antagonisme (zie hoofdstuk 2). Echter, dit behoeft niet het enige en ook niet het belangrijkste aangrijpingspunt te zijn.

Afhankelijkheid

Serotonine heeft een remmende invloed op het gedrag bij alcoholafhankelijkheid. Deze werking treedt op bij SSRIs, partiële 5-HT_{1A}-agonisten, 5-HT₂-antagonisten en 5-HT₃-antagonisten. Van deze stoffen gaat een remmende werking uit op de dopaminerge projecties vanuit het ventrale tegmentum (VTA) op het ventrale striatum (nucleus accumbens).

Motoriek

Serotonine speelt ook een belangrijke rol binnen het extrapiramidale systeem. Klassieke antipsychotica veroorzaken parkinsonisme door het blokkeren van D₂-receptoren in het putamen. De experimentele 5-HT_{2A/2C}-antagonist ritanserine heeft hier een verminderende invloed op. Op dit antiparkinsonistische effect van ritanserine is voortgebouwd bij het ontwikkelen van moderne antipsychotica, zoals risperidon. Deze stof blokkeert zowel de D₂- als de 5-HT_{2A}-receptor. Ook andere moderne antipsychotica zoals aripiprazol, olanzapine en sertindole antagoniseren deze 5-HT_{2A}-receptor (tabel II.4).

Activering van de 5-HT_{2A}-receptor remt de dopaminerge activiteit in nigrostriatale projecties. Dit effect kan tot stand komen langs twee wegen. Enerzijds kan sprake zijn van een remmende invloed van serotonerge projecties vanuit de raphékernen op de dopaminerge neuronen van de substantia nigra, pars compacta. Anderzijds kan de dopaminerge transmissie via axonale synapsen in het striatum door serotonine worden geremd (figuur II.2).

Initiatief

Aansluitend op het voorgaande kan worden gesproken over de beïnvloeding van de dopaminerge transmissie in de prefrontale cortex. Het gaat hierbij om beïnvloeding van het werkgeheugen en het initiatief (negatieve symptomen van schizofrenie). Serotonine heeft een remmende invloed op mesocorticale

dopaminerge neuronen, wat wordt gemedieerd via 5-HT_{2A}-receptoren. Ook hier kan het aangrijpingspunt in zowel de middenhersenen als in de prefrontale cortex zelf gelegen zijn.

Eetlust

Verschillende aanwijzingen duiden op een functie van serotonine bij verzadiging. Gedacht wordt dat dit effect wordt gemedieerd door de 5-HT_{2C}-receptor. Stoffen die deze receptor direct of indirect stimuleren, zoals fenfluramine, fluoxetine en m-CPP (een metaboliet van trazodon), remmen de eetlust in het proefdier. Vermoedelijk grijpen zij daarbij aan op histaminerge neuronen in de laterale hypothalamus. Stoffen met antagonistische activiteit ten opzichte van deze receptor, zoals clozapine en olanzapine, bevorderen de eetlust. Hiermee is echter lang niet alles gezegd. Onduidelijk is of het hier een directe invloed betreft of indirect via bijvoorbeeld beïnvloeding van de dopaminerge transmissie. Daarnaast correleert de affiniteit tot de genoemde receptor slechts in beperkte mate met de eetlustbeïnvloeding. Tenslotte wordt de eetlust bepaald door diverse monoaminen en andere neuroregulators, zoals neuropeptiden en neurohormonen.

Emoties

Stoffen, die interfereren met de functie van het serotonerge systeem hebben veel invloed op angst, paniek, dwang, (auto)agressie en depressie. Dit effect wordt waarschijnlijk gemedieerd via verschillende 5-HT-receptoren. Vooral de 5-HT_{1A}- en de 5-HT_{2A}-receptoren gooien in dit verband hoge ogen. Erg éénvoudig zijn de onderzoeksresultaten echter niet.

Volgens een sterk vereenvoudigd model werken stoffen, die de 5-HT_{1A}-receptor direct of indirect stimuleren antidepressief en stoffen die deze receptor antagoniseren anxiolytisch. Middelen, die de 5-HT₂-receptor antagoniseren (of 'down' reguleren) hebben eveneens een antidepressieve en anxiolytische werking. De 5-HT₂-receptor is echter minder invloedrijk dan de 5-HT₁-receptor. Het aangrijpingspunt van de 5-HT₁-agonisten lijkt vooral in de hippocampus gelegen. Geneesmiddelen, die de somatodendritische 5-HT_{1A}-receptoren in de raphékernen stimuleren, remmen daarmee de activiteit van projecties op de hippocampus. Dit heeft een verminderde stimulering van 5-HT_{1A}-receptoren in de hippocampus tot gevolg. Deze stoffen werken daarom anxiolytisch. Op soortgelijke wijze wordt de antidepressieve werking van pindolol verklaard door het blokkeren van deze somatodendritische receptoren.

De hippocampus speelt een belangrijke rol bij het labelen van percepties in het kader van het declaratieve geheugen (hoofdstuk 11). De hippocampale analyses zijn van groot belang voor het bepalen van de emotionele respons. Waarschijnlijk wordt in de hippocampus mede bepaald, welke emotionele

kwalificaties door de amygdala aan een bepaalde perceptie gegeven moeten worden. Gepostuleerd zou kunnen worden dat door een te heftige of verkeerde labeling ongepaste emoties ontstaan. Een onschuldige prikkel levert een heftige vecht- of vluchtreactie op (agressie of angst). Een neutrale prikkel roept sterke negatieve of positieve verwachtingen op (depressie of manie). Serotonine speelt hierbij een sterke regulerende rol.

Over de wijze waarop serotonine deze functie vervult zijn de laatste jaren interessante gegevens beschikbaar gekomen. Het is gebleken dat door een stressrespons een schrompeling van hippocampale neuronen tot stand wordt gebracht. Deze schrompeling wordt vermoedelijk geïnduceerd door corticosteroiden. Dit verloopt door inhibitie van de expressie van de neurotrofe factor BDNF. Deze hippocampale BDNF is essentieel voor het verlopen van leerprocessen. De invloed van stress op de BDNF expressie wordt geblokkeerd door een acute behandeling met antagonisten van de 5-HT_{2A}-receptor. Langdurige behandeling met antidepressiva resulteert in een verhoogde expressie van BDNF. Dit zou verlopen door beïnvloeding van 5-HT-receptoren. Over het precieze mechanisme bestaat nog veel onduidelijkheid.

Tabel III.3

Affiniteit voor verschillende transporters.

SSRI	5-HT-opname	NE-opname	DA-opname
Citalopram	1,16 nM	3500x zwakker	2400x zwakker
Clomipramine	0,28 nM	130x zwakker	250x zwakker
Fluoxetine	0,81 nM	300x zwakker	4300x zwakker
Fluvoxamine	2,2 nM	580x zwakker	4100x zwakker
Imipramine	1,4 nM	27x zwakker	50x zwakker
Paroxetine	0,13 nM	300x zwakker	3700x zwakker
Sertraline	0,29 nM	1400x zwakker	86x zwakker
Venlafaxine	8,9 nM	120x zwakker	1000x zwakker

Serotonerge farmaca

In het voorgaande is gesproken over serotonerge farmaca, maar juist op dat terrein is de laatste decennia heel wat gebeurd. In de zeventiger jaren van de vorige eeuw kenden wij een aantal antidepressiva die – naast legio andere effecten – ook het serotonerge systeem beïnvloeden. Daarnaast bestonden toen enkele anti-allergica en eetluststimuleerders met een antiserotonerge werking. Twintig jaar geleden komt dan (eventjes) de eerste SSRI zimeldine op de markt. Het is de eerste van een lange serie: fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, citalopram en sertraline. Daarnaast bestaan nog enkele bijzondere antidepressiva, die alle wel op een of andere wijze met het serotonerge systeem interfereren. Bovendien zijn diverse 5-HT-receptoragonisten en -antagonisten ontdekt. Deze farmaca blijken op allerlei terreinen zeer interessante effecten te hebben (zie tabel).

Antidepressiva en antipanic

Tot de klassieke antidepressiva behoren de tricyclische verbindingen en de niet-specifieke MAO-remmers. Deze verbindingen beïnvloeden alle zowel de adrenerge als de serotonerge transmissie. De tricyclische verbindingen remmen de heropname van norepinefrine en serotonine. Meestal ligt het accent op de norepinefrineheropname. Dit is zeker het geval bij de secundaire aminen, zoals desipramine en nortriptyline. Het meest selectief voor serotonine is clomipramine. Dit komt ook omdat de metaboliet daarvan (die uitsluitend de norepinefrineheropname beïnvloedt) slecht doordringt tot de hersenen. Naast hun invloed op de heropname antagoneren deze stoffen ook (niet-specifiek) 5-HT-receptoren.

De SSRIs vertonen verschil in potentie en verschil in selectiviteit. Het meest potent is paroxetine. Dat wil zeggen dat paroxetine de transporter in de laagste concentratie remt (tabel III.3). Het meest selectief is citalopram. Hierbij is het verschil in remming van de serotoninetransporter en de norepinefrinetransporter het grootste. Veel praktische consequenties hebben deze eigenschappen niet.

De meeste SSRIs hebben ook andere effecten. Zo blokkeert paroxetine cholinerge muscarinereceptoren even sterk als clomipramine (geeft anticholinergische bijwerkingen). Paroxetine remt ook het enzym NO-synthase tamelijk sterk (geeft erectie- en ejaculatiestoornissen). Fluoxetine is een agonist van de 5-HT_{2C}-receptor (geeft eetlustremming). Sertraline heeft ook enige invloed op de dopamine transporter (zie hoofdstuk 2). Dit effect wordt nog veel sterker vertoont door bupropion. De minst selectieve SSRI is venlafaxine. Dit middel remt tot doseringen van gemiddeld 150 mg/dag alleen de 5-HT-transporter, maar daarboven treedt ook inhibitie van NE-transporter op.

De RIMA moclobemide remt de afbraak van 5-HT en NE door het enzym MAO_A. In het bijwerkingenprofiel ligt het accent op serotonerge bijwerkingen.

De antidepressiva mianserine en mirtazepine blokkeren presynaptische NE-autoreceptoren (α_2 -adrenoceptoren) en bevorderen daardoor de vrijzetting van NE. Bij mianserine worden ook de postsynaptisch op serotonerge neuronen gelegen NE-receptoren (α_1 -adrenoceptoren) geblokkeerd. Dit is niet het geval bij mirtazepine, zodat bij die stof ook stimulering van de serotonerge transmissie optreedt. Zowel mianserine als mirtazepine blokkeren 5-HT₂- en 5-HT₃-receptoren. De combinatie van eigenschappen resulteert bij mirtazepine in stimulering van de adrenerge transmissie in combinatie met selectieve stimulering van 5-HT₁-receptoren.

De antidepressiva trazodon en nefazodon remmen zowel de NE- als de 5-HT-opname en blokkeren 5-HT₂-receptoren.

De azapirones buspirone, gepirone en ipsapirone ontleen hun anxiolytische en antidepressieve effecten aan partieel agonistische activiteit ten opzichte van de 5-HT_{1A}-receptor.

Cocaïne, amfetamine, fenfluramine en ecstasy

De werking van de psychostimulantia wordt vooral toegeschreven aan het bevorderen van de dopaminerge transmissie. Deze stoffen hebben echter ook invloed op het serotonerge systeem. Cocaïne remt de heropname van alle biogene aminen. De amfetamineanaloga veroorzaken – naast andere effecten – de release van biogene aminen. Bij amfetamine ligt het accent op de dopaminevrijzetting en fenfluramine is een relatief specifieke serotoninerelaser. Bij MDMA wordt het sterke euforiserende effect toegeschreven aan de beïnvloeding van de serotonerge transmissie. Dit gaat echter slechts in beperkte mate op.

Antipsychotica

De effecten van de moderne antipsychotica zijn in het vorige hoofdstuk beschreven. Vele antipsychotica hebben antagonistische activiteit ten opzichte van de 5-HT_{2A}-receptor (tabel II.4). Dit resulteert in een vergroting van de dopaminevrijzetting, wat onder andere is aangetoond voor het dorsale striatum en de prefrontale cortex. Dit wordt aangevoerd als verklaring voor de geringe ernst van parkinsonisme en de positieve effecten op de cognitieve en negatieve symptomen van schizofrenie.

Tabel III.4

Mogelijke indicatiegebieden voor serotonerge stoffen.

<i>Stoornis</i>	<i>Aangrijpingspunt.</i>
Depressieve stoornissen	5-HT-opnamesysteem, 5-HT _{1A} , 5-HT ₂ , 5-HT ₃
Schizofrenie	5-HT _{2A} , 5-HT ₃
Angststoornissen	
Gegeneraliseerde angststoornis	5-HT _{1A} , 5-HT ₂ , 5-HT ₃
Paniekstoornis	5-HT-opnamesysteem
Fobieën	5-HT-opnamesysteem, remming MAOA
Obsessief-compulsieve stoornis	5-HT-opnamesysteem
Eetstoornissen	5-HT-opnamesysteem, 5-HT _{1A} , 5-HT _{2C}
Slaapwaakstoornissen	5-HT ₂

Cognitieve stoornissen	5-HT ₃
Agressie	5-HT _{1A} , 5-HT _{1B}
Hallucinaties	5-HT ₂
Parkinsonisme	5-HT ₂
Migraine (acuut)	5-HT _{1D}
Migraine (profylactisch)	5-HT ₂
Emesis	5-HT ₃
Thermoregulatiestoornissen	5-HT ₁ , 5-HT ₂
Hypertensie	5-HT ₂

Woordenlijst

adrenerg	=	norepinefrinegebruikend
aripiprazol	=	Abilify®
BDNF	=	Brain-Derived Neurotrophic Factor
bulbo/bulbair	=	de hersenstam betreffend
bupropion	=	Zyban®
buspirone	=	Buspar®
caudaal	=	staartzijde
citalopram	=	Cipramil®
clomipramine	=	Anafranil®
clozapine	=	Leponex®
m-CPP	=	meta-chloor-phenyl-piperazine
CTZ	=	chemoreceptor trigger zone
desipramine	=	Pertofran®
diencephalon	=	tussenhersenen
dorsaal	=	rugzijde
granisetron	=	Kytril®
fenfluramine	=	Ponderal®
fluoxetine	=	Prozac®
fluvoxamine	=	Fevarin®
5-HT	=	serotonine
5-HTP	=	5-hydroxytryptofaan
MDMA	=	ecstasy
mediaal	=	aan de zijde van de mediaanlijn
mesencephalon	=	middenhersenen
mesiaal	=	naar de middellijn toegekeerd

mianserine	=	Tolvon®
mirtazapine	=	Remeron®
moclobemide	=	Aurorix®
NE	=	norepinefrine
nefazodon	=	Dutonin®
nortriptyline	=	Nortrilen®
olanzapine	=	Zyprexa®
ondansetron	=	Zofran®
paroxetine	=	Seroxat®
pindolol	=	Viskeen®
Remslaap	=	'rapid eye movement' slaap
rhombencephalon	=	ruithersenen (pons en verlengde merg)
RIMA	=	reversibele inhibitor van MAO _A
risperidon	=	Risperdal®
rostraal	=	kopzijde
sertindol	=	Serdolect®
sertraline	=	Zoloft®
SSRI	=	selectieve serotonine heropnameremmer
sumatriptan	=	Imigran®
telencephalon	=	eindhersenen
trazodon	=	Trazolan®
tropisetron	=	Novaban®
venlafaxine	=	Efexor®
ventraal	=	buikzijde
VTA	=	ventrale tegmentale gebied
zimeldine	=	Zelmid®

Literatuur

- Aghajanian GK, Sanders-Bush E. Serotonin.
In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C.
Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress.
Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 15-34.
- Leonard BE. Fundamentals of psychopharmacology.
Chichester; John Wiley & Sons, 2003.
- McIntyre RS, Mancini DA, Basile VS.
Mechanisms of antipsychotic-induced weight gain. J Clin Psychiatry
2001;62(Suppl 23):23-9.
- Nieuwenhuys R. Chemoarchitecture of the brain.
Berlin: Springer-Verlag, 1985.
- Russo-Neustadt A. Brain-derived neurotrophic Factor, behaviour and new
directions for the treatment of mental disorders. Semin Clin
Neuropsychiatry 2003;8:109-18.
- Watson S, Girdlestone D. TIPS receptor and ion channel nomenclature sup-
plement 1995.
Amsterdam: Elsevier Science Ltd, 1995.

Hoofdstuk 4

Norepinefrine

Inleiding

Norepinefrine (NE, levarterenol, noradrenaline) mag zich historisch in een ruime belangstelling van psychiaters en neuropsychofarmacologen verheugen. Men heeft over de functie van deze neuroregulator in het centrale zenuwstelsel in de loop der jaren bijzonder veel gepubliceerd. Veel van het onderzoek stamt echter uit een periode waarin nog weinig bekend was over de organisatie van het adrenerge (norepinefrinegebruikende) systeem, evenals over de distributie en de functie van verschillende receptorsubtypen. De effecten van de meeste 'oude' psychofarmaca zijn weinig specifiek. Zij beïnvloeden gelijktijdig verschillende receptorsubtypen en subsystemen. Dit maakt dat slechts in globale termen over de beïnvloeding van adrenerge functies door deze geneesmiddelen kan worden gesproken.

Het voorkomen van norepinefrine

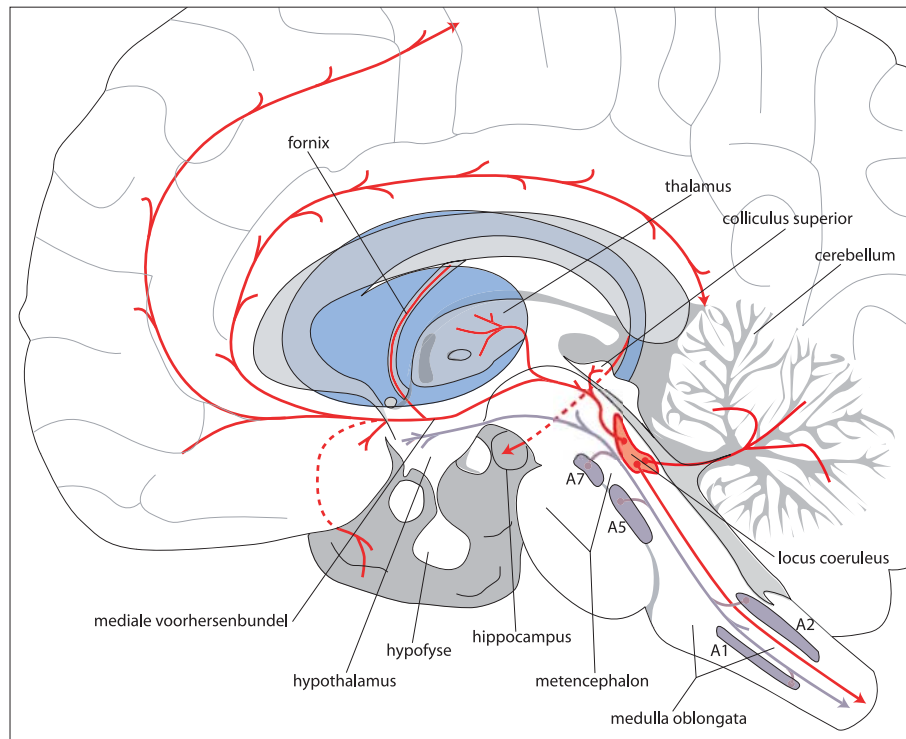
Perifeer

Norepinefrine is de neurotransmitter van het (ortho)sympathische zenuwstelsel. Dit betekent dat door de postganglionaire (ortho)sympathische axonen voornamelijk norepinefrine als neuroregulator wordt uitgescheiden. Daarnaast scheiden deze vezels een weinig epinefrine (10-20%) af. Overigens zijn niet alle postganglionaire sympathische vezels adrenerg. De vezels naar de zogenaamde eccrine zweetklieren en een deel van de vezels naar de bloedvaten van skeletspieren zijn cholinerg van aard. Verder is norepinefrine aanwezig in het secreet van het bijniermerg, maar hierin is epinefrine in de overmaat (3:1). Omdat norepinefrine na secretie niet zo snel wordt afgebroken als acetylcholine, is de werking minder lokaal dan bijvoorbeeld bij acetylcholine het geval is.

Centraal

Het cerebrale norepinefrinegebruikende systeem (figuur IV.1) is één van de minder omvangrijke neurotransmittersystemen. In de hersenen van de volwassen mens treft men ongeveer honderdduizend norepinefrineproducerende neuronen aan. Samen met dopamine en serotonine vormt norepinefrine de neurotransmitterstof van slechts één á twee procent van alle cerebrale synapsen.

Het cerebrale adrenerge systeem bestaat uit twee subsystemen, die beide hun oorsprong in de lagere hersenstam vinden en die onderling verbonden zijn.



Figuur IV.1

Norepinefrine.

Projecties vanuit de locus coeruleus op het cerebellum, naar het ruggenmerg, naar de hypothalamus en via de 'medial forebrain bundle' naar diencephale en telencephale structuren. Projecties vanuit vier celgroepen in de hersenstam (A1, A2, A5 en A7) op diverse diencephale structuren en naar het ruggenmerg. Vele propriobulbaire projecties (niet weergegeven).

Het eerste subsysteem:

De cellichamen van het meest bekende subsysteem liggen in en rond de locus coeruleus (LC). Bij de mens zijn vrijwel alle neuronen van deze LC-kern adrenerg. Vaak bevatten deze neuronen ook andere neuroregulatoren als co-transmitter (bijvoorbeeld neuropeptiden). De dendrieten van deze neuronen breiden zich relatief ver uit van het cellichaam (honderden μm). Zij liggen daarvoor ook buiten de grenzen van de kern. De LC is met het blote oog zichtbaar als een vage, blauw-zwarte vlek en ligt aan de rostrale kant in de bodem van de vierde ventrikel. Ongeveer de helft van alle cerebrale adrenerge neuronen ontspringen in dit LC-complex.

Vanuit het LC-complex lopen aan iedere zijde vijf adrenerge baansystemen naar andere hersengebieden. Eén hiervan loopt via de pedunculus cerebellaris superior naar de kleine hersenen. Daarnaast lopen uit het LC-complex twee grotere en twee kleinere baansystemen in rostrale en caudale richting. Dit zijn takken van respectievelijk de dorsale adrenerge en de dorsale periventriculaire bundel.

- De dorsale adrenerge bundel loopt door de middenhersenen naar de hypothalamus en versmelt daar met de mediale voorhersensbundel (de medial forebrain bundle). Voordien en nadien geeft hij enige grote takken af, die rechtstreeks of via een boog naar de epithalamus en het dorsale deel van de thalamus lopen.

- De dorsale adrenerge bundel geeft takken af naar verschillende kerngebieden in het middenhersenen – onder andere de serotonerge dorsale raphékern – en een groot aantal gebieden in de eindhersenen, zoals de amygdala, de reukhersengebieden, de kernen in en bij het septumgebied, de hippocampus, de mesocortex en de volledige neocortex. Het verdient vermelding, dat nagenoeg alle adrenerge projecties op de archicortex, de mesocortex en de neocortex uit het LC-complex afkomstig zijn.

- De caudale afsplitsing van de dorsale adrenerge bundel loopt van het LC-complex naar alle segmenten van het ruggenmerg. Deze bundel geeft tijdens de passage van de pons en het myelencephalon takken af naar verschillende daar gelegen centra, evenals de gehele reticulair formatie. In het ruggenmerg eindigen de vezels in het ventrale deel van de achterhoorn, de intermediaire zone en de voorhoorn. De sympathische intermediolaterale kern wordt er niet door geïnnerd.

- De rostrale afsplitsing van de dorsale periventriculaire bundel loopt bijna zonder aftakkingen van het LC-complex naar het pars parvocellularis van de nucleus paraventricularis in de hypothalamus. De caudale tak eindigt in de nucleus solitarius en de dorsale vaguskern.

Het tweede subsysteem:

De oorsprong van het *tweede subsysteem* is gelegen in een viertal celgroepen in de pons en myelencephalon. Drie hiervan (A1, A5 en A7) liggen in elkaars verlengde en gaan in elkaar over onder vorming van een continuüm in het laterale tegmentum. Dit complex is aan de rostrale zijde verbonden met het eerder genoemde LC-complex.

Aan de caudale kant is het systeem verbonden met een vierde celgroep (A2). Deze vierde celgroep ligt niet in het verlengde van de andere, maar wat meer naar de oppervlakte van de bodem van de vierde ventrikel. Zij overlapt met de nucleus solitarius en de dorsale vaguskern.

Het tweede subsysteem bestaat voornamelijk uit deze vier celgroepen en de ventrale adrenerge baan. Daarnaast projecteren een klein deel van de adrenerge neuronen uit de caudale hersenstam via de dorsale periventriculaire baan op de thalamus. Tenslotte projecteren neuronen van het tweede adrenerge subsysteem massaal op verschillende centra en de reticulaire formatie van het verlengde merg, de pons en de middenhersenen (dat wil zeggen de gehele hersenstam).

De ventrale adrenerge baan is versmolten met de eerder genoemde dorsale adrenerge bundel uit het LC-complex. Zij vormen één complex baansysteem: de centrale tegmentale baan. Aan de rostrale kant gaat dit baansysteem over in de 'medial forebrain bundle' en aan de caudale kant lopen vezels uit in de laterale funiculus van het ruggenmerg. Het betreft in het laatste geval onder andere projecties uit de pons op het thoracale deel van de intermediolaterale kolom (oorsprong van de sympathische zijstreng).

In de centrale tegmentale baan lopen opstijgende en afdalende vezels kriskras dooreen. Opstijgende vezels eindigen onder andere in de hypothalamus, het septumgebied, de nucleus caudatus, de amandelkern en de pyriforme cortex. Afdalende vezels lopen naar het ruggenmerg.

De rol van norepinefrine in het centrale zenuwstelsel

De denkbepelden over de functie van het cerebrale adrenerge systeem zijn niet geheel consistent. Er worden meer functies aan toegeschreven dan kan worden aangetoond. Zo wordt aan norepinefrine een belangrijke rol toebedeeld bij het reguleren van de alertheid en de slaapwaakcyclus, bij het onderhouden van de aandacht, bij het leren en het geheugen, evenals bij neuroplastische processen en bij neuroprotectie (tabel IV.1).

Ook wordt bij een variëteit aan psychische stoornissen gedacht aan een disfunctie van het adrenerge systeem als mogelijke oorzaak. Bij neuropathologisch onderzoek zijn bij verschillende aandoeningen en ziekten veranderingen in het cerebrale adrenerge systeem geconstateerd. Zo treedt er aanzienlijk verlies op van LC-neuronen bij zowel de ziekte van Parkinson als bij de ziekte van Alzheimer. Bij postmortem onderzoek van de hersenen van schizofrene patiënten (paranoïde type) zijn verhoogde concentraties norepinefrine aangetroffen in diverse telencephale hersengebieden waar LC-neuronen op projecteren. Er bestaan aanwijzingen dat norepinefrine de activiteit van het dopaminerge systeem reguleert en op die wijze een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van psychotische decompensaties (en dyskinesieën).

Aan een disfunctie van het centrale adrenerge systeem als mogelijke oorzaak

wordt verder gedacht bij de angststoornissen (vooral de paniekstoornis en de posttraumatische stressstoornis), de stemmingsstoornissen (zowel depressie als manie), eetstoornissen, slaapstoornissen, de aandachtstekortstoornis, de ticstoornis, agressie, automutilatie en verschillende door antipsychotica veroorzaakte bewegingsstoornissen.

Door de intensieve interacties tussen verschillende neuroregulatorsystemen zullen de veranderingen bij een bepaalde stoornis echter nooit in slechts één neuroregulatorsysteem optreden. Daarnaast zijn de onderzoeksgegevens meestal weinig éénduidig. Dit betekent dat over de precieze rol van het adrenerge systeem meestal onduidelijkheid blijft bestaan.

Tabel IV.1

Functie van adrenerge neuronen.

stimulatie van sympathische neuronen	regulatie van de bloeddruk en de hartfrequentie
regulatie van de ademhaling	secretie van vasopressine
regulatie van de slaapwaakcyclus	secretie van releasing hormonen
regulatie van de alertheid	secretie van releasing hormonen
regulatie van leren en geheugen	regulatie van angstgedrag

Functie van het LC-complex

Vooral de mogelijke functie van het LC-complex heeft vele onderzoekers tot de verbeelding gesproken. De kern van het LC-complex ontvangt vooral input vanuit de nucleus reticularis paragigantocellularis en de nucleus prepositus hypoglossi. Daarnaast ontvangt het LC-complex via de dendritische uitlopers in de mantel (de directe LC-omringende structuren) input vanuit de nucleus tractus solitarius, de raphékernen, de periaqueductale grijze stof, de hypothalamus, de nucleus preopticus, de amygdala en de prefrontale cortex. Het LC-complex ontvangt daardoor input vanuit structuren die een sleutelrol spelen bij de slaapwaakregulatie, de perceptie en zowel emotionele als cognitieve processen.

Het LC-complex lijkt vooral een rol te vervullen bij de aandachtregulatie (vigilantie). De activiteit van het complex is afhankelijk van het aanbieden van relevante positieve of negatieve stimuli (voedselgeur, pijn, bedreiging). Het organisme wordt hiermee voorbereid of in staat gesteld om daarop adequaat te reageren. Op deze wijze speelt het LC-complex ook een belangrijke rol bij het mediëren van een angstrespons en angstgedrag.

In het verleden is wel gepostuleerd, dat het LC-complex zou fungeren als het substraat voor zelfstimuleringsgedrag en op die wijze een belangrijke rol zou spelen bij lust en verzadiging. Dit blijkt echter op basis van later onderzoek minder waarschijnlijk te zijn. Wel speelt het LC-complex een belangrijke rol bij het mediëren van onthoudingsverschijnselen van opiaten, maar het is daarvoor echter niet essentieel.

Functie van het A1, A2, A5 en A7-systeem

Een ander subsysteem is meer betrokken bij de regulatie van diverse autonome functies. Zo speelt dit subsysteem een essentiële rol bij het tot stand komen van de baroreceptorreflex en bij de regulatie van de ademhaling. In celgroep A5 is een vasomotorisch centrum gelokaliseerd en van daaruit projecteren adrenerge neuronen direct op sympathische schakelcentra in het ruggenmerg. Het centrum in celgroep A5 ontvangt input vanuit de celgroepen A1 en A2. Deze laatste celgroepen projecteren ook op een aantal telencephalon structuren die betrokken zijn bij het afstemmen van de bloeddruk, de hartfrequentie en de ademhaling. Voorts projecteren deze celgroepen A1 en A2 op een cardiovasculair centrum in de paraventriculaire kern van de hypothalamus. Dit centrum heeft op zijn beurt invloed op sympathische centra in de lagere hersenstam en het ruggenmerg. Onlangs is duidelijk geworden dat projecties vanuit de A2 groep op onder andere de hypothalamus, de amygdala en het ventrale striatum ook een belangrijke invloed uitoefenen op cognitieve en emotionele processen.

Bovenstaande autonome regulatie verloopt niet uitsluitend via de sympathicus. Vanuit celgroep A1 verlopen ook banen naar de nucleus supraopticus en de nucleus paraventricularis pars magnocellularis in de hypothalamus. Stimulatie van neuronen van deze kernen resulteert in de vrijzetting in het bloed van hormoon vasopressine (antidiuretisch hormoon, ADH) door uitlopers in de neurohypofyse. Voorts zijn er projecties op neuronen van de eminentia mediana in de hypothalamus. Van daaruit worden releasing hormonen uitgestort in de hypofysaire portale circulatie. Adrenerge neuronen spelen zo een belangrijke rol bij de secretie van hormonen door de adenohypofyse: groeihormoon (GH), luteotroop hormoon (LH) en adrenocorticotroop hormoon (ACTH).

Norepinefrine en opiaatonthouding

Aan hyperactiviteit van het LC-complex wordt een belangrijke rol toegeschreven bij het tot stand komen van onthoudingsverschijnselen door opiaten. Deze hyperactiviteit wordt toegeschreven aan stimulering van de locus coeruleus door glutaminerge projecties vanuit de nucleus reticularis paragigantocellularis. Daarnaast is sprake van hyperactiviteit van LC-neuronen als reactie op het wegvallen van stimulatie van 'eigen' opiaatreceptoren.

Ook projecties van A2-neuronen spelen een belangrijke rol. Projecties vanuit deze gebieden op het septumgebied in de voorhersenen zouden mede verantwoordelijk zijn voor de onlustgevoelens bij onthouding.

Norepinefrine en slaap

Het neuropeptide orexine (vroeger ook wel hypocretine genaamd) speelt een belangrijke rol bij het reguleren van de slaap. Neuronen die dit neuropeptide bevatten projecteren vanuit de hypothalamus op de locus coeruleus en activeren daar NE neuronen. Langs deze weg wordt de overgang bewerkstelligd van slapen naar waken. Orexine zou langs deze weg een rol spelen bij het ontstaan van narcolepsie. Aan Orexine wordt ook een rol toegeschreven bij het ontstaan van slaapstoornissen bij angst en depressie en bij de aandachts-tekortstoornis.

Norepinefrine en depressie

Enige decennia geleden was de biologische theorie over het ontstaan van stemmingstoornissen eenvoudig: "bij depressie is er te weinig en bij manie is er teveel norepinefrine in het cerebrum." Het is nu allemaal veel gecompliceerder geworden. De overactiviteit van het adrenerge systeem bij de manie lijkt meer samen te hangen met een vergroting van de reactiviteit op externe stressfactoren. Bij de depressie lijkt vooral sprake te zijn van een disregulatie van het samenspel tussen verschillende neuroregulatorsystemen. Bij de verschillende biologische verklaringmodellen voor het ontstaan van stemmingstoornissen kan echter nog steeds aan het norepinefrine systeem een belangrijke rol worden toebedacht.

Tabel IV.2

Adrenoceptor(sub)typen met hun effector.

<i>Nomenclatuur</i>	<i>Effector</i>
α_{1A}	$G_{q/11}$ -eiwit (phosphoinositide metabolisme (IP ₃ /DG))
α_{1B}	$G_{q/11}$ -eiwit (phosphoinositide metabolisme (IP ₃ /DG))
α_{1D}	$G_{q/11}$ -eiwit (phosphoinositide metabolisme (IP ₃ /DG))
α_{2A}	$G_{i/o}$ -eiwit (K ⁺ -kanaal ↑; Ca ²⁺ -kanaal ↓; cAMP ↓)
α_{2B}	$G_{i/o}$ -eiwit (K ⁺ -kanaal ↑; Ca ²⁺ -kanaal ↓; cAMP ↓)
α_{2C}	$G_{i/o}$ -eiwit (K ⁺ -kanaal ↑; Ca ²⁺ -kanaal ↓; cAMP ↓)
β_1	G_s -eiwit (cAMP ↑)
β_2	G_s -eiwit (cAMP ↑)
β_3	G_s -eiwit (cAMP ↑)

Norepinefrine en angst

Het (ortho)sympathische zenuwstelsel speelt een belangrijke rol bij het voorbereiden van vlucht- en verdedigingsreacties. Het verhoogt de alertheid onder andere door verhoging van de prikkelbaarheid van de zintuigen en heeft een katabole en ergotrope werking. Deze perifere effecten zijn niet zonder betekenis voor de psychische functies. In deze context kan bijvoorbeeld de theorie van W. James (1884) en C.G. Lange (1885) worden genoemd, die onafhankelijk van elkaar postuleerden dat emoties secundair zijn aan de perceptie van lichamelijke veranderingen. Volgens deze theorie zou de reflexmatige verhoging van de hartfrequentie, de spierdoorbloeding en worden waargenomen en door het brein worden vertaald in het ervaren van angst.

Deze theorie speelt nog steeds een belangrijke rol bij het gedragstherapeutische verklaringsmodel voor het ontstaan van de paniekstoornis. Door conditionering zou het percipiëren van angstreacties in een overactiviteit van het LC-complex resulteren. Dit behoeft echter niet specifiek te zijn. Den Boer en Westenberg hebben beargumenteerd dat norepinefrine veeleer geassocieerd is met globale angst, ongeacht de diagnostische categorie.

Norepinefrinereceptoren (Adrenoceptoren)

Het idee dat verschillende agonisten verschillende effecten zouden kunnen bewerkstelligen door te reageren met verschillende receptoren is in 1948, rond de adrenerge transmissie, geboren. In dat jaar postuleerde Ahlquist het bestaan van α - en β -adrenoceptoren in glad spierweefsel. Hij wilde hiermee verklaren dat catecholaminen respectievelijk contractie en relaxatie van glad spierweefsel kunnen bewerkstelligen. Later werd het bestaan van twee α -subtypen gepostuleerd, waarbij de α_1 -adrenoceptoren postsynaptisch en de α_2 -adrenoceptoren presynaptisch zouden zijn gelokaliseerd.

Deze anatomische indeling is niet houdbaar gebleken en thans vervangen door een functionele, die wat betreft het gebeuren aan cerebrale adrenerge vezeluiteinden grotendeels op hetzelfde neerkomt. De β -adrenoceptoren zijn verder ingedeeld in β_1 - en β_2 -subtypen. Volgens het klassieke idee worden β_1 -adrenoceptoren aangetroffen in het hart en β_2 -adrenoceptoren in vaten, bronchiën, darm, uterus en lever.

De vier genoemde adrenoceptorsubtypen komen alle ook in het centrale zenuwstelsel voor. De α - en β -adrenoceptoren zijn daarbij gelokaliseerd in de adrenerge eindsynaps. Het zijn daar exciterende, respectievelijk inhiberende postsynaptische receptoren. Hoewel de onderlinge verhoudingen variëren van regio tot regio, zouden β_1 -adrenoceptoren voornamelijk voorkomen op neuronen, terwijl β_2 -adrenoceptoren vooral op gliacellen en in de vaten aanwezig zouden zijn. De α_1 -adrenoceptoren worden vooral gevonden in de eindgebieden van het adrenerge systeem, vooral in de neocortex, de thalamus en de raphékernen. De α_2 -adrenoceptor wordt vooral als autoreceptor presynaptisch aangetroffen op LC-neuronen. Zij komen echter ook voor in de

eindgebieden, die vanuit de locus coeruleus worden geïnnerveerd, zoals de cerebrale cortex en de hippocampus. De eindsynapsen van LC-neuronen in de neocortex bedienen zich verder vooral van β -adrenoceptoren. Vermeldenswaardig is nog, dat de subtypering van adrenoceptoren hiermee niet ten einde is (tabel IV.2). Men heeft een derde type β -receptoren – β_3 -adrenoceptoren – ontdekt, die voornamelijk op adipocyten voorkomen. Binnen de groep van de α_1 -adrenoceptoren onderscheidt men thans 4 subtypen (α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} , α_{1D}) en binnen de groep van de α_2 -adrenoceptoren drie α_{2A} , α_{2B} , α_{2C}). De relevantie van deze verdere subtypering voor de cerebrale adrenerge functies is nog niet goed bekend.

Adrenerge farmaca

Antidepressiva

Hoewel dit met de opkomst van de SSRIs enigszins op de achtergrond is geraakt, is interferentie met het cerebrale adrenerge systeem traditioneel hét aangrijpingspunt van antidepressieve stoffen. Alle klassieke antidepressiva blokkeren de norepinefrinetransporter in het presynaptische deel van de adrenerge synaps. Deze transporter is verantwoordelijk voor de eliminatie van een belangrijk deel van de norepinefrine uit de synaptische kloof. Na heropname door het presynaptische deel wordt norepinefrine ten dele gemetaboliseerd door mitochondriaal monoamineoxidase (MAO) en ten dele voor hergebruik opgeslagen in de presynaptische blaasjes. Sommige cyclische antidepressiva hebben voornamelijk invloed op de norepinefrinetransporter (maprotiline). Andere beïnvloeden ook de serotoninetransporter (clomipramine) of de dopaminetransporter (bupropion).

De invloed op de norepinefrinetransporter resulteert in een vergroting, dan wel in het langer hoog blijven van de synaptische norepinefrineconcentratie. Een tweede weg waarlangs deze hogere synaptische concentratie kan worden bewerkstelligd is door interferentie met presynaptische α_2 -autoreceptoren. Door stimulatie van deze receptoren op het presynaptische deel remt het eerder in de synaptische spleet vrijgezette norepinefrine de volgende activatie van het presynaptische deel. Door deze α_2 -adrenoceptoren te blokkeren wordt de feed-back remming voorkomen en de activiteit van het presynaptische deel uiteindelijk verhoogd. Dit blokkeren van α_2 -adrenoceptoren acht men het aangrijpingspunt van mianserine en mirtazapine.

Een derde mogelijkheid om de synaptische norepinefrineconcentratie te vergroten wordt aangetroffen bij de MAO-remmers. Zoals de naam aangeeft blokkeren deze stoffen het mitochondriale MAO, waardoor meer norepinefrine voor hergebruik wordt opgeslagen. Voorts moet de heropname van NE daardoor tegen een hogere concentratiegradiënt geschieden, waardoor deze moeizamer wordt. Van het enzym MAO bestaan (tenminste) twee vormen: MAO_A en MAO_B. Dit eerste type is verantwoordelijk voor de afbraak van

norepinefrine, serotonine en dopamine. De tweede vorm breekt vooral β -fenylethylamine en dopamine af. Klassieke MAO-remmers, zoals fenelzine en tranylcypromine, remmen beide vormen; moclobemide remt alleen MAO_A.

Volgens sommige theorieën resulteert de versterkte adrenerge transmissie in een antidepressief effect door het (over)stimuleren van β -adrenoceptoren. Hierdoor treedt een 'down' regulatie van deze receptoren op. Agonisten voor deze receptor hebben een bepaalde antidepressieve werking en β -blokkers vergroten de kans op depressie. Antidepressiva binden zelf niet aan deze receptor. Mogelijk is ook de werking van pindolol aan partieel agonisme voor de β -adrenoceptor toe te schrijven. Toevoegen van pindolol aan een SSRI vergroot de antidepressieve werking van laatstgenoemde.

Verscheidene antidepressiva hebben ook een remmende invloed op de adrenerge transmissie. Zij hebben affiniteit voor postsynaptische α_1 -adrenoceptoren en verminderen op die wijze het tot stand komen van de prikkeloverdracht. Deze werking resulteert in de periferie in het openzetten van (denkbeeldige) restrictievaten. Dit resulteert in daling van de perifere weerstand en dus bloeddruk daling. Voorts resulteert het in bepaalde seksuele stoornissen (vooral ejaculatie-stoornissen). Wat de consequenties van de α_1 -adrenoceptorblokkerende werking zijn in het centrale zenuwstelsel is minder duidelijk. Zoals eerder is aangegeven verloopt de adrenerge prikkeloverdracht naar het postsynaptische deel in het centrale zenuwstelsel zeker niet uitsluitend via α_1 -adrenoceptoren. De stimulatie van de adrenerge prikkeloverdracht door heropnameremming wordt daarom door een gelijktijdige α_1 -adrenolytische werking maar zeer ten dele geblokkeerd. Toch is het niet geheel zonder consequenties. Bekend is dat mirtazapine een sterkere stimulerende invloed heeft op serotonerge neuronen dan het farmacologisch vergelijkbare mianserine. Dit wordt toegeschreven aan de geringere affiniteit van mirtazapine voor α_1 -adrenoceptoren. De prikkeloverdracht tussen adrenerge en serotonerge neuronen wordt daardoor bij mirtazapine sterker gestimuleerd.

Ook MAO-remmers hebben een remmende invloed op de adrenerge transmissie. Het mechanisme hiervan is niet geheel duidelijk. De meest geciteerde theorie is dat uit voedsel gevormd tyramine wordt opgenomen uit het maag-darmkanaal en in het adrenerge neuron wordt gemetaboliseerd. Dit resulteert in het ontstaan van sporenaminen, bijvoorbeeld octopamine. Deze stof wordt vervolgens opgenomen in de granulae en vrijgezet alsof het norepinefrine is. Deze 'valse transmitter' heeft echter na vrijzetting andere effecten dan norepinefrine. Dit kan men beschouwen als één van de mogelijke verklaringen voor het optreden van (ernstige) bloeddrukdalingen en seksuele stoornissen bij het gebruik van MAO-remmers. Overigens wordt interferentie met het metabolisme van sporenaminen door sommigen ook van betekenis geacht voor het optreden van antidepressieve effecten (hoofdstuk 7).

Psychostimulantia

Een tweede categorie psychofarmaca die interfereren met het adrenerge systeem, zijn de psychostimulantia. Psychostimulantia zoals cocaine, amfetamine, methamfetamine en methyleendioxymethamfetamine (MDMA, ecstasy) hebben vele farmacologische effecten, waaronder het stimuleren van de vrijzetting van norepinefrine uit het presynaptische deel. Daarnaast remt vooral cocaine ook de heropname. De hieruit resulterende verhoging van de functionaliteit van adrenerge synapsen wordt geacht uit te monden in een verhoging van de waakzaamheid en activiteit, onderdrukking van de eetlust en verhoging van de sympathicusactiviteit. Echter, deze stoffen beïnvloeden ook dopaminerge en serotonerge synapsen. Deze laatste effecten zijn vermoedelijk sterker geassocieerd met de typische psychostimulerende effecten. Deze zijn de verhoging van de (psycho)motorische activiteit en de psychotomimetische werking en de euforiserende werking. Een aardig detail in deze context is, dat de veel gebruikte klassieke MAO-remmer tranylcypromine een structuuranalogon van amfetamine is. Aangetoond is dat tranylcypromine rechtstreeks de dopamineheropname remt en de dopaminenvrijzetting bevordert. Het is niet uitgesloten dat dit van betekenis is voor de werkzaamheid van deze stof bij bepaalde refractaire depressies.

Antipsychotica

Ook antipsychotica grijpen aan op het adrenerge systeem. Zo interfereert het oudste antipsychoticum reserpine met de opslag van norepinefrine in presynaptische granulae. Het veroorzaakt op die wijze depletie (uitputting) van het systeem. Dit resulteert in vermindering van de functionaliteit van het adrenerge systeem en dit wordt klassiek als verklaring aangevoerd voor de depressiebevorderende werking van reserpine. Ook is reserpine door deze werking lang als antihypertensivum in gebruik geweest. Reserpine en het daaraan verwante tetrabenazine hebben een dergelijk depleterend effect overigens ook in dopaminerge en serotonerge synapsen.

Sommige antipsychotica, vooral sommige fenothiazinen, remmen de heropname van norepinefrine. Dit effect is echter tamelijk zwak en wordt overschaduwed door de mate waarin α_1 -adrenoceptoren worden geblokkeerd.

De consequenties van deze laatste werking zijn identiek aan die bij de antidepressiva. Voorts is bij antipsychotica de α_1 -blokkade ook wel geassocieerd met het optreden van het psycholeptische effect van deze geneesmiddelen (het onverschilligmakende effect). Echter, het is zeer wel voorstelbaar dat de α_1 -adrenoceptorblokkade via een perifere mechanisme met een niet-specifiek sederende werking samenhangt. Immers, de belangrijkste perifere angstverschijnselen worden via het adrenerge systeem gemedieerd: bloeddrukverhoging, bloedsuikerverhoging, fijne tremoren, hartkloppingen en zweterigheid van de onbehaarde huid (handpalmen).

Blokkade van deze perifere angstverschijnselen resulteert volgens de James-Lange-theorie in vermindering van angst. Het optreden van niet-specifieke sedatie kan hiervan een equivalent zijn.

Het belangrijkste effect van antipsychotica is interferentie met het dopaminerge systeem. Echter, het optreden van α_1 -adrenoceptorblokkade wordt wel van belang geacht voor het optreden van bepaalde bewegingsstoornissen (vooral dystonie en dyskinesieën). Ook zou deze blokkade relevant kunnen zijn voor de werkzaamheid bij bepaalde vormen van schizofrenie. Wat dit laatste betreft zou de verhouding tussen D_2 -receptor- en α_1 -adrenoceptorblokkade een essentiële rol spelen. Deze laatste hypothese is de laatste jaren enigszins op de achtergrond geraakt met de opkomst van de moderne antipsychotica, die in bepaalde verhouding dopamine- en serotoninereceptorblokkade zouden combineren.

Adrenolytica

Een merkwaardig psychofarmakon is de α_2 -adrenoceptoragonist clonidine. Clonidine veroorzaakt door stimulatie van deze NE-autoreceptoren een vermindering van de functionaliteit van het adrenerge systeem. Dit resulteert in anxiolytische effecten, die onder andere bij de behandeling van opiaatabstinentieverschijnselen en bij de behandeling van paniekstoornissen zijn waargenomen. Clonidine is met wisselend succes bij een scala van (neuro)psychiatrische aandoeningen geprobeerd: agorafobie, akathisie, angst, depressie, Gilles de la Tourette, manie, narcolepsie, obsessief-compulsieve stoornis, paniekstoornis, schizofrenie en tardieve dyskinesie. Bij anorexia nervosa is het niet werkzaam. Bij onthoudingsverschijnselen na het staken van het gebruik van opioïden en bij de aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (zonder diffuse ontwikkelingsstoornis of ticstoornis) is de werkzaamheid het best gedocumenteerd. Bij alcohol- en nicotineonthouding is clonidine mogelijk ook werkzaam, maar bij benzodiazepineonthouding is het vermoedelijk weinig werkzaam.

Clonidine wordt verder wel gebruikt om zicht te krijgen op de functionaliteit van het centrale adrenerge systeem. Hypothalame α_2 -adrenoceptoren controleren de release van somatoliberine (GHRH) en regelen op die wijze de secretie van groeihormoon. Na clonidinetoediening treedt secretie van groeihormoon op.

Beta-blokkerende stoffen zijn toepasbaar bij angststoornissen en bij bepaalde bewegingsstoornissen (tremoren en akathisie). Zij brengen bij deze stoornissen hun therapeutische werking naar alle waarschijnlijkheid tot stand door te interfereren met het adrenerge systeem. Ook hun anxiolytische werking verloopt zeker niet uitsluitend via perifere β -receptoren. Perifere angstverschijnselen zouden dan maar zeer ten dele door β -blokkerende stoffen worden

tegen gegaan. In het centrale zenuwstelsel spelen β -adrenoceptoren een belangrijke rol als (veelal inhiberende) postsynaptische receptoren in adrenerge synapsen. Het is waarschijnlijk dat stoffen als propranolol en metoprolol voor een belangrijk deel via deze centrale β -adrenoceptoren hun effecten tot stand brengen. Het zijn overigens ook deze centrale β -receptoren, die bij chronische behandeling met antidepressiva worden ge' down' gereguleerd.

Tenslotte zijn de eigenschappen van yohimbine vermeldenswaardig. Oorspronkelijk is deze stof vooral bekend geworden als (overigens weinig werkzaam) afrodisiacum. Later is deze stof een belangrijke rol gaan spelen in de biologische psychiatrie. Yohimbine is onder andere een α_2 -adrenoceptorantagonist. Het veroorzaakt op die wijze een verhoging van de beschikbaarheid van norepinefrine in de synaptische spleet. Toediening van een éénmalige dosis yohimbine aan patiënten met een paniekstoornis of een posttraumatische stressstoornis leidt in tweederde van de gevallen tot het optreden van een paniekaanval, terwijl dat bij patiënten met een andere angststoornis niet het geval is.

Woordenlijst

adrenerg	=	norepinefrinegebruikend
bupropion	=	Zyban®
caudaal	=	staartzijde
clomipramine	=	Anafranil®
clonidine	=	Dixarit®
fenelzine	=	Nardil®
GHRH	=	growth hormon releasing hormon
lateraal	=	zijwaards
LC	=	locus coeruleus
maprotiline	=	Ludomil®
MDMA	=	ecstasy
mediaal	=	aan de zijde van de mediaanlijn
mesencephalon	=	middenhersenen
mesiaal	=	naar de middellijn toegekeerd
metencephalon	=	pons en kleine hersenen
metoprolol	=	Selokeen®
mianserine	=	Tolvon®
mirtazapine	=	Remeron®
moclobemide	=	Aurorix®
myelencephalon	=	verlengde merg
MAO	=	monoamineoxidase
NE	=	norepinefrine
pindolol	=	Viskeen®
propranolol	=	Inderal®
rhombencephalon	=	ruithersenen = pons en verlengde merg

rostraal	=	kopzijde
SSRI	=	selectieve serotonine heropnameremmer
tranylcypromine	=	Parnate®
telencephalon	=	eindhersenen

Literatuur

Den Boer JA, Westenberg HGM. Kritische kanttekeningen bij de locus coeruleus hypothese van paniekstoornis. *Acta Neuropsychiatrica* 1993;5:48-54.

Nieuwenhuys R. Chemoarchitecture of the brain. Berlin: Springer-Verlag, 1985.

Aston-Jones G. Norepinephrine.
In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff Ch, eds. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;47-57.

Watson S, Girdlestone D. TIPS receptor and ionchannel nomenclature supplement 1995. Amsterdam: Elsevier Science Ltd, 1995.

Hoofdstuk 5

Acetylcholine

Inleiding

Acetylcholine (ACh) is de eerst ontdekte en meest bekende neurotransmitterstof. Aanvankelijk is gedacht dat acetylcholine ook wel de belangrijkste neurotransmitterstof van het centrale zenuwstelsel zou zijn, maar dat viel later enigszins tegen. Toch is acetylcholine wel degelijk als een belangrijke neurotransmitter te beschouwen. Naar schatting is twintig tot dertig procent van de cerebrale synapsen cholinerg van aard. Toch is acetylcholine in biologisch-psychiatrische kringen lang een stiefkindje gebleven. Buiten het terrein van het dementieonderzoek en bij de behandeling van extrapiramidale stoornissen is in het verleden niet al te veel met acetylcholine gedaan. Dit is wellicht ten onrechte.

Het voorkomen van acetylcholine

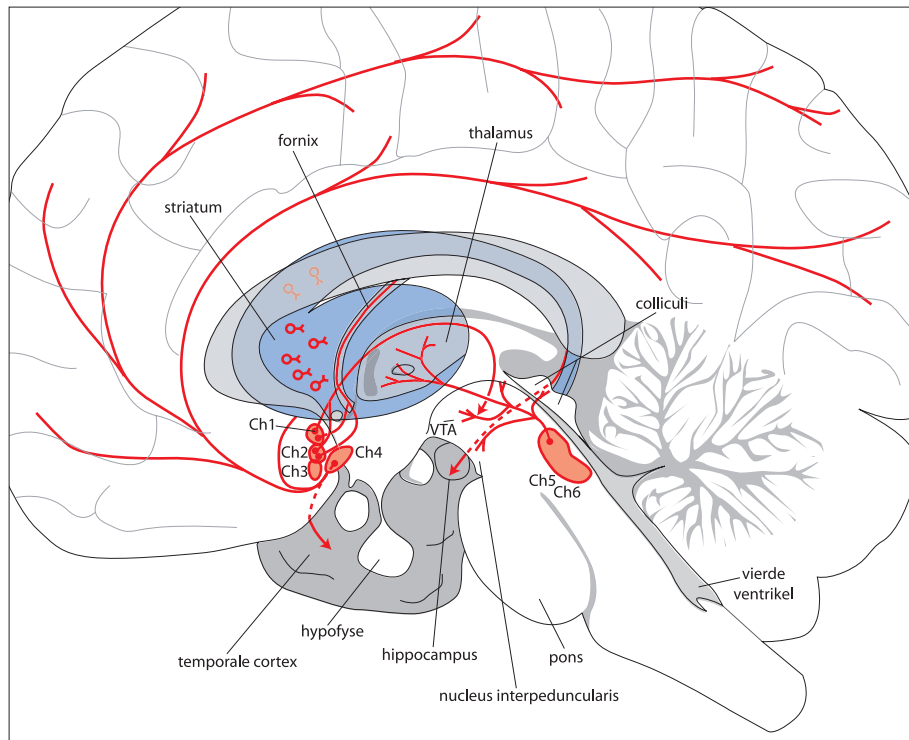
Perifeer

Acetylcholine is waarschijnlijk de meest voorkomende neurotransmitterstof van het menselijk lichaam. Het wordt als neurotransmitter gebruikt door het α -motorneuron, het γ -motorneuron, het preganglionaire autonome neuron, het postganglionaire parasymphatische neuron en een klein deel van de postganglionaire orthosymphatische neuronen. Dit betekent dat nagenoeg het gehele efferente perifere zenuwstelsel cholinerg van aard is. Cellichamen van de eerste drie typen zenuwcellen worden op grote schaal aangetroffen in de hersenstam en het ruggenmerg. Zij maken gezamenlijk nagenoeg alle vezels uit die het centrale zenuwstelsel verlaten. Voorts is acetylcholine één van de belangrijkste neurotransmitters van het intrinsieke autonome zenuwstelsel van het maagdarmkanaal in de plexus myentericus [Auerbach]. Tenslotte wordt acetylcholine gebruikt door neuronen, die vanuit de periolivaire nuclei via de bundel van Rasmussen projecteren op gehoorsreceptorcellen van het orgaan van Corti in het binnenoor.

Centraal

In de hersenen zelf treft men ook op een groot aantal plaatsen cholinerge neuronen aan (figuur V.1). Dat begint al in de hersenstam, waar in de mediale formatio reticularis van de pons en het myelencephalon, dus diep in de bodem

van de vierde ventrikel, verspreid cholinerge cellichamen worden aangetroffen. Waarnaar deze neuronen projecteren is onduidelijk. Wellicht zijn het interneuronen.



Figuur V.1

Acetylcholine.

Projecties vanuit de area tegmentalis dorsalis (Ch5 + Ch6) in de achterhersenen op het mesencephalon en de thalamus. Projecties vanuit een groep kernen (Ch1, Ch2, Ch3, Ch4) in de basis van de voorhersenen op het ventrale tegmentale gebied (VTA) en diverse telencephale structuren (onder andere hippocampus en de cortex cerebri). Vele interneuronen in het neostriatum.

Hogerop in de hersenen treft men nog twee grote cholinerge systemen aan. Het eerste systeem is gelegen in het laterale tegmentum van de pons. Dit systeem komt niet overeen met een concrete anatomische structuur. Tot dit cholinerge metencephale systeem behoren de pedunculo-pontine tegmentale kern

en het laterodorsale tegmentale gebied. Bij knaagdieren vormt deze laatste groep de dorsolaterale tegmentale kern. Deze metencephale cholinerge structuur bedient voornamelijk de hersenstam. Het vormt onder andere de anatomische basis voor het ascenderende reticulair activerende systeem (ARAS). Cholinerge vezels verlopen vanuit dit metencephale tegmentum door een opstijgend dorsaal projectiesysteem naar de bovenste colliculi, het pretectale gebied en naar de thalamus. Vanuit dit systeem verlopen ook vezels in ventrale richting, onder andere naar de nucleus interpeduncularis en het ventrale tegmentale gebied (VTA) in het mesencephalon (zie hoofdstuk 2). Tenslotte verlopen vezels naar de basale telencephale kernen en de mediale prefrontale cortex.

Het tweede systeem wordt gevormd door een complex van kernen in de basale voorhersenen. Het bestaat uit vier celgroepen. De eerste groep ligt in de nucleus septi medialis. De tweede en de derde celgroepen liggen in respectievelijk de verticale en horizontale delen van de diagonale band van Broca. De vierde en grootste ligt in de nucleus basalis [Meynert] in de substantia innominata. Van deze laatste kern zijn tenminste negentig procent van de zenuwcellen cholinerg. Van het verticale gedeelte van de Broca-kern is dat zeventig procent. De andere twee kerngebieden zijn heel klein. Dit complex van cholinerge kernen bedient voornamelijk de voorhersenen. Het vormt onder andere de basis voor het basale telencephale activerende systeem (BTAS).

Vanuit de mediale septale kern en de kern van de diagonale band van Broca projecteren cholinerge neuronen met een boog terug op de mediale habenulae en verderop op het mesencephale tegmentum. Ook deze cholinerge vezels eindigen in de nucleus interpeduncularis en het dopaminerge VTA. De interpedunculaire kern wordt voornamelijk rechtstreeks vanuit de mediale habenula van cholinerge vezels voorzien. Vanuit het verticale gedeelte van de kern van de diagonale band van Broca en vanuit de mediale septale kern verlopen via de fornix cholinerge vezels naar de hippocampus. Voorts lopen vanuit dit deel van de diagonale band vezels naar de laterale hypothalamus. Vanuit het andere deel van de diagonale band verlopen vezels naar de buitenste lagen van de bulbus olfactorius.

Vanuit de nucleus basalis van Meynert wordt enerzijds via de korte ventrale baan geprojecteerd op de basolaterale amygdala en verder, in een zekere topografische rangschikking, op alle delen van de neocortex.

Naast bovenstaande cholinerge systemen worden op veel plaatsen cholinerge interneuronen aangetroffen: het tuberculum olfactorius, het striatum (de nucleus caudatus, putamen en ventrale striatum) en de eilandjes van Calleja. Bij lagere diersoorten ziet men ook vele cholinerge interneuronen in de neocortex, maar primaten zijn voor hun cholinerge input van de neocortex vooral van de nucleus basalis [Meynert] afhankelijk.

Acetylcholinereceptoren

Voor acetylcholine bestaan twee typen receptoren: muscarine- en nicotine-receptoren. Zenuwcellen die rechtstreeks vanuit het centrale zenuwstelsel op perifere structuren projecteren zijn alle nicotinerig van aard; muscarinereceptoren worden alleen op de eindorganen in het parasympatische systeem aangetroffen.

Binnen het centrale zenuwstelsel worden zowel muscarine- als nicotine-receptoren gezien. Muscarinebindingsplaatsen zijn vooral talrijk in de nucleus caudatus en het putamen. Dit zijn de postsynaptische receptoren van lokale cholinerge interneuronen. Muscarinereceptoren worden ook aangetroffen in de projectiegebieden van de genoemde grote cholinerge systemen van de hersenenstam en de voorhersenen. Nicotinebindingsplaatsen worden vooral veel in de hippocampus, de thalamus en de basale voorhersenen aangetroffen. In het algemeen wordt aangenomen dat het merendeel van de cerebrale cholinerge projecties muscarinerig van aard is. Echter, het merendeel van de projecties vanuit de nucleus basalis [Meynert] zou nicotinerig van aard zijn.

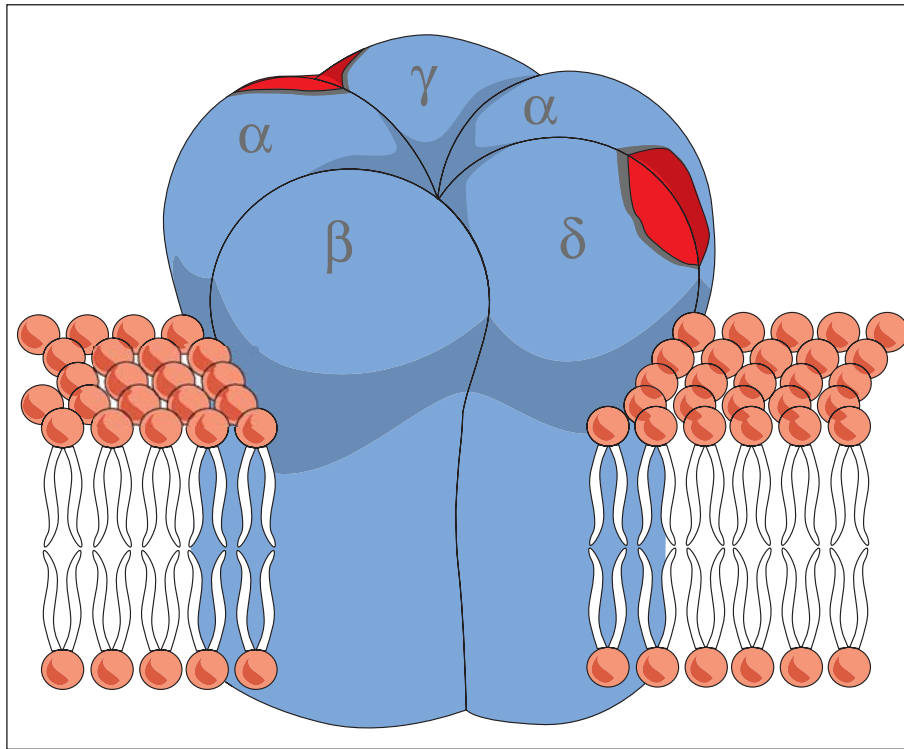
Tabel V.1

Cholinerge receptor(sub)typen met hun effector.

Nomenclatuur	Effector
muscarinerig:	
M ₁	G _{q/11} -eiwit (phosphoinositide metabolisme (IP ₃ /DG))
M ₂	G _{i/o} -eiwit (K ⁺ -kanaal↑; Ca ²⁺ -kanaal↓; cAMP↓)
M ₃	G _{q/11} -eiwit (phosphoinositide metabolisme (IP ₃ /DG))
M ₄	G _{i/o} -eiwit (K ⁺ -kanaal↑; Ca ²⁺ -kanaal↓; cAMP↓)
M ₅	G _{q/11} -eiwit (phosphoinositide metabolisme (IP ₃ /DG))
nicotinerig:	
-muscle	intrinsiek Na ⁺ /K ⁺ /Ca ²⁺ -kanaal
-standard neuronal	intrinsiek Na ⁺ /K ⁺ /Ca ²⁺ -kanaal
-α ₇ neuronal	intrinsiek Na ⁺ /K ⁺ /Ca ²⁺ -kanaal

Er bestaan tenminste 5 structureel verschillende muscarinereceptoren (tabel V.1). Dit zijn alle aan G-proteïne gekoppelde receptoren. Receptoractivering resulteert derhalve in veel langduriger veranderingen (vele tientallen milliseconden) dan bij direct aan een ionkanaal gekoppelde receptoren het geval zou zijn. In het cerebrum zouden vooral de muscarine M₁-receptoren belangrijk zijn. In muizen, die deze receptor niet tot expressie kunnen brengen, zijn met behulp van pilocarpine geen convulsies op te wekken. De effecten van pilocarpine op de motoriek, het temperatuurcentrum en de pijnperceptie verloopt echter via de M₂-receptor. Voor de locomotie is verder ook de M₄-receptor van belang. Voor de projecties vanuit de mediale septale kern op de hippocampus worden vooral M₃- en mogelijk ook M₅-receptoren belangrijk geacht. Deze muscarinereceptoren zitten zowel op de cellichamen in de septale kern als op de zenuwuiteinden in de hippocampus. Blokkade van deze receptoren zou de verklaring vormen voor de geheugendefecten onder invloed van antagonisten zoals atropine en scopolamine.

De nicotinereceptor is ionotroop. Deze receptor bestaat uit vijf subunits die samen een kanaal omsluiten (figuur V.2). Receptoractivering resulteert in het openen van het kanaal voor een aantal kationen. Er bestaan 5 typen subunits (α, β, γ, δ, ε), waarvan op hun beurt weer diverse (in totaal zeventien) verschillende subtypen bekend zijn. Wij onderscheiden drie verschillende typen nicotinereceptoren. Het eerste type is de spierreceptor die uit twee α-, één β-, één δ- en één ε- (bij embryo's is dit een γ-subunit) subeenheden bestaat. Dit type speelt binnen het centrale zenuwstelsel geen rol. Het tweede type is de standaard neuronale ab-receptor, die uit combinaties van α₂-α₆ en β₂-β₄ subeenheden is opgebouwd. Het derde type is de neuronale α₇-receptor, die uit vijf α₇-α₉ subeenheden bestaat (in het centrale zenuwstelsel alleen α₇). Door deze opbouw kan de samenstelling van de nicotinereceptor per regio nogal variëren. Daarmee variëren ook de eigenschappen. Wanneer acetylcholine zich bindt aan de nicotinereceptor, wordt het kanaal gedurende enige milliseconden geopend. De receptor kan vervolgens weer overgaan in de rusttoestand of in een refractaire toestand waarin het complex niet kan worden geactiveerd. De mate waarin de receptor deze drie verschillende conformaties kan aannemen wordt door allerlei neuroregulatoren en andere factoren beïnvloed. De nicotinereceptor is hierdoor erg gevoelig voor modulatie. Activering van de nicotinereceptor resulteert in een flux van natrium- en kaliumionen, maar ook in transport van calciumionen. De nicotinereceptor kan dit transport van calciumionen op gang brengen onder omstandigheden, waarbij andere kanalen dat niet kunnen. De nicotinereceptoren zitten in het centrale zenuwstelsel vooral op het presynaptische deel van andere synapsen (in zogenaamde axoaxonale schakelingen). Door verhoging van de intracellulaire calciumconcentratie in het presynaptische deel van de synaps, verhogen zij de vrijzetting van neurotransmitterstof.



Figuur V.2
Nicotinereceptor.

Aangetoond is dat zij deze functie op zowel cholinerge, dopaminerge, adrenerge, serotonerge, glutaminerge als GABA-erge zenuwuiteinden kunnen vervullen. Zij kunnen op die wijze de functie van zowel stimulerende als inhiberende circuits bevorderen. Vaak verloopt dit via het α_7 -receptortype. Langs dit mechanisme verhogen nicotineagonisten de vrijzetting van glutamaat in onder andere de hippocampus en het ventrale tegmentale gebied (VTA) in de middenhersenen. Het eerste effect wordt in verband gebracht met het activeren van herkenningssystemen. Aan het tweede effect wordt (ten dele) het induceren van middelzoekend gedrag door nicotine toegeschreven. De nicotinereceptor medieert ook in hoge mate de vrijzetting van dopamine. Dit speelt zich onder andere af in de prefrontale cortex, het dorsale striatum en het ventrale striatum.

Een tweede lokalisatie voor axonale nicotinereceptoren is wellicht in de omgeving van de splitsing van een axon.

Cholinerge zenuwuiteinden kunnen op die wijze het verloop van de actiepotentiaal langs één van de twee takken van de splitsing beïnvloeden. Hierdoor wordt dan de activering van neuronale circuits gemoduleerd.

Een derde lokalisatie wordt onder andere gezien in een aantal corticale gebieden. Hier worden nicotinereceptoren aangetroffen op GABA-erge interneuronen, die door de prikkeloverdracht worden geactiveerd. Deze invloed is echter gering in vergelijking met die van glutaminerge neuronen.

De precieze verdeling en betrokkenheid van de verschillende cholinerge receptoren is bepaald nog niet ondubbelzinnig uitgezocht. De muscarinereceptor (en wel voornamelijk de M_1 -receptor) is waarschijnlijk het belangrijkste. Vanuit het basale telencephale cholinerge systeem zijn veel projecties die zich van nicotinereceptoren bedienen.

De rol van acetylcholine in het centrale zenuwstelsel

De functie van acetylcholine, een exciterende neurotransmitterstof, in het α -motorneuron, het γ -motorneuron en het preganglionaire autonome neuron. Via cholinerge projecties op het orgaan van Corti en de bulbus olfactorius regelt het brein ten dele zijn eigen auditieve en olfactorische input.

Het extrapiramidale systeem

De cholinerge interneuronen in het neostriatum maken deel uit van de extrapiramidale circuits. Zij moduleren mede de activiteit van de GABA-erge neuronen, die de output verzorgen van het striatum naar onder andere het pallidum (hoofdstuk 2). Dit zijn de zogenaamde 'medium-sized spiny projection neurons' (MSNs) (figuur V.3). Het zijn juist deze cholinerge interneuronen en de door hen beïnvloedde MSNs, die verloren gaan bij de ziekte van Huntington. Voorts vormen deze cholinerge interneuronen het aangrijpingspunt van de anticholinergische antiparkinsonmiddelen.

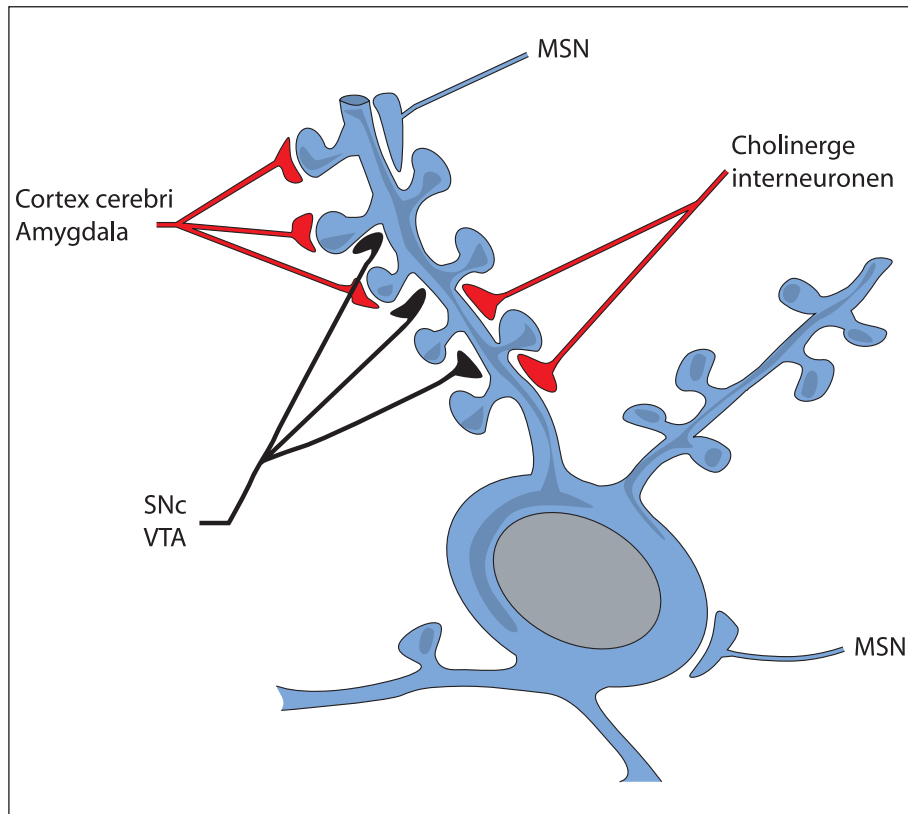
Het opstijgende activerende systeem

De cholinerge neuronen in de achterhersenen spelen vermoedelijk een belangrijke rol binnen het ascenderende reticulair activerende systeem (ARAS). Een soortgelijke functie wordt toebedacht aan de cholinerge projecties vanuit de basale voorhersenen.

Projecties vanuit de laterodorsale tegmentale kernen op de thalamus hebben vermoedelijk een belangrijke regulerende invloed op de input van de cerebrale cortex. Nagenoeg alle sensorische banen schakelen in de thalamus.

Van daaruit verlopen vezels naar alle gebieden van de cortex en vele subcorticale kernen. Door beïnvloeding van deze thalamische schakelingen en projecties kunnen cholinerge neuronen de input van de sensorische cortex versterken of verzwakken.

Dit kan worden gezien als een grof regulatiemechanisme.

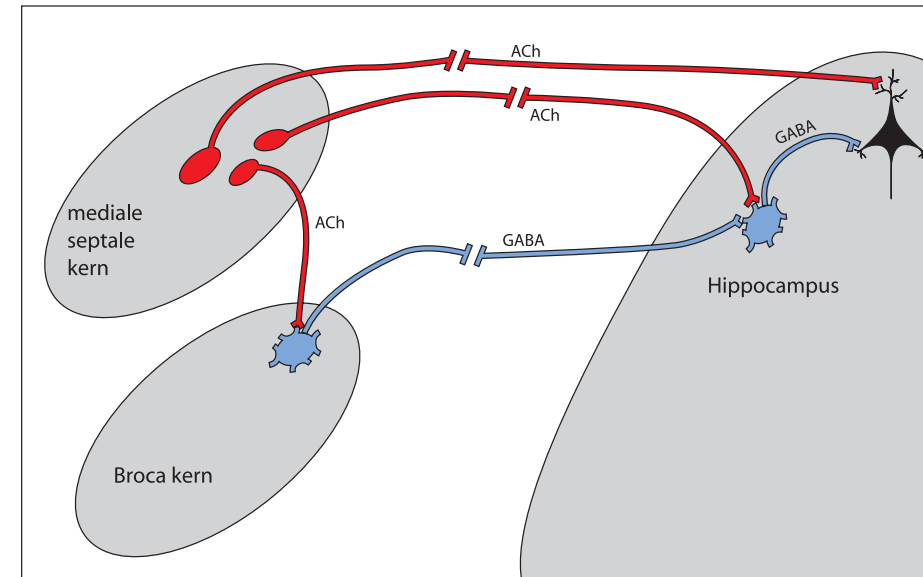


Figuur V.3
Schematische weergave van een GABA-erg projectieneuron (MSN) in het striatum.

De invloed binnen de extrapyramidale circuits (die ook via de thalamus verloopt, maar daarna voor frontale cortexgebieden input vormt) is op te vatten als de fijnregulatie.

Projecties vanuit de basale telencephale cholinerge kernen beïnvloeden de activiteit van de corticale schakelingen zelf. De activiteit van deze schakelingen wordt bevorderd, waardoor intracorticale analyses effectiever kunnen plaatsvinden (zo stellen wij ons voor). Vooral nicotineprojecties vanuit de nucleus basalis [Meynert] zijn hiervoor belangrijk. Vallen deze projecties uit (bijvoorbeeld bij de ziekte van Alzheimer) dan resulteert dit in een globale verslechtering van de hogere corticale functies.

Zoals eerder aangegeven hebben nicotinereceptoren vooral invloed op de



Figuur V.4
Schematische weergave van projecties vanuit het BTAS op de hippocampus.

activiteit van andere neurotransmittersystemen via axoaxonale synapsen. Een voorbeeld hiervan wordt gevormd door de dopaminerge projecties op de prefrontale cortex (figuur II.2).

Vanuit zowel de mesopontine als de basale telencephale cholinerge kernen wordt geprojecteerd op het VTA. Deze area A10 is zoals bekend het oorsprongsgebied van veel mesolimbische en mesocorticale dopaminerge projecties. Deze projecties zijn in belangrijke mate muscarinerg. Door beïnvloeding van de activiteit van deze dopaminerge projecties hebben cholinerge neuronen invloed op een van de belangrijkste gedragsmodulerende systemen van de voorhersenen (hoofdstuk 2).

Het dopaminerge systeem beïnvloedt op zichzelf ook het basale telencephale cholinerge systeem. Daarnaast zijn er rechtstreekse projecties vanuit de mesopontine cholinerge kernen op de basale telencephale kernen en omgekeerd. Hierdoor zijn de mesopontine en telencephale activerende cholinerge systemen ook onderling verbonden.

In het VTA worden ook nicotineprojecties aangetroffen, die eindigen op het

presynaptische deel van glutaminerge synapsen met dopaminerge neuronen. Deze schakelingen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van middelzokkendgedrag onder invloed van nicotine en andere verslavende agentia. Vermoedelijk komen deze cholinerge projecties uit het basale telencephale activerende systeem en is hun fysiologische rol het motiveren voor voedsel- of seks-zoekgedrag.

Slaap

De beide genoemde activerende systemen spelen een essentiële rol bij het induceren en in stand houden van slaap. Slaap is (mede) het gevolg van een actieve vermindering van de activiteit van het ARAS. Dit resulteert in een vermindering van de input die de cortex bereikt, alsmede een globale vermindering van de activiteit van de voorhersenen. De cholinerge input vanuit het BTAS op de neocortex wordt mogelijk nog belangrijker geacht dan de output van het ARAS. Deze cholinerge input heeft een sterk activerend effect en wordt bij slaap verminderd. Dit kan worden toegeschreven aan activering van GABA-erge neuronen in het basale telencephale gebied. Deze liggen in de kern van de diagonale band van Broca, de area preoptica en de substantia innominata (buiten de nucleus basalis). Deze GABA-erge neuronen projecteren op de mediale septale kern en de nucleus basalis [Meynert]. Zij remmen de cholinerge projecties die van daaruit verlopen naar de hersenstam en de neocortex. Via deze GABA-erge neuronen kunnen muscarine-projecties uit de tegmentale kernen op de kern van de diagonale band van Broca slaap bevorderen. Acetylcholine heeft in het algemeen echter een 'arousal' verhogend effect.

Het cholinerge systeem speelt ook een belangrijke rol bij het ontstaan van remslaap. Hierbij is sprake van een interactie tussen de adrenerge (NE), serotonerge (5-HT) en cholinerge (ACh) systemen volgens het schema:

- Waak: NE, 5-HT en ACh actief.
- Nonremslaap: NE, 5-HT, ACh geremd.
- Remslaap: NE, 5-HT geremd, ACh actief.

Volgens dit model beïnvloeden de cholinerge projecties vanuit de dorsolaterale tegmentale kernen tijdens het waken de midden- en tussenhersenen. Cholinerge projecties vanuit de septale kernen en de nucleus basalis [Meynert] stimuleren de hippocampus en de cerebrale cortex. Tijdens de nonremslaap manifesteert zich een globale GABA-erge inhibitie. Deze uit zich onder andere in de inhibitie van de cholinerge output van zowel de mesopontine als de basale telencephale cholinerge kernen. Hierdoor wordt de dopaminerge stimulering van de voorhersenen (die overigens weinig verandert) te gering om de waakzaamheid te behouden. Tijdens de remslaap worden de opstijgende cholinerge vezels vanuit de mesopontine en basale telencephale kernen weer actief. Andere neurotransmittersystemen (NE, 5-HT, histamine, orexine) blijven echter geremd. Deze selectieve cholinerge activering resul-

teert in het ontstaan van specifieke pontothalamocorticale activiteit en directe activering van de cerebrale cortex (EEG-veranderingen). Daarnaast worden activering van mesencephale kernstructuren (oogbewegingen) en inhibitie van corticale en subcorticale motorische signalen (spiertonus-verlies) gezien. Op het pontine niveau verloopt dit via M₂-receptoren en remslaap wordt als gevolg hiervan geblokkeerd door antagonisten van deze receptor.

Tabel V.2

Functie van cholinerge neuronen.

<i>aandrijving van spieren en klieren</i>	<i>regulatie van de braakreflex</i>
<i>ascenderende reticulaire activerende systeem</i>	<i>regulatie van de auditieve en olfactorische input</i>
<i>ascenderende basaal-telencephaal activerende systeem</i>	<i>regulatie van de extrapiramidale motoriek</i>
<i>emotioneel/motivationeel kleuren van gedrag</i>	<i>regulatie van affectief gedrag</i>
<i>regulatie van de inprenting</i>	<i>regulatie van de stemming</i>
	<i>regulatie van geheugenprocessen</i>

Cognitie en geheugen

Het cholinerge systeem speelt een belangrijke rol bij het geheugen (mnese). Stoffen die M₃ (en mogelijk M₅) receptoren in de mediale septale en Broca kernen blokkeren veroorzaken amnesie. Hiermee is echter niet gezegd dat acetylcholine een selectieve invloed heeft op geheugenprocessen. Het is niet onwaarschijnlijk dat muscarinereceptoren deze invloed hebben door het bevorderen van de activiteit van septohippocampale GABA-erge neuronen. Deze inhiberende GABA-erge neuronen verlopen vanuit de basale voorhersenen naar inhiberende GABA-erge interneuronen in de hippocampus. Activering van de GABA-erge projecties resulteert in desinhibitie van de hippocampale piramidecellen. De cholinerge projecties vanuit de basale telencephale kernen verlopen ten dele rechtstreeks naar de hippocampale piramidecellen, maar ook naar GABA-erge (inter)neuronen (figuur V.3). Voor het mnestic effect zijn deze laatste belangrijker.

In de hippocampus worden ook veel nicotinereceptoren aangetroffen onder andere op de GABA-erge interneuronen. Bij welke projecties deze receptoren precies horen is niet duidelijk. Daarnaast eindigen mogelijk ook projecties uit de dorsolaterale tegmentale cholinerge kernen in het basale telencephale kernsysteem. Het weergegeven model moet dus als een belangrijke simplificatie worden gezien.

Behalve bovenstaande specifieke invloed op de geheugenfuncties heeft het cholinerge systeem een belangrijkere niet-specifieke invloed. Nicotinerige projecties vanuit de nucleus basalis [Meynert] op de frontale cortex zijn van groot belang voor het onderhouden van vigilantie. Vigilantie is het gedurende langere tijd vasthouden van een flexibele waakzaamheid (schildwachawaakzaamheid). Gebrek aan vigilantie resulteert in leer- en geheugenstoornissen. Ook het dorsolaterale tegmentale kernsysteem speelt hierbij een rol. Dit cholinerge systeem heeft onder andere een stimulerende invloed op dopaminerge projecties vanuit het VTA op de prefrontale cortex.

Tenslotte verdient het vermelding dat acetylcholine op allerlei niveau's in het cerebrum een regulerende invloed heeft op de mate waarin sensorische prikkels corticale activering bewerkstelligen. Acetylcholine speelt deze rol direct op corticaal niveau (via nicotine en muscarinereceptoren). Daarnaast wordt een dergelijke functie vervuld in het cognitieve extrapiramidale hoofdcircuit (via muscarinereceptoren) en binnen de thalamus (voornamelijk muscarinereceptoren).

Emoties

De cholinerge projecties vanuit de basale voorhersenen op de amygdala spelen vermoedelijk een rol bij affectief gedrag. De nucleus basalis [Meynert] ontvangt input vanuit een beperkt aantal corticale gebieden (vooral de prefrontale cortex) en verschillende subcorticale gebieden (waaronder een sterke uit de amygdala) en projecteert op nagenoeg de gehele neocortex. Deze kern is te beschouwen als een schakelstation tussen de limbische en paralimbische cortex en de neocortex. Zij speelt zo vermoedelijk onder andere een belangrijke rol bij het emotioneel en motivationeel kleuren van complex gedrag. Dit is temeer interessant daar juist deze kern en haar projecties degenereren bij de ziekte van Alzheimer. Ook bij patiënten, die overlijden aan de ziekte van Parkinson wordt vaak een degeneratie van de neuronen van de nucleus basalis gevonden. Echter, bij de ziekte van Huntington - die ook met dementie gepaard gaat - blijft de nucleus basalis [Meynert] intact.

Volgens betrekkelijk oude theorieën zijn depressie en manie gerelateerd aan respectievelijk een hyper- en een hypofunctie van het cholinerge systeem. Stoffen, die de cholinerge transmissie verhogen werken depressogeen en verminderen de energie, terwijl zij een positief effect hebben bij het manische toestandbeeld. De werking van de klassieke antidepressiva zou volgens deze theorie vooral op hun antimuscarinerge werking berusten. Aan deze theorie wordt thans, misschien ten onrechte, nog maar weinig aandacht besteed. Een verklaring voor deze effecten kan misschien gevonden worden in striatale cholinerge interneuronen. Verlaging van de activiteit van deze interneuronen resulteert in een relatief overwicht van de dopaminerge activiteit en omgekeerd. Met name de effecten in het limbische extrapiramidale hoofdcircuit zijn zo in verband te brengen met stemmingseffecten (hoofdstuk 2).

Cholinerge farmaca

De verminderde cholinerge transmissie bij Morbus Alzheimer en de negatieve effecten van anticholinergica op de cognitieve functies vormen de basis voor het gebruik van acetylcholineprecursors, acetylcholinereleasers en acetylcholinesteraseremmers bij deze ziekte. De resultaten van een dergelijke behandeling zijn echter, dit blijkt uit onderzoek, tamelijk teleurstellend.

In Nederland zijn anno 2004 twee cholinesteraseremmers voor de behandeling van Morbus Alzheimer geregistreerd. Het zijn rivastigmine en galantamine. In het buitenland zijn ook tacrine en donepezil voor de behandeling van deze ziekte in gebruik. De klassieke cholinesteraseremmer fysostigmine wordt alleen in klinisch farmacologische experimenten voor deze indicatie gebruikt.

In het lichaam bestaan twee vormen van cholinesterase: acetylcholinesterase en butyrylcholinesterase. Dit laatste enzym – ook wel pseudocholinesterase geheten – breekt diverse esters af. Van acetylcholinesterase komt een perifere en een cerebrale variant voor. De cerebrale variant bestaat in een monomere vorm (G_1) of als tetrameer (G_4).

De verschillende cholinesteraseremmers hebben alle een behoorlijke selectiviteit voor acetylcholinesterase. Rivastigmine remt G_1 -acetylcholinesterase niet-competitief en pseudo-irreversibel. Donepezil en galantamine remmen het enzym wel reversibel. Alle producten hebben een bijzonderheid. Rivastigmine heeft ook een neuroprotectief effect (remt de secretie van amyloïdogene APP-peptide fragmenten). Donepezil vertoont (enige) selectiviteit voor cerebraal acetylcholinesterase. Galantamine geeft een allosterische potentiëring van de nicotinereceptor (en heeft daardoor een neuroprotectief effect). Behalve bij de ziekte van Alzheimer zijn deze stoffen vermoedelijk ook bruikbaar bij diverse andere psychische stoornissen. Zo zijn door diverse groepen positieve effecten gerapporteerd op de negatieve symptomen en cognitieve handicaps van schizofrenie.

De meest bekende agonist van nicotinereceptoren is nicotine zelf. Nicotine heeft een duidelijk stimulerend effect op het centrale zenuwstelsel. In geschikte doses ontstaan tremoren en wordt de alertheid vergroot. Nicotine versterkt het geheugen, vermindert agressie, vermindert de trek in zoetigheid en vergroot de energie van proefpersonen. Bij hogere doses treden door stimulatie van nicotinereceptoren convulsies op. Ook excessieve stimulatie van muscarinereceptoren resulteert in convulsies en ook hieraan wordt een rol toebedacht bij het ontstaan van epilepsie. De effecten van nicotine worden in belangrijke mate gemedieerd door versterking van de dopaminerge neurotransmissie. Nicotine heeft deze invloed op het niveau van dopaminerge cellen in het VTA en op het niveau van de dopaminerge eindsynaps in corticale en subcorticale projectiegebieden. In het VTA bevordert nicotine de prikkeloverdracht in glutaminerge synapsen.

Dit biedt een opening voor het initiëren van zogenaamde lange termijn

Tabel V.3

Affiniteit van enige psychofarmaca voor α_1 -adrenoceptoren, ACh_M -receptoren en histamine H_1 -receptoren (IC50 in nM).

	α_1 -adrenoceptor	ACh_M	Histamine H_1
Amitriptyline	30	2	4
Nortriptyline	100	10	50
Clomipramine	60	70	60
Imipramine	60	7.5	25
Paroxetine	19.000	90	-
Citalopram	1600	5600	-
Mianserine	80	700	1.5
Mirtazapine	500	800	1
Levomepromazine	1	180	3
Flupentixol	7	2500	130
Haloperidol	7	>1000	1000
Pimozide	40	1000	>10.000
Olanzapine	8	2	4
Risperidon	1	>10.000	20
Quetiapine	7	120	11
Sertindol	1	260	330
Aripiprazol	47	>10.000	61
Clozapine	5	2	10

potentiatie (LTP, hoofdstuk 6).

Antagonisten van de muscarinereceptor zijn vooral bekend als anticholinergische antiparkinsonmiddelen. Door het blokkeren van striatale muscarinereceptoren wordt de activiteit van GABA-erge projectieneuronen dusdanig beïnvloed dat disinhibitie van de thalamus optreedt. Daarnaast (of mede daardoor) hebben antagonisten van muscarinereceptoren ook uitgesproken psychotrope effecten. De meeste, maar niet alle, antimuscarinerge middelen geven euforie, stimuleren en hebben psychedelische effecten. Zij zouden dan ook frequent worden misbruikt. Er bestaan aanwijzingen voor therapeutische effecten bij depressie. Bij hoge doses en bij gevoelige personen treden agitatie, delirium en hallucinose op. Na plotseling staken kan een cholinerg overdrive syndroom ontstaan zich uitend in psychische en gedragsmatige activering, die kan uitlopen in een volledige manie. Bij schizofrenie zouden door muscarineantagonisten zowel stemmingsverbeterende als psychoseverergerende effecten kunnen optreden.

Er bestaan ook aanwijzingen, dat muscarinerge hyperactiviteit een rol speelt bij de pathogenese van negatieve symptomatologie. Het is in deze context vermeldenswaardig, dat wel is gesuggereerd, dat de effecten van clozapine bij negatieve symptomatologie aan de antimuscarinerge eigenschappen van dit neurolepticum moeten worden toegeschreven. Overigens is clozapine ook een agonist van de M_4 -receptor, hetgeen vooralsnog vooral in verband wordt gebracht met de sterke spekseldrijvende werking van dit middel. Anticholinergica hebben bovendien een sterke negatieve invloed op de cognitieve functies, maar het is in dit kader nog steeds onduidelijk welke aan informatieverwerking gerelateerde processen precies worden aangedaan.

Woordenlijst

ACh	=	acetylcholine
ARAS	=	ascenderende reticulaire activerende systeem
basaal	=	onderkant
BTAS	=	basale telencephale activerende systeem
clozapine	=	Leponex®
caudaal	=	staartzijde
diencephalon	=	tussenhersenen
donepezil	=	Aricept®
GABA	=	γ -aminoboterzuur
galantamine	=	Reminyl®
mesencephalon	=	middenhersenen
metencephalon	=	achterhersenen (pons en cerebellum)
myelencephalon	=	verlengde merg
remslaap	=	'rapid eye movement' slaap
rivastigmine	=	Exelon®
rostraal	=	kopzijde
telencephalon	=	eindhersenen
ventraal	=	buikzijde
VTA	=	ventrale tegmentale area

Literatuur

- Dani JA. Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system. *Biol Psychiatry* 2001;49:166-74.
- Nieuwenhuys R. Chemoarchitecture of the brain. Berlin: Springer-Verlag, 1985.
- Pace-Schott EF, Hobson JA. Basic mechanisms of sleep: new evidence on the neuroanatomy and neuromodulation of the NREM-REM cycle. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff Ch, eds. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of Progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;1859-77.
- Picciotto MR, Alreja M, Jensch JD. Acetylcholine. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff Ch, eds. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of Progress*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;3-14.
- Watson S, Girdlestone D. TIPS receptor and ionchannel nomenclature supplement 1995. Amsterdam: Elsevier Science Ltd, 1995.

Hoofdstuk 6

Aminosuren

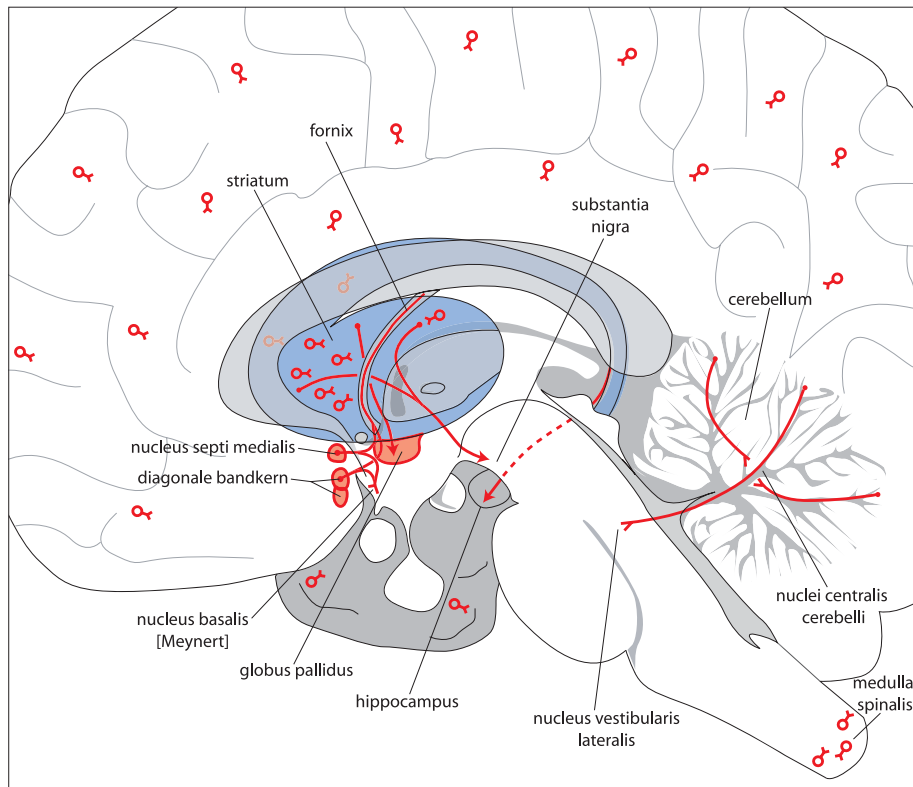
Inleiding

Aminosuren zijn vooral bekend als bouwstenen van peptiden en proteïnen. Daarnaast vervullen zij een belangrijke functie bij allerlei biochemische processen. Voorts zijn sommige van hen (bijvoorbeeld tyrosine en tryptofaan) werkzaam als precursor van enkele belangrijke neuroregulators en hormonen. In dit hoofdstuk gaat het over een vijftal aminosuren, die als zodanig door zenuwcellen als neuroregulator worden gebruikt. Het betreft in alfabetische volgorde: γ -aminoboterzuur (GABA), aspartaat (asparagine), glutamaat (glutamine), glycine en taurine. Aspartaat en glutamaat vervullen een functie als exciterende neurotransmitter; de andere drie als inhiberende. Belangrijk is nog dat glutamine door het enzym glutaminedecarboxylase in GABA wordt omgezet.

Het in één hoofdstuk bespreken van alle aminozuur-neurotransmitters is eigenlijk een beetje ouderwets. Aminosuren hebben zich lange tijd in de luwte van de wetenschappelijke belangstelling opgehouden. Zij werden in handboeken en overzichtsartikelen gemakkelijk op één hoop geveegd. Dit was ondanks het feit dat de aminosuren veruit de belangrijkste neurotransmitters van het centrale zenuwstelsel zijn. Naar schatting is dertig tot veertig procent van alle cerebrale synapsen glutaminerg en veertig tot vijftig procent GABA-erg. Deze overdaad vormt vermoedelijk mede de verklaring voor het gebrek aan belangstelling. Aminosuren zijn overal bij betrokken, waardoor eventueel geconstateerde veranderingen in de cerebrale aminozuurhuishouding weinig zegt. Deze geringe belangstelling is echter verleden tijd.

Het voorkomen van aminozuurneurotransmitters

Wij gaan hier verder niet in op de lokalisatie en de functie van de genoemde aminosuren buiten het centrale zenuwstelsel. Volstaan kan worden met de opmerking dat ook perifere zenuwcellen zich soms van aminosuren als neurotransmitter bedienen. Zo wordt GABA tot expressie gebracht binnen enkele soorten primaire sensorische neuronen (ganglioncellen in de dorsale ruggenmergswortel).



Figuur VI.1

GABA.

Projecties vanuit de cerebellaire cortex op de diepe cerebellaire kernen. Projecties binnen het basale ganglia-thalamocorticale systeem (slechts voor een deel getekend). Projecties vanuit de basale voorhersenen. Vele interneuronen onder andere in de cerebrale cortex en in het striatum.

Voorts bedienen sommige neuron, die projecteren vanuit de plexus myentericus (Auerbach) van de darm, zich van GABA als neurotransmitter.

GABA

GABA is de belangrijkste inhiberende neurotransmitter van het centrale zenuwstelsel (figuur VI.1). Meestal betreft het hierbij lokale neuron ofwel interneuron, maar sommige groepen GABA-erge zenuwcellen projecteren over relatief grote afstanden.

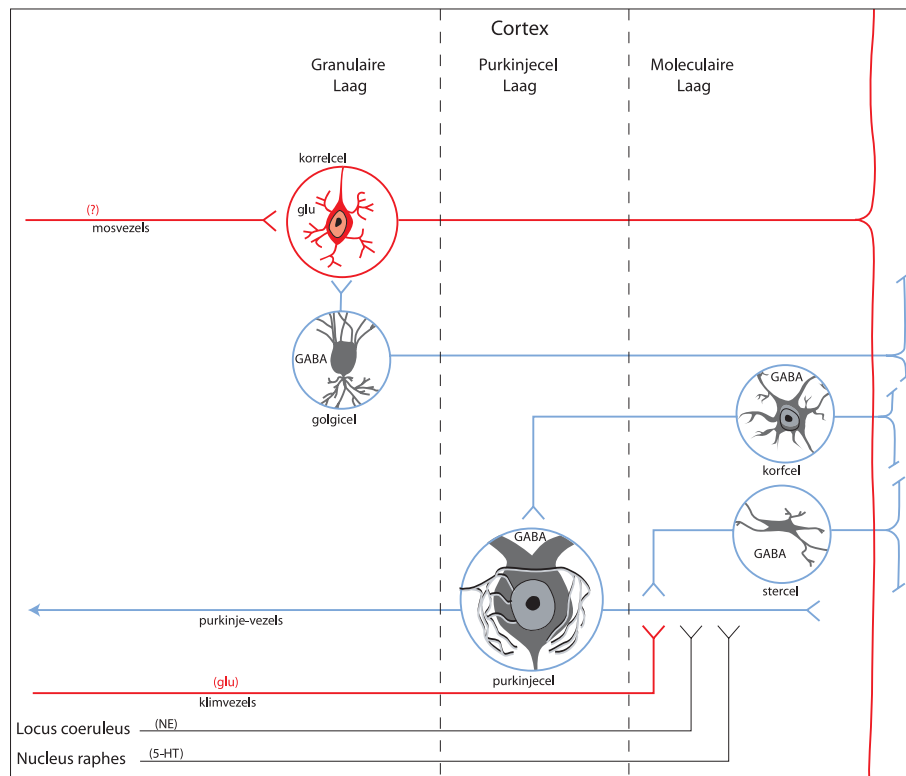
Grote aantallen GABA-erge interneuronen worden overal aangetroffen in het ruggenmerg. Zij vormen onder andere axoaxonale synapsen met primaire sensorische neuron en spelen ook een belangrijke rol in de schakelingen van Renshawcellen.

In de kleine hersenen wordt GABA als neurotransmitterstof gebruikt door de corticale Purkinjecellen. Deze Purkinjecellen projecteren vanuit de cerebellaire cortex op de diepe cerebellaire kernen en bepalen in belangrijke mate de output van het cerebellum. Daarnaast zijn ook de Golgicellen, de korfcellen en de stercellen van de cerebellaire cortex GABA-erg (figuur VI.2). GABA-erge interneuronen worden in de hersenstam aangetroffen in de dorsale raphékernen (zie hoofdstuk 3), in de mesencephale reticulair formatie, in het periaqueductale grijs en het meest rostrale deel van het dak van de middenhersen.

In de tussenhersen spelen GABA-erge neuron een belangrijke rol in de thalamus. GABA-erge neuron in de nucleus reticularis thalami, die de thalamus als een mantel omhult, projecteren op schakelneuron in de diepere thalamuskernen. Voorts worden in het caudale deel van de hypothalamus grote GABA-erge neuron aangetroffen, die onder andere diffuus projecteren op de neocortex.

In de voorhersenen worden veel GABA-erge neuron aangetroffen in de mediale septale kern en de kern van de diagonale band van Broca. Dit zijn kernen van het basale telencephale activerende systeem (zie hoofdstuk 5). Binnen dit systeem wordt geprojecteerd op de nucleus basalis [Meynert]. Voorts wordt onder andere geprojecteerd op de hippocampus en de entorhinale cortex. In de hippocampus en de gehele cerebrale cortex worden vele GABA-erge interneuronen aangetroffen.

Tenslotte is GABA een belangrijke neurotransmitter van het extrapyramidale systeem of de basale ganglia-thalamocorticale circuits zoals dit systeem tegenwoordig liever wordt aangeduid (figuur II.3). In het striatum worden naast cholinerge en peptiderge, ook GABA-erge interneuronen aangetroffen. Voorts is GABA hier de neurotransmitterstof van de projectieuronen (medium-sized spiny neuron). Binnen de circuits van de basale ganglia verlopen ook GABA-erge projectieuronen van de globus pallidus naar de nucleus subthalamicus, van de globus pallidus naar de thalamus en van de substantia nigra, pars reticulata naar de thalamus.



Figuur VI.2
Cerebellaire neurotransmittersystemen.

Daarnaast bestaan nog diverse kleinere projectiesystemen tussen de verschillende kernen van de basale ganglia.

In de nucleus caudatus wordt vrijwel standaard co-localisatie van neuromodulatoren gezien: ongeveer de helft van de 'medium size spiny' GABA-erge neuronen bedienen zich ook van enkefaline als co-transmitter en andere van dynorfine en substance P. Dit is weer gebonden aan specifieke projecties. Co-localisatie met enkefaline bestaat in de indirecte striatale 'output'route (figuur II.3). In de directe striatale 'output'route zijn dynorfine en substance P de co-transmitters.

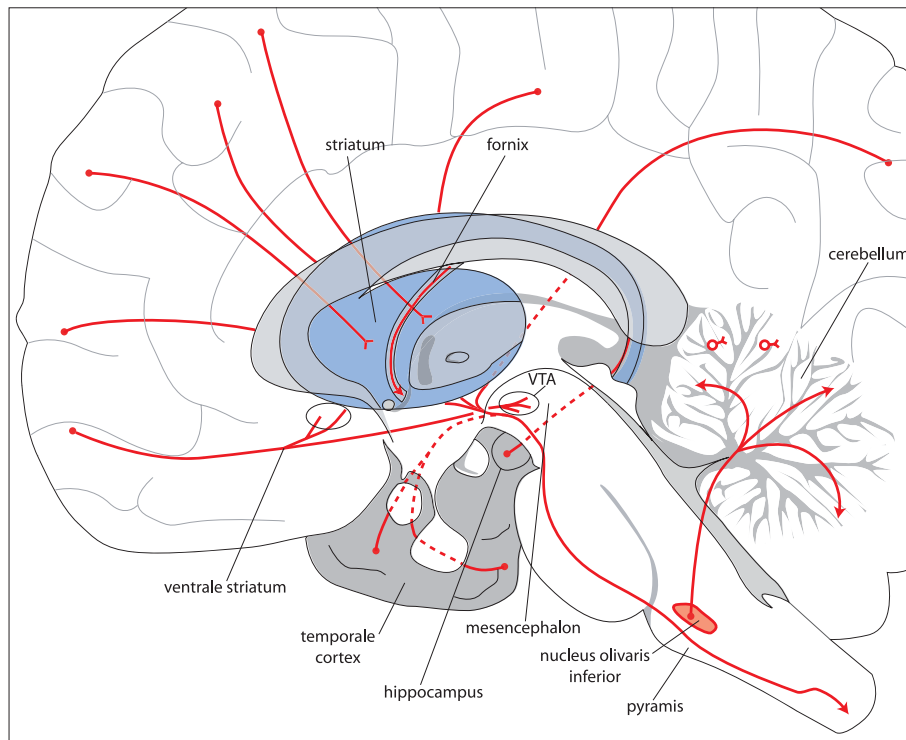
Glutamaat

Hoewel sprake is van te onderscheiden systemen, worden aspartaat- en glutamaatbevattende neuronen gewoonlijk in een adem genoemd. Voor glutamaat is de functie als neurotransmitter veruit het beste uitgewerkt. Glutaminerge neuronen projecteren meestal over relatief grotere afstand (figuur VI.3). Het bekendst zijn de glutaminerge projecties van corticale piramidale neuronen die bij sommige zoogdieren een afstand van vele meters kunnen overbruggen. Sommige uitlopers van deze piramidecellen gaan namelijk rechtstreeks naar de motorische patroongenerator in het ruggenmerg. Andere glutaminerge projecties lopen naar motorische kernen in de hersenstam. Tenslotte zijn er glutaminerge verbindingen tussen het ene deel van de hersenschors en het andere.

Ook binnen het extrapiramidale systeem speelt glutamaat een belangrijke rol. Vanuit de gehele neocortex verlopen (met behoud van hun topografische rangschikking) glutaminerge projecties op het dorsale en ventrale striatum (figuur X.4). Ook projecties vanuit de cerebrale cortex op de nucleus subthalamicus zijn deels glutaminerg, evenals de projecties die deze kern verlaten. Verder is glutamaat de primaire neurotransmitter van de vezels die zowel binnen als buiten het extrapiramidale systeem vanaf de thalamus naar de neocortex verlopen. Overigens bestaan er ook veel glutaminerge projecties die in omgekeerde richting verlopen, dat wil zeggen van de neocortex naar diverse delen van de thalamus.

Vanuit het prefrontale corticale gebied wordt glutaminerg geprojecteerd op het ventrale striatum, maar ook op het mesencephalon, onder andere de substantia nigra. Vanuit de visuele cortex wordt geprojecteerd op de colliculus superior en vanuit de somatosensorische cortex op de nucleus ruber, de nucleus cuneatus, de nucleus gracilis en centra in het ruggenmerg. Deze laatste projecties spelen een rol bij het analyseren van somatosensorische informatie. Tenslotte bestaan nog vele corticopontine glutaminerge projecties.

Juist zoals bij de neocortex het geval is, is glutamaat ook de belangrijkste neurotransmitter van de hippocampus (figuur VI.4). Piramidale neuronen van de entorhinale cortex projecteren via het zogenaamde perforante pad op korrelcellen in de gyrus dentatus.



Figuur VI.3

Glutamaat.

Projecties vanuit de cerebrale cortex en de hippocampus op diverse lager gelegen structuren. Projecties vanuit de prefrontale cortex op het ventrale striatum en de middenhersenen (VTA). Projecties vanuit de onderste olijkern op het cerebellum. Interneuronen in de cerebellaire cortex.

Deze vezels lopen dwars door het subiculum van de hippocampus, vandaar de naam perforerende vezels (perforant fiber pathway). De granulaire cellen van de gyrus dentatus projecteren op piramidale neuronen in het CA₃ veld van het cornu ammonis (mossy fiber pathway).

Van daaruit lopen zogenaamde recurrente Schaffercollateralen terug naar piramidale neuronen in het CA₁-veld (Schaffer collateral pathway). Deze piramidale neuronen projecteren op hun beurt naar piramidale neuronen in het subiculum. Vanuit het subiculum wordt teruggeprojecteerd op de entorhinale cortex. Voorts ontspringt hier een belangrijk glutaminerg projectiesysteem dat via de alveus, de fimbria hippocampus en fornix verloopt naar de basale voorhersenen en de hypothalamus (onder andere corpus mammillariae).

Het glutaminerge projectiesysteem binnen de hippocampus wordt hier zo uitvoerig beschreven, omdat hier de zogenaamde langetermijn potentiatie optreedt (LTP; zie verder). Dit fenomeen treedt overigens waarschijnlijk in vrijwel ieder hersengebied op, maar is in de hippocampus het beste beschreven (en in verband gebracht met geheugenprocessen).

Overigens verdient het vermelding dat binnen de hippocampus nog vele andere intrinsieke verbindingen bestaan, die van de gyrus dentatus in de richting van het subiculum projecteren. Vanuit de andere CA-velden verlopen ook glutaminerge vezels door de fornix naar de voorhersenen en de hypothalamus.

Binnen het cerebellum is het merendeel van de input van Purkinjecellen glutaminerg van aard. Het betreft hierbij de vezels van de granulaire cellen en de klimvezels uit de onderste olijkern (figuur VI.2). Vanuit het cerebellum projecteren glutaminerge vezels op de nucleus ruber en de thalamus.

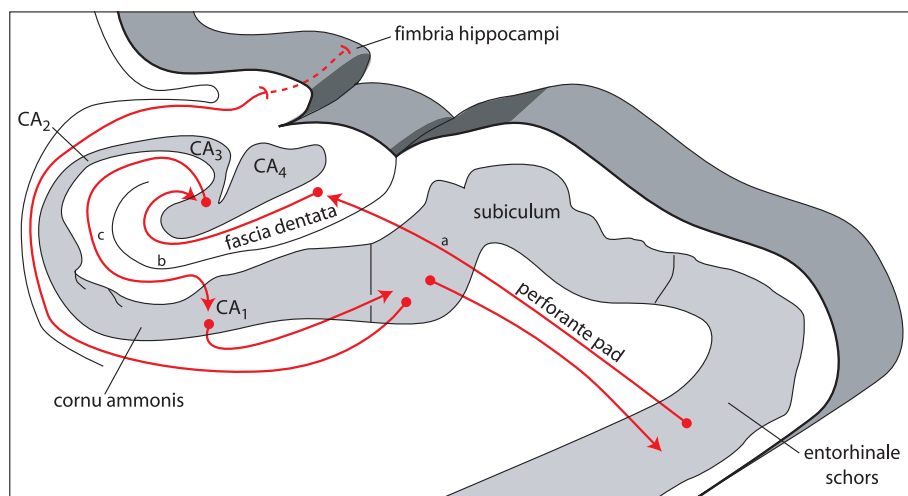
Interessant is nog, dat sensorische neuronnen van sommige hersenzenuwen zich soms van deze neurotransmitters bedienen.

Glycine

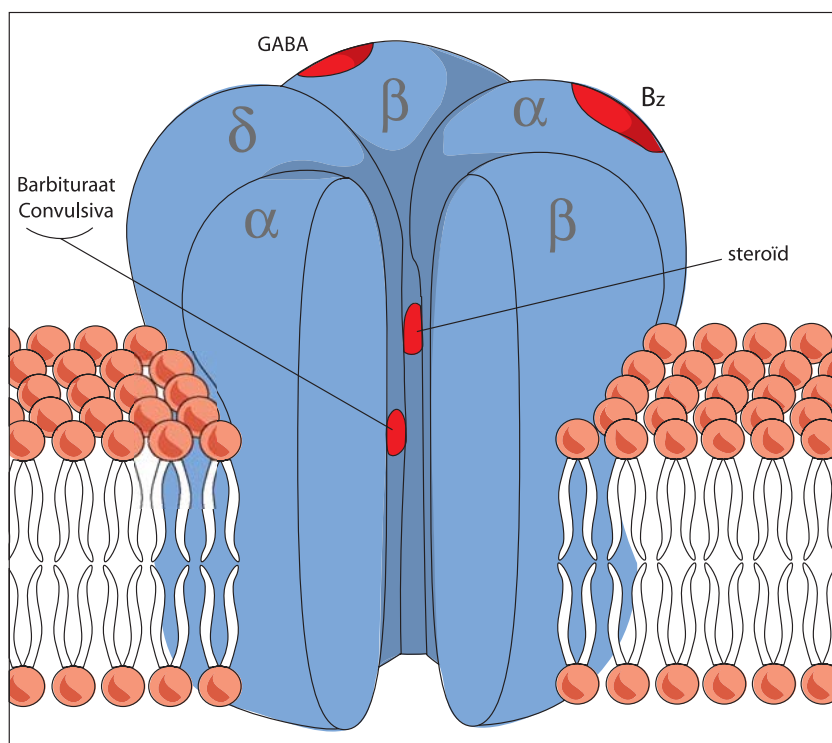
Glycine wordt aangetroffen in interneuronen in het ruggenmerg en in het onderste gedeelte van de hersenstam. Daarnaast komen vermoedelijk in de substantia nigra en in het neostriatum glycinerge interneuronen voor en is het bestaan van een glycinerge corticohypothalamische baan gepostuleerd.

Taurine

Van taurine is de rol als neurotransmitter nog tamelijk onzeker. Men heeft redenen om aan te nemen, dat het eigenlijk meer een neuromodulator is, die wordt afgegeven door neuroglia en daarna de activiteit van omringende neuronnen regelt. Het taurinesynthetiserende enzym, CSADCase, is echter ook in neuronnen aangetroffen. Taurine komt in grote hoeveelheden voor in de cerebrale cortex en het cerebellum, terwijl de concentraties in de pons, de medulla oblongata en medulla spinalis tamelijk laag zijn.



Figuur VI.4
Hippocampale glutaminerge neuronen.



Figuur VI.5
GABA-receptoren.
GABA = bindingsplaats voor GABA; Bz = bindingsplaats voor benzodiazepinen.

Aminozuurreceptoren

GABA

GABA oefent zijn functie uit door te koppelen aan receptoren, waarvan twee typen kunnen worden onderscheiden (Tabel VI.1). GABA_A-receptoren zijn veruit in de meerderheid en zijn gevoelig voor benzodiazepinen en barbituraten. GABA_B-receptoren zijn ongevoelig voor benzodiazepinen, maar worden wel gestimuleerd door de spierslapper baclofen. De GABA_B-receptor is een G-proteïne gekoppelde receptor. GABA_A-receptoren zijn gekoppeld aan chloridekanalen (Figuur VI.5). De structuur van het receptorcomplex is thans grotendeels opgelost. Het complex bestaat uit vijf glycoproteïnesubeenheden, die met elkaar een kanaal vormen door het celmembraan. Van deze subeenheden bestaan verschillende typen (α , β , γ , δ). Het pentameer wordt gevormd door twee α -, twee β - en één γ - of δ -subeenheid. Het pentameer heeft aan de buitenkant twee bindingsplaatsen voor GABA en één bindingsplaats voor benzodiazepinen. De bindingsplaats voor benzodiazepinen zit op de α -subeenheid. Binnen in het kanaal zitten ook nog bindingsplaatsen: voor barbituraten, voor bepaalde convulsieve stoffen en voor bepaalde steroïden. Het pentameer vormt geen echt met water gevuld kanaal, maar kent een serie bindingsplaatsen voor anionen, waarlangs in een soort estafette chlorideionen door het membraan kunnen worden getransporteerd.

Tabel VI.1

GABA-receptor(sub)typen met hun effector.

Nomenclatuur	Effector
GABA _A	intrinsiek Cl ⁻ kanaal
GABA _B	G _{i/o} -eiwit (K ⁺ -kanaal \uparrow ; Ca ²⁺ -kanaal \downarrow ; cAMP \downarrow)

Van de subeenheden bestaan verschillende varianten: α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} en δ_1 . Iedere variant wordt via verschillende verdeling over de hersenen tot expressie gebracht. Dit is vooral belangrijk voor de distributie van de α -subeenheid. Op deze subeenheid bevindt zich namelijk de benzodiazepinebindingsplaats. De conformatie van deze bindingsplaats is afhankelijk van de variant. Dit resulteert in het bestaan van verschillende typen benzodiazepinebindingsplaatsen. De BZ₁-receptor bevindt zich op chloridekanalen met α_1 -subeenheden en de BZ₂-receptor op kanalen met α_2 , α_3 of α_5 -subeenheden. Omdat aan deze bindingsplaatsen ook niet-benzodiazepinen worden gebonden, spreekt men ook wel over ω_1 en ω_2 -receptoren. De ω_1 -receptoren worden

vooral aangetroffen in de substantia nigra, pars compacta en het cerebellum. De ω_2 -receptoren zijn vooral gelokaliseerd in de cornu ammonis van de hippocampus en de amygdala.

Glutamaat

Ook voor het aminozuur glutamaat bestaan twee soorten receptoren, die ionotroop en metabotroop worden genoemd (tabel VI.2). De metabotrope glutamaatreceptor is gekoppeld aan G-proteïnen. Hiervan bestaan acht subtypen. De ionotrope glutamaatreceptor is een ionkanaalgebonden receptor. Hiervan bestaan 3 subtypen: de AMPA-receptor, de NMDA-receptor en de kainaatreceptor. Van deze subtypen bestaan weer vele verschillende varianten.

De ionotrope glutamaatreceptoren wijken structureel nogal af van andere kanaalgebonden receptoren. Het betreft hier bijvoorbeeld geen pentameer, maar een tetrameer. Zij bestaan uit twee maal twee verschillende, maar structureel nauw verwante, subeenheden. De AMPA-receptor gaat door voor de receptor die verantwoordelijk is voor de directe, snelle prikkeloverdracht in de glutaminerge synaps. De AMPA-receptor is gekoppeld aan kanalen voor Na^+ - en K^+ -ionen (en bij één subtype ook Ca^{2+} -ionen). Deze kanalen worden geopend indien twee glutamaatmoleculen aan het complex gebonden zijn. De NMDA-receptor bevat afzonderlijke herkenningsplaatsen voor glutamaat, voor glycine en voor polyaminen (hoofdstuk 7). De herkenningsplaats voor glutamaat wordt ook gestimuleerd door aspartaat. Voorts zitten in het kanaal aparte bindingsplaatsen voor Mg^{2+} -ionen (overigens ook voor Zn^{2+} en H_3O^+ -ionen). Deze Mg^{2+} -ionen blokkeren het kanaal.

Bijzonder aan de NMDA-receptor is dat binding van glutamaat aan deze receptor op zichzelf niet voldoende is om de kanalen te openen. De kanalen gaan alleen open, wanneer of gelijktijdig glycine aan de betreffende bindingsplaats gebonden is, of wanneer er geen Mg^{2+} -ion op haar bindingsplaats in het kanaal zit. Dit laatste is het geval, wanneer al depolarisatie van het membraan is opgetreden, dat wil zeggen indien het membraan al door stimulering van AMPA-receptoren is gedepolariseerd. De tot de NMDA-receptor behorende kanalen zijn permeabel voor Na^+ - en Ca^{2+} -ionen. Overigens wordt de activiteit van de NMDA-receptor ook gereguleerd door Zn^{2+} , de pH en door calmoduline.

Tabel VI.2

Glutamaatreceptor(sub)typen met hun effector.

Nomenclatuur	Effector
ionotroop:	
- NMDA	intrinsiek $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Ca}^{2+}$ -kanaal
- AMPA	intrinsiek Na^+/K^+ -kanaal
- kainaat	intrinsiek Na^+/K^+ -kanaal
metabotropic:	
mGlu ₁	$G_{q/11}$ -eiwit (phosphoinositide metabolisme (IP ₃ /DG))
mGlu ₂	$G_{i/o}$ -eiwit (K^+ -kanaal↑; Ca^{2+} -kanaal↓; cAMP↓)
mGlu ₃	$G_{i/o}$ -eiwit (K^+ -kanaal↑; Ca^{2+} -kanaal↓; cAMP↓)
mGlu ₄	$G_{i/o}$ -eiwit (K^+ -kanaal↑; Ca^{2+} -kanaal↓; cAMP↓)
mGlu ₅	$G_{i/o}$ -eiwit (K^+ -kanaal↑; Ca^{2+} -kanaal↓; cAMP↓)
mGlu ₆	$G_{i/o}$ -eiwit (K^+ -kanaal↑; Ca^{2+} -kanaal↓; cAMP↓)
mGlu ₇	$G_{i/o}$ -eiwit (K^+ -kanaal↑; Ca^{2+} -kanaal↓; cAMP↓)
mGlu ₈	$G_{i/o}$ -eiwit (K^+ -kanaal↑; Ca^{2+} -kanaal↓; cAMP↓)

Stimulering van glutamaat-receptoren resulteert in drie belangrijke effecten: 1. depolarisatie van het postsynaptische membraan, 2. het in gang zetten van trofische (neuroplastische) veranderingen, 3. het beschadigen van het neuron eventueel leidend tot celdood (bij overstimulatie).

Lange termijn potentiatie

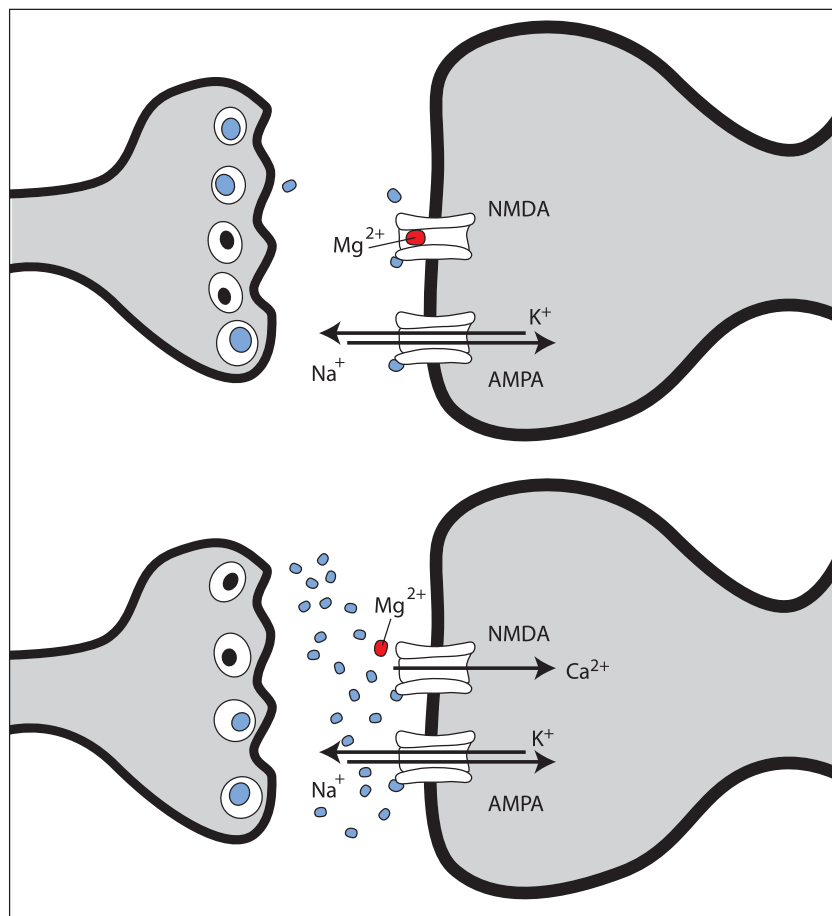
De bijzondere eigenschappen van de NMDA-receptor bieden de mogelijkheid tot het ontstaan van zogenaamde langetermijn potentiatie (LTP).

Dit fenomeen speelt een belangrijke rol bij de vorming van geheugensporen in de hippocampus, maar ook bij het ontstaan van afhankelijkheidsfenomenen in het ventrale tegmentum in de middenhersenen (VTA).

Indien de glutaminerge korrelcellen van de gyrus dentatus éénmalig worden gestimuleerd, treedt een enkelvoudige depolarisatie op van de piramidale neuronen in het CA₃-veld waarop deze korrelcellen projecteren (figuur VI.4). Geeft men echter een trein van stimulerende pulsen (een tetanische prikkeling), dan treedt een langdurige depolarisatie op.

Hierdoor is het betreffende piramidale neuron een volgende keer gemakkelijker te stimuleren. Men noemt dit LTP. Het fenomeen is in het proefdier dagen tot weken waarneembaar. Door LTP kunnen 'voorkeursroutes' voor impulsen in de hippocampus worden gecreëerd. Men beschouwt dit als één van de mechanismen van de geheugenvorming.

Het optreden van langetermijn potentiatie heeft alles te maken met de eigenschappen van NMDA-receptoren (figuur VI.6). Bij een enkelvoudige prikkel worden alleen AMPA receptoren gepotentieerd. Bij een trein van prikkels worden eerst AMPA-receptoren gestimuleerd. Hierdoor vindt depolarisatie plaats, waardoor Mg^{2+} -ionen uit de NMDA-kanalen hun affiniteit voor hun bindingsplaats verliezen. Bij volgende pulsen van de trein worden nu ook de NMDA-receptoren gestimuleerd. Hierdoor treedt ook influx van Ca^{2+} -ionen plaats. Deze second messenger brengt langdurige veranderingen teweeg.



Figuur VI.6
Mechanisme van langetermijn potentiatie.

Neuroplastische effecten

De vrijzetting van glutamaat speelt ook een rol bij het optreden van neuroplastische effecten. Door glutamaat wordt de productie en vrijzetting van neurotrofe factoren in gang gezet. Deze veroorzaken het ontstaan van nieuwe uitlopers (nieuwe verbindingen) van zenuwcellen en/of een duurzame verhoging van de activiteit van bestaande synapsen. Aan deze veranderingen wordt waarde gehecht als stoffelijke basis voor het lange termijn geheugen. Ook het zogenaamde 'kindling' fenomeen zou mede op dit soort veranderingen berusten. Indien neuronen herhaaldelijk met een zwakke chemische of elektrische prikkel worden gestimuleerd, treedt een verhoging van de gevoeligheid op. Deze gevoeligheidsvergroting is op den duur zo hoog, dat spontaan depolarisaties gaan optreden. Dit fenomeen noemt men 'kindling.' Voor de productie van neurotrofe factoren en structurele eiwitten moet het genoom worden geactiveerd. Dit veronderstelt de activering van een second messenger systeem door de intracellulaire stijging van de concentratie van Ca^{2+} -ionen en cAMP (hoofdstuk 1).

Excitotoxiciteit

De ionotrope glutamaatreceptoren mediëren zogenaamde excitotoxiciteit. Bij excitotoxiciteit worden neuronen (door glutamaat) zo heftig gestimuleerd, dat zij daardoor afsterven. Dit fenomeen treedt op indien door ischemie of hypoxie een grote hoeveelheid glutamaat wordt vrijgezet. Het fenomeen treedt ook op bij een aantal progressieve neurologische aandoeningen. Zo wordt gedacht, dat bij amyotrofische laterale sclerose sprake is van een stoornis in de glutamaateliminatie uit de synaptische spleet. Dit resulteert in een verhoging van de extracellulaire glutamaatconcentratie en daardoor in excitotoxiciteit.

Bij het ontstaan van excitotoxiciteit zijn zowel AMPA- als NMDA-receptoren betrokken. Het accent ligt echter op de laatstgenoemde receptoren. Excitotoxiciteit treedt op, wanneer door het bestaan van een hoge glutamaatconcentratie overstimulering van NMDA-receptoren optreedt. Dit resulteert in een stijging van de intracellulaire Ca^{2+} -ionen tot toxische hoogte. Hierdoor worden allerlei metabole processen geactiveerd, die uiteindelijk het neuron om zeep helpen.

Aan excitotoxiciteit wordt ook een belangrijke rol toebedacht bij het verloren gaan van cholinerge projecties bij de ziekte van Alzheimer en vasculaire dementie. Recent is het idee naar voren gebracht dat de dood van cholinerge neuronen vooral wordt veroorzaakt door de inductie van de celcyclus. Glutaminerge (over)stimulering van deze neuronen zou er volgens deze theorie in resulteren, dat het celdelingsproces in gang wordt gezet. Celdeling is in deze volledig ontwikkelde neuronen niet meer mogelijk. Het proces loopt vast en het neuron gaat dood. De cholinerge neuronen van de voorhersenen zouden gevoeliger zijn dan andere zenuwcellen. Dit wordt toegeschreven aan hun late rijping tijdens het ontwikkelingsproces: de neuronen die zich het laatst hebben gedifferentieerd zijn nog het gemakkelijkst opnieuw in een celdelingsproces te brengen.

Overige aminozuren

Glycine activeert een specifiek ionkanaal dat uit vijf subeenheden bestaat (type α en β). De α -subunit bevat de bindingsplaats, maar vervult ook de kanaalfunctie voor chloride-ionen. Voor activering van de receptor is de binding van drie glycinemoleculen nodig. Van deze subeenheid bestaan twee isovormen. De α_1 -subeenheid wordt aangetroffen in het volwassen ruggenmerg. De α_2 -eenheid vindt men in het zich ontwikkelende ruggenmerg en in de hersenen. Het betreft een inhiberend complex. Deze glycinereceptor wordt ook gestimuleerd door β -alanine, taurine, L-alanine, L-serine en proline. De best bekende antagonist is strychnine. Daarnaast is een andersoortige glycinbindingplaats aanwezig op de NMDA-receptor. Dit is een stimulerende receptor.

Men heeft tot op heden geen concrete aanwijzingen voor het bestaan van taurinereceptoren. Taurine wordt vrijgezet door zowel zenuw- als gliacellen. Vermoedelijk speelt taurine vooral een rol bij de intracerebrale volumeregulatie. Daarnaast is taurine wel degelijk neuroactief werkzaam. Mogelijk speelt het als neuromodulator wel een rol, hoewel dat nog niet ondubbelzinnig is aangetoond.

De rol van aminozuurneurotransmitters in het centrale zenuwstelsel

Aminozuren zijn belangrijke neurotransmitters van het centrale zenuwstelsel. Aminozuren verzorgen en moduleren de prikkeloverdracht binnen vele snelle regelsystemen. Binnen het centrale zenuwstelsel regelen aminozuren houding en beweging. Aminozuurgebruikende neuronen nemen sleutelposities in binnen het piramidale (willekeurige motoriek), het extrapiramidale (planning en programmering) en het cerebellaire systeem (fijne afstemming en coördinatie). Dit is echter zeker niet hun enige functie. Ook in niet-sensorische corticale gebieden, in het limbische systeem en in de hersenstam treft men vele aminozuurgebruikende neuronen aan. Hun correcte functioneren moet dan ook van groot belang worden geacht voor het verloop van diverse cognitieve en emotionele/motivationale processen.

GABA

GABA hyperpolariseert het postsynaptische membraan en remt op die wijze de excitatie van andere neuronen. Het vervult deze rol op een bijzonder groot aantal plaatsen in het centrale zenuwstelsel. Men vermoedt dat alle neuronen van het centrale zenuwstelsel wel receptoren hebben voor dit aminozuur. GABA-erge projecties over relatief grote afstand zijn vaak op te vatten als negatieve 'feed-back loops' binnen complexe regelsystemen. Lokale GABA-erge neuronen regelen de mate waarin een inkomend signaal in een 'output' resulteert.

De aanwezigheid van GABA-erge neuronen in neocorticale, mesocorticale en archicorticale gebieden, in het limbische systeem en in allerlei subcorticale projecties doen de betrokkenheid van deze neuroregulator bij zowel conatieve, cognitieve als affectieve functies vermoeden. Voorts blijken vele psychofarmaca het GABA-erge systeem te beïnvloeden. Hiertoe behoren stoffen die werkzaam zijn bij angst, slaapstoornissen, stemmingsstoornissen (met name de bipolaire stoornis), afhankelijkheid (met name alcoholafhankelijkheid) en epilepsie. Veel zwakker nog zijn de aanwijzingen voor samenhang tussen een GABA-erge dysfunctie en het ontstaan van depressie, schizofrenie, (tardieve) dyskinesieën en chorea van Huntington.

Interessant is de rol die GABA speelt bij de inductie van slaap en bij de inductie van remslaap. De inductie van slaap kan worden toegeschreven aan activering van GABA-erge neuronen in het basale telencephale gebied (Hoofdstuk 5). Deze GABA-erge neuronen verlopen naar de mediale septale kern en de nucleus basalis [Meynert]. Zij remmen de cholinerge projecties die van daaruit verlopen naar de hersenstam en de neocortex. Gedacht wordt, dat deze GABA-erge neuronen het aangrijpingspunt vormen van de benzodiazepine-hypnotica. Voor het optreden van remslaapfenomenen zijn GABA-erge neuronen in de thalamus van belang. Zoals bekend wordt bijna alle sensorische informatie in eerste instantie op diverse kernen van de thalamus geprojecteerd. Vervolgens projecteren schakelneuronen in de thalamus op de relevante corticale structuren. Deze schakelneuronen in de thalamus kennen twee activiteitstoestanden: een 'tonische' tijdens het waken en de remslaap en een 'bursting' tijdens de nonremslaap. Dit wordt gecontroleerd door GABA-erge neuronen die vanuit de reticulair kern van de thalamus op de schakelneuronen projecteren. Deze neuronen bedienen zich van GABA_B-receptoren. De GABA-erge projectie neuronen van de reticulair kern worden op hun beurt geremd door lokale GABA-erge interneuronen (GABA_A).

Glutamaat

Ook voor glutamaat hebben vermoedelijk alle neuronen van het centrale zenuwstelsel receptoren. Het is lastig om in meer dan algemene termen te spreken over de functie in de hersenen. In ieder geval wijst de dominante aanwezigheid van glutamaat in een groot aantal intracorticale en corticofugale projecties op het spelen van een belangrijke rol bij het effectueren van analyserende en sturende corticale functies. Daarnaast moet aandacht worden besteed aan de rol binnen het extrapiramidale systeem en bij bepaalde vormen van geheugen.

Een gestoorde glutaminerge transmissie heeft directe consequenties voor het leren, het geheugen, de perceptie en de persoonlijkheid. De trofische veranderingen worden van belang geacht voor het tot stand komen van geheugen.

Voorts zouden 'verkeerde' trofische effecten tijdens de ontwikkeling en de rijping van het centrale zenuwstelsel kunnen resulteren in het induceren van een kwetsbaarheid voor het ontstaan van neurologische en psychische stoornissen. Ook tijdens het latere leven zou door neuroplastische veranderingen belangrijke scheefgroei kunnen optreden. Glutaminerge neurotoxiciteit wordt van essentiële betekenis geacht voor het ontstaan van de hersenbeschadiging bij hypoxie/ischemie en na een schedeltrauma. Voorts speelt het een rol bij de genese van een scala van neurodegeneratieve aandoeningen. Hiertoe behoren bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer en sommige extrapyramidale ziekten, zoals de ziekte van Parkinson, de ziekte van Huntington en tardieve dyskinesieën. Ook allerlei (andere) degeneratieve ziekten worden in deze context genoemd zoals onder andere olivopontocerebellaire degeneratie, de amyotrofische laterale sclerose en diverse encephalopathieën. Glutamaat speelt waarschijnlijk een rol bij het ontstaan van chronische pijn, epilepsie, stemmingsstoornissen, angststoornissen, schizofrenie en afhankelijkheid van middelen.

Bij de stemmingsstoornissen (vooral de bipolaire stoornis) wordt een verband gelegd tussen de werking van glutamaat en het optreden van 'kindling'. Indien een neuron gedurende langere tijd met een serie zwakke prikkels wordt gestimuleerd, wordt in reactie hierop de gevoeligheid van dit neuron voor de prikkels groter. Dit noemt men kindling. Op analoge wijze zou bij de bipolaire stoornis door een aaneenschakeling van emotionele prikkels bij daarvoor gevoelige personen een heftige stemmingsreactie ontstaan.

Dat glutamaat mogelijk ook een rol speelt bij het ontstaan van de symptomen van schizofrenie is in eerste instantie vooral afgeleid uit het optreden van deze symptomen na het gebruik van NMDA-antagonisten. Vooral de hypofunctie van de prefrontale cortex wordt met een verstoorde glutamaathuishouding in verband gebracht. Bij schizofrenie treden verder veranderingen op in de glutaminerge transmissie in de hippocampus, het mesiale deel van de temporale kwab en thalamocorticale baansystemen. Binnen het striatum worden minder afwijkingen gezien. Dit zijn alle afwijkingen, die in verband kunnen worden gebracht met positieve en negatieve symptomen van deze ziekte.

Bij het ontstaan van afhankelijkheid van middelen wordt een verband gelegd met LTP. Het optreden van dit fenomeen (in het VTA en het ventrale striatum) vormt bij het gebruik van stoffen zoals morfine, cocaïne, nicotine en alcohol de basis voor een sterke bekrachtiging van het middelzoekende gedrag.

Andere aminozuren

Over glycine valt beduidend minder te zeggen. Het is als inhiberende transmitter verantwoordelijk voor de grove regulatie van de motoriek, terwijl GABA meer de fijne regulatie voor zijn rekening neemt. Glycine zou in belangrijke mate betrokken zijn bij het optreden van spierverslapping tijdens de remslaap. Ook glycine verandert de membraanpermeabiliteit voor chlorideionen.

Volgens de huidige inzichten heeft taurine vermoedelijk geen neurotransmitterfunctie. Over glycine en taurine valt in de context van deze paragraaf eveneens nog weinig te zeggen. Aan glycine wordt door sommigen wel een rol toebedacht bij het ontstaan van de bipolaire stoornis. Voorts is bekend, dat taurine ook op telencephaal niveau een neuromodulerende rol kan vervullen.

Farmaca

GABA

Zoals al eerder is aangegeven oefent GABA zijn werking uit door te reageren met GABA-receptoren, waarvan twee typen bestaan. De GABA_B-receptor is gevoelig voor het spierrelaxans baclofen. De GABA_A-receptor heeft ook een bindingsplaats voor benzodiazepinen. Toch hebben benzodiazepinen geen rechtstreekse invloed op de doorgankelijkheid van de chloridekanalen. Binding van een benzodiazepine aan het complex resulteert in een verhoging van de affiniteit van GABA voor zijn receptor. Benzodiazepinen versterken dus het effect van GABA. Door de aanwezigheid van een bindingsplaats waarlangs benzodiazepinen hun effecten bewerkstelligen kan het complex ook als benzodiazepinereceptor worden opgevat. Langs deze weg werken benzodiazepinen, hypnotisch, sederend, anxiolytisch, anticonvulsief en spierrelaxerend.

De term benzodiazepinereceptor is overigens niet geheel juist, omdat ook sommige niet-benzodiazepinen zich competitief aan deze bindingsplaats hechten. Dit zijn bijvoorbeeld de hypnotica zopiclon en zolpidem, evenals het anxiolyticum alpidem (nooit in de handel gekomen). Om deze reden wordt ook wel gesproken van omega (ω)-receptoren. Zoals zo vaak het geval is bij geneesmiddelenreceptoren, zijn ook van ω -receptoren verschillende typen bekend. Deze ω_1 , ω_2 en ω_3 -receptoren hebben ieder hun eigen distributie en functie. Het anxiolyticum clobazam en het hypnoticum zolpidem zijn de enige ω -agonisten met enige selectiviteit.

Niet alle stoffen met affiniteit voor de benzodiazepinebindingsplaats verhogen de bindingsneiging van GABA voor het complex. Er bestaan ook benzodiazepineantagonisten, bijvoorbeeld flumazenil, die geen invloed hebben op deze bindingsneiging. Deze stoffen hebben dus wel affiniteit maar geen intrinsieke activiteit.

Ook omgekeerde intrinsieke activiteit is mogelijk. Sommige stoffen binden zich aan de benzodiazepinereceptor en verlagen daarna de bindingsneiging van GABA aan het complex. Dit zijn zogenaamde inverse agonisten, die langs deze weg proconvulsief en anxiogeen werken. Tenslotte bestaan van zowel de agonisten als de inverse agonisten ook partiële varianten. Één van de partiële agonisten is het anxiolyticum alpidem. Bij partiële agonisten ontstaat moeilijker receptortolerantie en afhankelijkheid, omdat de receptor nooit maximaal kan worden gestimuleerd.

Benzodiazepinen zijn zeker niet de enige farmaca, die met het complex kunnen interfereren. Phenothiazinen en tricyclische antidepressiva kunnen zich ook aan het complex binden. Gedacht wordt dat dergelijke farmaca langs deze weg proconvulsief werken. Alcohol verhoogt via bindingsplaatsen voor benzodiazepinen de influx van chloride en veroorzaakt op die wijze sedatie. Barbituraten, tenslotte, werken via een aparte bindingsplaats en verhogen de openingstijd van de chloridekanalen. Dit laatste is een veel ingrijpender effect dan de invloed van benzodiazepinen. Dit vormt vermoedelijk de verklaring voor de veel grotere toxiciteit bij overdosering van deze farmaca.

Glutamaat

Hoewel er verschillende stoffen bekend zijn, die zich binden aan glutamaat-receptoren, worden de meeste van deze stoffen niet klinisch toegepast. Het meest tot de verbeelding spreekt de NMDA-receptor. Deze receptor regelt de doorgankelijkheid van ionkanalen die het aangrijpingspunt vormen van de arylcyclohexylaminen: phencyclidine (PCP) en ketamine. Ook blijken antagonist van de NMDA-receptor neuronen te beschermen tegen de neurotoxische effecten van de exciterende aminozuren bij bepaalde vormen van focale ischemie. Ook AMPA-receptorantagonisten hebben een dergelijk effect, zelfs wanneer de subtieler aangrijpende NMDA-antagonisten niet meer werken. In onderzoek zijn ook stoffen die de vrijzetting van glutamaat remmen, evenals stoffen die aangrijpen op de calciumkanalen en/of de calciumbinding. De neurotoxische effecten ontstaan immers door het te hoog oplopen van de intracellulaire calciumconcentratie, waardoor een biochemische cascade in gang wordt gezet, die in de dood van de zenuwcel resulteert. Zo hebben calciumantagonisten bij het CVA mogelijk niet alleen effect op spasmen van de hersenvaten, maar werken zij ook op neuronaal niveau.

Interessant zijn in dit verband de effecten van de niet-competitieve NMDA-antagonisten amantadine, memantine en dizocilpine (MK-801). Deze stoffen binden zich op de bindingsplaats van het Mg^{2+} -ion. De affiniteit van memantine voor deze bindingsplaats is dusdanig ($K_i = 0,5 \mu M$), dat bij depolarisatie van het membraan memantine loslaat van het complex. Dit is volkomen vergelijkbaar met wat er met het Mg^{2+} -ion gebeurt. Memantine blokkeert de NMDA-receptor dus met behoud van de fysiologische functie. Dit effect kan op verschillende manieren in therapeutische effecten resulteren bij de ziekte van Alzheimer. Één van de problemen bij deze ziekte zou een tonische vrij-

zetting van glutamaat zijn. Deze voortdurende vrijzetting – in feite een vorm van lekkage – zou berusten op een verstoorde energiehuishouding in het presynaptisch deel. Deze tonische stimulatie van AMPA-receptoren resulteert in een gedeeltelijke depolarisatie van het postsynaptische membraan, waardoor de binding van Mg^{2+} -ionen aan de NMDA receptor wordt verzwakt. Dit betekent dat deze NMDA-receptor gemakkelijker wordt gestimuleerd. De kans is dan groter dat intracellulair toxische Ca^{2+} -concentraties worden bereikt. Memantine bindt zich in plaats van Mg^{2+} aan de NMDA-receptor en houdt deze gesloten voor Ca^{2+} -ionen. Het heeft daardoor een neuroprotectief effect. De gedeeltelijke depolarisatie van het membraan veroorzaakt ook meer 'ruis.' Hierdoor wordt namelijk volledige depolarisatie gemakkelijker 'toevallig' bereikt. Echte signalen onderscheiden zich minder van toevallige stimulaties. Toevallige prikkels resulteren ook gemakkelijker in volledige activatie van de NMDA-receptor. Door de plaats in te nemen van Mg^{2+} -ionen vermindert memantine de kans op dergelijke 'toevallige' receptoractivatie. Echter, wanneer een echte trein impulsen de synaps activeert kan memantine wel van de NMDA-receptor worden verdrongen. Er treedt dan wel activering van de NMDA-receptor op. Dit effect resulteert dus in een verbetering van de signaal/ruis-verhouding. Dizocilpine heeft een veel grotere affiniteit en kan niet van de NMDA-receptor worden verdrongen. Het blokkeert deze receptor daarom volledig.

Zoals eerder aangegeven heeft de NMDA-receptor ook een bindingsplaats voor glycine. Gelijktijdige binding van glycine en glutamaat resulteert ook in NMDA-receptoractivatie. De glycinebindingsplaats kan ook worden gebonden door D-serine en de partiële agonist D-cycloserine. Deze stoffen hebben positieve effecten op de cognitieve stoornissen en negatieve symptomen van schizofrene patiënten, die zijn ingesteld op klassieke antipsychotica. Ook bestaan aanwijzingen dat clozapine invloed heeft op de gevoeligheid van deze glycinebindingsplaats.

Over de medicamenteuze beïnvloeding van de glycinereceptor is niet al te veel bekend. Deze receptor kan worden gestimuleerd door verschillende aminozuren zoals β -alanine, taurine, L-alanine, L-serine en proline. Het is vooral de verdienste van Agatha Christie, dat zovelen goed bekend zijn met de effecten van de belangrijkste glycineantagonist: het gif strychnine. Buiten strychnine en strychnine-achtige verbindingen zijn geen selectieve agentia beschikbaar. Strychnine heeft overigens geen affiniteit voor de eerdergenoemde glycinebindingsplaats op de NMDA-receptor.

Woordenlijst

Amantadine	=	Symmetrel®
AMPA	=	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropion- zuur
Baclofen	=	Lioresal®
cAMP	=	cyclisch adenosinemonofosfaat
CA	=	cornu ammonis
clobazam	=	Frisium®
diencephalon	=	tussenhersenen
flumazenil	=	Anexate®
GABA	=	γ -aminobutyric acid = γ -aminoboterzuur
ketamine	=	Ketalar®
LTP	=	langetermijn potentiatie
memantine	=	Ebixa®
mediaal	=	aan de zijde van de mediaanlijn
mesencephalon	=	middenhersenen
mesiaal	=	naar de middellijn toegekeerd
metencephalon	=	achterhersenen
NMDA	=	N-methyl-D-aspartaat
PCP	=	phencyclidine
rostraal	=	kopzijde
telencephalon	=	eindhersenen
VTA	=	ventrale tegmentale gebied
zolpidem	=	Stilnoct®
zopiclon	=	Imovane®

Literatuur

- Bongaerts KH, Loonen AJM. Een neurodegeneratieve tragedie. Pathogenese en therapie van amyotrofische laterale sclerose. Pharm Weekbl 2001;136:928-34.
- Coyle JT, Tsai G, Goff DC. Ionotropic glutamate receptors as therapeutic targets in schizophrenia. Curr Drug Target CNS Neurol Disord 2002;1:183-9.
- Groenewegen HJ. Bewegen: de rol van de basale ganglia. In: ECh Wolters, T van Laar, red. Bewegingsstoornissen. Amsterdam: VU Uitgeverij, 2002; 3-34.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, red. Principles of neural science. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Meador-Woodruff JH, Kleinman JE. Neurochemistry of schizophrenia: glutaminergic abnormalities. In: KL Davis, D Charney, JT Coyle, Ch Nemeroff, eds. Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2002;717-28.
- Nieuwenhuys R. Chemoarchitecture of the brain. Berlin: Springer-Verlag, 1985.
- Parsons CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. Drug News Perspect 1998;11:523-69.
- Watson S, Girdlestone D. TIPS receptor and ionchannel nomenclature supplement 1995. Amsterdam: Elsevier Science Ltd, 1995.
- Wolters ECh, Groenewegen HJ, Neurologie. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 2001.

Hoofdstuk 7

Overige neurotransmitters

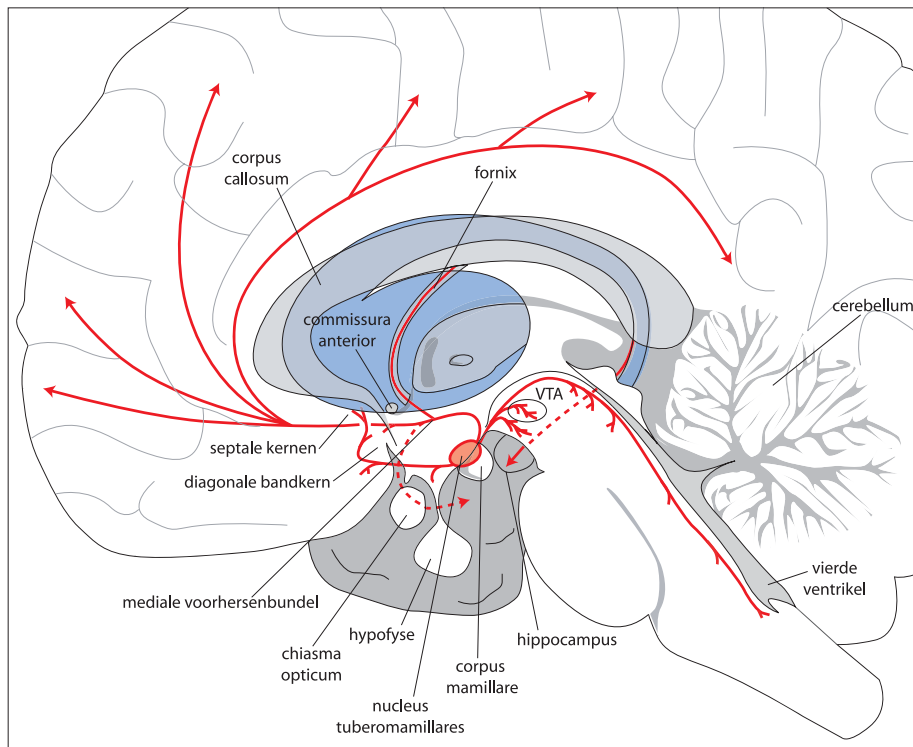
Inleiding

Dit hoofdstuk gaat over een restgroep van 'overige' neuroregulatoren. Sommige hiervan zitten duidelijk in de lift, andere krijgen betrekkelijk weinig aandacht in de moderne wetenschappelijke literatuur. Het betreft een verscheidenheid van endogene stoffen. Zij zijn zeker van belang voor de werking van psychofarmaca, al is deze werking vaak nog niet goed uitgekristalliseerd.

Epinefrine

Epinefrine (adrenaline) is hét circulerende neurohormoon van het (ortho)sympathische zenuwstelsel. Het wordt door de kliercellen van het bijniermerg aan het bloed afgegeven. Deze afgifte staat onder controle van het sympathische zenuwstelsel en resulteert in een diffuse verhoging van katabole, ergotrope functies. Ook de postganglionaire sympathische zenuwuiteinden bevatten epinefrine, maar norepinefrine is hier in grote (80-90%) overmaat aanwezig. In het sereet van het bijniermerg is juist epinefrine in de meerderheid (3:1).

Dat epinefrine ook voorkomt in de hersenen is reeds meer dan veertig jaar geleden gesuggereerd. Het betreft echter een relatief klein systeem, waarvan de precieze structuur en functie nog niet zijn opgehelderd. Epinefrinebevattende cellichamen worden vooral aangetroffen in het verlengde merg. Hier liggen drie celgroepen (C1, C2 en C3) met de cellichamen van respectievelijk circa zeventig, twintig en tien procent van de epinefrinehoudende neuronen. Celgroep C2 overlapt ten dele met de nucleus solitarius. Waarheen deze zenuwcellen projecteren is niet duidelijk. Epinefrinehoudende zenuwvezels verlopen in ieder geval via de ventrale adrenerge bundel (hoofdstuk 4) naar hogerop gelegen gebieden. Daarnaast wordt geprojecteerd op het secundaire sympathische centrum. Dit centrum is gelegen in de nucleus intermediolateralis van het thoracale ruggenmerg. Epinefrinehoudende vezeluiteinden worden in verschillende delen van de hersenstam aangetroffen: in de dorsale vaguskern en de nucleus solitarius, de locus coeruleus, het periaqueductale grijs en in onderdelen van hypothalamus en thalamus. Gesuggereerd is, dat dergelijke uiteinden ook in verschillende telencephale gebieden zouden bestaan.



Figuur VII.1

Histamine.

Cellichamen in de caudale deel van de hypothalamus. Caudaal projectiesysteem op het mesencephalon en diverse hersenstamkernen. Ventraal projectiesysteem op basale telencephale kernen. Projectiesysteem via de mediale voorhersensbundel op onder andere de cortex cerebri.

Men heeft op basis van het voorkomen gesuggereerd, dat epinefrine een rol zou spelen bij de regulatie van bloeddruk, ademhaling, voedselinname en vasopressine/oxytocine secretie, maar dit is bijzonder speculatief.

Histamine

Histamine is waarschijnlijk meer een weefselhormoon dan een neurotransmitter. Het komt op grote schaal in het planten- en dierenrijk voor. Ook in de mens wordt het voornamelijk buiten het zenuwstelsel aangetroffen. De grootste bron van histamine in het menselijke lichaam is de mestcel. Deze cel is zelfs niet van (neuro)ectodermale origine. Daarnaast wordt histamine gevonden in basofiele granulocyten, in histaminocyten in het maagslijmvlies en in neuronen in de hersenen. Histamine uit mestcellen en basofiele granulocyten speelt een uiterst belangrijke rol bij het tot stand komen van immunologische afweerreacties. In het maagslijmvlies zet histamine pariëtale cellen aan tot de secretie van zoutzuur. Histamine zelf wordt daarbij afgegeven onder invloed van acetylcholine of gastrine.

Het voorkomen in het centrale zenuwstelsel

De cellichamen van histaminerge neuronen worden uitsluitend aangetroffen in een kerngebied in het caudale deel van de hypothalamus: de nucleus tuberomammillaris (figuur VII.1). Van hieruit vinden in caudale en rostrale richting projecties plaats op een groot aantal hersengebieden. Deze projecties verlopen door drie baansystemen.

Het belangrijkste systeem loopt dicht bij het ventrale oppervlak van de hersenen in rostrale richting. Dit baansysteem innerveert de hypothalamus, de diagonale bandkern van Broca, de septale kernen en de nucleus olfactorius anterior.

Het tweede baansysteem verlaat de nucleus tuberomammillaris aan de caudale zijde en voegt zich dan bij de mediale voorhersensbundel (medial forebrain bundle). Deze vezels lopen vooral naar de thalamus, de basale telencephale kernen, de hippocampus, de amygdala (voornamelijk de mediale nucleus) en weinig specifiek naar de gehele cerebrale cortex. Naar het dorsale en ventrale striatum lopen maar weinig vezels.

Het kleinere, afdalende baansysteem innerveert structuren van de hersenstam en het ruggenmerg. Het meest intensief worden de substantia nigra en het ventrale tegmentale gebied (VTA) bevezeld. Andere belangrijke structuren zijn het dak van de middenhersenen, het centrale grijs, de nucleus solitarius en in mindere mate de nucleus raphes dorsalis.

Histaminerge vezels worden ook aangetroffen in het subformicale orgaan, de eminentia mediana, de hypofyseachterkwab en het oppervlak van de hersenventrikels. Dit zijn structuren van waaruit zenuwvezels hun neurotransmitterstof in de bloedbaan en in de liquor cerebrospinalis uitscheiden. Ook het omgekeerde kan gelden: stoffen uit deze lichaamsvloeistoffen kunnen ook

door dit soort vezels worden opgenomen. Zij kunnen langs deze weg de activiteit van histaminerge neuronen beïnvloeden.

Histaminerge neuronen vormen meestal geen synapsen op het uiteinde van hun uitlopers. In plaats daarvan zijn langs het gehele verloop van de vezels op bepaalde plaatsen verdikkingen (varicositeiten) aanwezig. Van daaruit wordt histamine aan de omringende vloeistof afgegeven. Histamine werkt dus meer als een lokaal hormoon. Histamine wordt bovendien afgegeven door de cellichamen en de dendrieten van het neuron. Dit histamine beïnvloedt omringende cellen, maar ook via autoreceptoren de activiteit van het eigen neuron. Dit fenomeen wordt overigens door meer neuronen (dopamine, serotonine) vertoond.

Tenslotte verdient het vermelding, dat vele histaminerge vezels tegelijkertijd ook andere neuroregulatoren bevatten. Tot dergelijke co-transmitters behoren GABA, adenosine, met-enkefaline, galanine en substance P.

Histaminereceptoren

Er bestaan tenminste drie typen histaminereceptoren, die ook alle drie in de hersenen worden aangetroffen. De H_3 -receptor zou zelfs uitsluitend in het centrale zenuwstelsel voorkomen.

De distributie van H_1 -receptoren stemt grofweg overeen met die van de histaminerge vezels. Er zijn ook enkele gebieden (bijvoorbeeld de nucleus raphes magnus) waar wel receptoren en geen vezels worden aangetroffen. Dit wijst op paracriene beïnvloeding. De H_1 -receptor is gekoppeld aan een $G_{q/11}$ -eiwit. Stimulering van deze receptor faciliteert meestal de excitatie van het onderliggende neuron. In enkele gevallen treedt inhibitie op.

De H_2 -receptor is gekoppeld aan een G_s -proteïne. De verdeling over de hersenen is anders dan die van de H_1 -receptor. H_2 -receptoren zijn vooral talrijk in de basale ganglia, de hippocampus en de amygdala. Overigens worden op veel neuronen – bijvoorbeeld in de hippocampus – zowel H_1 - als H_2 -receptoren aangetroffen. De H_1 - en H_2 -receptoren werken hier synergistisch. Juist zoals bij de H_1 -receptor het geval is, resulteert ook stimulatie van de H_2 -receptor in het algemeen in facilitatie van de exciteerbaarheid. Op enkele plaatsen treedt inhibitie op, wat waarschijnlijk samenhangt met het activeren van nabij gelegen GABA-erge interneuronen.

De H_3 -receptor is een autoreceptor, die de synthese en release van histamine inhibeert. Deze receptor is gekoppeld aan een $G_{i/o}$ -proteïne. Via de H_3 -receptor inhibeert histamine ook de release van vele andere neurotransmitters (aminozuren, biogene aminen en neuropeptiden).

Histamine heeft bovendien affiniteit voor de NMDA-receptor (hoofdstuk 6). Histamine bindt zich hierbij aan de polyaminebindingsplaats van het complex en kan zo activering van de NMDA-receptor faciliteren.

Rol

Een belangrijke functie van de opstijgende histaminerge projecties vanuit de posterieure hypothalamus is het in stand houden van een hoog activiteitsniveau van corticale gebieden. Dit histaminerge kerngebied staat onder een stimulerende invloed van cholinerge neuronen (via ACh_N -receptoren). Voorts wordt dit gebied gestimuleerd vanuit de laterale hypothalamus en laterale area preoptica (via AMPA- en NMDA-receptoren). Minder zeker is een soortgelijke stimulerende input vanuit de prefrontale cortex (figuur VII.2).

Een belangrijke inhiberende werking gaat uit van GABA-erge projecties vanuit de diagonale bandkern van Broca en de laterale preoptische area. Dit zijn slaapinducerende neuronen, die ook de activiteit van de nucleus basalis van Meynert remmen (hoofdstuk 6). Deze GABA-erge neuronen worden op hun beurt geïnhibeerd door histamine (via H_3 -receptoren), norepinefrine en epinefrine (via α_2 -adrenoceptoren).

Het histaminerge neuron ontvangt verder input vanuit de serotonerge raphékernen en vanuit hypothalamische kernen door neuronen, die het peptide orexine afgeven.

Wat betreft de functie van het histaminerge systeem lijkt het organiseren van de afweer een centraal thema te vormen. Het histaminerge systeem creëert de omstandigheden om bedreigingen zoals dehydratie het hoofd te bieden.

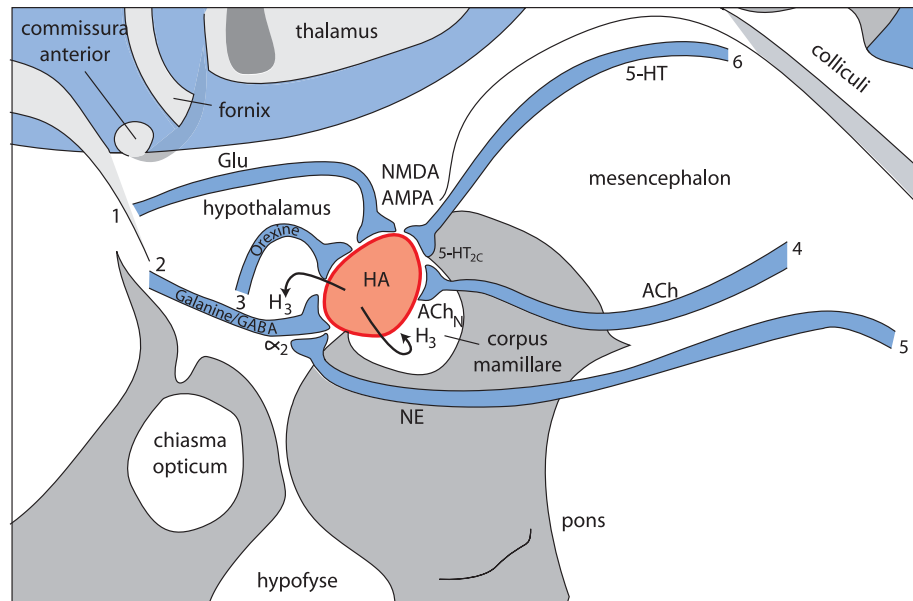
Het systeem wordt actief bij dehydratie, hypoglycemie, bloeddrukveranderingen, vestibulaire overprikkeling en stress. Het heeft invloed op de neurovegetatieve regulatie, de neuroendocriene regulatie en bepaalt het activiteitsniveau van de hogere cerebrale functies. Deze rol in het centrale zenuwstelsel sluit aan bij die in het immuunapparaat.

Histamine is in belangrijke mate medebepalend voor de alertheid. Histaminerge projecties vanuit de nucleus tuberomammillaris stimuleren cholinerge neuronen in de mediale septale nucleus. Deze neuronen activeren de hippocampus. Voorts gaan stimulerende projecties naar de nucleus basalis [Meynert]. Deze cholinerge projecties stimuleren de cerebrale cortex. Tenslotte wordt geprojecteerd op de cholinerge kernen in het mesopontine tegmentum. Deze reguleren de activiteit van de thalamus als doorlaatstation voor sensorische informatie en als integraal onderdeel van het corticale analyse systeem.

Zoals in het bovenstaande is aangegeven worden de histaminerge neuronen geremd door GABA-erge projecties vanuit de diagonale bandkern van Broca. Dit speelt een rol bij het induceren van slaap.

Bovenstaande projectiegebieden van cholinerge neuronen (thalamus, hippocampus, cerebrale cortex) worden ook rechtstreeks door histamine gestimuleerd. Ook de basale ganglia zijn rijk aan histaminereceptoren (voornamelijk

GABA-erge MSN), maar hun rol is nog niet precies bekend. Histamine heeft een uitgesproken invloed op de hypothalamus en is op die wijze betrokken bij de vochthuishouding, de eetlust, de temperatuursregulatie, het circadiane ritme en de hormoonhuishouding. Zeer bekend is ook de functie van histamine bij de verwerking van informatie uit het evenwichtsorgaan. Histamine is één van de belangrijkste neurotransmitters in de vestibulaire kernen. Stimulering van de nervus vestibularis resulteert in vrijzetting van histamine. Bij alle bovenstaande reacties spelen zowel H₁-, H₂- als H₃-receptoren een rol. De H₃-receptoren zijn als autoreceptoren op histaminerge eindvezels betrokken bij de feedback-regulatie van de histaminevrijzetting.



Figuur VII.2

Input van histaminerge neuronen van de posterieure hypothalamus.

1. Prefrontale cortex, lateraal preoptisch gebied en laterale hypothalamus (glutaminerg);
2. Ventrolateraal preoptisch gebied (galanine/GABA);
3. Laterale hypothalamus (orexine);
4. Mesopontine tegmentum (cholinerg);
5. Verlengde merg (A1, A2; adrenerg);
6. Raphékernen (B5-B9; serotonerg).

Geneesmiddelen

Stoffen, die de cerebrale H₁-receptoren blokkeren, verminderen de alertheid, verlengen reactietijden en veroorzaken slaperigheid. Bij sommige personen en bij overdosering treedt stimulering op, mogelijk als ontremmingsreactie. Voorts hebben deze stoffen activiteit bij hoest en bij wagenziekte. Deze laatste werking wordt overigens thans meer toegeschreven aan de anticholinerge, dan aan de antihistaminerge werking van de gebruikte geneesmiddelen. De H₁-antihistaminica zijn namelijk vaak weinig specifiek en blokkeren ook acetylcholine-, norepinefrine- en serotoninereceptoren. Hierdoor blijft onzekerheid bestaan over het verantwoordelijke mechanisme van de waargenomen klinische effecten.

In het verleden heeft men de betrokkenheid van H₂-receptoren bij psychische functies gesuggereerd. Dit hangt vooral samen met de waargenomen remmende invloed van allerlei antidepressiva (TCAs, iprindol, mianserine) op cerebraal H₂-gekoppeld adenylyclase. Van H₂-antihistaminica, die gebruikt worden als maagzuurremmer, zijn ook wel psychotrope effecten bekend. Hierbij is echter veeleer sprake van psychotxische effecten, zoals depressie en delirium, dan van een antidepressieve werking.

Een middel, waarvan de werking wordt toegeschreven aan interferentie met H₃-receptoren, is betahistine. Betahistine, dat wordt toegepast bij vertigo, is een partiële H₁-agonist en een sterke H₃-antagonist. In ontwikkeling zijn psychofarmaca met invloed op corticale H₃-receptoren.

Sporenaminen en polyaminen

Behalve de thans besproken biogene aminen komen in de hersenen nog diverse zogenaamde sporenaminen (trace amines) en polyaminen voor. In enkele gevallen is voor deze aminen ook een rol als neurotransmitterstof gesuggereerd, maar waarschijnlijk zijn het vooral neuromodulators.

Tot de eerste groep behoren stoffen als *m*-tyramine, *p*-tyramine, *m*-octopamine, *p*-octopamine, tryptamine, β -phenylethanolamine en β -phenylethylamine. Deze stoffen zijn in lage concentraties aanwezig in de hersenen en zijn daarover inhomogeen gedistribueerd. Zij worden ter plaatse gesynthetiseerd en hebben uitgesproken effecten op de dopamine-, norepinefrine- en serotoninehuishouding. β -Phenylethylamine en tryptamine zijn mogelijk als co-transmitter aanwezig in dopaminerge banen in het nigrostriatale en nigromesolimbische systeem.

Gesuggereerd is dat sporenaminen betrokken zijn bij het ontstaan van een scala aan hersenaandoeningen. Dit is echter nog verre van zeker. Hetzelfde geldt voor betrokkenheid bij het tot stand komen van de psychotrope effecten van farmaca.

De belangrijkste polyaminen zijn putrescine [$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$], spermidine [$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$] en spermine [$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$]. Deze stoffen worden in de hersenen gesynthetiseerd uit het aminozuur ornithine. De omvang van hun biosynthese is onderhevig aan diverse regulatiemechanismen. De polyaminen zijn voorts niet gelijkmatig over de hersenen verdeeld. Er zijn aanwijzingen dat de polyaminen vooral met astrocyten zijn geassocieerd. Zij worden door neuronen opgenomen en getransporteerd. Mogelijk spelen de polyaminen niet zozeer een rol als neurotransmitter, doch zijn het meer neuroregulators. Daarbij of daarnaast zijn zij wellicht betrokken bij neuroplastische processen. Dit laatste wordt vooral afgeleid uit de aanwezigheid van een bindingsplaats voor polyaminen op de NMDA-receptor.

Onlangs is aandacht gevraagd voor de effecten van een voorloper van de polyaminen: agmatine (gedecarboxyleerd arginine). Deze stof heeft affiniteit voor α_2 -adrenoceptoren en imidazolbindingsplaatsen. Het blokkeert NMDA-receptoren en andere ionotrope receptoren. Het voldoet in vele opzichten aan de criteria voor een neurotransmitter. Agmatine zou betrokken zijn bij de inhibitie van hyperalgesie, tolerantie en onthouding van morfine en zou een rol spelen bij neuroprotectie.

Endocannabinoïden

Juist zoals dat bij de endorfinen het geval is, zijn de endocannabinoïden ontdekt doordat men op zoek is gegaan naar de endogene ligand voor receptoren van exogene stoffen. Tot de endocannabinoïden behoren verschillende derivaten van arachidonzuur. De belangrijkste zijn anandamide en 2-AG. Deze stoffen worden niet opgeslagen in granulae, maar naar behoefte direct gesynthetiseerd en vrijgezet. Na deze vrijzetting volgt een interactie met specifieke cannabinoïd (CB)-receptoren en inactivatie door heropname en metabolisering door het enzym FAAH.

Wij kennen twee typen cannabinoïdreceptoren: CB_1 en CB_2 . Deze laatste receptoren komen alleen in perifere weefsels tot expressie, voornamelijk in het immuunsysteem. Beide receptoren zijn gekoppeld aan $\text{G}_{i/o}$ -proteïnen (verlaagt onder andere adenylcyclase). De CB_1 -receptor komt alleen in het centrale zenuwstelsel voor. Deze receptor wordt alleen aangetroffen op axonen en zenuwuiteinden van neuronen en nauwelijks op de dendrieten of cellichamen. Het betreft dus een inhiberende receptor, die presynaptisch op andere neuronen is gelokaliseerd. Het kan hierbij allerlei typen neuronen betreffen, maar belangrijke effecten worden in ieder geval gemedieerd via GABA-erge neuronen. Of verschillende endocannabinoïden hierbij nog een verschillende rol spelen is onduidelijk. Hier bestaan wel aanwijzingen voor.

Cannabinoïdreceptoren worden vooral aangetroffen in de neocortex (in het bijzonder frontaal), de basale ganglia en het cerebellum. Verder zijn zij talrijk in de hypothalamus, de hippocampus en het anterieure deel van de gyrus cinguli. In de hersenstam is de dichtheid gering. Vooral in de hippocampus en het cerebellum zouden endocannabinoïden een belangrijke rol spelen bij DSI. Hierbij geeft het postsynaptische deel van een GABA-erge synaps als reactie op de hyperpolarisatie een signaal af, waardoor de activiteit van het presynaptische deel wordt gehintereerd. Op deze wijze wordt de remmende invloed van het GABA-erge neuron verminderd. Dit fenomeen speelt zich overigens niet alleen af in GABA-erge synapsen. Een soortgelijk proces is ook waargenomen in exciterende glutaminerge projecties op Purkinjecellen in de cerebellaire cortex.

Het onderzoek naar de fysiologische functie van endocannabinoïden richt zich vooral op de effecten van exogene liganden van de CB_1 -receptor. Omdat hierbij meestal de ruimtelijke specificiteit van de beïnvloeding verloren gaat, zijn de waargenomen effecten veel ongenueanceerder dan degene die *in vivo* door de endocannabinoïden worden bewerkstelligd.

Endocannabinoïden spelen een belangrijke rol in het 'extrapiramidale' systeem en het cerebellum. Hiermee samen hangt hun grote betrokkenheid bij het reguleren van de (psycho)motoriek. De GABA-erge projectie neuronen (MSN) vanuit het striatum op de globus pallidus en substantia nigra pars reticulata brengen op hun uiteinden veel CB_1 -receptoren tot expressie. Dit geldt ook voor de glutaminerge projectie neuronen vanuit de nucleus subthalamicus op dezelfde gebieden. CB_1 -receptoren zijn ook overvloedig aanwezig op nagenoeg alle GABA-erge en glutaminerge uitlopers naar Purkinjecellen van de cerebellaire cortex.

In de hippocampus worden CB_1 -receptoren vooral aangetroffen op de uitlopers van GABA-erge interneuronen, die ook het neuropeptide CCK bevatten. Bovendien worden zij tot expressie gebracht door glutaminerge piramidale neuronen. Door de aanwezigheid op beide typen neuronen kunnen endocannabinoïden een belangrijke rol spelen bij het aansturen van het LTP-proces (zie hoofdstuk 6). LTP is belangrijk voor het ontstaan van 'geheugensporen.' Door dit proces te verstoren werken exogene cannabinoïden negatief op het korte termijn geheugen.

Juist zoals in de hippocampus worden CB_1 -receptoren in de neocortex vooral aangetroffen op de uiteinden van GABA-erge interneuronen, die ook CCK tot expressie brengen. Langs deze weg hebben exogene cannabinoïden een subtiele invloed op de cognitieve functie.

Via CB_1 -receptoren in de hypothalamus induceren cannabinoïden hyperfagie van vooral zoet voedsel. Op hypothalamisch niveau zou sprake zijn van een interactie met het hormoon leptine. Stimulering van CB_1 -receptoren resulteert bovendien in een antiemetisch, antinociceptief en antihyperalgetisch effect. Deze laatste effecten worden ook therapeutisch toegepast.

De laatste jaren wordt veel aandacht besteed aan de samenhang tussen cannabisgebruik en het ontstaan van psychische stoornissen, vooral schizofrenie. Men spreekt zelfs wel van een cannabinoïdhypothese voor het ontstaan van deze laatste ziekte. Cannabis kan zoals blijkt uit goede casusbeschrijvingen een 'cannabis- of marihuana' psychose induceren. Daarnaast heeft cannabis een grote invloed op de intensiteit van de symptomatologie bij schizofrene patiënten. De vragen spitsen zich toe op de mate waarin cannabis verantwoordelijk kan zijn voor het tot ontwikkeling komen van het pathologische proces. Cannabis heeft effecten op het immunapparaat, cannabis heeft mogelijk neurotoxische effecten en cannabis heeft in ieder geval invloed op relevante hersenstructuren. Postuleren dat er een verband zou bestaan tussen deze effecten en het ontstaan van schizofrenie, ligt dan voor de hand.

Cannabinoïden zijn al eeuwen als farmacon in gebruik. Het meest gebruikt worden bereidingen van de plant *Cannabis activa*. Dit bevat als werkzaam bestanddeel onder andere dronabinol (THC). Dronabinol is nagenoeg niet wateroplosbaar. Om deze reden wordt bij experimenten vaak gebruik gemaakt van het synthetische cannabinoïd WIN55212-2. Men heeft ook diverse synthetische CB₁-receptorantagonisten ontwikkeld. De meest bekende is rimonabant (SR141716A). Deze stof is ook voor de behandeling van schizofrene symptomen geprobeerd, maar bleek als monotherapie weinig werkzaam.

Stikstofmonoxide (NO)

Ook de gassen stikstofmonoxide (nitric oxide, NO) en koolmonoxide (CO) spelen een rol als neurotransmitter in de hersenen. Deze functie is voor NO het beste uitgewerkt. Juist als de endocannabinoïden wordt NO niet in granulae opgeslagen, maar naar behoefte gesynthetiseerd en afgegeven. Juist als de endocannabinoïden werkt NO niet op slechts één neuron, maar beïnvloedt het diverse neuronen in een relatief wijde omgeving, NO wordt gesynthetiseerd door het enzym stikstofmonoxidesynthase (NOS) uit het aminozuur arginine. Het wordt afgegeven door diffusie en verhoogt in andere cellen de activiteit van niet-membraangebonden guanylcyclase. Het product hiervan cGMP werkt als second messenger. Op deze wijze moduleert NO de activiteit van andere neurotransmitters.

NO vervult deze functie zeker niet alleen in het centrale zenuwstelsel. In het perifere zenuwstelsel wordt NO afgegeven door niet-adrenerge, niet-cholinerge autonome vezels. Voorts wordt NO gesynthetiseerd in vasculair endotheel. Het vervult onder andere een functie bij de relaxatie van glad spierweefsel en bij de trombocytenuitstrooming. Het meest bekend in de psychofarmacologie is de betrokkenheid van NO bij het tot stand komen van de erectie (hoofdstuk 13).

In het brein vervult NO waarschijnlijk een rol bij het tot stand komen van LTP in de hippocampus. Deze rol zou NO kunnen vervullen doordat het wordt afgegeven door het postsynaptische deel van een glutaminerge synaps. Na de afgifte werkt het als een retrograde neurotransmitter in op het presynaptische neuron. Het stimuleert de afgifte van glutamaat, waardoor de activering van NMDA-receptoren wordt vergemakkelijkt (hoofdstuk 6). Aan het LTP-proces wordt een belangrijke rol toegeschreven bij geheugenvorming. NO vervult een soortgelijke rol binnen cholinerge synapsen onder andere die van projectieuronen vanuit het pontine tegmentum. Deze neuronen spelen een belangrijke rol bij de regulatie van remslaap. Remming van NOS heeft dan ook een belangrijke invloed op remslaap. Voorts is NO onder andere betrokken bij perceptie (geur, pijn, licht), voedingsgedrag en de neuroendocriene stressrespons.

Tenslotte speelt NO – vooral na omzetting in peroxynitriet – ook een belangrijke functie bij het tot stand komen van neurotoxische effecten. Dit is onder andere het geval bij hypoxie/ischaemie. NO is één van de neurotoxische stoffen, die tot expressie worden gebracht door microglia (en astrocyten). Microglia zijn immunocompetente cellen, die optreden als de macrofagen van het centrale zenuwstelsel. Aan overactiviteit van deze cellen wordt een belangrijke rol toebedeeld bij de pathogenese van neurologische aandoeningen zoals multiple sclerose, HIV-geassocieerde dementie en de ziekten van Alzheimer en Parkinson.

De strategieën om met dit proces te interfereren richten zich vooral op het remmen van de functie van NOS. Er bestaan tenminste drie verschillende vormen van dit enzym: een Calcium/calmoduline-afhankelijk cerebraal NOS (nNOS), endotheliaal NOS (eNOS) en induceerbaar NOS (iNOS). Dit laatste enzym speelt een rol bij neurotoxiciteit. Anno 2004 zijn stoffen in ontwikkeling, die de activiteit van dit laatste enzym remmen. Van deze stoffen wordt een neuroprotectieve werking verwacht. Een bekende remmer van eNOS is paroxetine. Met deze werking hangen de erectiestoornissen samen, die dit middel veroorzaakt.

Purinen

Op de keper beschouwd is het nogal merkwaardig, dat aan de purinerge transmissie in de biologisch-psychiatrische handboeken zo weinig aandacht wordt besteed. Van deze stoffen is namelijk al vele decennia bekend dat zij een neuromodulerende rol in het centrale, perifere en gastro-intestinale zenuwstelsel spelen. Tot de purinen behoren drie basen en hen corresponderende ribonucleosiden. Dit zijn adenine/adenosine, guanine/guanosine en hypoxanthine/inosine. Het nucleotide is de fosfaat- of polyfosfaatester op de 5'-plaats van het betreffende nucleoside. Cyclische nucleotiden, zoals adeno-

sine-3':5'-cyclisch monofosfaat (cAMP) en guanosine-3':5'-cyclisch monofosfaat (cGMP) vervullen intracellulair een belangrijke rol als 'second messenger' (hoofdstuk 1).

De term 'purinerge neurotransmissie' dekt een wat te brede lading. Een rol als neurotransmitter wordt waarschijnlijk alleen vervuld door adenosinetri-fosfaat (ATP). ATP ligt opgeslagen in granulae in het presynaptische deel van purinerge zenuwuiteinden. Men heeft ontdekt, dat ATP op basis van dezelfde prikkels uit neuronaal weefsel wordt vrijgezet als 'gewone' neurotransmitters. Voorts is aangetoond, dat in een deel van de purinerge vezels van de cerebrale cortex de synaptische granulae naast ATP ook regulatoren als acetylcholine en norepinefrine als co-transmitter bevatten. Co-transmitterschap komt wellicht ook nog met andere neuroregulatoren voor. Bij ATP wordt aan het merendeel van de voorwaarden voor het aanvaarden van een rol als snelle neurotransmitter voldaan.

Adenosine is waarschijnlijk geen klassieke neurotransmitter. Het ligt niet opgeslagen in granulae om te worden vrijgezet bij depolarisatie. Dit betekent overigens niet, dat het nooit door depolarisatie uit neuronen wordt vrijge-maakt. Echter, de concentratie adenosine in de extracellulaire vloeistof blijkt voornamelijk langs andere weg gericht te fluctueren. Hierdoor wordt de neuronale activiteit aan de heersende omstandigheden aangepast. Waar deze extracellulaire adenosine vandaan komt, is nog niet helemaal duidelijk. Een deel ontstaat waarschijnlijk extracellulair door hydrolyse van nucleotiden (voornamelijk ATP). In rust is dit een significant deel. Echter, ook in het intracellulaire cytosol (van neuronen en neuroglia) worden grote hoeveelheden adenosine gevormd (vooral onder omstandigheden van metabole stress). Deze adenosine wordt door nucleosidetransporters naar de extracel-lulaire ruimte gebracht en is voor het overgrote deel bepalend voor de daar heersende concentratie. Voorts lekt adenosine uit de door hypoxie beschadigde neuronen.

Ook andere purinen worden in de extracellulaire ruimte vrijgezet en hebben invloed op de neurotransmissie. De van guanine-afgeleide purinen worden vrijwel uitsluitend door astrocyten geproduceerd. Gliacellen, voornamelijk astrocyten, zijn overigens überhaupt de belangrijkste bron van extracellulaire purinen.

Van grote betekenis voor het veronderstellen van een functie als neuroregu-lator is het bestaan van receptoren. Door de aanwezigheid van deze recep-toren kunnen deze stoffen de neuronale excitabiliteit beïnvloeden. Voor zowel adenosine als ATP bestaan specifieke receptoren: resp. A (adenosine)- en P (purine)-receptoren. Deze receptoren worden ook wel P₁- en P₂-purinoceptoren genoemd. De P₁-purinoceptoren worden geblokkeerd door

de methylxanthinen en de P₂-purinoceptoren niet. Men maakt onderscheid tussen 4 typen adenosinereceptoren (A₁, A_{2A}, A_{2B} en A₃). Er bestaan 5 typen P₂-purinoceptoren (P_{2X}, P_{2Y}, P_{2Z}, P_{2T}, P_{2U}). De P_{2Z}-purinoceptor is uitsluitend gevoelig voor ATP, de overige P₂-receptoren zijn ook of vooral gevoelig voor andere nucleotiden. Beiden typen receptoren worden zowel in de periferie als in het centrale zenuwstelsel aangetroffen.

Er bestaat thans veel belangstelling voor cardiale adenosinereceptoren. De concentraties van adenosinereceptoren zijn echter het hoogste in het cere-brum en deze receptoren zijn daarover ongelijkmatig gedistribueerd. Via deze receptoren verandert adenosine de responsiviteit van zenuwweefsel en remt het de secretie van verschillende neurotransmitters.

Over de lokalisatie en functie van P₂-purinoceptoren is minder bekend. Deze zijn ook heterogener van samenstelling. Zij worden zowel in het cerebrum als perifeer aangetroffen. Voor zover bekend zijn P₂-receptoren vooral postsy-naptisch gelokaliseerd. Stimulering van deze receptoren resulteert in depola-risatie van het postsynaptische membraan. Uit elektrofysiologische experi-menten kan worden geconcludeerd, dat ATP in tenminste delen van de her-senen een rol van excitatoire neurotransmitter kan aannemen. Daarnaast moduleert ATP via P₂-purinoceptoren de gevoeligheid van P₁-receptoren. Omdat in de synaptische spleet uit het vrijgezette ATP ook altijd adenosine wordt gevormd, heeft ATP ook langs die weg relatief lang aanhoudende neuromodulerende effecten. Bij exogeen toegediend ATP overheersen de inhiberende effecten.

Naast deze neuromodulerende werking hebben de purinen ook belangrijke trofische effecten. Zij veroorzaken veranderingen in het metabolisme, de cel-structuur (bijvoorbeeld uitgroei van neuronen) en de functie (bijvoorbeeld de activiteit van synapsen). Sommige van deze trofische invloeden worden veroorzaakt door een interactie met purinoceptoren op het oppervlak van de cel. Voor andere effecten moet het purine worden opgenomen in de cel. Zo zetten guanosine, ATP en GTP astrocyten en microglia aan tot celdeling. Hoge doses adenosine veroorzaken apoptose van astrocyten. Ook stimuleren verschillen-de purinen astrocyten tot de synthese en afgifte van neurotrofe factoren. Daarnaast spelen zij rechtstreeks een rol bij het uitgroeien van axonen. Door deze effecten spelen de purinen een belangrijke rol bij het in gang zetten van reparatiemechanismen bij een beschadiging van zenuwweefsel. Purinen, met name ATP, activeren ook microglia tot de productie van immunologische fac-toren en veroorzaken chemotaxis van deze fagocyterende cellen. Bij geringe stimulering gaat hiervan een neuroprotectieve werking uit. Bij sterke stimu-lering worden door microglia neurotoxische stoffen geproduceerd, die apo-ptosis en verdere afbraak van neuronen induceren. Vervolgens wordt het cel-debris door fagocytose verwijderd.

Adenosine heeft zowel centrale als perifere effecten. Er heeft lange tijd onzekerheid bestaan of de cerebrale effecten van adenosine wel door directe beïnvloeding van het cerebrum tot stand kwamen en bijvoorbeeld niet door inwerking op de bloeddruk. Veel van de effecten van adenosine kunnen worden afgeleid uit de effecten van de adenosineantagonisten coffeïne en theofylline. Echter, deze stoffen hebben ook andere biochemische effecten, die de farmacologische werking kunnen verklaren.

Adenosine heeft sterke sederende, hypnotische, anticonvulsieve en spierrelaxerende effecten. Deze opsomming roept sterke associaties op met de effecten van benzodiazepinen. Men heeft wel gepostuleerd, dat de adenosinemetaboliet inosine dé endogene ligand zou zijn van de benzodiazepinereceptor. Dit idee is inmiddels verlaten, enerzijds omdat de affiniteit van inosine maar laag is en anderzijds omdat de β -carbolinen (endogene afbraakproducten van indolaminen) veel potenter zijn. Toch lijken adenosine en benzodiazepinen wat met elkaar te maken te hebben, wat onder andere blijkt uit een wederzijdse beïnvloeding van elkaar farmacologische effecten. Adenosine is verder in verband gebracht met het tot stand komen van de effecten van anticonvulsiva, zoals barbituraten en carbamazepine. Bovendien bestaat samenhang met de werking van alcohol, met die van antidepressiva en met de effecten van opiaten. Adenosine heeft een sterke invloed op slaap. Purinerge mechanismen zijn verder betrokken bij de veranderingen die spelen bij depressie, bij ischemie en bij afhankelijkheid. Adenosineagonisten interfereren op complexe wijze met de dopaminerge transmissie. Mogelijk hebben zij een antimutilatieve en antipsychotische werking. De betrokkenheid van purinerge transmissie bij het ontstaan van extrapiramidale bewegingsstoornissen is nog niet goed uitgezocht.

Interferentie met purinerge transmissie vormt een ingang voor de ontwikkeling van nieuwe neuropsychofarmaca voor de behandeling van angststoornissen, depressie, schizofrenie, slaapstoornissen, afhankelijkheid van middelen, neurodegeneratieve ziekten, cognitieve stoornissen, epilepsie en pijn. De toekomst moet echter leren in hoeverre deze onderzoekslijn daadwerkelijk bruikbare psychofarmaca gaat opleveren. Vooralsnog lijkt de ontwikkeling van stoffen met een neuroprotectieve werking het verst gevorderd.

Woordenlijst

2-AG	=	2-arachidonylglycerol
cAMP	=	cyclisch adenosinemonofosfaat
AMPA	=	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionzuur
ATP	=	adenosinetrifosfaat
betahistine	=	Betaserc®
caudaal	=	staartzijde
CCK	=	cholecystokinine
CO	=	koolmonoxide
DA	=	dopamine
dorsaal	=	rugzijde
DSI	=	depolarization-induced suppression of inhibition
FAAH	=	fatty acid amide hydrolase
5-HT	=	serotonine
GABA	=	γ -aminoboterzuur
cGMP	=	cyclisch guanosinemonofosfaat
GTP	=	guanosinetrifosfaat
LTD	=	langetermijn depressie
LTP	=	langetermijn potentiatie
mianserine	=	Tolvon®
mediaal	=	aan de zijde van de mediaanlijn
mesiaal	=	naar de middellijn toegekeerd
MSN	=	medium-sized spiny neurons
NE	=	norepinefrine
NMDA	=	N-methyl-D-aspartaat
NO	=	stikstofmonoxide

NOS	=	stikstofmonoxidesynthase
paracrien	=	invloed op verschillende naburige cellen
paroxetine	=	Seroxat®
rostraal	=	kopzijde
TCA	=	tricyclisch antidepressivum
THC	=	Δ^9 -tetrahydrocannabinol = dronabinol
ventraal	=	buikzijde

Literatuur

- Boulton AA. Some aspects of basic psychopharmacology: the trace amines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982;6:563-70.
- Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Prog Neurobiol* 2001;63:637-72.
- Iversen L. Cannabis and the brain. *Brain* 2003;126:1252-70.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Leonard BE. Fundamentals of psychopharmacology. Chichester: Wiley, 2003.
- Rathbone MP, Middlemiss PJ, Gysbers JW, Andrew C, Herman MA, Reed JK, Ciccarelli R, Di Iorio P, Caciagli F. Trophic effects of purines in neurons and glial cells. *Prog Neurobiol* 1999;59:663-90.
- Reis DJ, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:187-93.
- Shaw GG. The polyamines in the central nervous system. *Biochem Pharmacol* 1979;28:1-4.
- Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Fisher SK, Uhler MD. Basic Neurochemistry. Philadelphia; Lippincott, 1999.

Hoofdstuk 8

Neuropeptiden

Inleiding

Het is ondoenlijk om hier een gedetailleerd overzicht te geven van de distributie en functie van de bekende neuropeptiden. Het zijn er teveel en er is teveel over bekend. Toch zal worden gepoogd om - zij het in grote lijnen - een beeld over de rol van deze belangrijke groep neuroregulators op te roepen. De neuropeptiden kunnen grofweg in drie grote groepen worden ingedeeld: 1. de opioïdpeptiden en verwanten, 2. hypofysaire/hypothalamische hormonen en 3. overige neuropeptiden.

Het verschijnsel co-transmissie

Zoals in vorige hoofdstukken al op verschillende plaatsen is besproken, vervullen neuropeptiden nogal eens de functie van co-transmitter. Bij co-transmissie bevatten de neuronen aan de zenuwuiteinden meer dan één neurotransmitterstof. Het gaat hierbij om een klassieke neurotransmitter – zoals norepinefrine, acetylcholine, serotonine of GABA – en één of meerdere neuropeptiden. Depolarisatie van deze neuronen resulteert in de vrijzetting van de klassieke neurotransmitter, maar ook in die van een neuropeptide. Deze co-transmitter – soms zijn het er zelfs meerdere – dient om de gevoeligheid van de omringende zenuwcellen te beïnvloeden.

Overigens is de 'vrijmaking' van klassieke en peptiderge neurotransmitters wel afhankelijk van het patroon van activiteit van het betreffende neuron. Worden de klassieke neurotransmitters 'vrij snel' afgegeven op basis van actiepotentialen en de daarop volgende mechanismen, neuropeptiden zouden pas na langdurige activiteit worden vrijgemaakt. Op dit terrein is dus sprake van gedifferentieerde afgifte.

Veel van de hier besproken neuropeptiden worden niet alleen in zenuwweefsel aangetroffen, maar ook in endocriene cellen in de darm. Deze endocriene cellen zijn vaak APUD-cellen, welke - net als neuronen - ook van neuroectodermale origine zouden zijn. APUD is een acroniem van 'Amine Precursor Uptake and Decarboxylation' en verwijst naar een andere eigenschap van deze cellen, namelijk hun vermogen om biogene aminen te produceren. Andere namen voor deze cellen zijn Diffuus Neuroendocrien Systeem (DNES) of paraneuronaal systeem. Het onderscheid tussen neuronen en endocriene cellen blijkt in vele opzichten gering te zijn.

Hoewel het bestaan van de meeste besproken neuropeptiden reeds tientallen jaren bekend is, blijven vele aspecten van hun functie onduidelijk. Het aantal mogelijkheden om hun werking farmacologisch te beïnvloeden is dan ook relatief beperkt. Hierdoor is hun functie lastig te onderzoeken. Er bestaan buiten de opiaten, maar een handjevol synthetische verbindingen met affiniteit voor de receptoren van bepaalde neuropeptiden. Helaas maakt dit ook hun rol in de praktische psychofarmacotherapie beperkt.

De opioïdpeptiden

Tot de familie van de opioïdpeptiden behoren de enkefalinen, de dynorfinen en enkele afgeleiden van pro-opiomelanocortine (POMC).

Wij kennen twee typen enkefalinen: methionine-enkefaline en leucine-enkefaline. Hoewel beide enkefalinen ontstaan uit hetzelfde voorloper-eiwit, pro-enkefaline, kunnen zij in verschillende neuronen voorkomen. De enkefalinen functioneren vermoedelijk vooral als inhiberende neuroregulatoren. In het ruggenmerg worden vooral veel interneuronen aangetroffen, maar hoger op in de hersenen projecteren enkefalinerge neuronen over veel grotere afstand. Vooral het neostriatum is rijk aan enkefalinerge neuronen en verder onder andere de amygdala (alleen cellichamen), het ventrale striatum (de nucleus accumbens), de nucleus preopticus, het periaqueductale centrale grijs en diverse hersenstamstructuren. Echter, in de cerebrale cortex zijn enkefalinerge neuronen tamelijk dun gezaaid.

De dynorfinen zijn een groep van vijf opioïdpeptiden, die ontstaan uit het voorlopermolecuul pro-dynorfine. Opvallend aan deze peptiden is, dat zij allen de aminozuurvolgorde van leucine-enkefaline aan hun N-terminale uiteinde hebben. Zij zijn ongelijkmatig over de hersenen gedistribueerd met de hoogste concentraties in de hypothalamus. Ook in de neurohypofyse bestaan hoge concentraties. Interessant is, dat in neuronen die vanuit de hypothalamus op de neurohypofyse projecteren, zowel dynorfine als vasopressine kan worden aangetoond. De dynorfinen komen zeker niet uitsluitend in het hypothalamus/hypofysaire systeem voor, maar bijvoorbeeld ook in striatale projectieuronen (zie hoofdstuk 6).

Tot de afgeleiden van pro-opiomelanocortine (POMC) behoren eerst corticotropine (ACTH) en β -lipotropine. Bij verdere splitsing ontstaan γ -lipotropine, α -, β - en γ -melanocortine (melanocyt stimulerend hormoon; MSH) en het opioïdpeptide β -endorfine. In de hersenen worden twee POMC-positieve celgroepen aangetroffen. Men vindt een grote celgroep in de hypothalamus en een kleine in de caudale medulla oblongata. Deze neuronen projecteren op de neurohypofyse en vele gebieden van de hersenen. Het accent ligt hierbij wel op hersenstamgebieden. In deze neuronen kan de gelijktijdige aanwezigheid van meerdere POMC-producten worden aangetoond.

De ontdekking van de enkefalinen in 1975 was een direct gevolg van de beschrijving van bindingsplaatsen voor de narcotische analgetica. Dat er meerdere subtypen van deze receptoren bestaan, is al in 1967 door Martin en collega's gesuggereerd. Wij onderscheiden thans drie typen opioïdreceptoren: μ -, δ - en κ -receptoren. Mogelijk kunnen ieder van deze drie subtypen nog verder worden onderverdeeld. De affiniteit van de verschillende opioïdpeptiden voor deze receptoren varieert. Van alle opioïdpeptiden heeft β -endorfine de grootste affiniteit voor μ -receptoren. De enkefalinen hebben de meeste affiniteit voor de δ -receptoren en de dynorfinen voor κ -opioïdreceptoren. Een soortgelijke selectiviteit wordt waargenomen bij verschillende soorten narcotische analgetica. Dit heeft consequenties voor de aard van de farmacologische effecten. Het belang hiervan mag echter niet worden overschat. De scheiding tussen de effecten van verschillende receptoren is niet overdreven groot.

Vermeldenswaardig is nog het bestaan van een vierde soort receptoren, waarmee sommige narcotische analgetica reageren. Deze receptoren worden wel σ -opioïdreceptoren genoemd. De term 'opioïd' is hier echter niet terecht, omdat het een totaal ander type receptoren betreft. Allerlei stoffen met een fenylpiperidine- of fenylpiperazineringsring binden zich aan de σ -receptor, waaronder pentazocine, fencyclidine (PCP), sommige SSRIs en nogal wat antipsychotica. De σ -receptor wordt ook niet geblokkeerd door de selectieve opiaat-antagonist naloxon.

Er worden twee soorten sigma-receptoren onderscheiden: σ_1 en σ_2 .

Het betreft in beide gevallen intracellulaire proteïnen, die na activering de intracellulaire concentratie van calciumionen vergroten. Voor de neurowetenschappen zijn vooral de σ_1 -receptoren van belang. Deze receptoren op het gladde endoplasmatische reticulum worden onder andere gebonden door endogene neurosteroïden en bevorderen het ingang zetten van allerlei trage neurofysiologische en structurele veranderingen. In bijna alle gevallen hebben de σ_1 -receptoragonisten zelf geen invloed op de processen, maar versterken zij de gevolgen van activering van bijvoorbeeld dopaminerge of glutaminerge transmissie of stimulering van receptoren door groeifactoren.

Aan de σ_1 -receptor wordt een belangrijke rol toebedeeld bij het mediëren van de dysfore en psychotomimetische effecten van sommige opioïden. Belangrijker wordt hun betrokkenheid geacht bij het mediëren van de effecten van neurosteroïden op leren en geheugen, nociceptie en excitotoxiciteit. Het androgeen DHEA is een agonist en progesteron is een sterke antagonist. Ook cocaïne heeft affiniteit voor de σ_1 -receptor. Men heeft aanwijzingen, dat het de kans op verslaving aan deze stof op enigerlei wijze met deze affiniteit samenhangt. Thans wordt onderzoek gedaan naar de potentiële waarde van

stoffen met affiniteit voor deze receptoren bij ziekten als schizofrenie, depressie, angststoornissen en dementie. Enkele van deze stoffen zijn thans in klinisch onderzoek.

Ook via opiaatreceptoren hebben de opioïdpeptiden sterke psychotrope effecten. Opiaten zijn in een grijs verleden vaak gebruikt bij de behandeling van psychische stoornissen. Bekend is in dit verband de parenterale toepassing van morfine in combinatie met scopolamine bij psychotische agitatie. Deze toepassing heeft mede aanleiding gevormd tot intensief onderzoek naar de betrokkenheid van opioïdpeptiden bij het ontstaan van psychische stoornissen. Ook in Nederland is op dit terrein veel werk verzet. Een voortrekkersrol is vervuld door David de Wied, emeritus hoogleraar Farmacologie te Utrecht. De Wied heeft al in de zestiger jaren van de vorige eeuw gerapporteerd over de invloed van sommige ACTH-fragmenten en vasopressine-analoga op motivatie, attentie, concentratie, leren en geheugen. Door deze onderzoeksgroep is ontdekt dat bepaalde endorfinefragmenten na intracerebrale inspuiting bij proefdieren soortgelijke effecten hebben als klassieke antipsychotica. Dit heeft onder andere geleid tot onderzoek naar stoornissen in het metabolisme van endorfinen bij schizofrenie. Daarnaast spelen de opioïdpeptiden een rol bij legio fysiologische processen, waar in de context van dit boek verder aan voorbij moet worden gegaan.

De hypofysaire/hypothalamische hormonen

Tot de groep van de hypofysaire/hypothalamische neuronen behoren de hypofysiotrope hormonen, de neurohypofysaire hormonen en opnieuw afgeleiden van het pro-opiomelanocortine (POMC). Daarnaast worden in de hypothalamus nog diverse andere neuropeptiden aangetroffen die een minder directe relatie hebben met de hormoonafscheiding door de hypofyse.

Tot de hypofysiotrope hormonen kunnen onder andere de 'releasing hormones' corticoliberine (CRH), luberine (LHRH), thyroliberine (TRH) en het 'inhibiting hormone' somatostatine worden gerekend. Deze zogenaamde 'releasing hormones' geproduceerd door neuronen in de hypothalamus, die projecteren op de eminentia mediana in de bodem van de derde ventrikel. Daar worden zij vrijgezet in het hypothalamo-hypofysaire portale systeem. Zij beïnvloeden vervolgens de afgifte van de corresponderende trope hormonen door endocriene cellen van de adenohipofyse. Echter, de genoemde releasinghormonen komen nog in vele andere neuronen voor, binnen en buiten de hypothalamus. Daarnaast spelen zij een rol buiten de hersenen; bijvoorbeeld somatostatine als hormoon in de tractus digestivus.

De neurohypofysaire hormonen zijn vasopressine en oxytocine. Deze hormonen worden geproduceerd door neuronen met hun cellichamen in de nucleus supraopticus en nucleus paraventricularis van de anterieure hypothalamus. Deze neuronen projecteren op de neurohypofyse en zetten daar of het ene of het andere hormoon in de bloedbaan vrij. Ook hier geldt dat niet alle neuro-

nen op de neurohypofyse projecteren en dat de hormonen ook nog in andere neuronen worden aangetroffen, binnen en buiten de hypothalamus.

Over de producten van pro-opiomelanocortine is in de bovenstaande paragraaf al voldoende gezegd. Dit voorlopermolecuul wordt onder andere ook aangetroffen in basofiele endocriene cellen in de adenohipofyse, die tot afgifte worden gestimuleerd door CRH.

De laatste jaren wordt vaak aandacht gevraagd voor nog een andere groep hypothalamische hormonen. Deze vervullen niet zozeer een rol als hypofysair hormoon. Zij spelen vanuit de hypothalamus een belangrijke rol bij het reguleren van de eetlust en aspecten van de slaap. Tot deze neuropeptiden behoren melanineconcentrerend hormoon (MCH), neuropeptide Y, POMC, cocaïne- en amfetamine-afhankelijk transcript (CART), orexine/hypocretine, ghreline en Agouti-gerelateerd peptide (AGRP). Deze neuropeptiden worden door verschillende neuronen van de hypothalamus tot expressie gebracht en ghreline wordt ook afgegeven door het maagslijmvlies. Door adipocyten wordt in de periferie nog een ander hormoon geproduceerd met invloed op het bovenstaande systeem: leptine. Uiteraard is de cerebrale verspreiding van deze neuropeptiden niet beperkt tot de hypothalamus. Zo projecteren de hypothalamische MCH-neuronen onder andere tamelijk intensief op het ventrale striatum. Orexine-bevattende neuronen projecteren intensief op de locus coeruleus, naast allerlei andere kerngebieden in zowel de hersenstam, als de tussenhersenen en voorhersenen.

Het bestaan van receptoren voor deze neurohormonen mag voetstoots worden aangenomen en in de meeste gevallen zijn die ook goed bekend. Zo worden vijf typen somatostatine-receptoren onderscheiden (SRIF_{1A}, SRIF_{1B}, SRIF_{1C}, SRIF_{2A} en SRIF_{2B}) en vier typen vasopressine/oxytocinereceptoren (V_{1A}, V_{1B}, V₂ en OT). Voor orexine bestaan tenminste twee aan G-proteïnegekoppelde receptoren: OxR₁ en OxR₂. Wij kennen thans ook enkele selectieve nonpeptiderge antagonisten (in het bijzonder van vasopressine aan V_{1A}- en V₂-receptoren en van MCH₁-receptoren).

Zoals hierboven al werd aangegeven is al jaren bekend dat vele van deze neurohormonen psychotrope effecten hebben. TRH wordt traditioneel van betekenis geacht bij het ontstaan van depressie. CRH zou een belangrijke rol spelen bij leer- en geheugenprocessen en mogelijk speelt ook dit hormoon een rol bij depressieve stoornissen. Vasopressine- en oxytocine-achtige stoffen hebben een stimulerende, respectievelijk remmende invloed op het geheugen. Vasopressinehoudende neuronen zouden zijn aangedaan bij dementie en veroudering, evenals bij het syndroom van Korsakoff. In het eerste geval wordt de deficiëntie vooral in verband gebracht met de verstoring van het circadiane ritme. Ook aan orexine kan bij het ontstaan van slaapproblemen en

misschien ook bioritmestoornissen een belangrijke rol worden toebedacht. ACTH/MSH-achtige peptiden hebben invloed op de attentie, de concentratie, de motivatie en het geheugen en hebben ook een neurotrofe werking. Tenslotte heeft MCH mogelijk een belangrijke functie bij het ontstaan van middelzoekend gedrag, stemmings- en angststoornissen.

De overige neuropeptiden

Tot de groep van de overige neuropeptiden behoren onder andere substance P, 'vasoactive intestinal polypeptide' (VIP), neurotensine, galanine, cholecystokinine (CCK), bombesine, insuline, en angiotensine. Het zijn voorbeelden van een nog steeds groeiende lijst peptiden. Deze neuropeptiden worden in de hersenen in neuronale projecties aangetroffen en zijn daar tenminste als neuroregulator bij de prikkeloverdracht betrokken. Sommige van deze neuropeptiden zijn al lang bekend. Zo werd bijvoorbeeld substance P al in de dertiger jaren van de vorige eeuw ontdekt.

Van vele peptiderge neuronen is de cerebrale distributie goed uitgezocht en is ook relatief veel bekend over de functie van de circuits waartoe zij behoren. Zoals eerder opgemerkt zijn deze neuropeptiden vermoedelijk nogal eens als co-transmitter in neuronen aanwezig. Opvallend is dat neuropeptiden vaak uiterst potent zijn en hun effecten gewoonlijk lang aanhouden. Dit wekt het vermoeden dat zij als neuroregulator verantwoordelijk zouden kunnen zijn voor het 'onthouden' van de actuele synaptische activiteit bij toekomstige depolarisaties. Hier zal geen poging worden ondernomen om de distributie van de peptiderge neuronen verder te schetsen. Volstaan wordt met de opmerking dat zij over het algemeen breed over ruggenmerg en hersenen zijn gedistribueerd. In de neocortex zijn zij vaak wat minder overvloedig aanwezig, wat overigens niet betekent dat zij daar geen rol van betekenis hebben.

Van vele van deze neuropeptiden zijn de receptoren beschreven. Vaak zijn ook de nodige subtypen bekend. Enkele voorbeelden zijn de CCK_A (alimentary) en CCK_B (brain) receptor voor cholecystokinine en de tachykinine receptor (NK₁, NK₂ en NK₃) voor onder andere substance P (NK₁). Deze voorbeelden zijn niet willekeurig gekozen. Het betreft namelijk receptoren en -subtypen, waarvoor inmiddels ook selectieve nonpeptiderge antagonisten zijn gevonden. Omdat tenminste sommige van deze producten in staat zijn om - in tegenstelling tot peptiden - de bloedschermheide te passeren, wordt het onderzoek door hun ontdekking aanzienlijk vergemakkelijkt. Het is echter zeer jammer, dat wij nog steeds geen selectieve nonpeptiderge agonisten kennen.

Ook van representanten van deze laatste groep neuropeptiden zijn psycho-

trope effecten waargenomen. Vermeldenswaardig zijn in deze context neurotensine en cholecystokinine. Beide peptiden zijn - mede op basis van hun distributie en interferentie met het dopaminerge systeem - in verband gebracht met het ontstaan van schizofrenie. De laatste jaren worden CCK-fragmenten meer geassocieerd met angststoornissen en in het bijzonder paniekaanvallen. Aan galanine wordt een belangrijke rol toebedacht bij de ziekte van Alzheimer.

Woordenlijst

ACTH	=	corticotropine
AGRP	=	Agouti-related peptide
APUD	=	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
caudaal	=	staartzijde
CART	=	cocaine and amphetamine-related transcript
CCK	=	cholecystokinine
CRH	=	corticotrophin releasing hormone
DHEA	=	dehydroepiandrosteron
DNES	=	Diffuse Neuroendocrine System
LHRH	=	lutinising hormone releasing hormone
MCH	=	Melanin-concentrating hormone
MSH	=	melanocyt stimulerend hormoon
naloxon	=	Narcan®
pentazocine	=	Fortral®
PCP	=	fencyclidine
POMC	=	pro-opiomelanocortine
SSRI	=	selectieve serotonine heropnameremmer
TRH	=	thyrotrophin releasing hormone
VIP	=	vasoactive intestinal polypeptide

Literatuur

- DiLeone RJ, Georgescu D, Nestler EJ. Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction. *Life Sci* 2003;73:759-68.
- Funashiki H, Takenoya F, Guan JL, Kageyama H, Yada T, Shioda S. Hypothalamic neuronal networks and feeding-related peptides involved in the regulation of feeding. *Anat Sci Int* 2003;78:123-38.
- Loonen AJM, Soudijn W. Peptides with a dual function. *J Physiol, Paris* 1979;75:831-50.
- Nieuwenhuys R. Chemoarchitecture of the brain. Berlin: Springer-Verlag, 1985.
- Su TP, Hayashi T. Understanding the molecular mechanism of sigma-1 receptors. *Curr Med Chem* 2003;10:2073-80.

Hoofdstuk 9

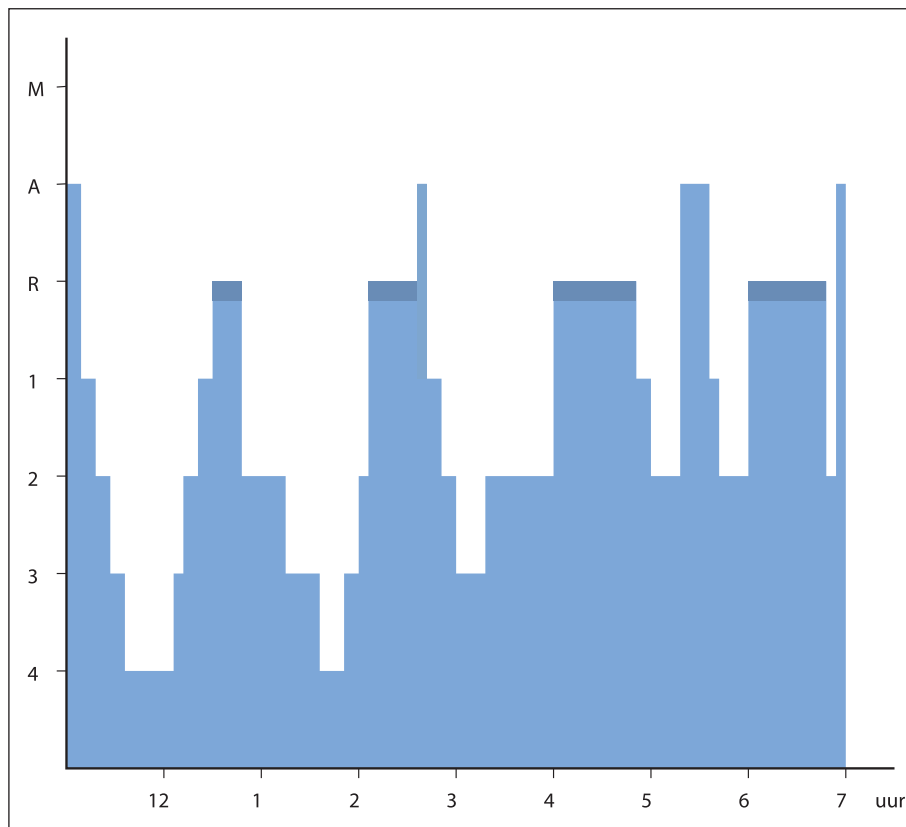
Bioritme, slapen en waken

Inleiding

Wij kennen een ziektebeeld dat is vernoemd naar een Duitse sagefiguur: de waternimf Ondine. Ondine sprak - naar verluid - een vloek uit over haar ontrouwe menselijke echtgenoot, waardoor hij alleen bewust kon ademen. Hij stierf nadat hij in slaap viel. Bij Ondine's vloek syndroom (Ondine's Curse Syndrome, Centraal Slaap Apneu Syndroom of Congenital Central Hypoventilation Syndrome) bestaat er onvoldoende automatische drive tot ademen. Het syndroom kan in een congenitale vorm en op basis van een hersenstambeschadiging voorkomen. Lijders aan dit syndroom ademen op basis van corticale impulsen en op basis van de activiteit van het ARAS. Na het in slaap vallen verdwijnen deze impulsen en stopt de ademhaling. Tijdens de remslaap treden de adem-impulsen weer wel op. Patiënten die aan dit syndroom lijden presenteren zich met extreme slaperigheid en respiratoire insufficiëntie. Het syndroom is slechts één van de vele mogelijke slaapstoornissen. Dit hoofdstuk gaat overigens niet primair over slaapstoornissen, maar over slaap en bioritme. Slaapstoornissen kunnen als onderdeel daarvan voorkomen.

Slaap is een normale, periodiek optredende toestand van rust van het organisme, gepaard gaande met verlaging van het bewustzijn en met als gevolg daarvan relatief afgesloten zijn van de buitenwereld. Met dit laatste kenmerk onderscheidt de slaap zich van het coma, waarbij de afsluiting van de buitenwereld niet te doorbreken is.

Slaap is geen continu proces. Men kan - met name op basis van de EEG-activiteit - onderscheid maken tussen één stadium van Rapid Eye Movement-slaap (remslaap) en vier stadia van nonremslaap. Aan de hand van de afwisseling van deze slaap-stadia kan men een hypnogram samenstellen (figuur IX.1). Hierbij is een ritmisch patroon te onderscheiden. Na het in slaap vallen ziet men eerst een episode van nonremslaap. Ongeveer 1 à 2 uur na het inslapen treedt een eerste remslaap-episode op. Tijdens deze slaapfase is er weer veel snelle (β , naast α en θ) EEG-activiteit. Het EEG lijkt hierdoor enigszins op dat van de waaktoestand. Tegelijkertijd schieten de ogen ineens in dezelfde richting weg. Dit is het slaapstadium waarin dromen voorkomen.



Figuur IX.1

Normaal hypnogram.

- M = hyperactief;
- A = actief wakker;
- R = remslaap;
- stadium 1 = doezelen;
- stadium 2 = lichte slaap;
- stadium 3 = diepe slaap;
- stadium 4 = zeer diepe slaap.

Er treedt tijdens dit slaapstadium verslapping van de grote spieren op. Kleine bewegingen in de extremiteiten en het gezicht kunnen wel voorkomen. Daarnaast treden diverse autonome veranderingen op: thermoregulatie (verminderd zweten en rillen), ademhaling (apneu), hartslag, cerebrale doorbloeding en genitale doorbloeding (erectie of lubricatie).

Gedurende de slaaperiode treden een aantal van deze slaapcycli op. Tijdens het vorderen van de slaap worden de cycli wel korter van duur en wordt het aandeel van fase 3 en fase 4 slaap minder. Het aandeel van de remslaap neemt toe. Het hypnogram wordt in belangrijke mate beïnvloed door de leeftijd en door gebruikte medicatie. Op hogere leeftijd treedt minder of zelfs in het geheel geen diepe slaap op. Voorts is het aantal slaaponderbrekingen hoger en neemt het aantal echte slaapcycli af. Veel psychofarmaca (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva) onderdrukken de remslaap. Hypnotica hebben vaak een negatieve invloed op de mate van diepe slaap. Dit laatste wordt wel geacht samen te hangen met een negatieve invloed op de regulair optredende onderbrekingen van stadium 4-slaap. Deze zeer korte onderbrekingen zouden dienen om diverse vitale lichaamsfuncties goed in het gareel te houden. Indien deze korte onderbrekingen verdwijnen, kan het lichaam zich als het ware geen stadium 4-slaap meer permitteren. Stadium 4 wordt dan niet bereikt.

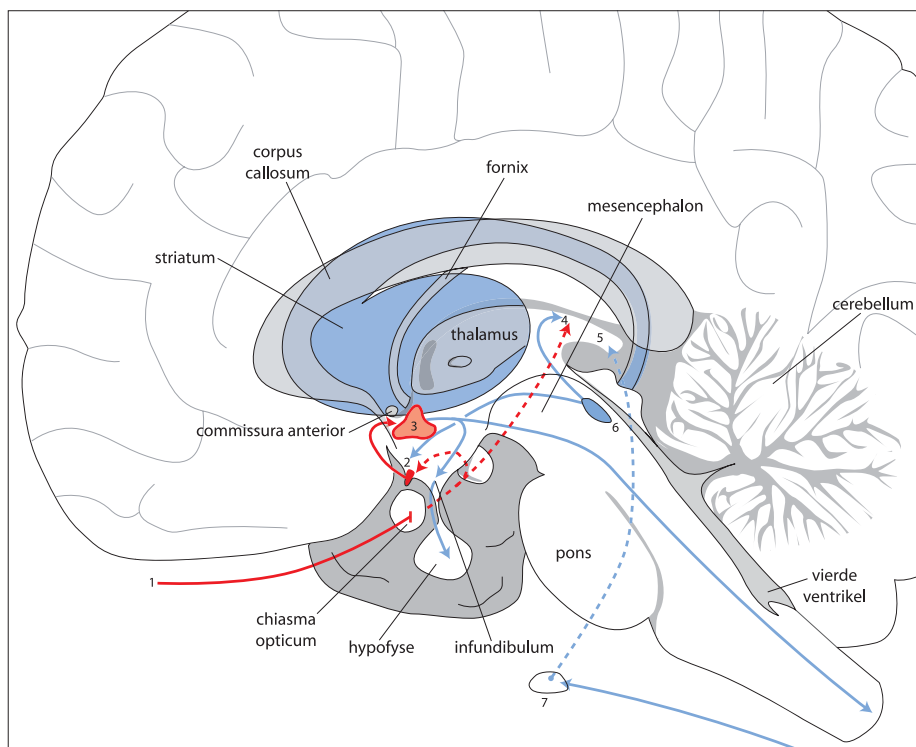
Circadiaan ritme en somnostaat

De afwisseling van waken en slapen vormt één van de meest opvallende bioritme's. Dit ritme lijkt vooral gebaseerd te zijn op de afwisseling van licht en donker. De fysiologische basis voor het slaap-waak-ritme is echter niet enkelvoudig en ook niet eenduidig.

Bij tijdsisolatie-experimenten is gebleken dat verschillende interne ritme's bestaan. Enige tijd na isolatie van de buitenwereld gaat het individu een nieuw slaap-waak-ritme volgen, dat iets langer is dan 24 uur (bijvoorbeeld 24,86 uur). De lengte van de cyclus is individueel bepaald en deze is gemiddeld korter bij vrouwen dan bij mannen. De variatie tussen individuen is echter gering en de standaard deviatie binnen het individu eveneens. Aan dit circadiane ritme blijken een aantal andere cyclische processen te zijn gekoppeld. Dit zijn het lichaamstemperatuur-ritme, het ACTH-secretie-ritme en het renine-secretie-ritme.

Soms schakelen individuen in tijdsisolatie over naar nog een ander ritme.

Dit slaapwaakritme heeft een veel grotere periodeduur (bijvoorbeeld 33,4 uur). Ook is deze cyclusduur sterker variabel. Aan dit nieuwe bioritme blijken andere cyclische processen gekoppeld dan aan het circadiane bioritme. Het betreft in dit geval de geslachtshormoon-, groeihormoon- en prolactine-secretie. Dit is het genuïne slaap-waak-ritme, dat dus niet door het circadiane ritme wordt bepaald. De aan het circadiane ritme gekoppelde cyclische processen gaan namelijk ondertussen met hun eigen periodeduur door.



Figuur IX.2

Verbindingen tussen de retina en de nucleus suprachiasmaticus.

Rechtstreekse verbindingen tussen de nucleus suprachiasmaticus en de epifyse zijn niet getekend.

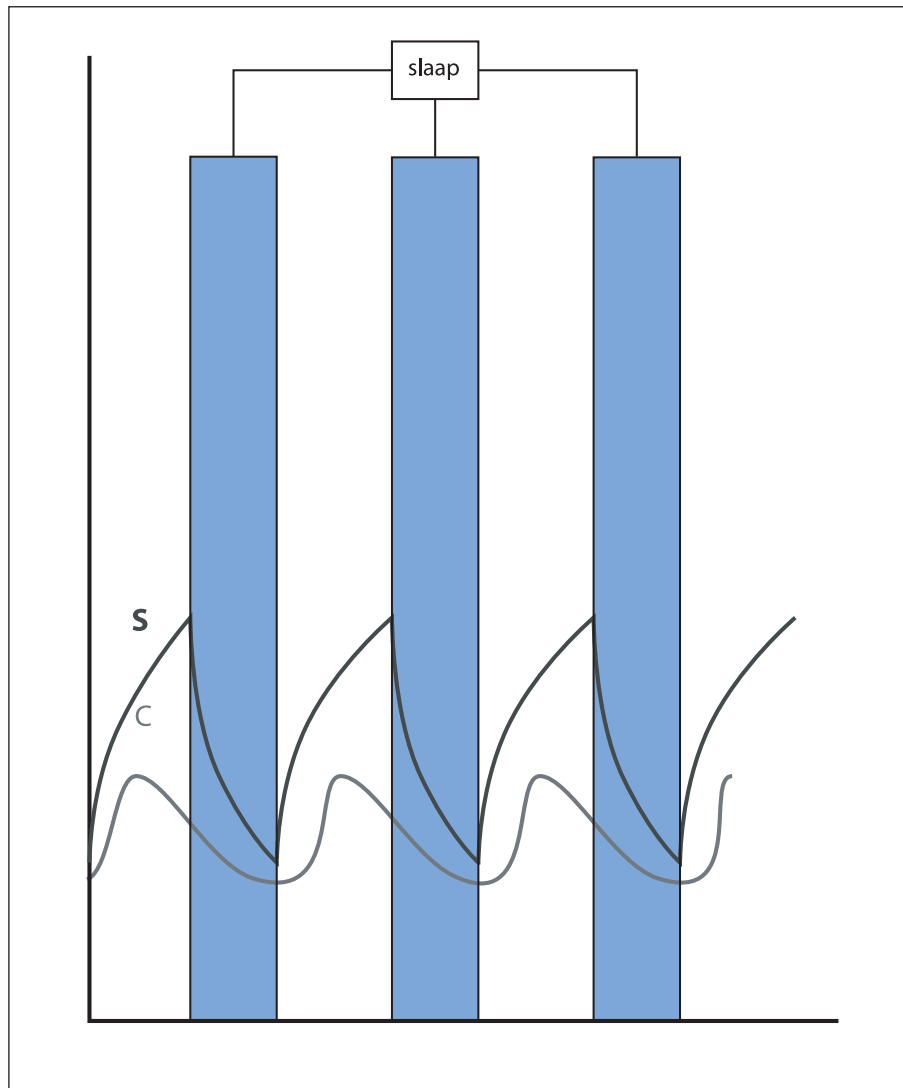
1. retina;
2. nucleus suprachiasmaticus;
3. nucleus paraventricularis;
4. corpus geniculatum (thalamus);
5. epifyse;
6. nucleus raphes dorsalis;
7. ganglion cervicale superior.

Op basis van bovenstaande kan men tot de conclusie komen dat tenminste twee biologische klokken actief zijn: de circadiane hoofdklok, die het ritme van onder andere de cortisol-secretie bepaalt, en de somnostaat, die het slaap-waak-ritme regelt. Deze twee klokken hebben een verschillende neuro-anatomische basis, maar er is wel sprake van vele interacties tussen beide.

De circadiane hoofdklok

De circadiane hoofdklok is gezeteld in de nucleus suprachiasmaticus in het voorste deel van de hypothalamus. De activiteit van de cellen van deze kern vertoont een 24-uurs ritme. Dit is een vaste, genetisch bepaalde eigenschap van deze cellen. Zij presenteren dit ritme zelfs na isolatie en *in vitro*. De neuronen van deze kern gebruiken vasoactieve intestinale polypeptide (VIP) en vasopressine (ADH) als neurotransmitterstof. Zij innervieren diverse gebieden in de hypothalamus. Zo verlopen vanuit het ventrale deel van de kern vasopressine-bevattende neuronen naar de nucleus paraventricularis van de hypothalamus. Deze vezels schakelen daar op de cellichamen van andere vasopressine- en corticoliberine (CRH)-bevattende neuronen. De vasopressine-bevattende neuronen projecteren op diverse hersengebieden, waaronder de nucleus parabrachialis, de locus coeruleus en het ruggenmerg, maar ook op de neurohypofyse en de eminentia mediana. De corticoliberine-bevattende neuronen projecteren meer op telencefale structuren, maar natuurlijk ook op de eminentia mediana. In deze laatste structuur wordt het hormoon vrijgezet in de primaire portale circulatie van de hypofyse. CRH beïnvloedt zo de ACTH-vrijzetting door dit orgaan. Langs bovenstaande weg bewerkstelligt de nucleus suprachiasmaticus het optreden van een circadiaan cortisolritme.

Het ritme van de nucleus suprachiasmaticus heeft een periodeduur van iets meer dan 24 uur. Het ritme, moet daarom dagelijks worden gereset, een proces dat men ook wel "entraining" noemt. De resetting vindt plaats op basis van een koppeling tussen de retina en de nucleus suprachiasmaticus (figuur IX.2). Hierbij worden twee wegen gevolgd. Ten eerste is sprake van een rechtstreeks retino-hypothalamisch traject, dat glutamaat als neurotransmitterstof gebruikt. Deze retinale vezels verlopen via de nervus opticus en het chiasma opticum naar de tractus opticus. Even voorbij het chiasma verlaten de vezels de tractus opticus om naar de rostrale hypothalamus te projecteren. Het tweede baansysteem wordt gevormd door projecties vanuit de lamina intergeniculatum van de thalamus op de hypothalamus. Dit geniculo-hypothalamisch baansysteem gebruikt GABA en neuropeptide Y als neurotransmitters. Daarnaast ontvangen zowel de nucleus suprachiasmaticus als de lamina intergeniculatum serotonerge input vanuit de raphékernen. Een belangrijke projectie vanuit de nucleus suprachiasmaticus verloopt via de nucleus paraventricularis, het ruggenmerg en het sympathische ganglion cervicale superior naar de epifyse (glandula pinealis).



Figuur IX.3
Slaap-waakmodel van Daan, Beersma en Bobély.

Behalve langs deze lange omweg bestaan overigens ook rechtstreekse verbindingen tussen de nucleus suprachiasmaticus en deze klier. De pijnappelklier produceert melatonine dat diverse hersenstructuren beïnvloedt. Ook de nucleus suprachiasmaticus bevat receptoren voor dit hormoon en is dus gevoelig voor melatonine.

De somnostaat

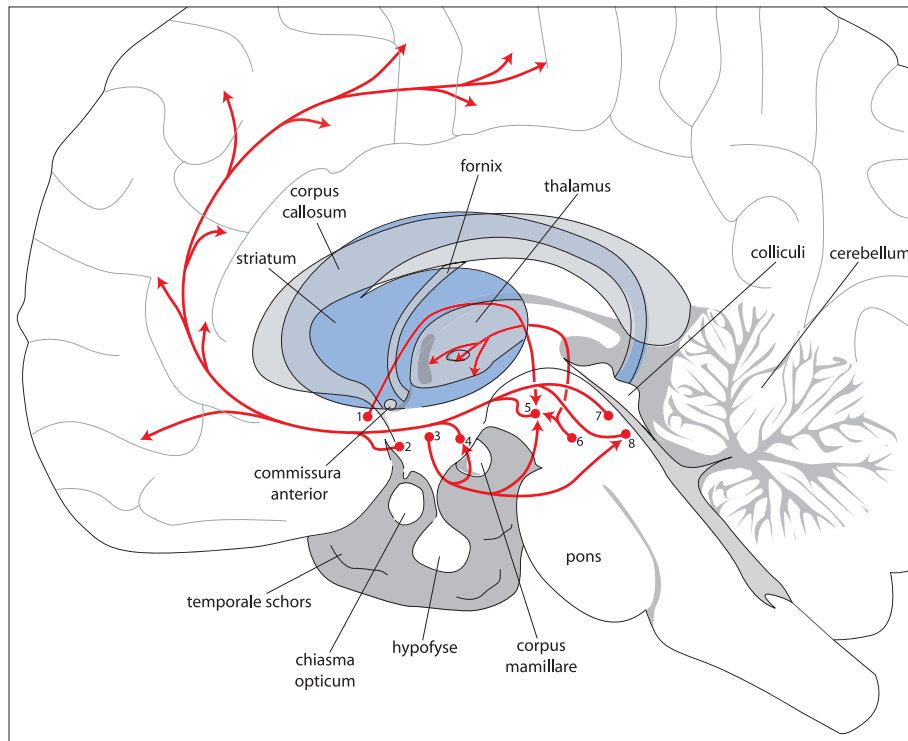
De somnostaat is geen duidelijke anatomische structuur, maar veel meer een complex neuronaal netwerk. Dit netwerk regelt niet alleen de afwisseling van waken en slapen, maar ook de afwisseling van de diverse slaapstadia en de beïnvloeding van slaap door bijvoorbeeld emotionele en omgevingsfactoren. Het netwerk ontvangt wel input vanuit de nucleus suprachiasmaticus, maar de circadiane hoofdklok is zeker geen overheersende factor.

Binnen een bekend model voor slapen en waken bouwt men gedurende de periode van het wakker zijn een slaapfactor S op (figuur IX.3). Bij het bereiken van een bepaalde kritische waarde wordt men moe en slaperig. Tijdens de slaap neemt deze slaapfactor S weer sterk af, hetgeen herstel betekent.

De mate van opgebouwde en afgenomen S kan men afleiden uit de mate van langzame golf activiteit in het EEG tijdens de nonremslaap. Gesuperponeerd hierop ligt het circadiane ritme, waardoor met name het moment van ontwaken wordt bepaald. Welk proces of substantie de stoffelijke basis is voor deze slaapfactor S is geenszins duidelijk.

Het zal weinig verwondering wekken dat slapen en waken alles te maken heeft met de functie van de activerende systemen. Toch is het verband niet overdreven simpel. Dit hangt met name samen met het bestaan van het paradoxale fenomeen remslaap.

In het cerebrum bestaan twee grote activerende systemen. Dit zijn het ascenderend reticulair activerend systeem (ARAS) en het basale telencephale activerende systeem (BTAS). De belangrijkste neurotransmitter binnen deze twee systemen is acetylcholine (Hoofdstuk 5). Daarnaast is het histaminerge systeem in de posterieure hypothalamus van grote betekenis voor het in stand houden van een hoog activiteitsniveau van corticale gebieden (hoofdstuk 7). De werking van de opstijgende activerende systemen wordt ten dele gemedieerd en/of gemoduleerd door dopamine, norepinefrine, serotonine en orexine (figuur IX.4). Dopaminerge neuronen in het ventrale tegmentale gebied van de middenhersenen (VTA) spelen een dominante rol bij het motiveren tot gedrag. Deze dopaminerge neuronen worden onder andere gestimuleerd door cholinerge projecties vanuit het mesopontine gebied en vanuit de basale telencephale cholinerge kernen. Ook orexine-bevattende vezels uit de hypothalamus activeren dopaminerge neuronen in het VTA.



Figuur IX.4

De opstijgende activerende systemen.

1. nucleus septi medialis (acetylcholine);
2. nucleus basalis [Meynert] (acetylcholine);
3. nucleus hypothalami lateralis (orexine);
4. nucleus hypothalami posterior (histamine);
5. ventrale tegmentale gebied (dopamine);
6. mesopontine tegmentum (acetylcholine);
7. raphékernen (serotonine);
8. locus coeruleus (norepinefrine).

Orexine-bevattende vezels projecteren verder op de locus coeruleus (norepinefrine) en de nucleus tuberomammillaris (histamine). Een tekort aan dit neuropeptide resulteert in het ontstaan van narcolepsie.

Bepalend voor de wekreactie op sensorische prikkels is het ARAS. Dit systeem bepaalt de filtering van sensorische informatie door de thalamus en op die wijze de input van de cerebrale cortex. Waarschijnlijk bepaalt het ARAS ook het spontane ontwaken, voor zover dat al een te onderscheiden proces is (zie hoofdstuk 11).

Voor het induceren en in stand houden van slaap wordt het basale telencephale activerende systeem (BTAS) mogelijk nog belangrijker geacht. Een essentiële rol spelen GABA-erge neuronen in de kern van de diagonale band van Broca, de area preoptica en de substantia innominata in de basale voorhersenen. Deze neuronen inhiberen cholinerge projecties vanuit de mediale septale kern op de hersenstam en vanuit de nucleus basalis [Meynert] op de hippocampus en cortex cerebri. Stimulering van deze GABA-erge neuronen induceert slaap (zie hoofdstuk 5).

Tijdens de slaap doen zich een aantal episodes van remslaap voor. Men heeft nogal wat werk verzet om uit te vinden hoe dit op neuronaal niveau geregeld is. Men veronderstelt het bestaan van een remslaapgenerator. Deze is inactief tijdens de nonremslaap. De stoffelijke basis voor deze remslaapgenerator zou vooral gelegen zijn in de mesopontine cholinerge kerngebieden: de nucleus pedunculopontis en de nucleus tegmentalis dorsolateralis. Van hieruit projecteren de cholinerge neuronen naar de pontine reticulair formatie, het corpus geniculatum laterale van de thalamus en naar diverse structuren die de spier-tonus (mede) bepalen. Langs die weg veroorzaken zij de belangrijkste remslaapfenomenen. De activiteit van de andere activerende systemen (histamine, orexine) blijft laag, waardoor het bewustzijn zich niet herstelt. De activiteit van de remslaapgenerator worden onderdrukt door serotonerge en noradrenerge projecties uit respectievelijk de raphékernen en de locus coeruleus. Deze activiteit vergemakkelijkt ook het ontwaken. Indien de serotonerge en noradrenerge activiteit gering is, komt de cholinerge activiteit tot volle bloei en ontstaat remslaap zonder ontwaken.

De epifyse

De pijnappelklier is een buiten de hersenen gelegen klier, die het hormoon melatonine (N-acetyl-5-methoxytryptamine) produceert. De epifyse scheidt melatonine uit indien het donker is tijdens de juiste fase van de circadiane cyclus. De productie wordt door fel licht onderdrukt.

De epifyse is via de nucleus suprachiasmaticus met het netvlies verbonden. De beïnvloeding van de melatoninesecretie vindt via β -receptoren plaats.

De productie van melatonine is afhankelijk van de mate van stimulering van

het netvlies (cateract), behandeling met SSRIs (stimuleren) en behandeling met β -blokkers (remmen). Er bestaan specifieke receptoren voor melatonine in de retina (Mel_{1b}) en in de nucleus suprachiasmaticus (Mel_{1a}). Het is aannemelijk dat via deze laatste receptoren melatonine direct de circadiane hoofdklok reset.

Melatonine heeft weliswaar een algemeen sederende werking, maar is toch niet goed als hypnoticum werkzaam. De hypnotische werkzaamheid is beter (1-5 mg), indien sprake is van een stoornis in het circadiane ritme of in de beïnvloeding van de epifyse door licht. Dit laatste is het geval bij blinden met een free-running slaap-waak-ritme of bij bejaarden met melatonine-hyposecretie. Ook kan melatonine worden gebruikt om het circadiane ritme te verschuiven na transatlantische vluchten en bij werkers in ploegdienst.

Slaapstoornissen en bioritmestoornissen

Slaapstoornissen kunnen worden onderverdeeld in primaire en secundaire slaapstoornissen. Een aantal van de primaire slaapstoornissen zijn in meerdere of mindere mate te beschouwen als bioritmestoornissen. Hiertoe behoort in ieder geval de narcolepsie en de slaapstoornissen gebonden aan het circadiane ritme (habitueel, jetlag, ploegdienst).

Bij narcolepsie is sprake van het dagelijks optreden van onweerstaanbare aanvallen van slaap overdag. Uit deze slaapaanvallen wordt men verfrist weer wakker. Tijdens deze slaapaanvallen treedt meestal acuut een remslaapperiode in. Voorts doen zich bij de patiënt aanvallen van kataplexie voor. Deze aanvallen zijn korte episoden van spierslaptijdens (heftige) emotionele uitingen (lachen, woede, uitgelatenheid). Het zijn bij het individu steeds specifieke emoties die de kataplexie uitlokken. Daarnaast hebben de lijdens vaak last van slaap-paralyse en/of hypnagoge hallucinaties en een onderbroken slaap gedurende de nacht. Recent is een associatie ontdekt tussen het optreden van narcolepsie en een deficiëntie in de orexine (hypocretine) neurotransmissie. De behandeling bestaat uit het gebruik van psychostimulantia overdag en het gebruik van remslaap-onderdrukkende antidepressiva tegen de kataplexie en remslaapfenomenen. Voorts gebruikt men γ -hydroxyboterzuur (GHB) voor de onderbroken slaap 's nachts.

De slaapstoornissen gebonden aan het circadiane ritme kunnen behandeld worden met melatonine. Problemen ontstaan vooral bij pogingen om de periodesduur te verkorten (bijvoorbeeld oostwaarts reizen). Ook het innemen van een kort- en sterkwerkend hypnoticum (midazolam) zou uitkomst kunnen bieden. Wanneer men omstreeks 16.00 uur een dosis inneemt, kan dit in een verkorting van 4-5 uur van het circadiane ritme resulteren.

Bij ouderen met of zonder een dementie syndroom doen zich vaak andere bioritme-stoornissen voor. Door visus-beperkingen en door de schemerige leef-omstandigheden (vaak binnenshuis en gedempt licht) gaat de circadiane ritmiek verloren of wordt deze onafhankelijk van het dag-nacht-ritme. Dit kan bij deze categorie mensen in kenmerkende problemen resulteren, zoals het 'sun-downing' syndroom (onrust in de avonduren) en delirium in de nachtelijke uren. In deze gevallen bestaan goede ervaringen met het aanbieden van helder wit licht in de ochtenduren en overdag. Ook toediening van 5-HT_{2A}-antagonisten voor de nacht kan in deze gevallen in een versterking van het circadiane ritme resulteren.

Stemmingsstoornissen

Het lijkt geen twijfel dat de belangrijkste stemmingsstoornissen in sommige opzichten bioritme-stoornissen zijn. Slaapstoornissen vormen een belangrijk symptoom van zowel de bipolaire als de depressieve stoornis. Het optreden van slaapproblemen wordt door veel lijdens aan een stemmingsstoornis gehanteerd als een vroeg symptoom van een recidief. Niet alleen de hoeveelheid slaap verandert, maar ook de slaap-architectuur. Bij depressie wordt de eerste slaapcyclus drastisch verkort, waardoor de eerste remslaapepisode veel sneller optreedt. Men zegt dat de remslaap-latentietijd bij depressie is verkort. Ook in andere opzichten is het hypnogram behoorlijk verstoord. Dagschommelingen vormen een belangrijk onderdeel van (ernstige) depressieve symptomatologie. Bij veel patiënten vertoont de stemmingsstoornis een seizoensgebonden patroon. Slaapdeprivatie levert tenminste korstondig een stemmingsverbetering op bij mensen met een depressieve stoornis. Ook lichttherapie, waarmee het slaapwaakritme wordt versterkt, heeft bij sommige depressies een therapeutisch effect. Tenslotte treden bij de depressieve stemmingsstoornis belangrijke veranderingen op in het cortisolritme. Er zijn dus aanwijzingen genoeg voor samenhang tussen het bioritme en het ontstaan van stemmingsstoornissen.

Volgens een veel gehanteerd model zou de depressieve stoornis ontstaan door een verkorting van het circadiane ritme tot minder dan 24 uur. Hierdoor is retraining niet meer mogelijk en treedt volledige ontregeling van het bioritme op. Echter, ondanks deze nauwe relatie tussen bioritme en stemming zijn veel meer neurobiologische beginselen bij de genese van stemmingsstoornissen betrokken. Het ontstaan van stemmingsstoornissen is namelijk ook op te vatten als een stoornis in de huishouding van biogene amines, als endocriene stoornis, als immunologische stoornis, als stress-stoornis en als convulsieve stoornis.

Deze verschillende invalshoeken zijn ook wel met elkaar in verband te brengen. Zo is cortisol, het belangrijkste stress-hormoon, bij zo ongeveer alle genoemde processen betrokken. Het is moeilijk om uit te maken in hoeverre

het disfunctioneren van een bepaald systeem hoofdzakelijk moet worden geacht voor het ontstaan van alle depressies. In ieder geval zijn enkele van de bevindingen vermeldenswaardig.

Zoals beschreven ontstaat het circadiane cortisol-ritme door de fluctuerende activiteit van vasopressine-bevattende neuronen in het ventrale deel van de nucleus suprachiasmaticus. Deze neuronen projecteren naar de nucleus paraventricularis van de hypothalamus. Zij schakelen daar op de cellichamen van andere vasopressine- en corticoliberine (CRH)-bevattende neuronen. Bij een depressie is de activiteit van vasopressine-bevattende neuronen in de nucleus paraventricularis verhoogd. Dit wordt in verband gebracht met de verhoging van de cortisol-secretie. Ook het aantal CRH-neuronen is namelijk verhoogd. Deze veranderingen worden toegeschreven aan een vermindering van de feedback-inhibitie door cortisol, hetgeen weer het gevolg zou zijn van een disfunctioneren van de glucocorticoid-receptoren in de hypothalamus. De genoemde CRH-neuronen projecteren overigens ook naar andere gebieden van de hersenen (bijvoorbeeld de locus coeruleus).

Tabel IX.1

Invloed van corticosteroiden op depressie factoren.

- Invloed van biogene aminen op hormoonvrijzetting
- Invloed op vorm en functie van de hippocampus
- Interacties met het immuunapparaat
- Invloed op de prikkelrempel

Met een disregulatie van de corticosteroid-huishouding komen een groot aantal verklaringen voor het ontstaan van stemmingsstoornissen samen (tabel IX.1). Biogene aminen hebben invloed op de afgifte van releasing hormonen. Dit verloopt via adrenerge en serotonerge projecties vanuit de hersenstam op de hypothalamus. Glucocorticoiden hebben een uitgesproken invloed op het functioneren van het cerebrum. Zo binden glucocorticoiden aan receptoren in de hippocampus en remt de hippocampus op zijn beurt de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as. Via sommige van deze receptoren hebben glucocorticoiden neurotoxische effecten. Dit wordt in verband gebracht met hypotrofiëring en vermindering van de functie (geheugen) van de hippocampus bij hypercorticisme. Voorts verlagen corticosteroiden de gevoeligheid van (antidepressieve) 5-HT_{1A}-receptoren in de hippocampus.

Ook is sprake van een interactie tussen de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as en het immunologische systeem. Binnen deze interactie wordt enerzijds de

productie van sommige cytokines beïnvloed door de activiteit van de hypofyse-bijnier-as, terwijl anderzijds de activiteit van deze as op zijn beurt door allerlei cytokines wordt gemoduleerd. Niet alleen via het cortisol-ritme en hypercorticisme bestaat er een verband tussen de circadiane hoofdklok en het functioneren van het immuunapparaat. Een tweede link wordt gevonden in de directe invloed van melatonine op de werking van het immuunapparaat.

Er bestaat ook samenhang tussen het immunologische systeem en (ongecoördineerde) neuronale activiteit. Dit is het gevolg van de neurotrofe effecten, die bepaalde cytokines op neuronen hebben. Ook wordt de werking van andere neurotrofe factoren veranderd. Neurotrofe factoren beïnvloeden de groei, het ontstaan van synapsen en de prikkelbaarheid van neuronen.

Een associatie tussen de activiteit van neurotrofe factoren en het ontstaan van ongecoördineerde neuronale activiteit (een soort convulsie) ligt erg voor de hand. Volgens het zogenaamde 'kindling'-model vormen dit soort neurobiologische beginselen de verklaring voor het ontstaan van stemmingsstoornissen.

Verschillende typen depressie?

Uit bovenstaande opsomming van interacties blijkt, dat de verschillende verklaringen voor het ontstaan van stemmingsstoornissen wel enige samenhang vertonen. Geheel sluitend is deze samenhang echter niet. Het is de vraag of dit ook wel nodig is. Aan de depressieve stoornis zitten aspecten die vanuit verschillende neurobiologische beginselen zouden kunnen ontstaan.

Gepostuleerd kan worden dat depressie kan worden opgevat als een 'lust'-stoornis. Depressie is hierbij een stoornis van motivatie en een stoornis van het beleven van beloning en verzadiging. Bij depressie gaat in dit opzicht een van de primaire drijfveren verloren voor het op assertieve wijze handhaven van de integriteit van het individu. Depressie leidt op deze wijze tot het zich rustig houden, tot het ingaan van een winterslaap in afwachting van betere tijden.

Anderzijds kan depressie ook worden opgevat als een 'tob'-stoornis, als een stoornis van denken en verwachtingen. Door een disfunctie van de leer- en geheugenfuncties wordt het denken en handelen van het individu bepaald door angstige en negatieve verwachtingen. Depressie leidt op deze wijze tot het onderduiken in de groep, tot het overlaten aan anderen.

De neurobiologische verklaring voor het ontstaan van depressie als luststoornis moet waarschijnlijk gezocht worden op stamniveau, in de basale ganglia en de (pre)frontale cortex. De verklaring voor het ontstaan van depressie als tob-stoornis zou meer op het niveau van de hippocampus moeten worden gezocht. Uiteraard is dit onderscheid niet absoluut en wemelt het van de interacties. Via de beschreven neurobiologische mechanismen kan het bioritme bij het ontstaan van beide typen depressie betrokken worden geacht.

Woordenlijst

ACTH	=	corticotropine
ADH	=	vasopressine
ARAS	=	ascenderend reticulair activerende systeem
CRH	=	corticotrophin releasing hormone
	=	corticoliberine
EEG	=	electroencefalogram
GABA	=	γ -aminoboterzuur
mesopontine	=	op de grens van middenhersenen en pons
remslaap	=	'Rapid Eye Movement'-slaap
VIP	=	vasoactive intestinal polypeptide
VTA	=	ventrale tegmentale gebied van de middenhersenen

Literatuur

- Hoogendijk WJG. Brain changes in depression. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1998 (dissertatie).
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. Fourth edition. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Nowak JZ, Zawilska JB. Melatonin and its physiological and therapeutic properties. Pharm World Sci 1998;20:18-27.
- Pace-Schott EF, Hobson JA. Basic mechanisms of sleep: new evidence on the neuroanatomy and neuromodulation of the NREM-REM cycle. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff Ch, eds. Neuropsychopharmacology: the fifth generation of Progress. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;1859-77.
- Van Dongen PAM. Waken en slapen. Tilburg: Janssen Cilag BV, 1991.

Hoofdstuk 10

Willen, plannen, denken en bewegen

Inleiding

Eén van de meest indrukwekkende neurologische toestandbeelden is dat van het 'Locked-in'-syndroom. Dit syndroom wordt veroorzaakt door een beschadiging van afdalende banen op het niveau van de pons. Hierbij worden projecties van de cortex cerebri naar de hersenstam en het ruggenmerg beschadigd. Meestal is dit het gevolg van een doorbloedingsstoornis van het ventrale gedeelte van de pons door een afsluiting van de arteria basilaris.

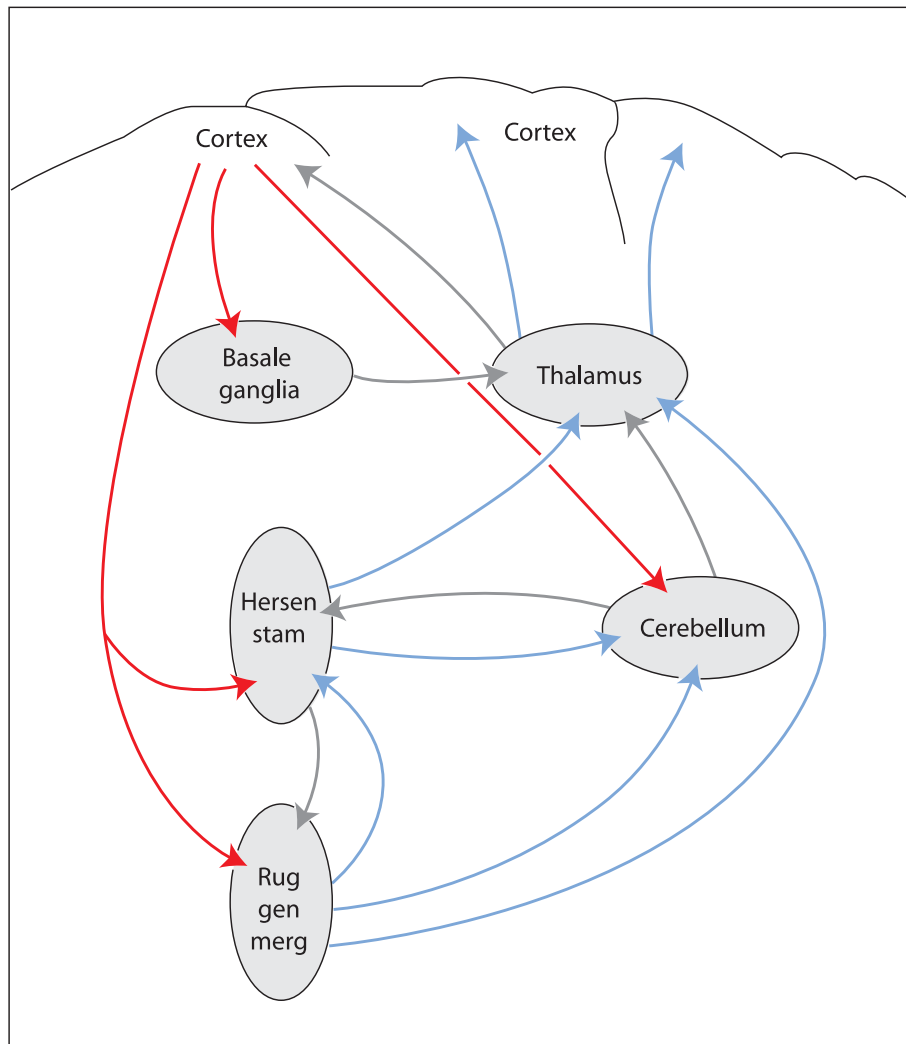
Bij het 'locked-in'-syndroom is sprake van een nagenoeg volledige verlamming bij behoud van bewustzijn. Alleen de oogleden kunnen nog worden geopend en gesloten en de oogbol bewogen. Dit zijn de enige mogelijkheden van communicatie die de overigens alerte patiënt resten. Het moet een afschuwelijke ervaring zijn.

In dit hoofdstuk gaat het om de functie van het ventrale deel van het centrale zenuwstelsel. Dit deel regelt alles wat te maken heeft met motoriek. Bewegen is een essentiële functie van het individu. Zonder te bewegen kan de mens zonder hulp van buitenaf niet lang blijven bestaan. Het vermogen tot bewegen stelt ons in staat om ons te voeden en om te vluchten, om te overen en om te vrijen, om te vechten en om ons te verdedigen. Tot de motoriek behoren de meest basale bewegingen zoals zuigen en slikken, grijpen en spartelen. Deze vorm van motoriek is bij het allerjongste kind reeds ontwikkeld. Allerlei andere bewegingspatronen zijn in aanleg weliswaar aanwezig, maar moeten toch grotendeels worden aangeleerd en ingeoeffend.

Hiertoe behoren eten, staan en lopen. Essentieel bij dit soort activiteiten is:

- de noodzakelijke bewegingen uit te voeren en
- op de been te blijven en
- niet tegelijkertijd twee tegenstrijdige bewegingen maken.

Houding, evenwicht en bewegen zijn dus onlosmakelijk met elkaar verbonden. Bewegen bepaalt ook volledig onze mogelijkheden om iets met de ander te hebben: om te communiceren en om iets met de gecommuniceerde informatie te doen.



Figuur X.1
Overzicht van het motorische systeem.

Aan de motoriek zijn verschillende lagen te onderscheiden. De onderste laag is die van het uitvoeren van bewegingen. Hierbij moet rekening worden gehouden met de positie van het lichaam in de ruimte en de toestand waarin onderdelen van het lichaam zich bevinden.

Een andere laag is die van het willen bewegen. Het voornemen tot het maken van een beweging moet bij het individu opkomen en de beweging moet worden gepland. Dit geschiedt op basis van de verwerking van sensorische informatie en op basis van andere drijfveren en dit betekent een nauwe verbondenheid met het willen en motivatie in het algemeen. Psychische stoornissen, die op dit niveau hun oorsprong vinden zijn het middel-zoekend gedrag bij afhankelijkheid en de onverschilligheid en inactiviteit bij de depressie en bij schizofrenie.

De bovenste laag is onlangs door Jacques Van Hoof nader beschreven. Hij onderscheidt twee reactietypen: introvertie of proprioctrisme en extrovertie of alioctrisme. Bij het eerste is een individu meer gericht op de eigen behoeften en geneigd tot het bewaren van afstand tot zijn medemens. Bij het tweede richt hij zich meer op de behoeften in samenhang met zijn rol als lid van een groep en zal hij veel interacties hebben met zijn medemens. Deze twee gedragspatronen hebben zeer vroeg in de ontwikkeling van de mens vorm gekregen en verkeren normaal in een goed evenwicht. Er ontstaan psychische stoornissen, indien een verstoring van het evenwicht optreedt.

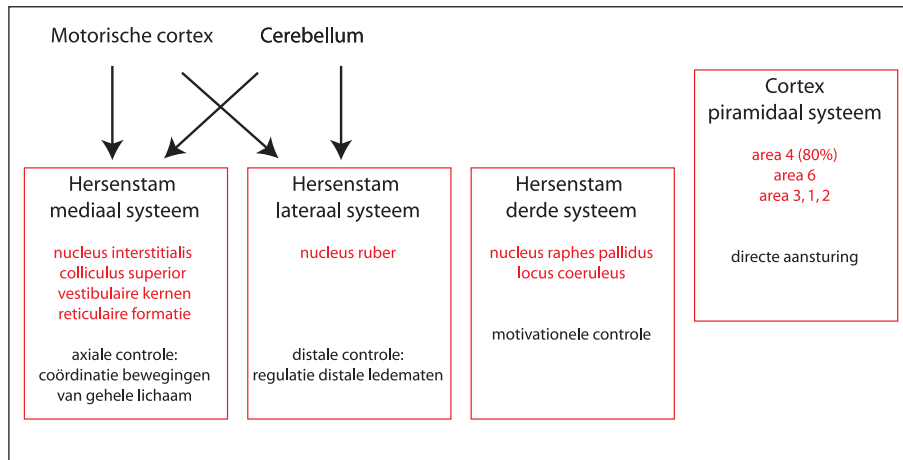
Globaal overzicht van het motorische systeem

Alle bewegingen komen tot stand door het samentrekken of ontspannen van spiergroepen. Dit geschiedt op basis van prikkeloverdracht langs cholinerge α -motorneuronen, die van het ruggenmerg of de hersenstam naar dwarsgestreepte spieren lopen. Deze α -motorneuronen worden ook wel het 'perifeer motorisch neuron' of 'lower motoneuron' genoemd. Tegelijkertijd moet in de spier energie worden vrijgemaakt. Daartoe moeten hemodynamische en biochemische veranderingen plaatsvinden. Deze veranderingen worden aangestuurd via autonome zenuwvezels (sympathicusactiviteit), via humurale processen (epinefrineafscheiding) en via autoregulatie (lactaatproductie).

De activiteit van deze efferente vezels berust (mede) op het prikkeltransport van zintuiglijke informatie langs afferente vezels onder andere uit huid, pezen en spieren.

Binnen het centrale zenuwstelsel is het motorische systeem in drie niveaus georganiseerd: het ruggenmerg, de hersenstam met de kleine hersenen en de voorhersenen (Figuur X.1).

Op het niveau van het ruggenmerg zijn neuronale circuits aanwezig, die de basis vormen voor het uitvoeren van reflexmatige bewegingen. Sensibele informatie uit de huid en het bewegingsapparaat initiëren hiertoe.



Figuur X.2
Het supraspinale projectiesysteem.

Deze reflexmatige bewegingen kunnen een complexe vorm hebben en ook een opeenvolging van bewegingen betreffen. In het ruggenmerg bestaat een 'motorische patroongenerator', die de blauwdruk bevat voor een bepaalde complexe beweging. Deze motorische patroongenerator kan worden geactiveerd in het kader van een bepaalde sensorimotorische reflexboog (bijvoorbeeld de reflex bij het aanraken van een heet voorwerp). Ook kan deze motorische patroongenerator worden geactiveerd door een afdalend centraal motoneuron uit de neocortex.

Ook op het niveau van de hersenstam zijn dergelijke centra aanwezig. Deze dienen voor het aansturen van de spieren verzorgd door de hersenzenuwen. Daarnaast vinden in de hersenstam drie afdalende systemen hun oorsprong. Deze systemen projecteren op de premotorische interneuronen en de motorische neuronen in het ruggenmerg en de hersenstam. De sensorische input van dit systeem wordt onder andere gevormd door specifieke sensibele informatie vanuit de visuele, auditieve en vestibulaire systemen.

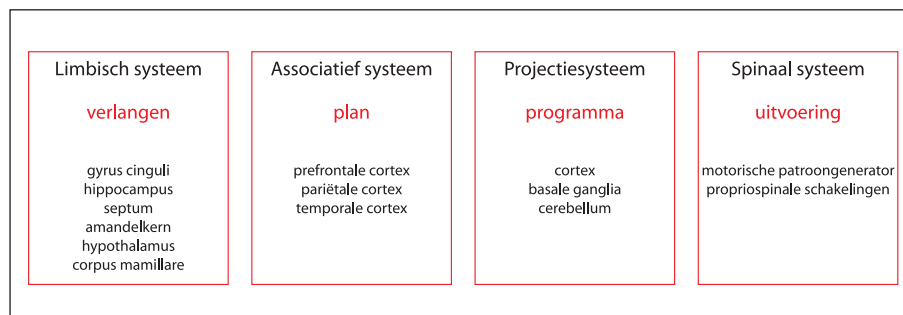
De drie parallelle afdalende bulbospinale baansystemen zijn (figuur X.2):

- Het mediale systeem, onder andere vanuit de colliculus superior en reticulaire formatie, ter aansturing van de spieren van de romp en proximale delen van de extremiteiten (schoudergordel en bekkengordel).
- Het laterale systeem, onder andere vanuit de nucleus ruber, ter aansturing van de spieren van de distale delen van de extremiteiten.
- Het derde systeem, onder andere vanuit de nucleus raphes pallidus (serotonerg) en de locus coeruleus (adrenerg), ter aansturing van emotionele/motivationele aspecten van beweging.

Op het niveau van de hersenschors zijn de cellichamen van de aansturende piramidale projectieneuronen gelegen in de primaire motorische cortex (80%), de premotorische cortex en de supplementaire motorische cortex.

De vezels uit deze frontaal gelegen cortexgebieden verlopen via de piramidebaan direct naar het ruggenmerg. Zij projecteren daar voornamelijk op de premotorische interneuronen en dus minder op α -motorneuronen zelf. Daarnaast wordt indirect op het ruggenmerg geprojecteerd via de hersenstambanen. De corticofugale vezels uit de premotorische cortex projecteren daarbij op het mediale systeem. De vezels uit de motorische cortex projecteren op de hersenzenuwkernen en het laterale systeem. De hand en vingerbewegingen worden rechtstreeks via monosynaptische verbindingen door de piramidebaan bestuurd. De sensorische input is afkomstig uit de associatieve cortexvelden en is vergaand geanalyseerd en geïntegreerd (hoofdstuk 11).

Dit associatieve systeem is ingericht op het plannen, coördineren en uitvoeren van fijne, gedifferentieerde, willekeurige bewegingen en wel met name aangeleerde bewegingen.



Figuur X.3
Regulatie van de motoriek.

Naast bovenstaande, direct of indirect *aansturende*, systemen zijn er nog twee *bijsturende* systemen: het cerebellaire systeem en de basale ganglia-thalamocorticale circuits. Beide systemen beïnvloeden, via schakelingen in de thalamus, de (pre)frontale cortex. Het direct aansturende systeem werd vroeger het piramidale systeem en het bijsturende systeem werd het extrapiramidale systeem genoemd. De term 'extrapiramidaal' is in de farmacologische literatuur behouden gebleven voor stoornissen die hun oorsprong vinden in een verandering in het functioneren van de basale ganglia-thalamocorticale circuits.

Motoriek is ook onderdeel van gedrag. Deze aspecten van motoriek worden onder andere geregeld vanuit het limbische systeem (hoofdstuk 12). Het limbische systeem beïnvloedt daartoe de heftigheid van de motoriek en initieert bepaalde vormen van motoriek. Daartoe werkt het in op de corticale motorische zenuwbanen, of op de baansystemen die afdalen vanuit de hersenstam. Het limbische systeem heeft nog een andere belangrijke functie, namelijk het oproepen van een wens, verlangen of drang om een beweging uit te voeren. Bewegingen, ook de zuiver willekeurige, worden zelden of nooit bedacht en vervolgens uitgevoerd. Aan het uitvoeren van iedere beweging gaat het motiveren tot het uitvoeren van de beweging vooraf. De mens kan bewegingen uitvoeren zonder erbij na te denken (bijvoorbeeld tijdens het lopen over een greppeltje heenstappen), maar ook een beweging nauwgezet volgens een opdracht uitvoeren. In alle gevallen bestaat er iets dat motiveert, iets wat de wil oproept om de beweging uit te voeren. Willen en bewegen hebben alles met elkaar te maken. De wijze waarop de motoriek uiteindelijk wordt gereguleerd, staat uitgewerkt in het schema (Figuur X.3).

Het cerebellum

De 'kleine hersenen' vervullen een cruciale functie bij de coördinatie van de houding en de bewegingen. Het cerebellum ontvangt, tijdens het maken van bewegingen, informatie over de toestand binnen het bewegingsapparaat, de daadwerkelijke uitvoering van de beweging, de veranderende positie van het lichaam in de ruimte en allerlei andere relevante informatie uit de buitenwereld. Voorts ontvangt het cerebellum via de ponskernen informatie over de planning en de programmering van de beweging (vooral uit de associatiecortex). Op basis van deze informatie wordt de motoriek bijgestuurd, van intensiteit of vorm veranderd. Dit gebeurt niet rechtstreeks, maar door beïnvloeding van de afdalende motorische baansystemen.

Ataxie

Het cerebellum vervult vooral een belangrijke functie bij het uitvoeren van snelle, afwisselende en gecoördineerde bewegingen. Stoornissen in de functie van het cerebellum uit zich in ataxie. Deze bewegingsstoornis bestaat

uit: *dysmetrie* of *hypermetrie* (te grote amplitude van bewegingen), *dysynergie* (onjuiste combinatie van simultane bewegingen), *dysdiadochokinesie* (onjuiste afwisseling van ritmische bewegingen), *dyschronometrie* (onjuiste timing van bewegingen) en *intentietremor* (onjuiste vloeiendheid van beweging). Ataxie is één van de meest frequente, door het gebruik van neuropsychofarmaca veroorzaakte, bewegingsstoornissen. Het is ook één van de meest genegeerde bewegingsstoornissen binnen de psychiatrie.

Anatomische bouw

Het cerebellum is opgebouwd uit een ongepaard middendeel (de vermis) en twee hemisferen. Daarachter (caudaal) en daaronder (ventraal) ligt nog een vierde deel: de lobus flocculonodularis. Deze vierde kwab bestaat uit een mediane nodulus en een tweetal flocculi.

Het cerebellum bestaat aan de buitenzijde uit een dunne cortexlaag met aan de binnenzijde witte stof. Tegen de vierde ventrikel aan liggen een aantal diepe of centrale kernen. Dit zijn van mediaal naar lateraal de nucleus fastigii, de nucleus interpositus (bij de mens onderverdeeld in de nucleus globosus en nucleus emboliformis) en de nucleus dentatus (ook wel nucleus lateralis). Vezels vanuit de cerebellaire cortex projecteren op deze diepe kernen. Vervolgens verlaten van hieruit efferente zenuwbanen het cerebellum.

De afferenten zijn afkomstig uit het ruggenmerg, de reticulaire kernen in de hersenstam, de vestibulaire kernen, de ponskernen en de oliva inferior.

Deze afferenten lopen zonder onderbreking door naar de cerebellaire schors. Op basis van hun oorsprong kan het cerebellum worden onderverdeeld in een spinocerebellum, een vestibulocerebellum en een cerebrocerebellum (pontocerebellum).

Structuur

De cerebellaire cortex is zeer regelmatig opgebouwd en bestaat uit drie lagen. De buitenste moleculaire laag bestaat uit korf- en sterzellen. Dit zijn interneuronen. De middelste laag bestaat uit Purkinjecellen. De binnenste granulaire laag bestaat uit korrelcellen en Golgicellen.

De Purkinjecellen zijn de feitelijke hoofdcellen. Zij hebben een uitgebreide en sterk vertakte dendrietboom, die in de buitenste moleculaire laag steekt. Iedere Purkinjecel heeft verder één axon, dat naar een centrale cerebellaire kern of naar de nucleus vestibularis in de hersenstam loopt.

Er bestaan twee typen afferenten: klimvezels en mosvezels. De klimvezels zijn afkomstig zijn uit de oliva inferior en eindigen op de dendrieten van de Purkinjecellen. De mosvezels komen uit de andere gebieden en eindigen op de dendrieten van meerdere korrelcellen (figuur VI.2). De klim- én mosvezels geven onderweg naar de cortex ook een collateraal af naar de diepe cerebellaire kernen. De vezels van de korrelcellen verlopen vanuit de granulaire laag naar de moleculaire laag, waar zij schakelen op de dendrietbomen van talloze Purkinjecellen.

De belangrijkste neurotransmitterstof van het cerebellum is GABA. De afferente vezels en de korrelcellen bedienen zich van glutamaat. Daarnaast zijn er noradrenerge en serotonerge projecties op de cerebellaire cortex (figuur VI.2).

Anatomische en functionele bouw

De schors van het cerebellum kan links en rechts longitudinaal in drie zones worden verdeeld. Vanaf de middellijn breidt zich een mediale zone uit. Deze bestaat uit de vermis en de paramediane zone van de hemisferen. Aan de buitenzijde wordt een laterale zone onderscheiden. Deze bestaat uit het meest laterale deel van de hemisferen. De intermediaire zone bevindt zich daar tussenin.

Bij iedere zone hoort een diepe kern. De *mediale* zone projecteert op de *nucleus fastigii* en naar de *nucleus vestibularis lateralis* (kern van Deiters) in de hersenstam. De *intermediaire* zone projecteert naar de *nucleus interpositus*. De *laterale* zone heeft de *nucleus dentatus* als diepe kern. Deze verdeling sluit aan op een indeling naar functie. Het cerebellum kan worden onderverdeeld in drie functioneel verschillende delen.

Het eerste deel is het *cerebrocerebellum*. Dit deel wordt ook wel het neocerebellum of het pontocerebellum genoemd. Het *cerebrocerebellum* ontvangt vrijwel uitsluitend informatie uit de neocortex en wel via de ponskernen en de oliva inferior. Het bestaat uit de laterale zone van het cerebellum. De output verloopt via de nucleus dentatus naar de nucleus ruber en de thalamus. Vanuit de thalamus verlopen de projecties weer verder naar de motorische en premotorische cerebrale cortex. Dit deel van het cerebellum regelt vooral bewegingen in het distale deel van de extremiteiten. Het cerebrocerebellum is voornamelijk actief tijdens het programmeren van bewegingen in de fase voorafgaand aan de feitelijke beweging.

Het *spinocerebellum* ontvangt sensorische informatie uit het ruggenmerg en de hersenstamkernen. Het bestaat uit de mediale en intermediaire zones van het cerebellum.

De efferenten van het mediale deel schakelen in de nucleus fastigii en de nucleus vestibularis lateralis. Deze output beïnvloedt de mediale afdalende bulbospinale baansystemen naar de musculatuur van de romp, de schoudergordel en het bekken. Voorts verlopen projecties naar de thalamus en van daaruit naar de motorische cortex.

De output van het intermediaire deel verloopt via de nucleus interpositus naar de nucleus ruber. Dit is het startpunt van het laterale afdalende bulbospinale baansysteem. Voorts verlopen ook hier projecties naar de thalamus en van daaruit naar de motorische cortex. Dit deel van het spinocerebellum is betrokken bij de controle van bewegingen van distale delen van de extremiteiten.

Het spinocerebellum controleert vooral in gang zijnde bewegingen.

Het *vestibulocerebellum* ontvangt sensorische informatie uit het vestibulaire apparaat en uit de retina. Het bestaat voornamelijk uit de lobus flocculonodularis. De output verloopt via de vestibulaire kernen naar de oogspierkernen en naar het cervicale ruggenmerg. Het vestibulocerebellum controleert de afstemming van de oog- en nekbewegingen en de handhaving van het evenwicht. Het is het oudste deel van het cerebellum.

Niet-motorische functies

In het (recente) verleden werd aan het cerebellum vrijwel uitsluitend een functie toebedacht bij het regelen van de motoriek. Dit inzicht is thans duidelijk aan het veranderen. Het cerebellum vervult ook een functie bij het reguleren van cognitieve processen en wellicht ook bij het bijsturen van emotionele en autonome functies. Het neuronale substraat hiervoor is waarschijnlijk gelegen in het laterale deel van cerebellum. Dit deel is via nucleus dentatus en thalamus verbonden met delen van de prefrontale cortex. Een aanwijzing hiervoor kan worden gevonden in de problemen met de uitvoering van bepaalde cognitieve functies, die worden veroorzaakt door laesies in dit deel van het cerebellum.

De functie van het cerebellum is dus het bijsturen van bewegingen en het handhaven van houding en evenwicht. Het neocerebellum bestaat uit een vermis en twee hemisferen. Dit deel ligt over het oudste deel van het cerebellum heen: de lobus flocculonodularis. Diep binnenin het cerebellum en ten dele in de hersenstam liggen de diepe cerebellaire kernen. Wat betreft de functie van het cerebellum zijn drie delen te onderscheiden. Het cerebrocerebellum is onderdeel van een circuit, waarbij informatie uit de neocortex eerst schakelt in de hersenstam en dan rechtstreeks naar de (laterale) schors van de kleine hersenen loopt. Van daaruit loopt een baan terug naar de neocortex. Deze baan schakelt onderweg in de laterale diepe kern van het cerebellum en in de thalamus. Het spinocerebellum behoort tot een circuit, waarbij informatie uit het ruggenmerg, na schakeling in de hersenstam, naar de meer mediale delen van de schors van het neocerebellum wordt getransporteerd. De uitgaande banen schakelen op de andere diepe cerebellaire kernen en lopen dan naar de afdalende bulbospinale systemen. Van hieruit loopt de informatie terug naar het ruggenmerg. Wat betreft het vestibulocerebellum loopt informatie uit het netvlies en het evenwichtsapparaat naar de lobus flocculonodularis en van daaruit naar de oogspierkernen en het cervicale ruggenmerg.

De basale ganglia

De basale ganglia omvatten vier belangrijke kerngebieden: het striatum, het pallidum, de nucleus subthalamicus en de substantia nigra. Tot de basale ganglia werd vroeger ook de amygdala (het archistriatum) gerekend, maar dat idee is inmiddels op functionele gronden verlaten. Het systeem is in drie parallelle circuits georganiseerd.

Anatomische bouw

Het *striatum* bestaat uit drie delen: de nucleus caudatus, het putamen en het ventrale striatum (nucleus accumbens met omgeving). De nucleus caudatus en het putamen worden samen ook wel het neostriatum genoemd.

De nucleus accumbens is bij het proefdier duidelijk als kern te onderscheiden. Bij de mens is het geen afzonderlijke anatomische structuur. Het bestaat uit een kern en een schil. Deze onderdelen zijn ook bij de mens te onderscheiden. De kern ('core') heeft een soortgelijke bouw als de rest van het striatum.

De schil ('shell') vormt wat betreft cellulaire structuur een overgangswefsel naar de zogenaamde 'extended' amygdala (hoofdstuk 12).

De nucleus caudatus is een langgerekte kern met een dikke kop (het caput) en een lange staart (de cauda). De kop bevindt zich diep binnenin de frontale kwab. De staart loopt van daaruit met een boog door de pariëtale en temporale kwabben naar de centromediale amygdala (figuur I.7). De nucleus caudatus grenst over de volle lengte aan de laterale wand van de zijventrikels. De nucleus caudatus verloopt daarbij als een boog om het meer lateraal gelegen putamen. Het wordt daarvan gescheiden door de capsula interna en is ermee via celbruggen (weefselbruggen) verbonden (figuur I.6). Het ventrale striatum ligt ventraal en mediaal van de kop van de nucleus caudatus tussen de septale kernen en de orbitofrontale cortex. Ook het ventrale striatum grenst aan de laterale zijventrikel. Het ligt daarbij aan de mediale zijde tegen de meest ventrale uitbreiding van de voorste hoorn van deze ventrikel.

Het putamen vormt het laterale deel van de nucleus lentiformis (de lenskern). Het mediale deel van deze lenskern is de globus pallidus (het bleke lichaam) en heeft een andere functie.

Ook het *pallidum* bestaat uit drie delen, maar er bestaat in dit geval nog een vierde structuur met dezelfde bouw en dezelfde functie. De globus pallidus bestaat uit een extern en intern segment. Ventraal en enigszins rostraal daarvan ligt in de basale voorhersenen het ventrale pallidum. Deze structuur is onderdeel van de substantia innominata, waartoe ook de nucleus basalis van Meynert en de 'extended amygdala' behoren. De vierde structuur is de substantia nigra pars reticulata. Dit is het meest ventrale deel van de substantia nigra. Deze structuur grenst in het ventrale deel van het mesencephalon aan de pedunculus cerebri.

De ovaalvormige *nucleus subthalamicus* ligt op de grens van het diencephalon en mesencephalon, juist ventraal van de thalamus. Het overlapt aan de caudale kant met de substantie nigra.

Het vierde kerngebied is de *substantia nigra*. Deze bestaat uit het reeds genoemde pars reticulata en dorsaal daarvan het pars compacta. Mediaal van het pars compacta (het A9 gebied) bevindt zich de ventrale tegmentale area (VTA of het A10 gebied). Caudodorsaal van de substantia nigra bevindt zich nog een derde gebied (het A8 gebied).

Cellulaire structuur

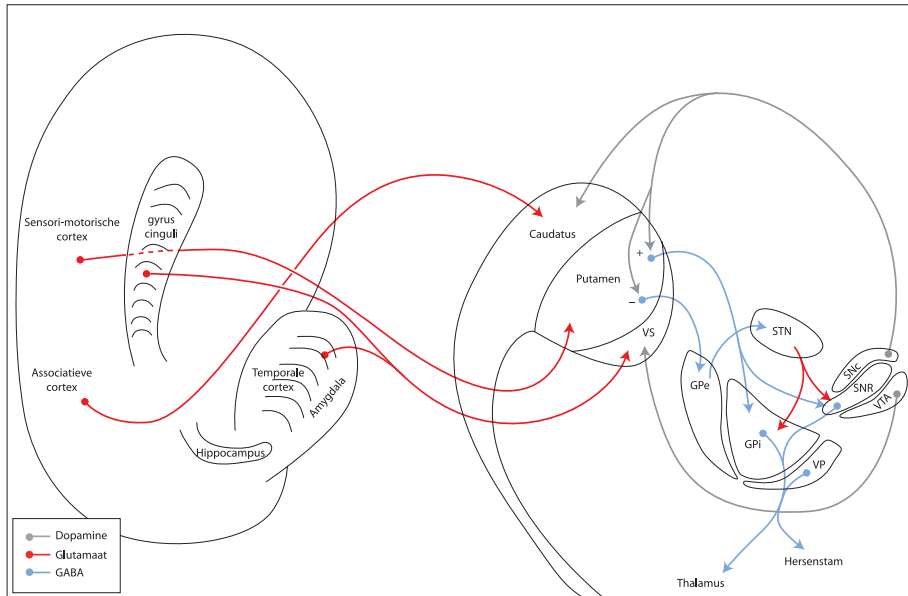
In het striatum bevinden voornamelijk (95%) middelgrote neuronen (spiny neurons), naast grotere interneuronen (5%), die ten dele cholinerg van aard zijn. De meeste neuronen zijn GABA-erg. Het pallidum bevat grote neuronen en veel gemyeliniseerde vezels, die de bleke kleur veroorzaken. De substantia nigra pars compacta bevat evenals de ventrale tegmentale area en het A8 gebied de cellichamen van dopaminerge neuronen.

Functionele bouw

Het striatum kan gelden als de input-structuur en het interne segment van de globus pallidus en de substantia nigra pars reticulata als de output-structuur (figuur II.3 en figuur X.4).

De aanvoerende projecties op het striatum zijn afkomstig uit de neo-, meso- en archicortex. Hierbij is sprake van een topografische ordening. Projecties uit de sensorimotorische cortex eindigen in de dorsale gebieden van de nucleus caudatus en het putamen. Projecties uit de associatieve cortexgebieden projecteren op de intermediaire delen van de nucleus caudatus en putamen. De limbische cortexgebieden, de hippocampus en de basolaterale amygdala bevezelen het ventrale striatum. Dit wordt hier vereenvoudigd tot het bevezelen van respectievelijk het putamen, de nucleus caudatus en de accumbens. Deze corticale input is glutaminerg en dus exciterend van aard. Verder bestaan glutaminerge projecties vanuit de intralaminare kernen van de thalamus, dopaminerge projecties vanuit de middenhersenen (A8, A9 en A10) en serotonerge projecties vanuit de raphékernen (voornamelijk de nucleus raphes dorsalis).

De afvoerende projecties verlopen vanuit het interne segment van de globus pallidus, de substantia nigra pars reticulata en het ventrale pallidum. Veruit de meeste projecties eindigen in de ventrale en mediale kernen van de thalamus en zijn GABA-erg van aard. Deze projecties reguleren de input (via de thalamus) van verschillende frontale cortexgebieden, waarbij opnieuw een zekere topografische ordening bestaat. Een deel van de uitgaande vezels (met name uit de substantia nigra pars reticulata) eindigen op kernstructuren in de



Figuur X.4

Bevezeling van de basale ganglia.

De verbindingen vanuit de nucleus caudatus en de nucleus accumbens zijn voor de duidelijkheid niet ingetekend.

VS	=	ventrale striatum,
GPe en GPi	=	extern en intern segment van de globus pallidus,
VP	=	ventrale pallidum,
STN	=	nucleus subthalamicus,
SNc en SNR	=	pars compacta en pars reticulata van de substantia nigra,
VTA	=	ventrale tegmentale gebied.

hersensham. Langs deze weg spelen de basale ganglia een regulerende rol in de oculomotoriek (bijvoorbeeld: de supranucleaire verlamming), oriëntatie- en houdingsreflexen, locomotie en spiertonus. De afvoerende GABA-erge projecties hebben een grote uitgangsactiviteit, waardoor sprake is van tonische inhibitie.

Binnen de basale ganglia is een directe en een indirecte weg van de input naar de output-structuur te onderscheiden (figuur II.3). In het striatum zijn twee typen GABA-erge projectieneuronen, die respectievelijk substance P/dynorfine en enkefaline als co-transmitter bevatten. De eerste groep projecteert rechtstreeks naar de outputstructuren. De tweede groep schakelt eerst in het externe pallidale segment, dan in de nucleus subthalamicus en vervolgens pas in de outputstructuren. De neuronen vanuit de nucleus subthalamicus zijn glutaminerg, de andere GABA-erg. De directe en de indirecte route hebben een tegenovergestelde invloed op de thalamus: de eerste faciliteert en de tweede remt. Ook de invloed van dopaminerge projecties op het striatum is verschillend: de projectie-neuronen van de directe route wordt via dopamine D₁-receptoren geëxciteerd en die van de indirecte route worden via dopamine D₂-receptoren geïnhibeerd. Deze laatste inhiberende werking vindt ten dele plaats via tussengeschakelde cholinerge interneuronen.

Binnen de basale ganglia is sprake van een topografische ordening, waardoor drie basale ganglia-thalamocorticale circuits te onderscheiden zijn. Deze circuits worden wel betiteld als de drie extrapyramidale hoofdcircuits:

* Het *cognitieve hoofdcircuit* ontvangt projecties uit de associatieve cortex en begint in de nucleus caudatus. Via het output-kanaal van de basale ganglia en de thalamus wordt langs dit circuit de input van de dorsolaterale prefrontale cortex geregeld.

* Het *motorische hoofdcircuit* ontvangt projecties uit de sensorimotorische cortexgebieden en begint in het putamen. Dit circuit regelt via het output-kanaal en de thalamus de input van de premotorische cortex (SMC/PMC/MC).

* Het *limbische of emotionele/motivationale hoofdcircuit* ontvangt informatie uit de limbische cortex, de basolaterale amygdala en de hippocampus. Dit circuit begint in het ventrale striatum en regelt via het ventrale pallidum en de nucleus mediodorsalis van de thalamus, de input van de orbitale en mediale prefrontale cortex.

Effecten van neuropsychofarmaca

Een goed begrip van de bouw en de functie van de verschillende extrapyramidale hoofdcircuits is uitermate belangrijk voor het verklaren van de effecten van vele neuropsychofarmaca.

Dit begint met het verklaren van het ontstaan van extrapyramidale bewegingsstoornissen door blootstelling aan antipsychotica. Door het blokkeren

van dopamine D₂-receptoren in het motorische hoofdcircuit wordt de indirecte weg van het circuit minder geremd. Verhoging van de activiteit van de indirecte route, die hiervan het gevolg is, resulteert in remming van de thalamus en dus in bradykinesie.

Stimulering van dopamine D₁- en van dopamine D₂-receptoren resulteert langs verschillende wegen in facilitatie van de thalamus en dus in hyperkinesieën.

Anticholinergica remmen de activiteit van striatale interneuronen, waardoor de indirecte route minder wordt geremd. Serotonine remt via stimulering van presynaptische 5-HT_{2A}-receptoren de afgifte van neurotransmitterstof uit dopaminerge projecties op het striatum. Het blokkeren van deze receptoren resulteert in het verminderen van deze inhibitie. Dit betekent, dat de thalamus uiteindelijk minder wordt geremd. Overigens ontstaat rigiditeit vooral via de projecties vanuit de output-kanalen op de bulbospinale banen vanuit de reticulair formatie in de hersenstam.

De werking van neuropsychofarmaca op het functioneren van het cognitieve circuit zijn uitermate belangrijk. Denkprocessen (redematies) kunnen worden opgevat als een mentale vorm van bewegen. Juist zoals bewegingen moeten gedachten worden geïnitieerd, gepland, uitgevoerd, gestopt, veranderd en afgewisseld. Een vermindering van de activiteit in het cognitieve hoofdcircuit kan in verband worden gebracht met de cognitieve stoornissen (met name bradyfrenie) bij sommige psychische stoornissen en bij de cognitieve effecten van antipsychotica. Wellicht vormt dit ook (mede) de verklaring voor de therapeutische effecten bij de cognitieve symptomen van manie (hyperassociativiteit, gedachtenvlucht en dergelijke). Het meest speculatief is de verwachting van betrokkenheid bij inhoudelijke denkstoornissen. Door vertraging van de denkprocessen, zou het individu gemakkelijker grip kunnen krijgen op waandenkbeelden. Overigens worden inhoudelijke denkstoornissen vooral toegeschreven aan een disfunctioneren van de amygdala (zie hoofdstuk 12).

De invloed van antipsychotica op de activiteit van het emotionele/motivationale hoofdcircuit is uitermate belangrijk voor het verklaren van de effecten bij psychomotorische agitatie, bij het doen ontstaan van onverschilligheid en bij het veroorzaken van dysforie. Het ventrale striatum is van groot belang bij het 'willen', bij het vinden van motivering en bij het ervaren van beloning.

Dit is van wezenlijk belang voor het in gang zetten van gedrag dat is gericht op het zoeken van water en voedsel of bij het zoeken van seks. Deze motiverende functie treedt het scherpste aan het licht bij het ontstaan van middelzoekend gedrag bij afhankelijkheid van middelen. Het is met name de nucleus accumbens, die het individu aanzet tot het zoeken van een volgende expositie (blootstelling). Dit zoeken blijkt onafhankelijk te zijn van de lustbeleving tijdens de expositie en ook onafhankelijk van de onthoudingsfenome-

nen, die op kunnen treden. Lustbeleving lijkt het gedrag zelfs te kunnen inhiberen. Zelfs na lange tijd van abstinentie kan een éénmalige expositie het mechanisme weer volledig reactiveren. Men heeft lange tijd gedacht, dat de nucleus accumbens ook de zetel is van de lustgevoelens. De meeste auteurs denken daar nu anders over. Activering van delen van het limbische systeem levert als epifenomeen lustgevoelens op. Dit past ook beter bij de functie van het limbische hoofdcircuit: aanzetten tot bewegen van 'lijf' en 'leven'.

Samenvatting

De basale ganglia vormen via de thalamus een circuit, waarbij de output van de cerebrale cortex via striatum, pallidum en thalamus zelf input wordt van de frontale cortex. Het striatum heeft daarbij een soort 'ventiel'functie.

De activiteit van dit ventiel wordt geregeld door dopaminerge projecties uit de middenhersenen. Men kan drie parallelle extrapiramidale hoofdcircuits onderscheiden. Het cognitieve extrapiramidale circuit regelt de snelheid en mate van denken. Het motorische extrapiramidale hoofdcircuit regelt de snelheid en mate van bewegen. Het emotionele/motivationale extrapiramidale hoofdcircuit regelt de snelheid en mate van willen.

De cortex cerebri

De gigantische uitgroei van de beide hemisferen vormt de belangrijkste stofelijke representant van de ontwikkeling van de mens als tenminste één van de hoogste diersoorten. Het merendeel van deze uitgroei is gelokaliseerd in het voorste deel van de voorhersenen, het frontale deel van de beide hemisferen. Het is juist dit deel van de hersenen, dat een belangrijke functie vervult bij bewegen in de ruimste zin. De beide hemisferen zijn bekleed met een sterk geplooid hersenschors, dat wordt benoemd naar het botdeel van de schedel waar het tegenaan ligt. Op deze wijze zijn vier grote hersenkwabben te onderscheiden, namelijk de frontale, de pariëtale, de occipitale en de temporale kwab (figuur X.5). Deze laatste kwab overdekt een deel van de cerebrale cortex, dat wel de vijfde hersenkwab wordt genoemd: de insulaire schors. Op deze plaats zal verder niet worden stilgestaan bij de structurele organisatie van de cerebrale cortex en de vele vezelverbindingen. Dit komt in het volgende hoofdstuk aan bod.

De frontale cortex

De frontale kwab beslaat ongeveer de helft van de gehele cerebrale mantel. Net als de andere cortexgebieden bestaat hij voor het grootste deel uit associatiegebieden. Hiertoe behoort het gehele prefrontale cortexgebied, dat ongeveer een kwart van het totale cortexoppervlak inneemt. De prefrontale cortex denkt na over toekomstig gedrag en bepaalt wat er moet gebeuren. Vervolgens wordt in samenhang met de premotorische cortex het toekomstige gedrag gepland en geprogrammeerd.

De prefrontale cortex kan worden onderverdeeld in twee gebieden. Het ene deel is gelegen aan de dorsale en laterale kant van de hemisfeer. Dit is de dorsolaterale prefrontale cortex. Het restant aan de ventrale en mediale kant wordt de orbitomediale prefrontale cortex genoemd. Het stuk cerebrale cortex dat tussen de twee hemisferen in ligt en naar de middellijn is gekeerd wordt de mesiale cortex genoemd. Het bovenste deel hiervan hoort bij de dorsolaterale en het onderste deel bij de orbitomediale prefrontale cortex.

De dorsolaterale prefrontale cortex krijgt veel input vanuit pariëtale associatiegebieden. Het is in staat om relevante informatie gedurende korte tijd vast te houden om zo gedrag te kunnen overwegen en te plannen. Dit is de werkgeheugen-functie van de prefrontale cortex. De dorsolaterale prefrontale cortex speelt een belangrijke rol bij het nemen van initiatief.

De orbitomediale prefrontale cortex wordt tot een van de limbische associatiegebieden gerekend. Dit deel speelt een belangrijke rol bij de emotionele en motivationele sturing van gedrag.

In de frontale kwab liggen ook discrete motorische velden. Dit is allereerst de primaire motorische cortex (Brodmann's area 4), die juist voor de sulcus centralis ligt. De sulcus centralis vormt de grens met de pariëtale cortex. Daarnaast bestaan nog tenminste drie premotorische gebieden. Juist voor de motorische cortex ligt op het laterale oppervlak van de hemisfeer de premotorische cortex en op het mediale oppervlak het supplementaire motorische gebied. Het derde premotorische gebied (en misschien is er nog een vierde) ligt op het voorste deel van de gyrus cinguli.

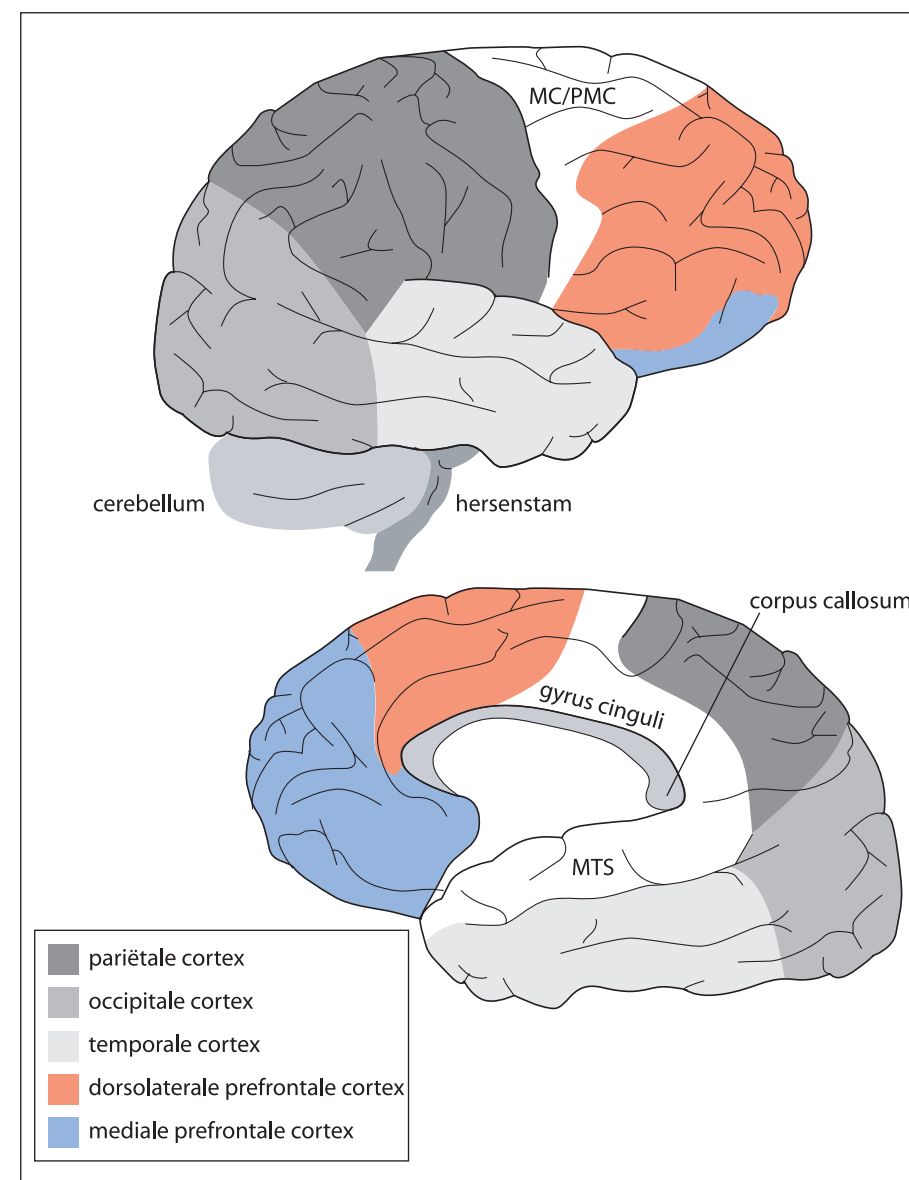
De frontale kwab kan ook op een andere manier worden ingedeeld. Hierbij worden dan vijf regio's onderscheiden.

Het eerste gebied is het frontale operculum (onder andere Brodmann's area 44 en 45). Het frontale operculum bevat op de linker hemisfeer het motorische spraakcentrum van Broca (figuur XII.2). Aan de rechterzijde regelt deze structuur paralinguïstische functies (melodie, gesticuleren).

Het orbitofrontale gebied ligt aan de ventrale kant naar de oogkas toegekeerd. Dit deel van de orbitomediale prefrontale cortex is (samen met het onderste mesiale gebied) vooral belangrijk voor het beoordelen, plannen en organiseren van aangepaste sociale interacties. Beschadiging hier leidt tot sociopathie en impulsiviteit. Het onderste mesiale gebied bevat ook aan de bovenzijde de cortexgebieden voor de gewaarwording van emoties (hoofdstuk 12).

Het bovenste mesiale gebied (voor zover onderdeel van de orbitomediale prefrontale cortex) bevat structuren die kritisch zijn voor het initiëren van beweging en emotionele expressiviteit. Beschadiging hier leidt tot akinetisch mutisme.

Het dorsolaterale gebied speelt, zoals gezegd, in belangrijke rol bij het werkgeheugen.



Figuur X.5

Indeling van de cerebrale cortex.

MC/PMC = motorische en premotorische delen van de frontale schors;

MTS = mesiale delen van de temporale schors.

Daarnaast wordt juist dit onderdeel van de prefrontale cortex in verband gebracht met negatieve symptomen, zoals apathie, inactiviteit, initiatiefverlies, zoals die optreden bij schizofrenie en depressie.

De structuren, die in het hoofdstuk besproken zijn, moeten van hoge importantie in neuropsychiatrische zin worden beschouwd. Zij vormen het aangrijpingspunt van vele neuropsychofarmaca. Zo veroorzaken klassieke antipsychotica door interferentie met het 'extrapyramidale systeem' bewegingsstoornissen zoals parkinsonisme, acathisie en (tardieve) dyskinesieën en dystonieën. Sommige effecten moeten worden toegeschreven aan beïnvloeding van de functie van het striatum (parkinsonisme, dyskinesieën), andere aan interferentie met output naar de prefrontale cortex (acathisie) en van andere is het gewoon nog niet duidelijk (dystonie). Ook de therapeutische effecten van antipsychotica ontstaan waarschijnlijk voor een deel door interferentie met de basale ganglia-thalamocorticale circuits en nu vooral met de cognitieve en limbische hoofdcircuits. De therapeutische effecten op negatieve en cognitieve symptomen van de moderne exemplaren worden toegeschreven aan interferentie met de functie van de dorsolaterale prefrontale cortex. Legio neuropsychofarmaca interfereren met de functie van het cerebellum en veroorzaken op die wijze ataxie.

Ook zijn de besproken structuren van groot belang bij het tot uitdrukking komen van verschijnselen van psychische ziekten, zoals schizofrenie, manie, depressie, dementie, dwangstoornissen, ticstoornissen, aandachtstekortstoornissen, middelenmisbruik en nog vele andere. Om deze mechanismen te begrijpen is het nodig om een duidelijk beeld te hebben van het functioneren en de functie van bij motoriek betrokken cerebrale sturingsmechanismen.

Woordenlijst

axiaal	=	in de richting van de lengteas
bulbospinaal	=	van hersenstam naar ruggenmerg
caudaal	=	staartzijde
diencephalon	=	tussenhersenen
GABA	=	γ -aminoboterzuur
lateraal	=	aan de buitenzijde
MC	=	primaire motorische cortex
mediaal	=	aan de zijde van de mediaanlijn
mesencephalon	=	middenhersenen
mesiaal	=	naar de middellijn toegekeerd
metencephalon	=	achterhersenen = pons en kleine hersenen
PMC	=	premotorische cortex
SMC	=	supplementaire motorische cortex
telencephalon	=	eindhersenen
ventraal	=	buikzijde
VTA	=	ventrale tegmentale area

Literatuur

- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. Fourth edition. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Van Harten P.N. Bewegingsstoornissen door antipsychotica. Amsterdam: Boom, 2000.
- Van Hoof JJM. The abnormal development of drive and guidance mechanisms in the brain: the pathogenesis of schizophrenia. Acta Neuropsychiatrica 2002;14:134-46.
- Watts RL, Koller WC, eds. Movement disorders: neurological principles and practice. New York: McGraw-Hill, 1997.
- Wolters ECh, Groenewegen HJ. Neurologie. Structuur, functie en dysfunctie van het zenuwstelsel. Houten: Bohn, Stafleu Van Loghum, 2001.
- Wolters ECh, Van Laar T, red. Bewegingsstoornissen. Amsterdam: VU Uitgeverij, 2002.
- Yudowsky SC, Hales RE, eds. Textbook of neuropsychiatry. Washington DC: American Psychiatric Press, 1997.

Hoofdstuk 11

Herkennen, kennen, weten en geheugen

Inleiding

Getroffen worden door een hersenbloeding in de niet-dominante hemisfeer (meestal de rechter cerebrale cortex) kan resulteren in anosocognosie. Deze patiënten hebben een verlamming aan de linkerzijde van het lichaam en herkennen of erkennen het zieke lichaamsdeel niet. De linkerarm en het linkerbeen worden genegeerd. Het hoort er niet bij en wordt dan ook niet gewassen, gekleed of anderszins verzorgd. In dit hoofdstuk gaat het om cognitie, de kennende functie van het brein. Kennen, herkennen en doorzien zijn wezenlijke onderdelen van intelligentie. Maar zij bepalen intelligentie niet volledig; intelligentie is een veel breder begrip.

Twee condities worden gekenmerkt door een abnormale vermindering van de kenfuncties: oligofrenie en dementie. Bij de eerste conditie is de functie in aanleg verminderd aanwezig. Bij dementie gaan aanwezige capaciteiten op latere leeftijd geleidelijk verloren. Bij een verstandelijke handicap wordt volgens de DSM IV ^{TR} de volgende categorieën onderscheiden:

Lichte zwakzinnigheid;	IQ 50-54 tot ongeveer 70
Matige zwakzinnigheid;	IQ 35-40 tot 50-55
Ernstige zwakzinnigheid;	IQ 20-25 tot 35-40
Diepe zwakzinnigheid;	IQ lager dan 20-25

Het IQ van de bevolking is gemiddeld 100.

In dit hoofdstuk gaat het over waarnemen, leren, kennis en geheugen. Het accent ligt hierbij op het proces van betekenis-verlening aan de waarneming. Het waarnemen van feiten en gebeurtenissen resulteert in kennis, die wordt vastgelegd in het geheugen en naar behoefte in de toekomst kan worden gebruikt. Dit proces van het, in oproepbare vorm, opslaan van kennis vormt de essentie van leren.

Geheugen bestaat uit een aantal componenten. Allereerst wordt traditioneel onderscheid gemaakt tussen het kortetermijngeheugen en het langetermijngeheugen. Dit zijn waarschijnlijk twee parallelle processen, waarbij verschillende hersenstructuren betrokken zijn.

Een belangrijke vorm van het kortetermijngeheugen is het werkgeheugen, waarvoor de prefrontale cortex van groot belang is. Het werkgeheugen houdt gedurende korte tijd informatie vast zodat deze over een bepaalde tijdsperiode kan worden geïntegreerd. Dit is van wezenlijk belang voor het plannen en uitvoeren van bijvoorbeeld motorische taken.

Het geheugen kan verder worden onderverdeeld in een declaratief en een niet-declaratief deel. Het declaratieve of expliciete geheugen bevat informatie over feiten en gebeurtenissen, die wij ons bewust kunnen herinneren.

Het niet-declaratieve of impliciete geheugen bevat informatie, die wij - zonder ons ervan bewust te zijn - toepassen bij het uitvoeren van taken.

Het niet-declaratieve deel van het geheugen is van wezenlijk belang voor gnosis en praxis. De gnostische functies betreffen de interpretatie van zintuiglijke informatie. Bij agnosie gaat het vermogen verloren om beelden te herkennen, bijvoorbeeld het gezicht van een bekend persoon (prosopagnosie). Ook het vermogen om op de tast een voorwerp te herkennen (astereognosie) of om gesproken of gelezen woorden te verstaan (receptieve afasie) behoren tot de agnosie. Bij apraxie gaat het vermogen verloren om bepaalde handelingen correct uit te voeren. Hiertoe behoren bijvoorbeeld de constructieve apraxie (stoornis in het natekenen) en de motorische afasie (stoornis in het spreken van woorden).

Bij stoornissen in het geheugen moet verschil worden gemaakt tussen inprentingsstoornissen en oproepstoornissen. Bij verschillende psychische stoornissen kan om allerlei redenen de inprenting van informatie zijn aangedaan.

Dit leidt tot kenmerkende vormen van 'vergeetachtigheid,' waarbij vooral het leervermogen lijkt te zijn aangetast. Zo leiden de aandacht- en concentratiestoornissen bij een depressie, bij ADHD of een delirium tot een verminderde opslag van ervaringskennis. Patiënten ervaren dit als het 'kwijt' zijn van de gebeurtenissen uit de betreffende episode.

Belangrijk is verder nog het verschil tussen de amnestische stoornis en de dementie. In het laatste geval wordt niet alleen het declaratieve geheugen aangetast, maar treedt ook agnosie en apraxie op. Demente patiënten 'vergeten' tenslotte hoe zij sensorische informatie moeten interpreteren, hoe zij handelingen moeten uitvoeren, ja zelfs waar zij hun lichaamsdelen hebben gelaten. Interessant is de volgorde waarin deze vermogens verloren gaan. Datgene wat bij de ontwikkeling als kind als eerste is aangeleerd, gaat bij het voortschrijden van het dementiële proces als laatste verloren.

Zintuiglijke informatie

De mens is voornamelijk een kijkdier. Het gezichtvermogen is het belangrijkste en beste zintuig, dat ons ter beschikking staat. Dit betekent ook, dat met onze zintuiglijke vermogens niet bijster goed gesteld is. In vergelijking met sommige vogelsoorten zien wij namelijk ronduit slecht. Andere zintui-

gen, zoals het gehoor, de reuk, de smaak en de tastzin, zijn nog slechter ontwikkeld. Voor vrijwel alle zintuiglijke functies bestaan specifieke receptieve organen, waarin een fysische prikkel wordt omgezet in een neuronaal signaal. Dit geldt ook voor het evenwichtsorgaan, dat in deze context vaak wordt overgeslagen. Een uitzondering wordt gevormd door de pijn-receptoren. Nociceptoren zijn in de meeste gevallen vrije zenuwuiteinden zonder gespecialiseerde structuur. Zij zijn door allerlei soorten prikkels (mechanisch, chemisch, thermisch) te activeren. Een gedetailleerde bespreking van de zintuigen valt buiten de context van dit hoofdstuk. Het accent ligt op de verwerking van informatie binnen de cortex cerebri. In deze paragraaf wordt ter gedachtenbepaling het voorliggende traject slechts zeer in het kort geschetst.

Tactus

De receptoren voor de *tastzin* (druk, temperatuur, vibratie) liggen in de huid, spieren, gewrichten en bindweefsel en in de inwendige organen. De receptoren van de huid zijn ingericht voor het percipiëren van de 'vitale' sensibiliteit. Het betreft mechanoreceptoren voor tast, vibratie en druk, thermoreceptoren voor warmte en koude en nociceptoren voor pijn. De receptoren in de spieren, pezen, ligamenten en gewrichtskapsels zijn vooral gevoelig voor de 'gnostische' sensibiliteit. Het betreft spierspoeltjes, peeslichaampjes en gewrichtsreceptoren. Dit zijn alle mechanoreceptoren, die gevoelig zijn voor rek, spanning en beweging. Na activering verloopt de prikkel langs perifere zenuwen en via de achterwortels naar het ruggenmerg. In het ruggenmerg wordt de inkomende informatie op drie manieren doorgeschakeld. Ten eerste wordt de informatie op hetzelfde ruggenmergsniveau doorgeschakeld naar de motorische voorhoorn onder de vorming van de sensorimotorische reflexboog. Ten tweede wordt de informatie doorgeschakeld naar opstijgende zenuwbanen die naar de hersenstam en het cerebellum lopen. Ten derde wordt de informatie doorgeschakeld naar opstijgende banen, die na schakeling in de hersenstam en de thalamus naar de somatosensorische cortex lopen. In dit gehele systeem tot de primaire somatosensorische cortex blijft de somatotopische ordening bewaard.

Algos

Het is wellicht nuttig om in deze context nog even afzonderlijk stil te staan bij pijn en pijnperceptie. Pijn is – juist zoals angst, honger of dorst – een emotie, die essentieel is om als individu te kunnen overleven. Bij pijn komt daarom meer kijken dan alleen de perceptie van de opgetreden beschadiging. De pijn-prikkels worden via dunne pijnvezels naar het ruggenmerg getransporteerd. Deze vezels bevatten glutamaat en substance P als neurotransmitter. De ruggenmergszenuwcellen, waarop deze vezels eindigen, projecteren – behalve op de thalamus – ook op de reticulair formatie in de hersenstam en de hypothalamus.

De projecties op het onderste deel van de reticulair formatie zetten een geïntegreerde vermijdingsreactie in gang. De projecties op het bovenste deel zetten aan tot een arousalreactie. De projecties op de hypothalamus initiëren een geïntegreerde stress-respons.

Behalve de somatosensorische cortex zijn ook mesocorticale gebieden bij de pijnperceptie betrokken. De perceptie van de emotie 'pijn' is een functie van een cortexgebied op de mesiale prefrontale cortex (zie hoofdstuk 12).

Limbische hersenstructuren, zoals de amygdala en de hypothalamus zijn ook in staat om pijn te onderdrukken. Dit kan nodig zijn, wanneer onder zeer stressvolle omstandigheden pijnperceptie levensreddend gedrag zou kunnen inhiberen. De limbische structuren hebben een activerende invloed op de periaqueductale centrale grijze stof in de middenhersenen. Van hieruit stimuleren neuronen afdalende serotonerge projecties vanuit de raphékernen en adrenerge neuronen vanuit de locus coeruleus. Deze serotonerge en adrenerge banen hebben op ruggenmergsniveau een inhiberende invloed.

Op alle genoemde niveau's (limbische structuren, periaqueductale grijs en interneuronen op ruggenmergsniveau) zijn opioïdpeptiden bij de prikkeloverdracht betrokken. Morfinomimetica hebben langs deze weg hun analgetische invloed.

Statica

De receptoren voor het *evenwicht* (zwaartekracht, draaiende beweging) liggen in het vestibulaire orgaan. De evenwichtszin komt tot stand door samenwerking van deze receptoren met de visus en met de proprioceptie van de positie en beweging van het lichaam. Het vestibulaire apparaat is ingericht op het registreren van de stand en beweging in een driedimensionale ruimte. Standveranderingen van het vestibulaire apparaat resulteren in veranderingen van de input van de vestibulaire kernen in de hersenstam en het vestibulaire deel van het cerebellum (zie hoofdstuk 10). De informatie uit het vestibulaire apparaat wordt in hoge mate op hersenstamniveau geanalyseerd en geïntegreerd. Hierdoor vindt compensatie plaats voor de bewegingen van het hoofd, waardoor de ogen en het hoofd worden gestabiliseerd en bij beweging van het hoofd wordt gezorgd voor een stabiel beeld op het netvlies.

Ten behoeve van de perceptie van het evenwicht verlopen ook projecties naar de thalamus en van daaruit naar de pariëtale (somatosensorische) cortex.

Olfactus

De receptoren voor de *reuk* (geur) liggen in het reukslijmvlies, dat zich hoog in het dak van de neusholte bevindt. Receptorcellen zijn gevoelig voor aromatische stoffen, die in het neusslijm worden opgelost. Hiertoe behoren ook de pheromonen, die een belangrijke rol spelen bij het tot stand komen van de seksuele respons (hoofdstuk 13). Uitlopers van een groot aantal receptorcellen vormen vezelbundels, die gezamenlijk de eerste hersenzenuw vormen.

Na schakeling in de bulbus olfactorius wordt direct geprojecteerd op corticale gebieden. Een deel projecteert op het meest ventromediale deel van de frontale cortex. Een ander deel projecteert naar het mediale deel van de temporale kwab dat ter plaatse de amygdala bedekt (de primaire olfactorische cortex). Een klein deel verloopt rechtstreeks naar het centromediale deel van de amygdala. De reukhersenen zijn fylogenetisch oude delen van de hersenen en spelen een belangrijke rol bij het tot stand komen van emoties (hoofdstuk 12). Vanuit de primaire olfactorische cortex verlopen projecties naar de thalamus en van daaruit wordt geprojecteerd op de olfactorische associatiecortex die gelegen is in de orbitofrontale cortex.

Gustus

De receptoren voor de *smaak* (zoet, zout, bitter, zuur) liggen in de tong. Hierbij is sprake van een koppeling met de prikkeling van vrije zenuwuiteinden in het slijmvlies van mond-, neus- en keelholte ('hete' smaak) en de geur. Van de smaakreceptoren verlopen vezels door de VII^e en IX^e hersenzenuw naar de hersenstam. Van hieruit verlopen projecties naar het pontine smaakcentrum, de hypothalamus en de centromediale amygdala. Ook verloopt een baansysteem via de thalamus naar de smaakcortex, die gelegen is in het anterieure deel van de insula en het nabij gelegen deel van de pariëtale cortex.

Acusis

De receptoren voor het *gehoor* (toonhoogte, intensiteit, richting) liggen in de cochlea. Geluidstrillingen worden via gehoorgang, trommelvlies en gehoorsbeentjes op de vloeistof in het labrynt overgebracht. Deze trilling wordt geregistreerd door de zintuigcellen van het daartegenaan gelegen orgaan van Corti. Hierbij is de frequentie bepalend voor de plaats op het orgaan waar het geluid wordt geregistreerd. Het signaal wordt vervolgens door uitlopers van de zintuigcellen in de nervus cochlearis naar de cochleaire kernen in de hersenstam getransporteerd. Binnen deze kernen en de daarop volgende projecties blijft de relatie tussen plaats en toonhoogte gehandhaafd. Vanuit de cochleaire kernen wordt geprojecteerd op het dak van de middenhersenen en van daaruit via de thalamus op de primaire en secundaire auditieve schorsvelden (area 41 en 42).

Vanuit de cochleaire kernen vinden ook projecties plaats op de bovenste olijkern in de pons. Deze oliva superior is een belangrijk schakelcentrum, dat ook informatie ontvangt uit de auditieve cortex. De oliva superior is van belang voor het lokaliseren van het geluid in de ruimte en voor het afstellen van de gevoeligheid van het perifere gehoorsapparaat. Op die wijze worden beschadigingen voorkomen en kunnen bepaalde achtergrondgeluiden worden onderdrukt. Binnen het gehoorsapparaat is dus sprake van een samenwerking tussen centrale en perifere gegevensanalyse.

Visus

De receptoren voor het *zien* (helderheid, contrast, beweging, kleur, grootte) liggen in de retina. Hier bevinden zich fotoreceptoren (staafjes en kegeltjes), die gevoelig zijn voor licht van 400-800 nm. De eerste neuronale schakelingen bevinden zich al in het netvlies. De fotoreceptoren schakelen op bipolaire cellen, die op hun beurt op ganglioncellen schakelen. Binnen deze schakelingen vindt door versterking en onderdrukking al een belangrijke analyse van het visuele signaal plaats.

Vanuit de ganglioncellen lopen zenuwvezels naar de papil, waar de vezels het oog verlaten. Zij lopen vervolgens door de nervus opticus, het chiasma opticum en de tractus opticus naar het corpus geniculatum laterale (CGL) van de thalamus. Van daaruit lopen projecties naar de primaire visuele cortex, die op het achterste deel van de occipitale cortex ligt. Binnen deze projectie blijven de relaties tussen de plaats op de retina en de plaats van de projecties in hoge mate behouden (retinotopie). Een deel van de vezels kruist in het chiasma opticum zodat in de cerebrale cortex informatie over corresponderende delen van de linker en rechter retina naast elkaar komt te liggen.

Het CGL ontvangt ook informatie uit de visuele cortex. Daarnaast projecteren serotonerge, adrenerge en cholinerge hersenstamkernen op het CGL. Deze projecties zijn belangrijk voor de mate waarin informatie wordt doorgelezen.

Voor het bereiken van de thalamus worden nog vezels afgegeven naar de nucleus suprachiasmaticus in de hypothalamus. Deze projecties zijn van groot belang voor het behouden van een vast bioritme (hoofdstuk 9). Daarnaast lopen retinale vezels rechtstreeks naar de middenhersenen. Deze vezels verzorgen de visuele input, die noodzakelijk is voor het bepalen van de oriëntatie van het lichaam in de ruimte en voor compensatie van de bewegingen van het hoofd (zie evenwicht). Tenslotte verlopen ook vanuit de visuele cortex projecties naar de middenhersenen. Door integratie met onder andere de informatie uit de retina wordt van hieruit het scherp zien geregeld: de pupildiameter, de accommodatie en het gecoördineerd door beide ogen zien.

Bedacht moet worden, dat het oog geen passief kijkorgaan is. Door selectie, focuseren en fixeren is het oog een belangrijk instrument om actief te zien en deze vermogens zijn een wezenlijk onderdeel van het perceptieproces.

Met uitzondering van de prikkels uit het reukzintuig schakelen alle zintuiglijke signalen eerst in de thalamus voordat zij de cerebrale cortex bereiken. Deze primaire sensorische cortexgebieden liggen – opnieuw met uitzondering van de olfactorische cortex – op de dorsale helft van de hemisferen.

Daarnaast wordt de sensorische informatie in de hersenstam geanalyseerd en geïntegreerd. Deze hersenstamstructuren ontvangen ook input vanuit de corresponderende cortexgebieden.

Bewustzijn

Bewustzijn is een wezenlijke voorwaarde voor het verwerken van zintuiglijke informatie en het vertonen van adequaat gedrag. Zonder bewustzijn kan van adequaat menselijk functioneren geen sprake zijn. Bij veel psychiatrische stoornissen is het bewustzijn op enige wijze aangedaan: bij bepaalde slaapproblemen, bij dissociatieve stoornissen en bij het delirium. Op deze laatste stoornis wordt verderop in deze paragraaf nog kort ingegaan.

Aspecten van bewustzijn

Het bewustzijn kent een aantal kwaliteiten. Men kan zich richten op de mate van gevoeligheid voor zintuiglijke informatie. Dit levert onder andere een maat op voor de attentie of alertheid. Dit is de graad waarin men de aandacht gedurende relatief korte tijd op het detecteren van een prikkel kan richten. Een ander aspect is de vigilantie, de schildwacht-waakzaamheid. Hierbij gaat het erom om gedurende relatief lange tijd in staat te zijn om de aandacht te richten op incidenteel optredende relevante prikkels. Indien men een auto besturend door Parijs rijdt, moet men alert zijn; voor rijden op een rustige snelweg heeft men vigilantie nodig.

Bovenstaande functies verwijzen naar kwantitatieve aspecten van bewustzijn. Men kan aan bewustzijn ook een kwalitatief aspect onderscheiden.

Dit heeft betrekking op de adequaatheid waarmee de cognitieve en emotionele verwerking van prikkels plaats vindt. Bewustzijnsstoornissen op kwalitatief niveau leiden tot het onvermogen om 'de zaken op een rijtje te krijgen,' om adequaat cognitieve taken uit te voeren, om zich zaken te herinneren en om zaken te onthouden.

Bij slaap is sprake van een toestand van verlaagd bewustzijn, waaruit de persoon door een sensorische prikkel gemakkelijk wekbaar is. Bij het delirium is dat niet het geval, hoewel de persoon wel, maar in verminderde mate, door zintuiglijke prikkels bij de realiteit te halen is. Bij het coma (een neurologisch toestandbeeld) is dat laatste niet het geval. Het bewustzijn is ook aangedaan bij de stupor, zoals dit zich voor kan doen bij de katatonie, bij depressie en sommige angststoornissen. Hoewel ook personen uit een stuporeus toestandbeeld niet eenvoudig wekbaar zijn, is daarbij het bewustzijn niet afwezig.

Formatio reticularis

De reticulair formatie is de meest wezenlijk structuur voor het bewaren van het bewustzijn. De reticulair formatie is een diffuus en wijdmazig netwerk van verschillende typen neuronen. Het bevindt zich in het binnenste deel van de hersenstam. Het omsluit diverse hersenstamkernen en door de hersenstam verlopende baansystemen. Aan de caudale kant is het continu met de vlindervormige grijze stof van het ruggenmerg. Aan de rostrale kant loopt het door tot in de laterale hypothalamus. Het voor het bewustzijn belangrijke onderdeel van de reticulair formatie is het ARAS: het ascenderende reticulair activerende systeem. Dit ligt rostraal van de grens van de pons en het mesencephalon.

De reticulair formatie is functioneel te verdelen in een lateraal en een mediaal deel. Het laterale deel bevat relatief kleine interneuronen. De neuronen van het mediale deel zijn groter en hebben ook lange opstijgende en afdalende uitlopers.

Groepen interneuronen in de directe omgeving van de motorische kernen van de hersenzenuwen moduleren, initiëren, coördineren en programmeren de reflexen en stereotype bewegingen, die door deze zenuwen gemedieerd worden.

Zoals eerder al is aangegeven krijgt de reticulair formatie nogal wat input vanuit de periferie en verschillende hersengebieden. De mediale zone, die rostraal het meest omvangrijk is, krijgt informatie uit het ruggenmerg (vitale sensibiliteit), de vestibulaire kernen, het visuele systeem, het cerebellum, de basale ganglia en de cerebrale cortex. Dit deel van de reticulair formatie is betrokken bij houding en beweging, pijn, de autonome respons en de waakzaamheid. De laterale zone is het breedste in het caudale deel van de hersenstam. Van hieruit worden diverse motorische patronen en gedragingen geprogrammeerd, die van belang zijn voor de ademhaling, spijsvertering en circulatie. Informatie uit de inwendige organen bereikt dit deel van de reticulair formatie via de VII^e, IX^e en X^e hersenzenuw en na schakeling in de nucleus tractus solitarius.

Caudaal in het verlengde merg liggen het vasomotorische centrum en het ademcentrum. Voorts worden hier spierbewegingen voor slikken en spreken aangestuurd. Meer op het niveau van de pons ligt in de reticulair formatie het mictiecentrum en het horizontale blikcentrum. Voorts wordt van hieruit mimische spierbewegingen (gelaatsexpressie) en het kauwen aangestuurd.

Neurotransmitters

De cytotarchitectuur van de reticulair formatie is complex en hoog georganiseerd. Acetylcholine is een van de belangrijkste neurotransmitters. Alle somatische en motorische neuronen gebruiken acetylcholine als neurotransmitterstof. Daarnaast komen verspreid in de formatio reticularis diverse groepen cholinerge interneuronen voor.

Een belangrijk outputkanaal van de formatio reticularis (met name het ARAS) vindt zijn oorsprong in twee discrete celgroepen in het mesopontine gebied: de pedunculopontine tegmentale kern en het dorsolaterale tegmentale gebied (hoofdstuk 5). Vanuit deze 'cholinerge dorsolaterale tegmentale kernen' op de grens van de achterhersenen en de middenhersenen wordt geprojecteerd op de pontine en medullaire reticulair formatie. Vanuit deze cholinerge kernen verlopen ook projecties op de dopaminerge kerngebieden in de middenhersenen en de histaminerge gebieden in de hypothalamus. In de context van het bewustzijn zijn vooral de vele projecties op de thalamus belangrijk (onder andere op de intralaminaire en reticulair nuclei). Via deze projecties op de thalamus kan het ARAS mede de mate bepalen, waarin binnen de thalamus sensorische informatie wordt doorgelaten naar de cortex cerebri (en de basale ganglia). Dit effect wordt gemedieerd door het reguleren van de tonische activiteit van GABA-erge projecties vanuit de reticulair kernen van de thalamus op de thalamische schakelneuronen in andere kerngebieden.

Via GABA_B-receptoren wordt de activiteit van de schakelneuronen geremd. Op deze wijze kan sensorische informatie de cerebrale cortex niet meer bereiken. Dit regulatiemechanisme zou kunnen worden opgevat als de min of meer grove regulatie van de doorsluisfunctie van de thalamus, waarbij de verschillende basale ganglia-thalamocorticale circuits voor de fijnregulatie zorgdragen (hoofdstuk 10). Bovendien vinden vanuit de thalamus direct door het ARAS aangestuurde projecties op de cerebrale cortex plaats.

Bovenstaande cholinerge projecties vormen zeker niet de enige weg, waarlangs het ARAS het activiteitsniveau van de cerebrale cortex bepaalt. Dit verloopt ook via serotonerge projecties op de thalamus en de cerebrale cortex, alsmede via diverse andere systemen. Daarnaast krijgt het ARAS input vanuit andere systemen. Interessant is wel, dat anticholinergica een sterke invloed op het bewustzijn hebben. Dit hangt vermoedelijk samen met bovenstaande functie en wordt gemedieerd door muscarine-receptoren. De cholinerge projecties vanuit het basaal telencephaal activerende systeem (BTAS) bedienen zich meer van nicotine receptoren.

Delirium

Aan het delirium ligt niet één enkelvoudig pathofysiologisch mechanisme ten grondslag. Bij het delirium is ook niet sprake van één enkelvoudige stoornis. Wel is een verlaging van het bewustzijn als één van de meest kenmerkende symptomen van het delirium te onderscheiden. Dit resulteert vervolgens in een stoornis in de hogere cerebrale functies. Door de bewustzijnsdaling zijn de alertheid en de vigilantie aangedaan. Dit kan een gevolg zijn van een diffuse disregulatie op het niveau van de cerebrale cortex, maar ook komen door focale corticale laesies. Een diffuse disregulatie kan zich voltrekken op het niveau van de cerebrale cortex (bijvoorbeeld door metabole veranderingen),

maar ook op het niveau van het ARAS. Op het niveau van de cerebrale cortex zijn vooral de rechter pariëtale associatieve gebieden, de gyrus cinguli en de dorsolaterale prefrontale cortex belangrijk voor het richten en onderhouden van de aandacht. Het beeld wordt complex doordat focale en globale processen zich tegelijkertijd kunnen voltrekken. Bovendien worden allerlei compensatiemechanismen in gang gezet.

Het verdient vermelding, dat er nogal wat aanwijzingen zijn voor een verschil tussen het alcohol-onttrekkingsdelirium en andere vormen van delirium. Bij het eerste lijkt er sprake te zijn van een globale overactiviteit van de cerebrale cortex. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door ontremming van corticale neuronen. Deze ontremming is op zijn beurt het gevolg van een disfunctie van aan GABA-receptor gekoppelde chloride kanalen (figuur VI.5). Bij andere vormen van delirium is sprake van verminderde corticale activiteit. Dit verschil is ook opvallend in het EEG-patroon bij deze twee vormen van delirium.

Beschouwing van de betrokken neurotransmittersystemen wijst opnieuw op een belangrijke rol van het cerebrale cholinerge systeem. Toch is de bij onderzoek gevonden relatie tussen de anticholinerge activiteit in serum en de kans op het ontwikkelen van delirium minder eenduidig dan zou worden verwacht. Dit wijst opnieuw op het meespelen van verschillende factoren en systemen.

Op allerlei niveau's (in ieder geval in het striatum) is sprake van een reciprook verband tussen de cholinerge en dopaminerge activiteit; wanneer de cholinerge activiteit laag is, is de dopaminerge invloed hoog. Dit zou in ieder geval een verklaring kunnen vormen voor de dopaminerge hyperactiviteit bij een subvorm van het delirium: hyperactief delirium. Wellicht zijn ook de dopaminerge projecties vanuit het ventrale tegmentale gebied (VTA) hyperactief. Deze projecties op de prefrontale cortex kunnen de verklaring vormen voor het optreden van de emotionele en motorische delirante verschijnselen. Hyperactiviteit van deze dopaminerge projecties op de parahippocampale cortex veroorzaken wellicht de hallucinatoire aspecten van delirium. Andere systemen, die bij bewustzijn (en overigens ook bij de verwante slaap-waak-regulatie) betrokken zijn, betreffen norepinefrine, serotonine, histamine en GABA. Serotonine is interessant, omdat het (via 5-HT_{1A} en 5-HT_{2A}-receptoren) dopaminerge en adrenerge projecties remt. Vermindering van de activiteit van het serotonerge systeem kan daardoor in hyperactiviteit van het dopaminerge en adrenerge systeem resulteren.

Tenslotte verdient het vermelding, dat in alle relevante gebieden van de voorhersenen, tussenhersenen en hersenstam receptoren voor een peptide worden aangetroffen, orexine of hypocretine genaamd. Dit peptide is belangrijk voor het activeren van het ARAS en zou een rol spelen bij slaapwaakregulatiestoornissen en mogelijk ook delirium. Dit laatste moet echter nog verder worden uitgezocht.

Bovenstaande ontregelingen zijn te beschouwen als het mechanisme waarlangs de verschijnselen van delirium ontstaan. Zij vormen echter onvoldoende verklaring voor het ontstaan zelf. Behalve voor het anticholinerge delirium is van geen enkele vorm goed te verdedigen dat inactivering van een neurotransmittersysteem de oorzaak van het delirium is. Veel meer moet worden gedacht aan functieverandering, die op zichzelf weer het gevolg zijn van de inwerking van noxen. Bij dit laatste moet vooral worden gedacht aan de inwerking van stress-hormonen en immunologische factoren.

Het ascenderend activerend systeem

Het ascenderend activerend systeem bestaat globaal gesproken uit twee projectiesystemen, die onderling sterk verbonden zijn (figuur IX.4). Het ene systeem ontspringt in de hersenstam (ARAS). Dit systeem wordt gevoed door adrenerge projecties vanuit de locus coeruleus, cholinerge projecties vanuit de dorsolaterale tegmentale kernen en serotonerge projecties vanuit de raphékernen. Zoals eerder beschreven verlopen deze projecties naar de thalamus, naar het dopaminerge VTA en door de mediale voorhersensbundel (medial forebrain bundle). Aan deze bundel worden ook projecties vanuit het VTA en de laterale hypothalamus toegevoegd. Deze laatste zijn histaminerge projecties vanuit de nucleus tuberomamillares en projecties van neuronen met orexine. Dit peptide stimuleert ook een aantal lager gelegen activerende structuren.

Dit grote projectiesysteem op de voorhersenen vertoont aftakkingen naar de basale telencephale activerende kernen (BTAS). Vanuit deze kernen (onder andere de nucleus basalis van Meynert) bestaan projecties op alle corticale gebieden.

Een aparte positie wordt ingenomen door de dopaminerge projecties uit de substantia nigra, pars compacta en het daarnaast gelegen ventrale tegmentum. Deze lopen naar het dorsale en ventrale striatum en meer frontaal en temporaal gelegen delen van de cerebrale cortex. Deze dopaminerge projecties zijn betrokken bij de psychostimulerende werking van dopamine agonisten.

Grofweg valt te stellen, dat bovenstaande activerende systemen enerzijds de omvang van de input van de cerebrale cortex bepalen en anderzijds de gevoeligheid van de cerebrale cortex voor deze input.

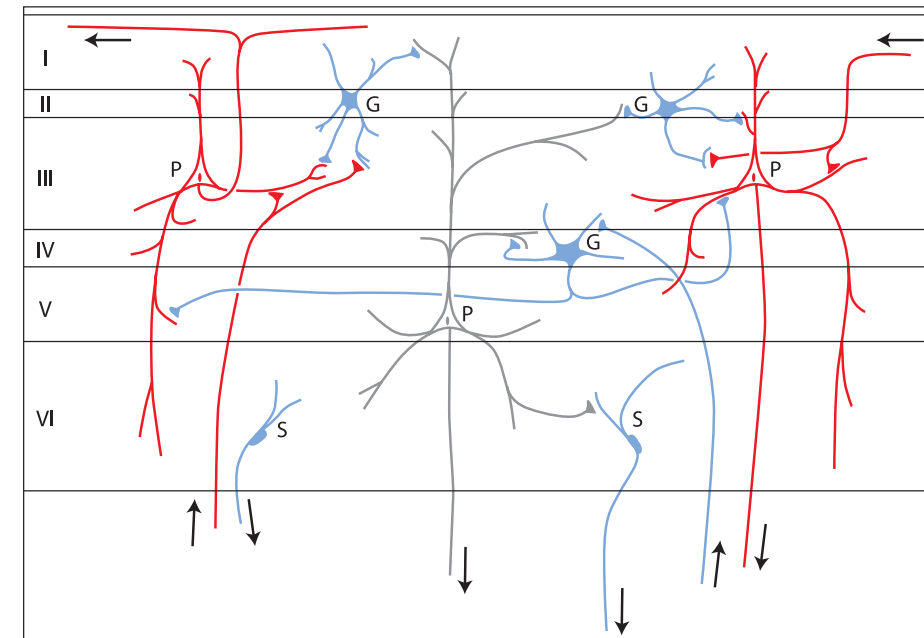
Nogmaals slaap

Slaap en waakzaamheid hebben wel veel met elkaar te maken, maar worden toch vanuit verschillende hersengebieden gemedieerd (hoofdstuk 9). Nonremslaap wordt geïnduceerd door activering van GABA-erge projecties vanuit de diagonale bandkern van Broca, de area preoptica in de anterieure

hypothalamus en de substantia innominata. Deze cellen worden 'non-REM-on' cellen genoemd. Zij inhiberen (indirect) onder andere histaminerge projecties vanuit de posterieure hypothalamus en cellen van de pontine dorsolaterale tegmentale kernen. Op die wijze wordt de activiteit van het ascendende activerende systeem geremd. Dit resulteert onder andere in versterking van de activiteit van remmende GABA-erge neuronenvan de reticulair kern van de thalamus. Dit resulteert op zijn beurt in remming van de schakelcellen in andere gebieden van de thalamus. De transmissie van sensore informatie wordt zo geblokkeerd. Het EEG vormt een weergave van de activiteit van projecties vanuit de thalamus op de cerebrale cortex. Langs bovenstaand mechanisme kan het optreden van trage EEG-activiteit tijdens de nonrem-slaap worden verklaard.

Geneesmiddelen kunnen onder andere een slaapinducerende werking hebben door de transmissie in de GABA_A-erge projecties in de basale voorhersenen te versterken (benzodiazepinen, barbituraten). Slaperigheid is ook het gevolg van het blokkeren van de histaminerge projecties vanuit de posterieure hypothalamus (H₁-antihistaminica) en van het remmen van de transmissie vanuit het tegmentum op de reticulair kern van de thalamus (ACh_M-anticholinergica).

Voor het optreden van remslaapfenomenen is onder andere het eerder genoemde mesopontine tegmentale kernsysteem van essentieel belang. Deze kern krijgt cholinerge input vanuit omringende interneuronen van de formatio reticularis. De activiteit van de cellen wordt geïnhibeerd door serotonerge, adrenerge en histaminerge projecties. Cholinerge projecties vanuit deze kern op het corpus geniculatum laterale mediëren het typische EEG-patroon (PGO's). Andere cholinerge projecties zijn verantwoordelijk voor de oogspiercontracties. GABA-erge projecties zijn verantwoordelijk voor de inhibitie van serotonerge en adrenerge neuronenvan tijdens de remslaap. Tenslotte zijn er afdalende glutaminerge projecties, die verantwoordelijk zijn voor het verlies van spiertonus.



Figuur XI.1

Schematische weergave van een corticale minikolom.

- I. Moleculaire laag;
- II. Buitenste granulaire laag;
- III. Buitenste piramidelaag;
- IV. Binnenste granulaire laag;
- V. Binnenste piramidelaag;
- VI. Multiforme laag.

P = pyramidecel,

G = stercel,

S = spoelvormige cel.

Perceptie

Bouw van de cortex cerebri

De beide hemisferen zijn bekleed met een laag corticaal weefsel van enige millimeters dikte. Het meeste weefsel is neocorticaal van aard. Tijdens de embryologische ontwikkeling wordt de meest primitieve cortex naar achteren verplaatst en naar binnen gerold (hoofdstuk 1). Deze archicortex vormt de hippocampus. Een tussenpositie wordt bekleed door de mesocortex (onder andere de gyrus cinguli en gyrus parahippocampalis). Met name de neocortex heeft een sterk geplooid structuur, waardoor zich gyri (windingen) en sulci (plooiën) vormen. Ongeveer de helft van het corticale oppervlak bevindt zich in de diepte van deze plooiën.

De voorhersenen zijn verdeeld in twee hemisferen, die met elkaar zijn verbonden door het corpus callosum (neocortex). Daarnaast bestaat een verbinding tussen de linker en rechter hemisfeer via de commissura anterior. Deze verbindt voornamelijk mesocorticale gebieden met elkaar. Een derde verbinding wordt gevormd door de commissura hippocampi (archicortex).

De hemisferen zijn meestal niet gelijk van vorm en grootte. Er bestaan rechtslinks verschillen ter plaatse van de bovenkant van de temporale kwab (planum temporale).

Op iedere hemisfeer zijn 5 kwabben te onderscheiden, die vernoemd worden naar de schedelbotten waar zij tegenaan liggen (figuur X.5).

Laminaire structuur van de cerebrale cortex

Het corticale weefsel heeft een gelaagde structuur. In neocorticaal weefsel is sprake van zes lagen, waarbij de cerebrale cortex over de gehele hemisfeer een uniforme samenstelling heeft. Wel is sprake van dikteverschillen van de verschillende lagen, afhankelijk van de functie van het betreffende cortex-deel. De archicortex bestaat uit slechts drie lagen en de mesocortex heeft nu eens drie en dan weer zes lagen.

De zes lagen van de neocortex zijn (figuur XI.1):

Laag 1: de *buitenste moleculaire laag*, die bijna geheel bestaat uit dendrieten en axonen van ondergelegen neuronen en verbindigen tussen verschillende cortexvelden.

Laag 2: de *buitenste granulaire laag*, die rijk is aan kleine stercellen en uitlopers van ondergelegen zenuwcellen.

Laag 3: de *buitenste piramidelaag*, die is opgebouwd uit relatief kleine piramidale neuronen. Uitlopers van deze cellen lopen door laag 2 naar laag 1 en verspreiden zich dan naar andere delen van de cerebrale cortex. Ook lopen van hieruit vezels door de commissuren naar de andere hersenhelft. Deze vezels eindigen ter plekke ook in laag 3.

Laag 4: de *binnenste granulaire laag* bestaat voornamelijk uit stercellen en is de ontvanger van projecties vanuit de thalamus (thalamocorticale projecties).

Laag 5: de *binnenste piramidelaag* bestaat uit relatief grote piramidale neuronen. In de motorische cortex zijn dit de zeer grote Betz-cellen. Van hieruit verlopen corticofugale projecties naar de basale ganglia, de hersenstam en het ruggenmerg.

Laag 6: de *multiforme laag* bevat verschillende typen cellen en is met name rijk aan spoelvormige cellen. Van hieruit verlopen projecties op onder andere de thalamus.

Kolom-structuur van de cerebrale cortex

Naast deze gelaagde organisatiestructuur is ook sprake van een ordening in kolommen (figuur XI.1). Dunne kolommen, die alle lagen van de cerebrale cortex omvatten, zijn te beschouwen als kleinste functionele eenheid van de cerebrale cortex. Binnen iedere kolom wordt een klein stukje informatie geïntegreerd. Naar aanleiding hiervan worden door deze kleinste functionele eenheid meerdere responsen afgegeven. Uitlopers van de piramidale neuronen van laag 5 strekken zich uit tot in de bovenste laag. Daarnaast hebben ook de neuronen van andere cellen uitlopers in de verschillende lagen.

Op deze wijze worden binnen de kolom de neuronen van de verschillende lagen met elkaar verbonden. Binnen iedere kolom, maar ook tussen dicht bij elkaar gelegen kolommen, bestaan bovendien schakelingen met interneuronen. Deze interneuronen verzorgen verder het integratieproces.

De neuronen van één kolom zijn betrokken bij de verwerking van één soort informatie. In de primaire visuele cortex is dit bijvoorbeeld de informatie over één enkel punt van het visuele veld. In de naastgelegen kolom wordt de informatie verwerkt over hetzelfde punt in de ruimte zoals waargenomen via de andere retina. Iets soortgelijks geldt voor de informatie uit de andere zintuigen. Binnen de primaire motorische cortex programmeert iedere kolom voor het uitvoeren van één bepaalde beweging van één bepaald lichaamsdeel of spiergroep. Ook voor andere functies bestaan deze functionele eenheden. Door de verbindingen van intracorticale projecties worden samenhangende netwerken van losse kolommen gevormd. Hierdoor vindt ook op een hoger niveau integratie van corticale functies plaats. Daarnaast worden steeds weer opnieuw conglomeraten van microkolommen gevormd, die bij elkaar horende informatie dragen. Dit zijn zogenaamde macrokolommen. Deze macrokolommen opereren in een steeds wisselende samenstelling van microkolommen weer als een nieuwe, grotere functionele eenheid. Ook deze macrokolommen worden weer (op van moment tot moment) wisselende wijze via projectieneuronen georganiseerd in een groter gedistribueerd netwerk.

Op deze wijze ontstaan specifieke netwerkpatronen, die bij een bepaalde situatie behoren. Door herkenning van dit patroon kan vervolgens de situatie worden herkend.

Functie van de cerebrale cortex

De belangrijkste input van de cerebrale cortex is afkomstig uit de thalamus. De thalamus en de cortex cerebri kunnen als een functionele eenheid worden gezien. De thalamus en de sensorische, motorische en associatieve cortexgebieden zijn onderling intensief verbonden en moduleren elkaar over en weer. Alle sensorische informatie (behalve die uit het reukorgaan) schakelt in de thalamus en wordt van daaruit op verschillende delen van de cerebrale cortex geprojecteerd. De mate waarin de thalamus informatie 'doorlaat' wordt bepaald door het ARAS. Voorts bepalen de basale ganglia via de thalamus de input van frontale delen van de cerebrale cortex. Daarnaast is input afkomstig uit de amygdala en het claustrum. Het claustrum is juist onder de insulaire cortex gelegen. Over de functie van deze kern is weinig bekend.

De gevoeligheid van de cerebrale cortex wordt onder andere bepaald door projecties vanuit het basaal telencephaal activerende systeem (BTAS). Het betreft hierbij cholinerge projecties vooral vanuit de nucleus basalis van Meynert. Voorts wordt de activiteit van de frontale kwab bepaald door dopaminerge projecties vanuit het ventrale tegmentale gebied (VTA). Bepalend zijn ook adrenerge projecties vanuit het locus coeruleus complex en serotonerge projecties vanuit de raphékernen. Deze laatste eindigen met enige voorkeur in limbische cortexgebieden. Tenslotte gaat een belangrijke activerende werking uit van histaminerge projecties vanuit het achterste deel van de laterale hypothalamus.

In de frontale cortex worden nogal eens axoaxonale schakelingen aangetroffen (figuur II.3). Hierbij beïnvloeden bijvoorbeeld cholinerge en serotonerge projecties via dopaminerge zenuwuiteinden de functie van corticale cellen. Hierbij is respectievelijk sprake van activerende nicotine-receptoren en inhiberende 5-HT_{2A}-receptoren. Langs deze weg bevorderen nicotine en 5-HT_{2A}-antagonisten (moderne antipsychotica) de dopaminerge transmissie in de dorsolaterale prefrontale cortex. De betrokken post-synaptische dopamine-receptoren zijn van het DA₁-type, die door de meeste (moderne) antipsychotica niet worden geblokkeerd.

Binnen de cerebrale cortex zijn grote aantallen GABA-erge interneuronen voorhanden. Deze inhiberende interneuronen bewerkstelligen het uitdoven van corticale activiteit. Het is van wezenlijk belang, dat de activiteit van corticale schakelingen wordt beëindigd, wanneer geen hernieuwde activering plaatsvindt.

De projecties vanuit de cerebrale cortex verlopen terug naar de thalamus en het claustrum, naar de basale ganglia, de limbische hersenstructuren, de hersenstam en het ruggenmerg. Deze projecties zijn glutaminerg van aard.

Tenslotte bestaan grote aantallen intracorticale verbindingen. Het betreft verbindingen tussen naast elkaar gelegen gyri, tussen corticale gebieden van verschillende hersenkwabben en tussen corticale gebieden van de verschillende hemisferen.

Deze verbindingen kennen een duidelijke organisatie. Vanuit de thalamus komt de informatie binnen in de primaire sensibele cortexgebieden. Van daaruit wordt geprojecteerd op secundaire en tertiaire sensibele gebieden. Vervolgens vinden stapsgewijs projecties plaats naar omliggende 'associatieve' cortexgebieden. Binnen deze schakelingen worden (verschillende aspecten van) de sensibele informatie van één modaliteit (licht, geluid, etc) geanalyseerd. Het zijn daarom unimodale associatiegebieden. Vanuit deze verschillende unimodale associatiegebieden vinden projecties plaats op associatieve gebieden in het grensgebied van de pariëtale, occipitale en temporale kwabben. In deze laatste gebieden wordt de informatie van verschillende modaliteiten gecombineerd. Dit zijn daarom de multimodale associatiegebieden. Hierna vinden projecties plaats op limbische associatiegebieden (gyrus parahippocampalis en gyrus cinguli), waar de informatie van alle modaliteiten wordt geïntegreerd. Dit zijn de supramodale associatiegebieden.

Binnen de frontale cortex wordt de omgekeerde weg gevolgd. Van supramodale associatiegebieden in de prefrontale cortex wordt geschakeld op multimodale associatiegebieden in de premotorische cortex en vervolgens op unimodale gebieden in de primaire motorische cortex.

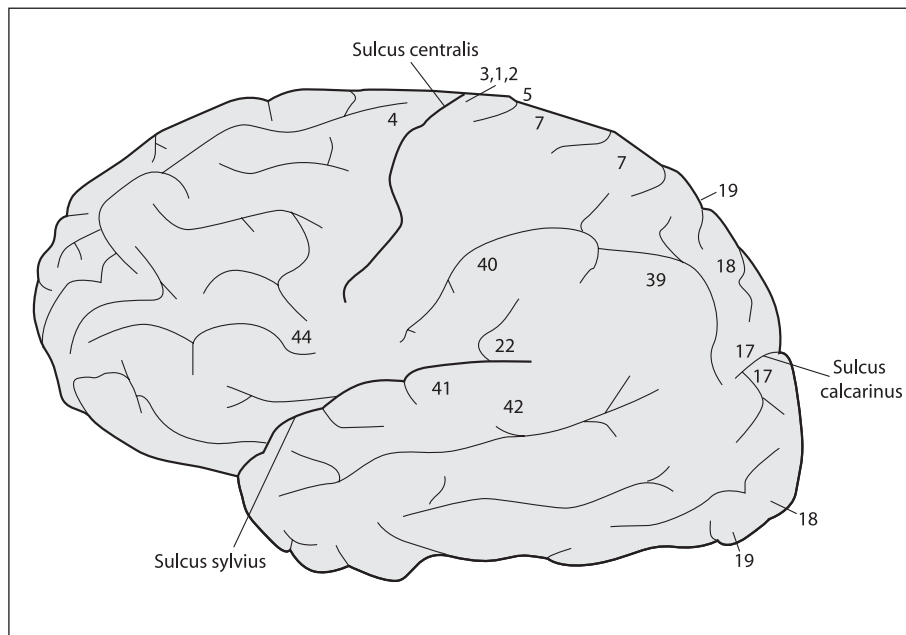
Hiernaast bestaan op ieder organisatieniveau verbindingen tussen de verschillende sensorische en motorische associatiegebieden en tussen de gebieden in de linker en de rechter hemisfeer.

Lateralisatie

Zoals al eerder is aangegeven, bestaat er binnen de cerebrale cortex een duidelijke relatie tussen plaats en functie. Hierbij zijn bepaalde functies symmetrisch op corresponderende cortexgebieden van de beide hemisferen ondergebracht. Voor andere psychologische functies bestaat er daarentegen uitgesproken lateralisatie. Grofweg is de gehele cerebrale cortex anterior van de centrale sulcus gericht op motoriek en de gehele cerebrale cortex posterior van deze sulcus gericht op perceptie. Eveneens grofweg is de linker hersenhelft gericht op taal en de rechter hersenhelft op het nonverbale. Met de linker hersenhelft begrijpen en produceren wij gesproken en geschreven taal, alsmede specifieke taalgebaren. Met deze hersenhelft zijn wij analytisch, rationeel en logisch. Met de rechter hemisfeer begrijpen wij gelaatsuitdrukkingen en psychomotoriek, luisteren wij naar muziek, herkennen wij gemoedstoestanden bij onszelf en de ander. Voorts bepalen wij met de rechter hemisfeer onze positie in de ruimte en ten opzichte van de ander. Met deze hersenhelft zijn wij holistisch, creatief en intuïtief. Bovenstaande betekent niet dat sprake is van een starre en onveranderlijke bedrading. Het cerebrum is plastisch en zowel tijdens de ontwikkeling als later kunnen allerlei functieveranderingen optreden (zie hoofdstuk 1). Daarnaast bestaan er vele functies, die niet aan welbepaalde corticale gebieden kunnen worden gekoppeld.

Functionele lokalisatie

Een zekere omschrijving van de lokalisatie van verschillende functies niet ontbreken. Hierbij wordt verwezen naar de indeling van hersenschorsgebieden



Figuur XI.2

Indeling van enige hersenschorsgebieden volgens Brodmann.

den volgens Korbinian Brodmann (figuur XI.2).

Posterieur op de linker *temporale kwab* ligt het taalcentrum van Wernicke (area 22). Het gaat hierbij om de functie 'begrip van taal.' Rechts speelt dit overgangsgebied tussen de pariëtale, occipitale en temporale cortex een rol bij het interpreteren van muziek en het herkennen van stemmen. Juist anterior hiervan liggen de primaire en secundaire auditieve cortex (area 41 en 42). Het mesiale deel van de temporale kwab speelt een essentiële rol bij het (declaratieve) geheugen en herkenning. De temporale pool, het meest anteriore deel van de temporale kwab, functioneert als limbische associatieve cortex en speelt een rol bij het retrograde geheugen en het emotioneel kleuren van ervaringen. De uncus bevat de primaire olfactorische cortex. Het laterale deel van de temporale kwab is links betrokken bij het benoemen van personen, dieren en dingen. Rechts is de functie van het gebied minder duidelijk, maar o.a. betrokken bij het benoemen van gelaatsuitdrukkingen. Wat meer naar achteren zitten gebieden die betrokken zijn bij het herkennen van visuele informatie.

De *occipitale kwab* houdt zich voornamelijk bezig met de perceptie van visuele informatie. Hier ligt boven en onder de sulcus calcarinus de primaire visuele cortex (area 17) en daaromheen de secundaire (area 18) en de associatieve visuele cortex (area 19). Dit gaat weer over in de pariëto-occipitotemporale associatiecortex. Hier wordt informatie vanuit verschillende modaliteiten geïntegreerd leidend tot een bewust beeld van de positie van het eigen lichaam zoals het verkeert in een buitenwereld.

De *pariëtale kwab* kent in hoge mate lateralisatie. Dit geldt nog niet voor de postcentraal en dorsaal gelegen primaire somatosensorische cortex (area 3, 1 en 2). In het bovenste deel (area 5 en 7) van de pariëtale cortex wordt somatosensorische en visuele informatie gecombineerd. Het overgangsgebied met de temporale kwab omvat links het taalcentrum van Wernicke. Het daarvoor gelegen deel van de inferieure pariëtale kwab bevat de projecties naar het taalcentrum van Broca (area 44 op de frontale kwab). Hier ligt ook een deel van de gustatoire cortex. Beschadiging aan de rechter zijde van het achterste deel van de inferieure pariëtale kwab (area 39 en 40) leidt tot het ontstaan van 'neglect' (anosocognosie).

De *insula* bevat het andere deel van de gustatoire cortex. Bovendien vindt hier een deel van de verwerking van pijnprikkels plaats. Vanuit deze tactiele associatieve cortex wordt geprojecteerd op delen van de temporale kwab, die horen bij het tactiele geheugen. Deze delen van de insulaire cortex zijn betrokken bij het mediëren van de autonome respons op pijnprikkels. Beschadiging van de insulaire cortex leidt tot asymbolie voor pijn.

Geheugen

Lokalisatie

In de inleiding is aangegeven, dat verschillende vormen van geheugen bestaan. Deze verschillende vormen van geheugen hebben ook een verschillende neurobiologische achtergrond.

Het expliciete geheugen bevat informatie over persoonlijke voorvallen en ervaringen (episodisch geheugen) en algemene, zogenaamde 'boeken'-kennis (semantisch geheugen). Dit geheugen is dus gericht op het onthouden van feiten en ervaringen, die naar believen kunnen worden opgeroepen. Voor dit geheugen is het mesiale deel van de temporale kwab essentieel.

Naast dit expliciete geheugen bestaan nog tenminste drie andere vormen van geheugen. Dit betreft het werkgeheugen, het geheugen wat betreft het uitvoeren van perceptieve taken en het geheugen wat betreft het uitvoeren van motorische taken.

Het werkgeheugen is 'gelokaliseerd' in de prefrontale cortex. Het werkgeheugen houdt gedurende korte tijd informatie vast over de toestand van het lichaam, de omgeving en de taken die in uitvoering zijn. Het werkgeheugen staat volledig ten dienste van het actuele functioneren van het individu.

Een andere vorm van impliciet geheugen betreft de efficiëntie waarmee informatie wordt geanalyseerd. Dit geheugen vindt zijn lokalisatie in andere delen van de neocortex. Indien men meerdere malen met een bepaalde situatie wordt geconfronteerd, gaat men de informatie steeds efficiënter verwerken. Dit geldt voor zuiver cognitieve taken, zoals het gemak waarmee wordt geassocieerd, maar bijvoorbeeld ook voor het onthouden van een sensorische 'cue' of de beste keuze tussen twee 'cues.'

Een derde vorm van het impliciete geheugen betreft het aanleren van bewegingspatronen. Mensen leren door nadoen en oefenen allerlei complexe motorische patronen aan. Zij moeten leren lopen, fietsen, schrijven en praten. Een essentieel onderdeel hiervan is het vertonen van een bepaalde motorische respons op een bepaalde prikkel en het versterken of verzwakken van bepaalde reacties op een bepaalde prikkel. Dit motorische geheugen wordt gesitueerd in de basale ganglia en het cerebellum.

Uit bovenstaande beschrijving is nog een andere gangbare indeling van het niet-declaratieve geheugen af te leiden. Tot het impliciete geheugen behoort het procedurele geheugen. Dit is het onthouden op welke wijze bepaalde taken moeten worden uitgevoerd. Voorts behoort 'priming' hiertoe. Priming is het leren door onbewust zaken waar te nemen. Bekend is ook de klassieke conditionering, dit is het leren om aan een specifieke prikkel een specifieke reactie te koppelen. Tenslotte behoort tot het impliciete geheugen het leren om op een zich herhalende specifieke prikkel een steeds zwakkere (habitue-

ren) of steeds sterkere (sensitiseren) respons te geven. Dit noemt men niet-associatief leren.

Modellen

Het moge duidelijk zijn, dat op de verschillende lokalisaties nogal wat valt af te dingen. De theorieën zijn dan ook voortdurend aan veranderingen onderhevig.

De modellen zijn gebaseerd op interpretatie van de relatie tussen anatomische defecten (traumatisch of bij bepaalde neurologische aandoeningen) en stoornissen in het geheugen.

Zeer belangrijk is de constatering dat beschadiging van de temporale kwab geen consequenties heeft voor het niet-declaratieve geheugen. Zo geldt ook, dat bij beschadiging van het striatum het procedurele geheugen kan zijn aangedaan zonder dat dit invloed heeft op het declaratieve geheugen.

Zeer belangrijk is ook de constatering, dat laesies in de temporale gebieden invloed kunnen hebben op het vermogen om nieuwe informatie in het geheugen op te slaan zonder dat reeds opgeslagen informatie verloren gaat of het korte termijn-geheugen gaat disfunctioneren. Om deze reden kan een model worden ontworpen waarbij de stoffelijk basis voor het geheugen diffuus is. Op allerlei plaatsen in het cerebrum ontstaan aangeleerde 'geheugensporen,' die naar behoefte kunnen worden aangesproken of geactiveerd. Deze geheugensporen kunnen ontstaan op basis van neuroplastische veranderingen, maar ook een neuro-electronisch karakter hebben in de vorm van een uniek, complex patroon van geactiveerde corticale kolommen. Zo kan het georganiseerd raken van de motorische patroongenerator in het ruggenmerg worden opgevat als een motorisch geheugenspoor. Hierbij treden neuroplastische veranderingen op, waardoor de contractie van bepaalde spiergroepen wordt ingericht op het verrichten van een bepaalde taak. Ook het geheugen voor de motiverende werking van een bepaald verslavend agens kan op deze wijze worden opgevat. Het ventrale striatum onthoudt het te vertonen middelzoekende gedrag en start dat onmiddellijk op na een nieuwe expositie. Het onthouden daarentegen van een bepaalde gebeurtenis lijkt meer te berusten op het herkennen van een complex patroon van neuronale activiteiten.

Geheugenoproep

Binnen het voorgaande model mag het geheugen diffuus in het cerebrum zijn ondergebracht, het opslaan in het geheugen heeft wel een concrete lokalisatie. Voor het declaratieve geheugen is deze functie gesitueerd in de hippocampus. In het algemeen wordt aangenomen, dat de hippocampus niet essentieel is voor het oproepen van geheugensporen, indien deze eenmaal adequaat elders in de cerebrale cortex zijn opgeslagen. Dit verklaart waarom bij beschadiging van de hippocampus reeds opgeslagen informatie niet verloren gaat. Toch kan de rol van de hippocampus niet beperkt zijn tot het vastleggen van gebeurtenissen in geheugensporen.

Dit verklaart bijvoorbeeld onvoldoende hoe deze gebeurtenissen dan worden herinnerd. Om deze reden wordt hier het model gehanteerd, dat de corticale interpretaties van waarnemingen en 'gedachten' in de hippocampus ook van het label 'herkend' worden voorzien.

Het opslaan en aanspreken van informatie in het niet-declaratieve geheugen is (waarschijnlijk) een functie van de basale ganglia. Zoals bekend, fijnreguleren de verschillende basale ganglia-thalamocorticale circuits de intensiteit en efficiëntie van bepaalde cognitieve, motorische en emotionele processen.

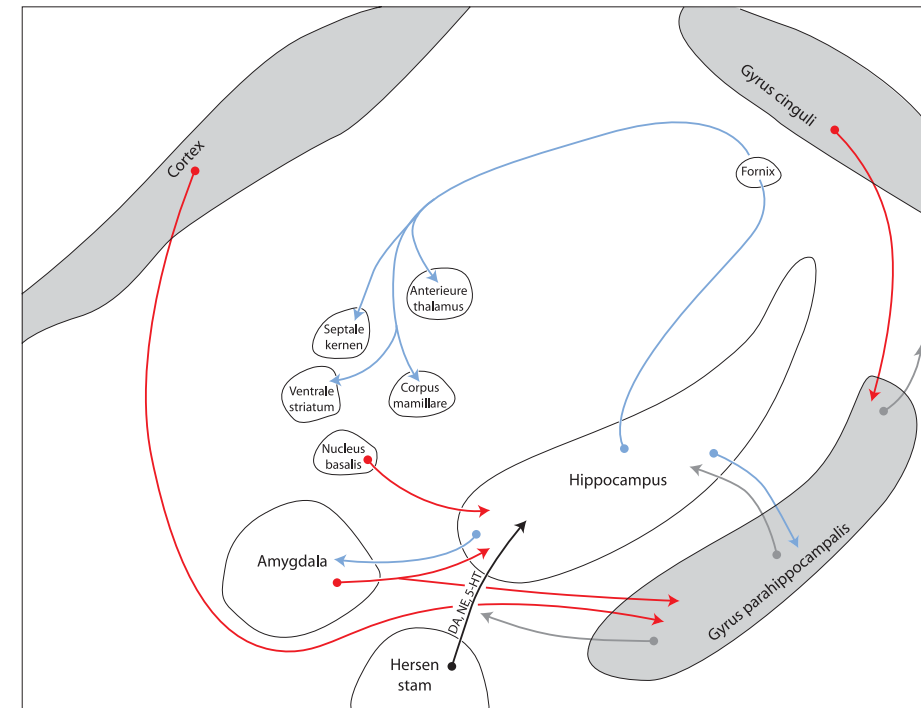
Het inoefenen van bepaalde reactiepatronen is een essentieel onderdeel van deze fijnregulatie. Ook het naar behoefte aanspreken van de ingeoeffende patronen behoort tot de standaard van de fijnregulatie. Het 'extrapyramidale systeem' verkeert in ieder geval in de positie om een essentiële rol te spelen bij het reguleren van de verschillende onderdelen van het niet-declaratieve geheugen.

Organisatie van het temporale geheugensysteem

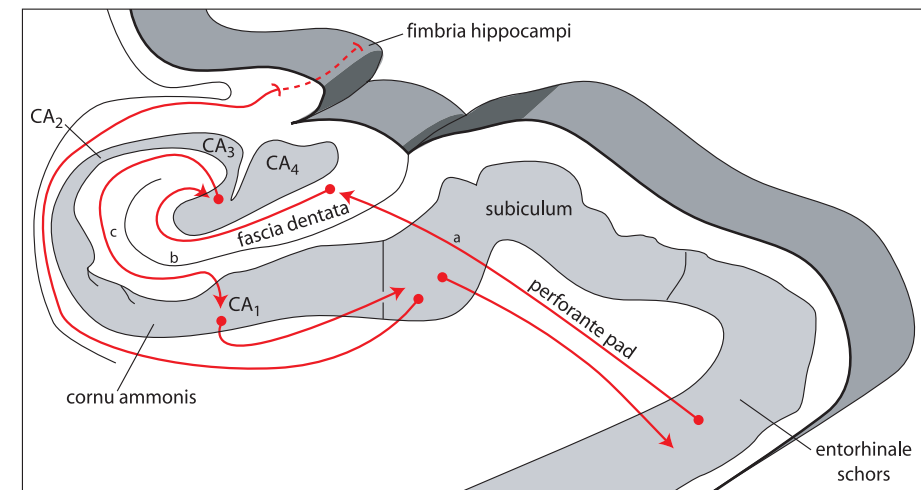
De temporale kwab speelt een belangrijke rol bij het reguleren van stemming en emoties (hoofdstuk 12) en bij het expliciete geheugen. Met nadruk moet worden vermeld, dat deze twee functies niet los van elkaar moeten worden gezien. Zij vullen elkaar aan, bijvoorbeeld bij het afwenden van gevaar.

Voor het declaratieve geheugen is de hippocampus een essentiële structuur. De hippocampus is tijdens de ontwikkeling verplaatst naar de basis van de hemisferen en daar naar binnen opgerold. Het bevindt zich grotendeels binnenin de temporale kwab. De hippocampus bestaat uit corticaal weefsel, dat maar uit drie in plaats van zes cellagen bestaat. Het is aan de onderzijde continu met het corticale weefsel van de mesiale temporale cortex. Van buiten naar binnen grenzen de gyrus parahippocampalis (enthorhinale cortex), het subiculum en de opgerolde hippocampale CA₁, CA₂, CA₃ en CA₄ velden aan elkaar (figuur XI.4). In de gyrus parahippocampalis vindt de overgang naar zes corticale lagen plaats. Aan de andere kant van de zogenaamde 'cornu ammonis' (de genoemde CA velden) ligt de hippocampus opgerold tegen de fascia dentata, die overgaat in de gyrus dentatus. Dit is het meest mediale deel van de temporale kwab, die ten dele weer aan de buitenkant ligt. Aan de zijde van de laterale ventrikel is het corticale weefsel bedekt met witte stof: de alveus. Deze gaat aan de mediale kant van de ventrikel over in de fimbria, die de oorsprong vormt van de fornix.

Zoals eerder is beschreven projecteren de pariëto-occipitotemporale en frontale associatieve cortexgebieden uiteindelijk naar de gyrus parahippocampalis van de temporale kwab. Van hieruit wordt geprojecteerd op granulaire cellen in de fascia dentata (en andere gebieden van de hippocampus). Van hieruit vinden projecties plaats, die van piramidale neuronenvan veld CA₃ op veld CA₁ op het subiculum verlopen.



Figuur XI.3
Projecties van en naar de hippocampus.



Figuur XI.4
Glutaminerge neuronenvan in de hippocampus.

Vanuit het subiculum en het aangrenzende deel van de cornu ammonis wordt teruggeprojecteerd op de gyrus hippocampalis. Vervolgens wordt de informatie teruggekoppeld naar de verschillende delen associatieve cortex.

Men kan zich voorstellen, dat de in hoge mate geanalyseerde en geassocieerde zintuiglijke informatie uiteindelijk naar de gyrus parahippocampalis wordt gestuurd. Van daaruit wordt geprojecteerd op de hippocampus, die de informatie van het 'label' herkenning voorziet en daarover terugmeldt aan de gyrus parahippocampalis. Deze informatie wordt teruggekoppeld naar de overige corticale gebieden, die mede hiermee de respons bepalen (figuur XI.3).

Dit model verklaart waarom een dysfunctioneren van de gyrus parahippocampalis kan resulteren in het ontstaan van hallucinaties. Hallucinaties zijn hierbij op te vatten als het ten onrechte toekennen van het label 'herkenning' aan niet of niet als zodanig bestaande sensorische prikkels.

Voorts worden bij de ziekte van Alzheimer al in een vroeg stadium een hoge dichtheid van neurofibrillaire tangles en plaques aangetroffen in de gyrus parahippocampalis. Deze veranderingen worden geassocieerd met de vergeetachtigheid, die deze ziekte al in een vroeg stadium kenmerkt.

Een tweede belangrijk projectiesysteem verloopt vanaf het subiculum via de alveus, de fimbria en de fornix. Hieraan worden projecties uit de CA₁ en CA₃ velden toegevoegd. Via de fornix verlopen deze projecties naar de anterieure kernen van de thalamus, de basale voorhersenen (septale kernen en ventrale striatum) en de hypothalamus (corpora mammillariae). Dit projectiesysteem is erg belangrijk voor het bepalen van de emotionele respons (zie hoofdstuk 12). Ook bij het declaratieve geheugen speelt het systeem (en verbindingen van de corpora mammillariae met het mediale deel van de thalamus) een belangrijke rol. Beschadiging van de corpora mammillariae leidt bij het syndroom van Korsakoff tot anterograde en retrograde amnesie. Hierbij gaat niet alleen het vermogen verloren om nieuwe informatie op te slaan in het geheugen, maar gaan ook de herinneringen verloren aan feiten en gebeurtenissen vóór het moment van de laesie. Het mechanisme hiervan is niet precies duidelijk.

Wel verdient het vermelding, dat het individu voor een goed functioneren van het declaratieve geheugen ook moet kunnen 'vergeten'. Deze kennis is niet paraat. Mogelijk is het bovenstaande tweede projectiesysteem juist bij dit proces van 'vergeten' betrokken.

Naast bovenstaande systemen ontvangt de hippocampus ook projecties uit de amygdala en (via de fornix) uit de septale kernen. Vanuit de hippocampus wordt ook rechtstreeks op de amygdala teruggeprojecteerd (zie hoofdstuk 12). Voorts wordt op de hippocampus geprojecteerd door dopaminerge neuronen van de ventrale tegmentale area, adrenerge neuronen van de locus coeruleus, serotonerge neuronen van de raphékernen en cholinerge vezels van het basale telencefale activerende systeem. Deze laatste projecties bepalen het

activiteitsniveau van het systeem. Juist op dit terrein ziet men onder invloed van het verouderingsproces en neurodegeneratieve ziekten veranderingen optreden, die in verband kunnen worden gebracht met geheugendefecten. Tenslotte is de hippocampus erg gevoelig voor neurosteroïden en (andere) neurotrofe factoren. Langs deze weg kunnen door stressvolle, traumatische ervaringen veranderingen worden geïnduceerd, die belangrijke consequenties hebben voor de geheugenwerking.

Cellulaire mechanismen van leren en geheugen

De vraag hoe de mens als hoger wezen informatie in het geheugen opslaat, is bepaald nog niet opgelost. Gedacht wordt, dat leren neerkomt op het min of meer duurzaam versterken van synaptische verbindingen. Tijdens de ontwikkeling van het individu worden synaptische verbindingen aangelegd. Tijdens de verdere ontwikkeling worden sommige synaptische verbindingen versterkt en actiever gemaakt. Dit zou de stoffelijke basis voor 'leren' zijn.

Bij dit versterken en actiever maken spelen in elkaars verlengde twee neurobiologische processen een rol: langetermijn potentiatie (LTP) en neuroplasticiteit.

Langetermijn potentiatie

In de hippocampus zijn een aantal glutaminerge neuronen in serie geschakeld (figuur XI.4). Vanaf de entorhinale cortex lopen vezels van het perforante pad naar granulaire cellen van de gyrus dentatus. Van hieruit lopen glutaminerge vezels van de mosachtige vezelbundel naar cellichamen van piramide cellen van het CA₃ veld. Van daaruit lopen weer vezels van de Schaffer's collaterale vezelbundel naar piramidale neuronen van het CA₁ veld. Binnen deze vezels kan LTP optreden. Dit betekent, dat onder bepaalde omstandigheden, een korte serie stimuli in een langdurige (dagen tot weken) verhoging van de gevoeligheid van het ontvangende neuron resulteert. Deze LTP treedt alleen op, wanneer gelijktijdig verschillende afferenten gezamenlijk vuren. Daarnaast moeten de voorgaande depolarisaties van het postsynaptische membraan geresulteerd hebben in bepaalde veranderingen in het presynaptische membraan. Dit betekent dus, dat LTP alleen onder bepaalde omstandigheden zal optreden. Dit maakt LTP ook specifiek. LTP kan optreden in de ene synaps en achterwege blijven in de omringende synaptische verbindingen met hetzelfde neuron.

Het neurobiologische mechanisme van LTP

Het mechanisme waarlangs LTP tot stand komt is grotendeels uitgezocht.

Op het postsynaptische deel van glutaminerge synapsen bevinden zich meestal dicht bij elkaar twee typen ionotrope glutamaat-receptoren: AMPA- en NMDA-receptoren. Bij een normale prikkeloverdracht heeft het postsynaptische membraan als uitgangspunt een rustpotentialiaal. In dat geval worden alleen de AMPA-receptoren geactiveerd. Opening van de AMPA-kanalen

resulteert in een flux van Na⁺- en K⁺-ionen, hetgeen op zijn beurt in een depolarisatie van de postsynaptische membraan resulteert.

Onder rust-omstandigheden sluiten extracellulaire Mg²⁺-ionen de NMDA-kanalen af, waardoor deze niet kunnen worden gestimuleerd. Treedt echter hernieuwde glutamaat-release op, terwijl het membraan al is gedepolariseerd, dan kunnen de NMDA-receptoren wel worden geactiveerd. Door de depolarisatie zijn dan namelijk de Mg²⁺-ionen van de receptoren verdrongen. Activering van NMDA-receptoren resulteert in een influx van Ca²⁺-ionen. De verhoogde Ca²⁺-influx resulteert in activering van een aantal enzymen. Een hiervan fosforyleert één van de sub-units van de AMPA-receptor, waardoor de gevoeligheid van deze subunit wordt vergroot. Bovendien bestaan in de hippocampus verschillende glutaminerge synapsen, die alleen met NMDA-receptoren zijn uitgerust. Onder normale omstandigheden zijn deze synapsen niet actief. Door toename van de intracellulaire Ca²⁺-activiteit worden nieuwe AMPA-receptoren tot expressie gebracht. Hierdoor worden deze 'silent synapses' geactiveerd.

De activering van de NMDA-receptoren en de toename van de AMPA-receptoren resulteren ook in structurele veranderingen (sprouting, synapsvorming), die waarschijnlijk jarenlang kunnen blijven bestaan.

Hoewel LTP een proces is, dat zich geheel binnen glutaminerge synapsen afspeelt, hebben andere neurotransmittersystemen hierop wel een belangrijke modulerende invloed. Hiertoe behoren (zoals aangetoond in de hippocampus) adrenerge projecties (via β-adrenoceptoren) en cholinerge projecties.

De adrenerge invloed wordt verantwoordelijk geacht voor de waargenomen versterking van de inprenting onder stressvolle en hypervigilante omstandigheden. Ook corticosteroiden spelen hierbij een rol. Het cholinerge systeem heeft een meer diffuse invloed. Nicotinereceptoren worden vooral aangetroffen in axoaxonale synapsen en bevorderen de release van andere neurotransmitterstoffen: acetylcholine (muscarinerg), dopamine, norepinefrine, serotonine, GABA, maar vooral ook glutamaat. Nicotinereceptoren zijn ion-kanalen voor Na⁺-, K⁺- en Ca²⁺-ionen. Door verhoging van de intracellulaire Ca²⁺-concentratie in het presynaptische deel wordt de release van glutamaat vergemakkelijkt. Hierdoor vinden als het ware de presynaptische LTP-voorbereidende veranderingen plaats. Op deze wijze zouden nicotinerge projecties de geheugenwerking versterken.

Het aangrijpingspunt van antidementiële middelen

Bovenstaande biedt aanknopingspunten voor het verklaren van de therapeutische werking van geneesmiddelen, die werkzaam zijn bij de ziekte van Alzheimer. Bij deze ziekte gaan nicotinerge projecties van het basale telencefale activerende systeem verloren. De cognitieve defecten waarin dit resulteert kunnen worden gecompenseerd door de afbraak van acetylcholine te remmen met behulp van cholinesteraseremmers, zoals fysostigmine, tacrine,

rivastigmine en galantamine. Fysostigmine en galantamine hebben ook een modulerende invloed op nicotine-receptoren, zodat zij de gevoeligheid daarvan vergroten. Memantine grijpt aan op de NMDA-receptor. Deze stof kan de plaats innemen van Mg²⁺-ionen die aan de NMDA-kanalen gebonden zijn. Het idee is dat tijdens veroudering sprake is van lekkage van glutamaat, waardoor in de rusttoestand het potentiaalverschil over de postsynaptische membraan minder groot is. De binding van Mg²⁺-ionen aan de NMDA-receptor wordt daardoor verzwakt. Hierdoor treedt ook in de rusttoestand enige influx van Ca²⁺-ionen op. Dit resulteert in een 'achtergrond-ruis', waarvan echte signalen zich minder onderscheiden. Dit betekent dat het ontstaan van LTP wordt bemoeilijkt. Memantine bindt zich hechter aan de NMDA-kanalen dan Mg²⁺-ionen, maar wordt daar bij echte depolarisatie wel van verdrongen. Op deze wijze wordt de signaal-ruis verhouding verbeterd.

Het instrumenteel mogelijk maken van perceptie en het verbinden van consequenties aan waarnemingen is één van de belangrijkste functies van de hersenen. De wijze en het niveau, waarop dit gebeurt, is bepalend voor het intelligentieniveau. Mogelijk omdat deze functie zo belangrijk is, is het aantal compensatiemogelijkheden tamelijk hoog. Men kan zintuigen missen, binnen zekere grenzen niet tot adequate informatieverwerking in staat zijn, zaken niet begrijpen of onthouden en toch min of meer zonder kleerscheuren voort blijven bestaan. Dit is in hoge mate ook afhankelijk van de mate waarin men deel is van een sociaal systeem. Perceptie en intelligentie is niet alleen afhankelijk van de vaardigheden van een individu, maar ook van de vaardigheden van de groep waar dit individu deel van uitmaakt. Dit veronderstelt communicatie met andere groepsleden. Voorts dient er een motivering te bestaan om onderdeel van een groep te zijn en met andere leden van de groep te interacteren. Over deze aspecten van menselijk functioneren gaat het volgende hoofdstuk.

Woordenlijst

acusis	=	gehoor
algos	=	pijn
AMPA	=	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionzuur
ARAS	=	ascenderende reticulair activerend systeem
BTAS	=	basaal telencephaal activerend systeem
caudaal	=	staartzijde
CGL	=	corpus geniculatum laterale
EEG	=	electroëncephalogram
galantamine	=	Reminyl®
gnosis	=	weten
gustus	=	smaak
LTP	=	langetermijn potentiatie
memantine	=	Ebixa®
mediaal	=	aan de zijde van de mediaanlijn
mesencephalon	=	middenhersenen
mesiaal	=	naar de middellijn toegekeerd
metencephalon	=	achterhersenen = pons en kleine hersenen
NMDA	=	N-methyl-D-aspartaat
olfactus	=	reuk
pontine	=	in de pons
REM	=	rapid eye movement
rivastigmine	=	Exelon®
rostraal	=	kopzijde
statica	=	evenwicht
tactus	=	tast
visus	=	gezichtsvermogen
VTA	=	ventrale tegmentale gebied

Literatuur

- Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG, eds. Handbook of psychophysiology. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. Fourth edition. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Pace-Schott EF, Hobson JA. Basic mechanisms of sleep: new evidence on the neuroanatomy and neuromodulation of the NREM-REM cycle. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff Ch, eds. Neuropsychopharmacology: the fifth generation of Progress. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002;1859-77.
- Wolters ECh, Groenewegen HJ. Neurologie. Structuur, functie en dysfunctie van het zenuwstelsel. Houten: Bohn, Stafleu Van Loghum, 2001.
- Yudowsky SC, Hales RE, eds. Textbook of neuropsychiatry. Washington DC: American Psychiatric Press, 1997.

Hoofdstuk 12

Emoties, stemming, affect en communicatie

Inleiding

“Wist jij, dat er honderdzevenendertig spieren nodig zijn om lelijk te kijken en maar vierenvijftig om te glimlachen? Waarom zou jij jezelf dan vermoeien?” Deze spreuk hing lange tijd ingelijst boven het bureau van een medewerker die bekend stond om zijn ochtendhumeur. Glimlachen of boosheid veinzen is door iedereen met meer of minder succes na te spelen. Oprecht hartelijk lachen of de tranen over de wangen laten biggelen is veel moeilijker. Professionele acteurs doen dit door zich de bijpassende omstandigheden voor de geest te halen. Bij de pseudobulbaire paralyse is er sprake van onbedoelde emotionele uitingen, die niet passen bij de emoties zoals die door de patiënt worden beleefd. Hierbij kan de beleefde emotie geheel anders zijn of veel minder heftig dan de uiting doet vermoeden. Meestal is sprake van oncontroleerbaar lachen of huilen.

Emoties, stemming en affect zijn onderdeel van ‘het gevoel’. Het begrip *stemming* verwijst naar de constante wijze waarop het individu emoties bij zichzelf ervaart. Het is de gemoedstoestand. Het begrip *affect* verwijst naar de wijze waarop hij emoties naar de buitenwereld tot uitdrukking brengt. Het is een letterlijke gemoedsbeweging. Onder *stemming* verstaan wij de langdurig aangehouden gemoedstoestand, die bepaald wordt door de emoties. Op die wijze bepalen de emoties hoe het individu op dat moment in het leven staat. Tot het affect behoren het lachen en het huilen, maar ook veel subtielere uitingsvormen van de gemoedstoestand.

Het begrip *emotie* zelf kan moeilijk worden gedefinieerd. Hoewel het onvervreemdbaar bij het individu hoort, ‘eigen’ is, hebben wij er veel minder controle over dan bijvoorbeeld over gedachten. Emoties zijn ook niet scherp af te grenzen. Zij bepalen of kleuren onze waarnemingen, handelingen, wensen en gedachten. Zij zijn vaak ook niet enkelvoudig; soms zijn zelfs tegelijkertijd tegenstrijdige gevoelens aanwezig.

Het is niet mogelijk om alle ons bekende emoties op te sommen en om ze goed te classificeren. Deze opsomming zal ook per beroepsgroep verschillen: kunstenaars zullen waarschijnlijk meer emoties onderscheiden dan gedragsfarmacologen. Descartes maakte verschil tussen verwondering, liefde, vreug-

de, verlangen, haat en droefheid. Anderen zeggen, dat de lijst in principe onbeperkt is. De grootste Nederlandse filosoof Benedictus (Baruch) de Spinoza (1632-1677) beschrijft in zijn *Ethica* het bestaan van drie hoofdemoties: blijheid, droefheid en begeerte. Een praktische indeling is die in positieve en negatieve emoties, in lust- en onlustgevoelens.

In de context van dit boek is het wellicht nuttig om emoties wat ruimer te zien dan bovenstaande hogere menselijke functies. Men zou onderscheid kunnen maken tussen zintuiglijke emoties, vitale emoties en psychische emoties (tabel XII.1). Tot de zintuiglijke emoties behoren dan bijvoorbeeld pijn en schrik, tot de vitale emoties honger en dorst en tot de psychische emoties bijvoorbeeld angst. Wij kunnen op deze wijze misschien iets beter plaatsen langs welke neurobiologische wegen emoties het gevoel en, tot stand komen.

Bij de bespreking van de neurobiologische achtergronden van emoties kan niet worden voorbij gegaan aan de vermelding van het begrip 'limbisch systeem.' Op zichzelf is het onderscheiden van het limbisch systeem als apart 'emotioneel' deel van het brein volledig achterhaald. Ook is het model, dat aan het onderscheiden van dit begrip ten grondslag ligt, niet meer valide. Wel zijn verschillende hersenstructuren die tot dit limbisch systeem gerekend werden, van grote betekenis voor het ontstaan of tot uitdrukking komen van emoties. In verband met de grote historische betekenis blijft iedereen bij de bespreking van emoties de term 'limbisch systeem' gebruiken. Om deze reden wordt het ook in dit hoofdstuk gedaan.

Tabel XII.1
Drie soorten emoties.

<i>Zintuiglijk</i>	<i>Vitaal</i>	<i>Psychisch</i>
Pijn	Honger	Angst
Schrik	Dorst	Verdriet
Gespannenheid	Koudegevoel	Lust
Beklemming	Energiek	Woede

De machinerie van emoties

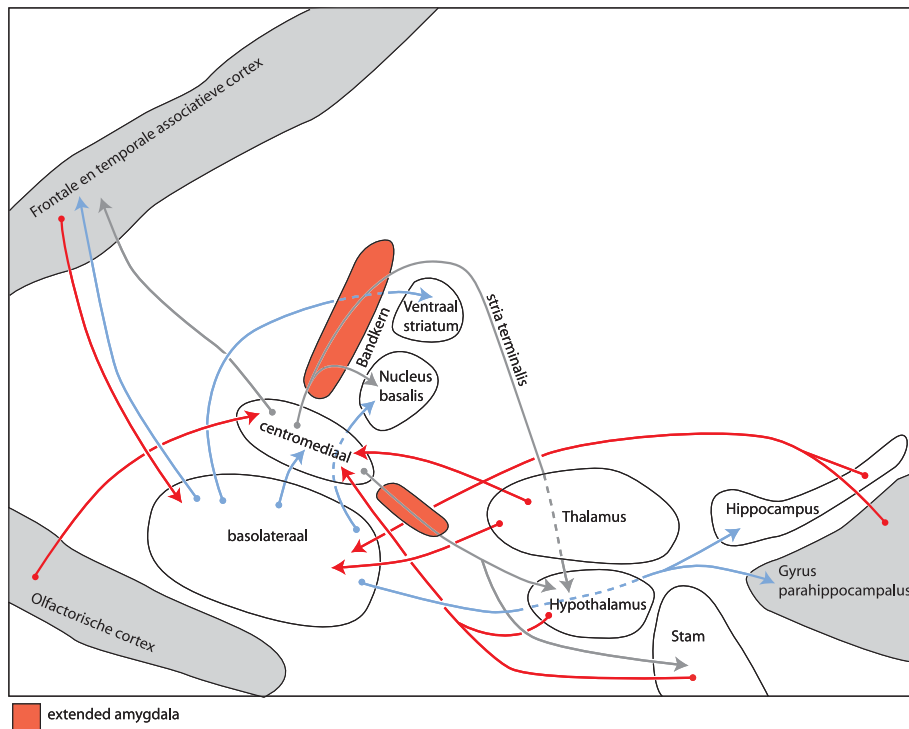
De term 'emotie' is afgeleid van het Latijnse '*movere*,' wat bewegen betekent. Emoties hebben dan ook alles te maken met het 'in beweging komen' (zie hoofdstuk 10). Echter, in dit verband gaat het niet zozeer om het concreet maken van bepaalde bewegingen. Voor het in actie komen moet een bepaalde reden bestaan. Voorts is het nodig, dat het lichaam wordt voorbereid op het in beweging komen. Ook moet de homeostase worden gehandhaafd ondanks het in beweging komen. Over deze belangrijke aspecten van het 'in beweging komen' gaat het bij emoties.

De componenten van de emotionele respons

In deze context kunnen aan emoties twee aspecten worden onderscheiden: het aanzetten tot een motorische gedragsrespons en het oproepen van de bijpassende lichamelijke respons. De gedragsrespons is meestal nodig voor het in stand houden van het individu of de soort. Deze gedragsrespons kan worden beschreven met de vier 'V's': vechten, vluchten, vreten en vrijen. De emotie komt in dit opzicht overeen met het gevoel dat hoort bij een 'drift.' De lichamelijke respons is nodig om de gedragsrespons instrumenteel mogelijk te maken. De lichamelijke respons wordt voor een deel neuronaal en voor een deel humoraal gemedieerd.

De gedragsrespons komt uiteraard niet uit de lucht vallen. Op basis van bepaalde zintuiglijke prikkels of op basis van bepaalde gedachten of voorstellingen wordt de emotie op gang gebracht. Tot de zintuiglijke prikkels behoren verkenningen van de buitenwereld (een concurrent, een roofdier, een lekker hapje of een fertiele vrouw). Ook geeft het lichaam zelf prikkels af, die verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van emoties (bijvoorbeeld beschadiging, verkramping, verzuring of verhoogde activiteit). Dat ook gedachten en voorstellingen aan kunnen zetten tot een bepaalde gedragsrespons is wezenlijk voor het anticiperen.

Als het individu niet kan afleiden en bedenken in gevaar te zijn is hem een kort leven beschoren. Bij de mens is op basis van dit vermogen iets moois ontstaan. Door te luisteren naar verhalen, door te kijken naar voorstellingen en door ons over te geven aan overpeinzingen kunnen wij naar believen iedere gewenste emotie oproepen. Overigens is voor het vertonen van een emotionele respons op beide soorten prikkels leervermogen nodig. Je kunt leren om bij een bepaalde prikkel een bepaalde emotionele respons te vertonen; dit heet conditioneren. Voor dit conditioneren blijkt de hippocampus niet nodig te zijn. Je kunt ook bij een beschadiging van de hippocampus geconditioneerd worden om bij een bepaalde prikkel een bepaalde emotionele respons te vertonen. Bij beschadiging van de amygdala gaat dit vermogen verloren. De hippocampus lijkt echter wel nodig voor het bewust oproepen van emoties op basis van gedachten en voorstellingen.



Figuur XII.1
Projecties van en naar de amygdala.

De twee delen van de amygdala

De amandelkern of amygdala ligt rostraal van de voorste punt van de zijventrikel in de temporale kwab. Het is een complex van kerngebieden, waarin op basis van de cellulaire structuur twee delen kunnen worden onderscheiden. Het bestaat uit een groot basolateraal complex met een cortexachtige cytoarchitectuur. Dit gebied ligt aan de buitenzijde van de amygdala, direct omgeven door de cerebrale cortex. Het kleinere deel van de amygdala is de centromediale kerngroep. Dit deel ligt meer in de diepte van het complex en heeft de cellulaire kenmerken van het striatum. Embryologisch is dit deel ontstaan uit de mediale ganglionheugel (zie hoofdstuk 1). Bij het uitgroeien van de neocortex en de vorming van de temporale kwab is een deel van het centromediale complex als het ware 'achtergebleven' in het septumgebied van de

voorhersenen. Dit is de nucleus interstitialis striae terminalis ofwel the 'bed' nucleus van de stria terminalis. De stria terminalis verloopt met een grote boog door de laterale wand van de zijventrikel en vormt een verbinding tussen deze septale en amygdale kerngebieden. Er bestaat nog een tweede verbinding tussen het centromediale amygdalacomplex en de basale voorhersenen. Deze tweede verbinding is de ventrale amygdalofugale route. Ook dit baansysteem wordt omgeven door groepen neuronen, die in functioneel opzicht onderdeel zijn van het centromediale complex. Men noemt deze celgroepen rond de stria terminalis en de ventrale amygdalofugale route de 'extended amygdala' (zie figuur XII.1). Relevant is nog, dat deze 'extended amygdala' in de basale voorhersenen via het 'shell'deel van de nucleus accumbens met het ventrale striatum is verbonden.

De verbindingen van de amygdala

Bovenstaande divisies van het amandelkerncomplex bestaan op hun beurt uit diverse kerngebieden. Deze kerngebieden zijn onderling intensief met elkaar verbonden. Ook binnen iedere kern en zelfs binnen iedere kerndeel zijn vele verbindingen. Hierbij is sprake van een zekere topografische ordening van input en output. Echter, binnen het amandelkerncomplex wordt de inkomende informatie ook tegelijkertijd langs vele parallelle wegen verwerkt. Hierbij lopen ook voortdurend verbindingen terug, zodat de doelwitneuronen hun eigen input kunnen beïnvloeden. Op deze wijze wordt de inkomende informatie binnen het amandelkerncomplex geanalyseerd en op elkaar betrokken. Binnen het amandelkerncomplex convergeert de informatie tenslotte naar bepaalde output kernen, bijvoorbeeld de centrale kern en het amygdalohippocampale gebied.

De amygdala ontvangt en analyseert informatie vanuit een groot aantal corticale en subcorticale gebieden. Op basis hiervan worden gericht bepaalde onderdelen van de gedragsrespons in gang gezet. In grote lijnen wordt hierbij een beeld opgeroepen, waarbij het basolaterale deel van het amandelkerncomplex via temporale associatieve corticale velden input krijgt van alle sensorische modaliteiten, inclusief de hippocampale formatie. Deze informatie wordt geanalyseerd en doorgesluist naar het centromediale deel. Voorts wordt veel informatie teruggekoppeld naar de orbitomediale prefrontale cortex en de hippocampale formatie. Daarnaast projecteert de basolaterale kern op het ventrale striatum. Dit deel van de amygdala vormt zo als 'corticaal' gebied het startpunt van een deel van het emotionele/motivationale extrapyramidale hoofdcircuit. Het centromediale amandelkerncomplex krijgt informatie uit dit basolaterale deel, de hippocampus en het autonome en endocriene systeem. Vanuit de centrale kern wordt zwaar geprojecteerd op de hypothalamus, het periaqueductale grijs en hersenstamgebieden. Het centromediale complex reguleert de uiteindelijke gedragsrespons.

De functie van de amygdala

De amandelkern speelt een belangrijke rol bij het intuïtief kiezen van het geëigende reactiepatroon. Wanneer het individu geconfronteerd wordt met een nieuwe situatie, kan op basis van een zorgvuldige analyse de meest geëigende reactie worden uitgedokterd. Aan deze cognitieve reactievorm komen geen emoties te pas. Hiervan is bijvoorbeeld sprake, wanneer tijdens de jacht een prooi wordt ontdekt. Indien voor een dergelijke wijze van reageren geen tijd is, moet zonder overpeinzingen voor een gedragspatroon worden gekozen. De taak van de amygdala is daarbij om te bepalen welk gedragspatroon wordt geselecteerd. Het idee is dat de amygdala daarbij de keuze heeft uit een beperkt aantal emotionele schema's. Op basis van een analyse van de ontvangen informatie wordt hieruit een keuze gemaakt. Vervolgens wordt aan andere structuren de opdracht gegeven om de verschillende onderdelen van deze emotionele respons uit te voeren.

De hypothalamus

De hypothalamus is een klein neuronaal schakelstation, dat aan de ventrale kant van de hersenen ligt ingeklemd tussen de hersenstam, de thalamus en de voorhersenen. Het weegt bij de volwassen mens slechts vier gram.

De hypothalamus is een essentiële structuur voor het aansturen en op elkaar afstemmen van de activiteit van het autonome zenuwstelsel en het endocriene systeem. De hypothalamus krijgt daartoe sensorische informatie over het verloop van nagenoeg alle lichaamsprocessen en de wijze waarop deze door de buitenwereld worden beïnvloed. Daarnaast beheert de hypothalamus een groot aantal 'set points' (temperatuur, glucosespiegel, natriumspiegel, hormoonspiegel). Deze 'set points' worden aan de behoefte aangepast en dienen als richtlijn voor de activiteit van het autonome en endocriene systeem.

De hypothalamus bekleedt ook een sleutelpositie bij het aansturen van de emotionele respons. Op basis van de activiteit van de hypothalamus worden allerlei complexe emotionele gedragingen in gang gezet. Verschillende delen van de hypothalamus controleren de seksuele respons (lust), de voedselzoekrespons (honger), de vochtzoekrespons (dorst), de vluchtrespons (angst), de vechtrespons (woede) en andere primaire responsen (pijn, lichamelijke onlust). De hier gelokaliseerde neuronen mogen worden gezien als het controlecentrum van de betreffende emotionele respons. Zij worden aangestuurd vanuit verschillende gebieden van de hersenen, waaronder de amygdala en de orbitomediale prefrontale cortex. Deze andere structuren moduleren de betreffende respons maar zijn er niet essentieel voor: het hypothalamische gebied is dat wel. De belangrijkste projecties waarlangs de hypothalamusneuronen de respons mediëren verlopen naar het periaqueductale grijs en naar de paraventriculaire en/of intralaminaire kernen van de thalamus.

De thalamus

De thalamus is op te vatten als het belangrijkste sensorische schakelstation. Van hieruit projecteren neuronen op de primaire sensorische cortex. Echter, vanuit de thalamus wordt ook direct op de amygdala geprojecteerd. Het betreft hierbij projecties waardoor de amygdala buiten de cerebrale cortex om met sensorische informatie wordt bestookt.

Daarnaast bestaan specifieke 'emotionele' projecties op de cerebrale cortex. Het betreft schakelingen van de eerdergenoemde neuronen uit de hypothalamus. Deze projecties vanuit specifieke delen van de paraventriculaire en intralaminaire thalamuskernen vormen de representaties van angst, woede, libido, honger, dorst, slaperigheid, pijn en lichamelijke onlust. Vanuit deze kernen wordt ook op de amygdala geprojecteerd.

In bovenstaande wordt de thalamus afgeschilderd als een tamelijk passief schakelstation. Dit is een te eenvoudige voorstelling van zaken. De thalamus en de cortex cerebri kunnen als een functionele eenheid worden gezien.

De thalamus en de sensorische, motorische en associatieve cortexgebieden zijn onderling intensief verbonden en moduleren elkaar over en weer.

De paraventriculaire en intralaminaire kernen van de thalamus krijgen ook veel input uit de hersenstam: als onderdeel van het ARAS en vanuit viscerale en somatosensorische kanalen. Deze informatie verloopt vrij rechtstreeks naar de amygdala en het striatum en roepen een eerste (aangeleerde) reactie op. Nadat dezelfde informatie via meer gespecialiseerde thalamische kernen de cortex cerebri heeft bereikt kan een meer 'gedifferentieerde' (adaptieve) respons plaatsvinden.

De hersenstam

De hersenstam bevat een aantal kernsystemen die bepalend zijn voor de emotionele respons. Te noemen zijn de *nucleus tractus solitarius*, die een essentiële rol speelt wat betreft het mediëren van de autonome respons. Andere structuren zijn het *locus coeruleus complex* (norepinefrine), de *nucleus raphé dorsalis* (serotonine), het *peduncolopontine en dorsolaterale tegmentale gebied* (acetylcholine) en het mesencephale *ventrale tegmentale gebied* (dopamine). Deze structuren zijn min of meer instrumenteel bij de emotionele respons betrokken. Hiermee wordt bedoeld dat zij de respons mogelijk maken dan wel mediëren zonder hem onder normale omstandigheden zelf in gang te zetten.

Aparte vermelding verdient in deze context de periaqueductale grijze substantie. Deze structuur krijgt informatie uit allerlei hogerop gelegen hersengebieden en zorgt voor een interne coördinatie van de autonome respons. Daarnaast wordt vanuit de eerdergenoemde controlecentra in de hypothalamus op het periaqueductale grijs geprojecteerd.

Van hieruit wordt via projecties op verschillende hersenstamkernen en projecties op kernen in de voorhersenen onderdelen van de complexe motorische respons in gang gezet. Daarnaast projecteren neuronen op hersenstamneuronen, die op hun beurt op ruggenmergsniveau de prikkeloverdracht door pijnvezels blokkeren. Dit laatste kan een belangrijk onderdeel van de emotionele respons zijn. De periaqueductale grijze stof ontvangt naast de genoemde 'afdalende' projecties tevens acenderende informatie, met name ook van pijnbanen.

De voorhersenen

Samen met het amandelkerncomplex moet aan de *basale ganglia* een sleutelrol worden toebedeeld bij het creëren van emotionele output. Zoals in bovenstaande is aangegeven is de centromediale kern van de amygdala embryologisch van dezelfde origine als het striatum. Via de 'extended' amygdala en het 'shell' deel van de nucleus accumbens gaat deze centromediale kern ook naadloos over in het ventrale striatum. De centromediale kern bepaalt meer het autonome en endocriene deel van de emotionele respons en het ventrale striatum meer het (motorische) gedragsdeel.

Twee hersenschorsgebieden zijn vooral belangrijk voor het initiëren van bewegingen. Het eerste deel is het dorsolaterale deel van de prefrontale cortex, dat onder andere de zetel is voor het werkgeheugen, de executieve functies en het initiatief. Nog belangrijker is het bovenste mesiale deel van de prefrontale cortex. Hiertoe behoort het voorste deel van de gyrus cinguli. Dit gebied is essentieel voor het initiëren van bewegingen en de emotionele expressie door gebaren of taal.

Een aantal delen van de cerebrale cortex zijn te beschouwen als primaire sensorische gebieden voor informatie uit de inwendige organen. Het voorste deel van de insulaire cortex is de primaire sensorische cortex voor smaak. Daarachter liggen de gebieden voor de gastrointestinale organen, gevolgd door die voor het cardiorespiratoire systeem. De primaire motorische cortex voor de inwendige organen ligt op de infralimbische cortex, dit is de voorste tip van de gyrus cinguli.

Uiteraard moet nogmaals worden gewezen op het sterke verband tussen de primaire olfactorische cortex en de amygdala. Dit geldt ook voor het vomeronasaal orgaan, van waaruit rechtstreeks projecties op de centromediale deel van de amygdala plaatsvinden. Reuk en seksuele opwinding zijn ten nauwste met elkaar verbonden.

Neuronen van de paraventriculaire en intralaminaire kernen van de thalamus projecteren onder andere naar een gebied op de mesiale prefrontale cortex juist aan de onderkant van de gyrus cinguli. Aangenomen mag worden dat het hier de corticale representatie van de verschillende emoties betreft. Hier liggen dus bij elkaar de corticale perceptiegebieden voor lust, honger, dorst, angst, woede, pijn, slaap, liefde, etcetera.

Het ventromediale deel van de prefrontale cortex (met name het orbitofrontale deel) heeft een belangrijke remmende invloed op het tot uitdrukking komen van emoties. Beschadiging van dit gebied resulteert in ongepast sociaal gedrag. De glutaminerge projecties vanuit de orbitofrontale cortex stimuleren in de amygdala interneuronen met een remmende invloed op zenuwcellen in de basolaterale amygdala. Op die wijze remt de prefrontale cortex de mate van emotionele labeling van sensorische informatie. Dopaminerge projecties vanuit het ventrale tegmentale gebied naar de amygdala hebben een tegenovergesteld effect. Indien aan onschuldige prikkels een veel te grote emotionele lading wordt gegeven, kan dat zich uiten in de vorm van wanen. Een onschuldige blik wordt het beramen van een moordaanslag, een vriendelijk knikje wordt de lofuiting aan een hemelse koning.

Overzicht

De emotionele respons is een reactiepatroon dat het organisme zonder nadenken in gang kan zetten om zich aan te passen aan een veranderde omstandigheid. De veranderde omstandigheid kan worden waargenomen, worden afgeleid of worden voorgesteld. Ook kan worden aangeleerd onder welke omstandigheden welk reactiepatroon in gang moet worden gezet (conditioneren). Het maken van de keuze voor het meest geëigende reactiepatroon is een functie van de amandelkern. Deze kern ontvangt en analyseert daartoe sensorische informatie en voorstellingen uit het geheugen. Op basis hiervan activeert de amygdala specifieke controlecentra in de hypothalamus, die verder een bepaalde emotionele respons uitvoeren. De amygdala wordt hierbij geremd vanuit de orbitofrontale cortex. Op deze wijze wordt voorkomen dat het systeem gaat overreageren. Voorts kan langs deze weg bewuste beheersing van impulsen plaatsvinden.

De emotionele respons wordt aangestuurd vanuit specifieke centra in de hypothalamus. Deze centra projecteren op de periaqueductale grijze substantie en op de paraventriculaire en intralaminaire kernen van de thalamus. Vanuit het periaqueductale grijs worden diverse hersenstamkernen geactiveerd, die de emotionele respons instrumenteel uitvoeren. Vanuit de genoemde kernen in de thalamus worden bepaalde delen van de onderste mesiale prefrontale cortex geactiveerd, waardoor de emotie wordt gepercipieerd. De mate van emotionaliteit, het gemak waarmee een emotionele respons

optreedt, hangt onder andere af van de activiteit van het opstijgende active-rende systeem en de mate van inhibitie door de orbitofrontale prefrontale cortex. Voorts is de activiteit van het dopaminerge systeem van wezenlijke betekenis. Het dopaminerge systeem stimuleert de amygdala, onder andere de dorsolaterale en bovenste mesiale prefrontale cortex en het ventrale striatum. Hierdoor wordt de emotionele respons gefaciliteerd.

Stresshormonen

In essentie kan de emotionele respons worden gezien als een vorm van adaptatie van het organisme aan veranderde omstandigheden. Deze respons wordt gemedieerd door een gedragsverandering, door een veranderde activiteit van het autonome zenuwstelsel, door een endocriene verandering en door een activiteitsverandering binnen het immunologische afweersysteem.

Cortisolhuishouding

Het corticosteroïde cortisol kan doorgaan voor het belangrijkste stresshormoon van de mens. Dit hormoon wordt samen met een geringe hoeveelheid androgeen afgescheiden door de zona fasciculata en de zona reticularis van de bijnierschors. Deze synthese en afscheiding staan onder invloed van corticotropine (ACTH), dat afkomstig is uit de adenohipofyse.

Corticotropine is een polypeptide van 39 aminozuurresten, dat ontstaat uit het grote precursormolecuul pro-opiomelanocortine (hoofdstuk 8).

De afscheiding van corticotropine staat onder invloed van corticotropine releasing hormoon (CRH) en atriaal natriuretisch peptide (ANP). CRH is een polypeptide van 41 aminozuurresten. Het wordt in de eminentia mediana van de hypothalamus, samen met de co-transmitter vasopressine, vrijgezet in de primaire portale circulatie van het hypothalamus-hipofyse systeem. Deze CRH wordt geproduceerd door neuronen van de nucleus paraventricularis. CRH stimuleert de corticotropinevrijzetting. Het kan reageren met twee typen aan G-proteïne-gekoppelde receptoren: CRH-R₁ en CRH-R₂. De eerste receptor wordt in de adenohipofyse en niet in de hypothalamus aangetroffen. De CRH R₂-receptor zit meer in de paraventriculaire nucleus en niet in de hypofyse. CRH-bevattende neuronen projecteren ook op de hersenstam (onder andere de locus coeruleus) en de voorhersenen (onder andere de centrale amygdala). Dit valt ook af te leiden uit de distributie van CRH R₁- en R₂-receptoren.

ANP remt de secretie van CRH en corticotropine. Het wordt geproduceerd door myocyten van het cardiale atrium, maar ook door neuronen in verschillende gebieden van de hersenen. ANP-receptoren en ANP-immunoreactiviteit worden onder andere aangetroffen in de nucleus paraventricularis van de hypothalamus, de locus coeruleus en de centrale amygdala.

Immuniteitsapparaat

Eén van de vele doelwitorganen van cortisol is het immuniteitsapparaat. Cortisol is een krachtige remmer van de productie en activiteit van cytokines die de ontstekingsreacties in gang zetten. Overigens is de respons van het immuunsysteem onafhankelijk van activering van cortisol. Door de invloed van een stressfactor vindt activering van de immuunrespons plaats. Dit resulteert in de secretie van cytokines, zoals tumor necrosis factor – alfa (TNF- α), interleukine-1 (IL-1) en interleukine-6 (IL-6). Dit resulteert in een ontstekingsreactie. Gepostuleerd wordt dat cortisol de immuunrespons beheersbaar houdt door de inhibitie van de genoemde cytokines. Onder bepaalde omstandigheden (bijvoorbeeld bij chronische stress en bij depressie) treedt downregulatie op van de corticoidreceptoren op de betrokken immunocompetente cellen. Hierdoor blijft de activiteit van het immuunsysteem hoog en treedt schade op.

Receptoren

Cortisol bewerkstelligt effecten door te reageren met intracellulaire receptoren. Daarnaast bevatten sommige ionkanalen (bijvoorbeeld GABA_A-receptor dragende chloridekanalen) bindingsplaatsen voor steroïden. Langs deze weg hebben corticosteroïden ook rechtstreeks invloed op de neuronale exciteerbaarheid.

Men kan twee soorten intracellulaire receptoren onderscheiden: mineralocorticoidreceptoren (MR) en glucocorticoidreceptoren (GR). De MR-receptoren hebben een hoge affiniteit voor cortisol (K_d = 0,5 nM) en worden derhalve al bij lage concentraties geactiveerd. De GR-receptoren hebben veel minder affiniteit (K_d = 5 nM) en worden alleen geactiveerd als de cortisolconcentraties hoog zijn (bijvoorbeeld tijdens de stressrespons).

De beide typen receptoren hebben een verschillende distributie. De MR-receptoren komen in een beperkt aantal limbische hersenstructuren voor, vooral de hippocampus. Het vóórkomen van de GR-receptoren is veel minder beperkt. Zij worden onder andere aangetroffen in de hippocampus, catecholaminerge neuronen in de hersenstam, de hypothalamus en de hypofyse. De corticosteroidreceptoren zijn eiwitten in het cytosol van doelwitcellen.

Na binding van het corticosteroïde ondergaan deze eiwitten een confirmatieverandering en verplaatsen zich naar de celkern. Daar beïnvloeden zij het aflezen van een gen door het in gang zetten van de productie van het bijbehorende messenger-RNA. Onlangs is duidelijk geworden dat de corticosteroidreceptoren vooral invloed hebben op de binding van andere transcriptiefactoren. Zij beïnvloeden de genexpressie niet rechtstreeks, maar via transcriptiefactoren zoals AP-1. Voorbeelden van genen die tot expressie worden gebracht zijn die voor CRH of voor het receptoreiwit van de 5-HT_{1A}-receptor. De effecten van de GR- en MR-receptoren zijn gelijksoortig, maar de GR-receptor is veel potenter.

Invloed op de hippocampus

Voor de modulerende invloed van corticosteroiden tijdens de stressrespons wordt vooral de invloed op de hippocampus relevant geacht. In de hippocampus worden zowel MR- als GR-receptoren aangetroffen. Deze receptoren zijn niet rechtstreeks betrokken bij de prikkeloverdracht, maar beïnvloeden de exciteerbaarheid. Bij lage concentratie worden alleen de MR-receptoren geactiveerd. Dit heeft een positieve invloed op de exciteerbaarheid van neuronen van area CA1 van de hippocampus. Dit resulteert in vergemakkelijking van het optreden van long term potentiation (LTP). Het proces is belangrijk voor het vormen van 'geheugensporen,' zodat belangrijke sensibele informatie snel en goed kan worden herkend (zie hoofdstuk 6). Onder ontspannen en milde stressvolle omstandigheden kan door het organisme goed worden geleerd om sensorische informatie te interpreteren.

Op het moment, dat de cortisolspiegels hoog zijn, dit is tijdens een acute stressreactie, worden ook de GR-receptoren in hoge mate bezet. Dit resulteert in remming van de exciteerbaarheid en remming van LTP (zelfs facilitering van long term depression). De hippocampus wordt hierdoor in belangrijke mate in zijn functie geremd.

Niet geheel duidelijk is welke functie deze remming van de hippocampus heeft. Kennelijk maakt het optreden van een stressvolle gebeurtenis het noodzakelijk, dat de hippocampus zijn normale activiteiten afbreekt.

Deze activiteiten zijn het kenmerken van geanalyseerde sensorische informatie (zie hoofdstuk 11). Voorts wordt dit herkennen (door het optreden van LTP) in het declaratieve geheugen vastgelegd. Dit proces moet kennelijk abrupt worden afgebroken en enige uren onderdrukt blijven. Men heeft wel gepostuleerd, dat het belangrijk is om ruimte te maken in het informatieverwerkingsysteem voor het vastleggen van nieuwe informatie. De stressvolle gebeurtenis krijgt een hogere prioriteit dan datgene waar het brein mee bezig was.

Deze verklaring is echter niet bevredigend, omdat ook de analyse van informatie rond de stressvolle gebeurtenis wordt onderdrukt. Meer voor de hand ligt, dat het informatieverwerkingsysteem wordt uitgeschakeld om te bewerkstelligen dat intuïtief wordt gereageerd en de respons wordt geconditioneerd. Bij een stressrespons is de amygdala belangrijker dan de hippocampus.

Chronische stress

Belangrijk is het feit, dat er een wereld van verschil bestaat tussen de gebeurtenissen bij de acute stressrespons en de veranderingen bij chronische stress. Bij langdurige verhoging van de cortisolspiegels treedt een downregulatie op van de GR-receptoren. Men heeft aanwijzingen dat juist deze downregulatie verantwoordelijk is voor het ontstaan van de verschijnselen van neuropsychiatrische stoornissen, zoals depressie, de posttraumatische stressstoornis of het chronische vermoeidheidssyndroom.

Dit zou kunnen samenhangen met ontremming van het immuunsysteem, de sympathicusactiviteit of de CRH-secretie. Tegelijkertijd treedt hypotrofie op van de hippocampus.

Angst- en stemmingsstoornissen

Het lijkt geen twijfel dat de belangrijkste angst- en stemmingsstoornissen kunnen worden opgevat als stressstoornissen. Dit betekent echter niet persé, dat op de eerste plaats sprake is van een stoornis in de primaire stressrespons. Zo is de depressieve stoornis ook op te vatten als een bioritmestoornis (hoofdstuk 9).

Het meest concreet is de samenhang – de naam zegt het – in geval van de acute stressstoornis en de posttraumatische stressstoornis. Het meest vaag is de samenhang wellicht bij schizofrenie of de paranoïde psychose. Schizofreniepatiënten zijn gevoelig voor psychosociale of andere omgevingsfactoren, die een stressrespons kunnen oproepen. Dit geldt voor veel psychische stoornissen. Het is waarschijnlijk meer te beschouwen als een door de ziekte veroorzaakte handicap dan als een oorzaak van de betreffende stoornis. Bij de meeste angst- en stemmingsstoornissen bekleedt de stressrespons in de genese een soort tussenpositie.

Emoties en de kenfuncties

De cognitie is één van de krachtigste beschermheren bij het voorkomen of doen verdwijnen van angst en onzekerheid. Gebrek aan inzicht levert veel angstproblemen op. De mens heeft in de loop der tijden op allerlei manieren van deze therapeutische werking van de rede gebruik gemaakt en doet dat nu nog op grote schaal. Door natuurverschijnselen te verklaren, door levensmalheur een betekenis te geven en door een vertrouwenwekkende leider achterna te lopen, kan angst worden bezworen. Dat het tekortschieten van het herkennen en begrijpen in stoornissen kan resulteren wordt onder andere gezien bij sommige aanpassingsstoornissen met angstige of depressieve stemming en bij de gegeneraliseerde angststoornis. Ook het verloren gaan van de cognitieve vermogens bij dementie of delirium kan gemakkelijk in angst of depressie resulteren. In voorgaande is beschreven dat vooral de inhibitie van de amygdala door projecties uit de orbitofrontale cortex voor dit onderdrukken van de emotionele respons verantwoordelijk moet worden geacht. De functie van de orbitofrontale cortex wordt gevoed door een goed functionerend informatieverwerkingsysteem.

Omgekeerd kan op basis van voorstellingen en interpretaties ook een emotionele respons worden opgeroepen. Gepostuleerd zou kunnen worden dat ook op basis hiervan angst- en stemmingsstoornissen kunnen ontstaan. Misschien is dit een wezenlijk aspect van de dysthymie en depressie. Bij deze stoornissen vindt een negatieve emotionele labeling plaats van positieve en neutrale informatie.

Deze foute labeling kan de vorm aannemen van stemmingscongruente wanen. Een disfunctioneren van de informatieverwerking op hippocampaal niveau vormt mogelijk een verklaring voor deze onjuiste labeling c.q. het optreden van onvoldoende inhibitie van de amygdala vanuit de orbitofrontale cortex. Het disfunctioneren behoeft niet in de amygdala worden gezocht. Hierop sluiten de veranderingen aan, die in de hippocampus optreden tijdens chronische stress en depressie. Te denken valt hierbij aan de veranderde gevoeligheid voor corticosteroiden.

De emotionele respons

De motorische respons als onderdeel van de stressreactie behoeft ook beschouwing. Vooral aan dopaminerge projecties vanuit het mesencephale ventrale tegmentale gebied moet in deze context betekenis worden gehecht. Projecties op het ventrale striatum en de prefrontale cortex zetten aan tot het in beweging komen in geestelijke en lichamelijke zin. Aanwijzingen voor een stoornis op dit niveau worden gevonden in dwangsymptomen bij de obsessief-compulsieve stoornis en inactiviteit en anhedonie bij de depressie. Andere kerngebieden in de hersenstam (onder andere de locus coeruleus) zijn waarschijnlijk meer in het spel bij het ontstaan van de paniekstoornis.

'Disclaimer'

Met deze kanttekeningen wordt hier volstaan. Onderzoek naar de genese van angst- en/of stemmingsstoornissen is één van de topitems uit de biologische psychiatrie. Hierdoor komen voortdurend nieuwe gegevens beschikbaar, die aanpassing van gangbare modellen nodig maken. Dit maakt het doen van uitspraken op dit terrein 'tricky business.' In bovenstaande is daarom alleen geprobeerd om enige context te schetsen.

Communicatie

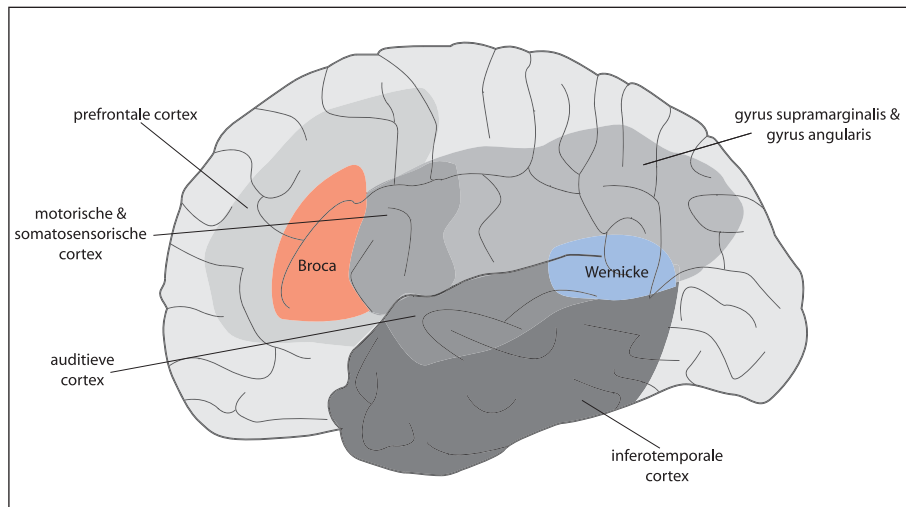
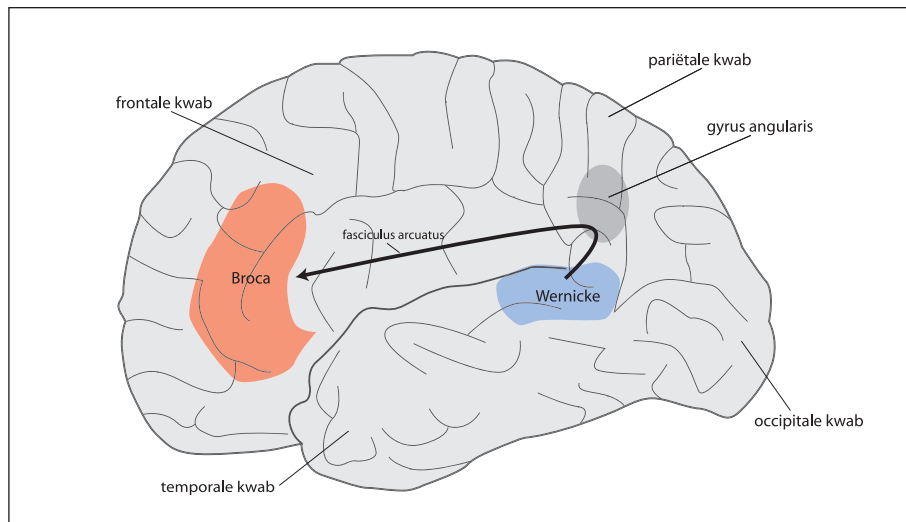
Het is niet vanzelfsprekend dat het vermogen tot communiceren in het kader van dit hoofdstuk wordt besproken. Het is namelijk de vraag of bij de mens communiceren primair neerkomt op het tot uitdrukking brengen van emoties. De intellectuele mens vindt in ieder geval communicatie niet primair gericht op het duidelijk maken dat het tijd is om te eten, te vechten, te vluchten of te vrijen. Wij vinden dat een primitieve vorm van communicatie, waar geen al te hoogstaande communicatieve vaardigheden voor nodig zijn. Bij de mens is taal veel meer een werktuig. Taal is daarbij te beschouwen als een gecompliceerd instrument om de buitenwereld te beïnvloeden. Er zijn voor communicatie dan ook goede verstandelijke vermogens nodig: een goede perceptie, herkenning, planning en uitvoering. Toch beschrijft intellectualiteit het taalvermogen slechts voor een deel. Zonder emotionaliteit is communicatie robotachtig, leeg en incompleet. Zonder emotionaliteit zijn zingen en muziek onmogelijk.

Daarnaast verloopt communicatie niet alleen via taal, maar ook via gelaatsuitsdrukking, aanraking en gebaren. Omdat wij binnen de psychiatrie vooral met deze emotionele aspecten van communiceren te maken hebben, is deze paragraaf toch in dit hoofdstuk beland.

Taal

Taal is het op systematische wijze gebruik maken van symbolen bij het weergeven van begrippen. De best bekende menselijke taalsymbolen zijn klanken en visuele symbolen. Deze symbolen worden binnen een groep door alle leden volgens voorgeschreven regels gebruikt. Op deze wijze kunnen de leden van een groep aan elkaar gemakkelijk en op reproduceerbare wijze informatie over begrippen geven. De regels en de betekenis van de symbolen moet worden aangeleerd. De machinerie om dit te doen is echter aangeboren. Reeds bij de dertig weken oude foetus worden structurele veranderingen aangetroffen die wijzen op het tot ontwikkeling komen van de 'hardware' voor taalgebruik. Bij de twee tot drie maanden oude zuigeling worden gesproken woorden op volwassen wijze verwerkt door de linker hersenschors. Het gebruiken van de taalsymbolen leert de mens voor een belangrijk deel impliciet tijdens de ontwikkeling. Het begrijpen van taal ligt hierbij in belangrijke mate voor op het zelf toepassen van taal tijdens het spreken. Voorts kan de mens tot op hoge leeftijd andere talen leren. Hierbij neemt wel het leervermogen op hogere leeftijd af. Vanaf ongeveer het achttiende jaar kan de mens zich de nieuwe taal ook niet meer op dezelfde wijze (accentloos) eigen maken. Ook bestaan verschillen in aanleg. Deze verschillen uit zich ook in de omvang van de woordenschat. Dit is de verzameling woorden die het individu moeiteloos tijdens het spreken en schrijven kan toepassen. Deze woordenschat ligt normaal tussen ongeveer enkele tienduizenden en honderdduizend woorden.

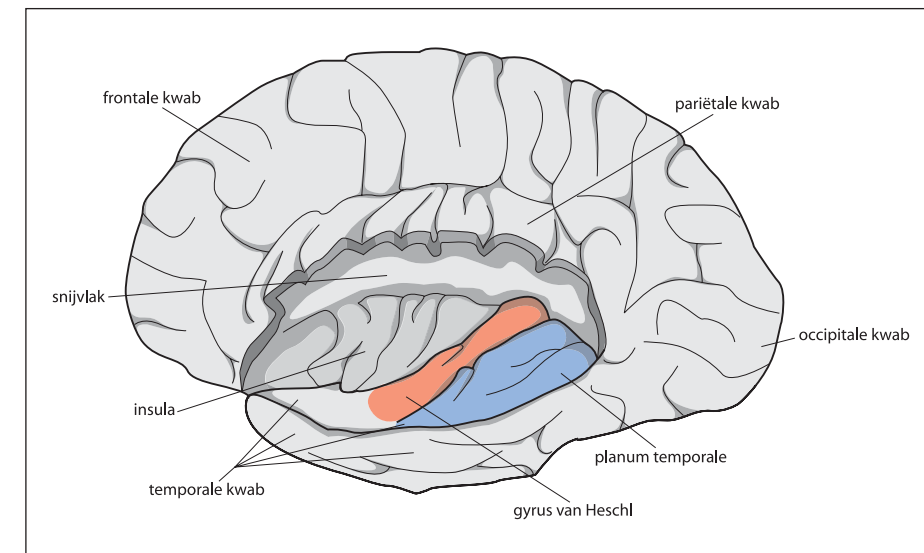
De mens is primair een kijkdier en maakt bij het communiceren vooral gebruik van geluidssymbolen. Communiceren is een algemene vaardigheid van organismen. Het is dan ook onzin om taalgebruik als een unieke menselijke vaardigheid af te schilderen. Andere diersoorten maken echter niet op dezelfde uitgesproken wijze gebruik van auditieve en visuele symbolen. Bij de hogere primaten worden in de cerebrale cortex nog structurele weefselkenmerken aangetroffen, die passen bij menselijk taalgebruik. Waarschijnlijk spreken zij niet op menselijke wijze, omdat de anatomische verhoudingen in het keelgebied anders zijn. Andere diersoorten gebruiken dezelfde zintuigen op andere wijze (klanken of kleuren) of gebruiken sterker andere zintuiglijke informatie (geurvlagen). De mens doet dat ook en kan ook op deze terreinen een taal ontwikkelen. Denk hierbij bijvoorbeeld aan gebarentaal of het brailleschrift, waarbij andere visuele of tastsymbolen tot een taal verwerkt zijn.



Taalcentra

De taalcentra liggen bij de meeste mensen in de schors van de linker hemisfeer. Dit is het geval bij vrijwel alle rechtshandigen en ongeveer 60% van de linkshandigen. Het begrip van de taal is een functie van het receptieve spraakgebied van Wernicke. Dit ligt in het achterste deel van de bovenrand van de temporale kwab (dit is het achterste deel van Brodmann area's 41 en 42).

Het genereren van taal gebeurt in het expressieve spraakgebied van Broca (area's 44 en 45 van Brodmann). Deze twee taalgebieden zijn via de witte stof, de fasciculus arcuatus met elkaar verbonden. Overigens zijn de taalfuncties niet tot deze twee centra beperkt. Ook het omringende en tussenliggende cortexgebieden nemen deel, zodat een aaneengesloten taalgebied in de linker hemisfeer ontstaat (figuur XII.2).



Figuur XII.2

Ligging van de taalcentra op de linker hersenschors.

Boven: klassieke opvatting. Onder: moderne opvatting.

Figuur XII.3

Ligging van het planum temporale.

Een deel van de insula is zichtbaar gemaakt doordat een daar overheen liggend stuk van de pariëtale en frontale kwab is weggesneden en de temporale kwab naar voren is getrokken.

Cerebrale asymmetrie

De lokalisatie van de taalfuncties in de linker hersenhelft vormt de beste illustratie voor cerebrale asymmetrie. De linker cortex cerebri heeft een aantal andere functies dan de rechter. Dit heeft ook gevolgen voor de anatomische verhoudingen. Dit geldt met name voor het planum temporale (figuur XII.3). Dit is het achterste gedeelte van de gyrus temporalis superior en wel het deel dat de bekleding van de sulcus lateralis (sulcus van Sylvius) vormt. Het planum temporale wordt aan de rostrale kant begrensd door de gyrus van Heschl. Dit planum temporale is links groter dan rechts. Daarnaast bestaan rechts vaak twee gyri van Heschl. Dit planum temporale maakt deel uit van het receptieve spraakgebied van Wernicke.

Bovenstaande lateralisatie geldt niet alleen voor de taalfunctie en dominantie wat betreft motorische vaardigheden (rechts- of linkshandigheid). In het algemeen is de linker hemisfeer 'sterker' in intellectuele, rationele, verbale en analytische functies. De rechter hemisfeer blijkt meer betrokken te zijn bij de perceptie en het herkennen van omgevingsgeluiden en niet-verbale signalen. Daarnaast is de rechter hemisfeer verantwoordelijk voor ruimtelijke oriëntatie (onder andere diepte-inzicht) en de interpretatie van visuele patronen, voor somesthesis, voor stereognosis en voor inzicht in het lichaamsschema. Heel belangrijk in de context van dit hoofdstuk is de betrokkenheid van de rechter hemisfeer bij intuïtie en emotionale aspecten van communicatie. Degelijke emotionele aspecten zijn prosodie (toonhoogte en ritme in spraak), melodie en affectiviteit (in spraak, gebaar of gelaatsuitdrukking).

De mate van lateralisatie mag niet worden overdreven. De anatomische verschillen tussen de linker en rechter hersenhelft zijn klein en de individuele variabiliteit is aanzienlijk. Ook zijn de verschillen in functie niet overdreven groot. Zo lijkt het verschil in betrokkenheid bij de analyse van taal- dan wel muziekgeluiden vooral samen te hangen met gevoeligheid voor toonhoogteveranderingen. De linker hemisfeer is meer betrokken bij het analyseren en interpreteren van snelle veranderingen, zoals die wezenlijk zijn voor spraak. De rechter hemisfeer is betrokken bij de interpretatie van langzame veranderingen zoals bij melodie. Het thuisbrengen van de absolute toonhoogte is echter weer een functie van de linker hemisfeer.

Psychische stoornissen en taal

Vele psychische stoornissen zijn in sommige opzichten ook taalstoornissen. De opvallendste taalstoornis is mutisme, waarbij de alerte patiënt geen taal produceert zonder dat sprake is van een verlamming van de taalmachinerie. Mutisme wordt gezien bij depressie en bij katatonie. Mutisme kan ook een kardinaal symptoom zijn bij de conversiestoornis.

Ook bij de manische en de schizofrene psychose worden belangrijke taalstoornissen gezien. Bij psychotische mensen ziet men vaak neologismen (vorming van nieuwe woorden), verbigeraties (herhaling van woorden of lettergrepen), echolalie (dwangmatig nazeggen), incoherentie (ongeordend spreken) en perseveraties (blijven hangen aan een woord). Het meest uitgesproken is de taalstoornis bij schizofrenie. Bij schizofreniepatiënten zou ook sprake zijn van een verminderde omvang en verminderd functioneren van de linker gyrus temporalis superior en planum temporale. Dit wordt in verband gebracht met acoustische hallucinaties en de eerder beschreven taalstoornis. Hiermee is echter niet alles gezegd. Schizofreniepatiënten zijn ook slecht in het herkennen en tot uitdrukking brengen van affectie in spraak en gelaatsuitdrukking.

Woordenlijst

ACTH	=	adrenocorticotroop hormoon = corticotropine
ANP	=	atriaal natriuretisch peptide
ARAS	=	ascenderend reticulair activerend systeem
CRH	=	corticotrophin releasing hormone = corticoliberine
diencephalon	=	tussenhersenen
GR	=	glucocorticoidreceptor
mediaal	=	aan de zijde van de mediaanlijn
esencephalon	=	middenhersenen
mesiaal	=	naar de middellijn toegekeerd
cephalon	=	achterhersenen = pons en kleine hersenen
MR	=	mineralocorticoidreceptor
rostraal	=	neuszijde
somesthesis	=	lichaamsgewaarwording
stereognosis	=	vormherkenning
ventraal	=	buikzijde

Literatuur

- Aggleton JP, Saunders RC.
The amygdala – What’s happened in the last decade? In: Aggleton JP, red.
The amygdala; a functional analysis. Second edition. Oxford:
Oxford University Press, 2003, 1-30.
- Cacioppo JTR, Tassinary LG, Berntson GG, red.
Handbook of psychophysiology. Second edition. Cambridge:
Cambridge University Press, 2000.
- De Rijk RH, Meijer OC, De Kloet ER.
Brain Corticosteroid receptors: targets for treatment of depression. In:
Thakore JH, red. Physical consequences of depression. Petersfield:
Wrightson Biomed Publ. 23-52.
- Gainotti G. Disorders of emotional behaviour.
J Neurol 2001;248:743-9.
- Gregg TR, Siegel A. Brain structures and neurotransmitters regulating
aggression in cats: implications for human aggression.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat 2001;25:91-140.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, red.
Principles of neural science.
Fourth edition. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Pitkänen A. Connectivity of the rat amygdaloid complex.
In: Aggleton JP, red. The amygdala; a functional analysis.
Second edition. Oxford: Oxford University Press, 2003, 31-115.
- Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient
glucocorticoid signalling in the pathophysiology of stress-related
disorders.
Am J Psychiatry 2003;160:1554-65.

Sewards TV, Sewards MA. Representations of motivational drives in mesial cortex, medial thalamus, hypothalamus and midbrain. *Brain Res Bull* 2003;61:25-49.

Ströhle A. Die Neuroendokrinologie von Stress und die Pathophysiologie und Therapie von Depression und Angst. *Nervenarzt* 2003;74:279-92.

Tervaniemi M, Hugdahl K. Lateralization of auditory-cortex functions. *Brain Res Rev* 2003;43:231-46.

Hoofdstuk 13

Sekse, gender en seksualiteit

Inleiding

Patiënten met een beschadiging van de orbitofrontale cortex vertonen vaak gedisinhibeerd en impulsief gedrag met een sterke seksuele kleuring. Meestal blijft dit gedrag beperkt tot insinuaties en seksuele invitaties. Soms ook gaat de persoon zich te buiten aan openlijk masturberen, naaktlopen en aan het onzedelijk betasten van toevallige passanten. Hoewel het zelden tot echte seksuele handelingen met anderen komt, vormt dit gedrag vaak een van de meest onaangename aspecten van een ernstige aandoening, zoals een hersenmetastase. Dit geldt dan vaak vooral voor de familieleden en vrienden van de zieke, die zich plaatsvervangend voor dit gedrag schamen. De zieke lijkt er zelf geen last van te hebben.

Het voortbestaan van een soort is afhankelijk van een aantal omstandigheden: de mogelijkheid aan voedsel te komen, zich kunnen verdedigen tegen bedreigingen en zich kunnen voortplanten. Het resultaat is dat diersoorten in de voor hun soort meest gunstige omstandigheden leven. Wanneer de omstandigheden veranderen komt het voortbestaan van de soort in gevaar. Het meest succesvol op de lange termijn zijn vaak de diersoorten, die zich gemakkelijk aan kunnen passen.

Dit hoofdstuk gaat over de voortplanting, maar dat wel in een brede context. Niet alleen wordt de neurobiologie van de reproductie besproken, ook wordt stilgestaan bij het hoe en waarom van menselijke relatievormen en de neurobiologische verschillen tussen de seksen.

Helaas wordt vaak weinig aandacht besteed aan de vele instinctieve aspecten van menselijk gedrag. Antropologen leggen het accent op de grote diversiteit aan leefvormen binnen de verschillende culturen. De wijze waarop mannen, vrouwen en kinderen met elkaar omgaan lijkt voor hen vooral grote verschillen te vertonen. Met name wijken de leefvormen vaak in belangrijke mate af van hetgeen gebruikelijk is binnen de Westerse, Christelijke traditie.

Deze laatste wordt daarbij voor het gemak tot norm verheven. Zo eenvoudig kan het echter niet zijn. De Westelijke cultuur is ontstaan op basis van de Grieks-Romeinse beschaving en als Christelijke beschaving in belangrijke mate een voortzetting van de klassieke Joodse traditie. Dit gedachtegoed bestaat op zijn best enkele millennia. De moderne mens is daarentegen ongeveer 150.000 jaar oud. De Westerse cultuur is zeer succesvol gebleken en heeft grote invloed gehad op alle culturen waarmee zij in aanraking is gekomen.

Deze dominantie behoeft echter volstrekt niet te betekenen, dat de gekozen invulling in alle opzichten het beste aansluit bij de natuurlijke aard van de mens. In feite sluit zij waarschijnlijk alleen het beste aan bij het vermogen om andere volkeren te overheersen.

Het is overigens eveneens de vraag of de menselijke aard zich binnen een bepaalde cultuur laat loochenen. Binnen culturen mogen bepaalde waarden wel als hoogste goed worden aangemerkt, dit betekent niet dat de leden van de maatschappij zich er in hoge mate aan plegen te houden. Dit kan ook binnen onze Westerse maatschappij het geval zijn. Zelfs moet aandacht worden besteed aan de mogelijkheid dat strijdigheid van culturele normen met de menselijke natuur tot excessen kan leiden.

Over de wijze waarop andere primaten samenleven heeft vooral Jan van Hooff nuttige zaken geschreven. De volgende uiteenzetting is grotendeels op zijn werk geïnspireerd, maar daarbij wordt op diverse punten wel een eigen invulling aan zijn ideeën gegeven. De vele voorbeelden, die de uitspraken illustreren zijn in zijn geschriften na te lezen.

In dit hoofdstuk wordt gekozen voor een biologische invalshoek. Dit betekent, dat het meestal om sekseverschillen tussen man en vrouw gaat. Sekse is het geheel van biologische eigenschappen (chromosomaal, hormonaal, morfologisch, anatomisch), die maken dat een individu mannelijk of vrouwelijk is. Dit staat tegenover gender, hetgeen overeenkomt met het subjectieve gevoel van mannelijk of vrouwelijk zijn. Gender is biopsychosociaal bepaald, dus kent ook duidelijke biologische componenten. Gender heeft ook betrekking op de verschillende rollen, die mannen en vrouwen binnen een groep, clan of de maatschappij vervullen. In dit hoofdstuk zal ook regelmatig worden gesproken over seksueel dimorfisme. Dit begrip heeft betrekking op het bestaan van vormverschillen tussen mannen en vrouwen.

Socioseksuele interacties

De leden van de meest aan de mens verwante soort apen leiden een uiterst promiscue bestaan. Chimpansees kennen wel een zekere paarrelatievorming, maar de verbanden zijn los. 'Passanten' kunnen zeker succesvol zijn, indien zij met de vrouwelijke helft van een koppel tot paring willen komen. Bij andere aapsoorten zijn de verbanden minder vaag. Echter, echte monogamie wordt bij zoogdieren meestal niet aangetroffen. Min of meer voorwaarde voor een monogame relatie, in de betekenis van een duurzame één op één relatie, is dat het mannetje en het vrouwtje eenzelfde rol ten opzichte van de kinderen kunnen vervullen.

Dit gedrag wordt dan ook vooral bij vogels gezien. Hierbij broeden het mannetje en het vrouwtje samen de eieren uit en brengen zij samen het kroost

groot. Bij zoogdieren is altijd sprake van ongelijkwaardigheid, omdat alleen het vrouwtje kan zogen en het mannetje het kroost niet zelf kan voeden. Bij de primaten komt hier nog bij, dat dit zogen er tevens in resulteert, dat het vrouwtje haar één of twee nakomelingen ook de gehele dag met zich meezeult. Dit resulteert in een band met het kroost, die het mannetje nooit kan bereiken. Bij zoogdieren worden dan ook diverse alternatieve relatievormen aangetroffen.

Relatievormen

Om enigszins zicht te krijgen op de mogelijkheden moet eerst worden gekeken naar de samenstelling van leefgroepen. Op dit terrein bestaan verschillende opties. Primaten kunnen door het leven gaan als éénlingen, waarbij koppels een zeer tijdelijk bestaan hebben. Dit gedrag wordt onder andere bij de orang-oetan aangetroffen. Het meest gelijkende op een monogame relatie is de vorm die wordt gezien bij de gibbon. Hierbij bestaan koppels van één mannetje en één vrouwtje, die met hun onvolwassen nazaten als eenheid door het leven gaan. Bij de eerder genoemde chimpansee bestaan de leefgemeenschappen uit meerdere mannetjes en meerdere vrouwtjes, waarbij voortdurend nieuwe combinaties worden gevormd (polygynandrie). Dit is ook het geval bij de bonobo, die nauw aan de chimpansee verwant is. Een polygyne leefgemeenschap, bestaande uit één enkel vruchtbaar mannetje en verschillende vrouwtjes, wordt aangetroffen bij de gorilla. Vaak zijn er dan nog één of meerdere niet-dominante mannetjes aanwezig. Zeldzaam zijn polyandre leefvormen, waarbij één vruchtbaar vrouwtje met twee of meer vruchtbare mannetjes samenleeft (tamarin). Zo bestaan er nog diverse andere mogelijkheden (tabel XIII.1).

Hoe zit dat dan bij de mens? Uit een onderzoek van Murdoch (1949) bleek, dat van 849 ethno-culturele groepen de meerderheid (namelijk 706 groepen) licht polygyn (één man en meerdere vrouwen) van karakter waren. Ruim een kwart (136) was monogaam. Slechts 4 groepen kenden de chimpanseevorm (polygynandrie) en slechts 3 groepen de tamarin vorm (polyandrie). De monogame leefvorm is dus veruit in de minderheid.

Tabel XIII.1*Socio-seksuele kenmerken van de mensapen.*

Uiterlijke kenmerken en samenlevingsvormen van de hominoïden.
(Ontleend aan J.A.R.A.M. van Hooff, 2003).

Hominoïd	Seksuele dimorfie	Testikelgrootte % van lich.gev.	Oestrus zwelling	Copulatie duur	Socio-seksueel systeem
gibbon	1,0	0,6	--	minuten	monogamie M - V
orang-oetan	1,7	0,4	--	kwartier	polygynie M - V - V - V
gorilla	1,9	0,2	--	minuten	polygynie M - V - V - V
chimpansee	1,2	2,7	+	seconden	polygynandrie M-M-M-V-V-V
bonobo	1,1	1,1	+	seconden	polygynandrie M-M-M-V-V-V
mens	1,2	0,3	--	minuten	

Voordelen van polygynie

Onderwerpen wij de polygyne samenlevingsvorm aan een nadere analyse: binnen iedere relatievorm hebben mannetjes en vrouwtjes verschillende belangen. Indien vrouwtjes slechts één of twee pups per keer werpen, zoals bij de meeste primaten het geval is, is het belangrijk dat deze nakomelingen allen zo efficiënt mogelijk tot zelfstandigheid worden gebracht. Pas daarna is het vrouwtje in staat om opnieuw te werpen. Dit resulteert vooral in een behoefte aan voedsel en bescherming tegen roofdieren en agressieve mannetjes. Het vrouwtje zal daarom op zoek zijn naar een leefgemeenschap, waarin de kansen hierop het grootste zijn. Leven in groepen betekent veiligheid,

met name wanneer één of meerdere mannetjes aanwezig zijn. Echter, leven in groepen betekent ook concurrentie voor voedsel en concurrentie voor het groot brengen van de nazaten. Daarnaast kunnen de heersende mannetjes verdreven worden door nieuwe heersers, die vervolgens het nageslacht van hun voorgangers doden. Dit zijn dus duidelijk strijdige belangen. Tenslotte hebben vrouwtjes er belang bij om tijdens hun leven bevrucht te worden door meerdere mannetjes. Hierbij wordt ervan uitgegaan, dat de beste mannetjes het meest succesvol zijn bij het bevruchten van vrouwtjes. De kans zal zo worden vergroot dat een combinatie van gunstige eigenschappen wordt gecreëerd, die de soort verder helpt. Dit is met name belangrijk als de generatietijd groot en het aantal nakomelingen gering is.

De belangen van mannetjes zijn een stuk eenvoudiger. Mannetjes moeten om succesvol te zijn zoveel mogelijk vrouwtjes kunnen bevruchten. Dit betekent, dat zij toegang moeten krijgen tot bevruchtbare vrouwtjes. Daarnaast hebben ook zij behoefte aan voedsel en veiligheid, maar nu alleen voor zichzelf. Ook mannetjes zullen voor samenlevingsvormen kiezen waarbinnen deze belangen het meest optimaal worden gediend. Om de eigen genen zo goed mogelijk te kunnen verspreiden zullen mannetjes voortdurend op hun *qui-vive* moeten zijn. Overal dreigt de concurrentie. Vrouwtjes zijn immers maar op beperkte momenten vruchtbaar en bevruchten is een 'alles of niets' zaak. Deze voortdurende alertheid is een belangrijke factor, waarom de aanwezigheid van een aantal mannetjes in een groep vergroting van de veiligheid betekent. Zij merken als bijeffect ook roofdieren en agressieve mannetjes eerder op.

Nog twee andere beginselen zijn van betekenis, namelijk: inteelt moet worden voorkomen en de eigen genen moeten zoveel mogelijk worden gesteund. Het eerste betekent, dat ofwel de mannelijke nakomelingen de groep moeten verlaten, ofwel de vrouwelijke. Dit laatste is overigens tamelijk zeldzaam (wordt wel bij de chimpansee gezien). Dat mannetjes overstappen naar een andere groep is echter heel gebruikelijk.

Het tweede beginsel betekent, dat de bevruchting van een draagster van dezelfde genen door een kwalitatief goed mannetje de voorkeur verdient boven een vreemde genendraagster. Bovendien biedt de mogelijkheid dat de eigen nakomelingen ongewild door een mannetje worden gedood bescherming tegen infanticide.

Voorgaande betekent, dat de meest krachtige leefgemeenschap bestaat uit een groep genetisch verwante vrouwtjes en tenminste één genetisch weinig verwant mannetje, dat zoveel mogelijk vrouwtjes bevrucht. De overige mannetjes zijn ofwel genetisch verwant aan het dominante mannetje, ofwel ook kanshebber voor het verwekt hebben van het nageslacht. Binnen zo'n gemeenschap werken de niet-dominante mannetjes vaak samen om ook vrouwtjes te kunnen bevruchten. De vrouwtjes werken hieraan schijnbaar mee door wel met deze mannetjes te paren.

Echter, zij blijken zich uiteindelijk toch vooral door het dominante mannetje te laten bevruchten.

Deze gang van zaken en groepssamenstelling resulteert in maximale bescherming tegen infanticide, wanneer het dominante mannetje in de permanente competitie een opvolger vindt.

Relatievorm en uiterlijke kenmerken

De inrichting van de leefgemeenschap is ook af te leiden uit een aantal uiterlijke kenmerken (tabel XIII.1). In een polygyneuze leefgemeenschap zijn sterke, imposante mannetjes in het voordeel. Dit betekent, dat in dergelijke soorten sprake zal zijn van grotere afmetingen van mannetjes (geslachtelijk omvangsdimorfisme). Dit is bij de mens niet het geval: het dimorfisme bedraagt 1,1 tot 1,2. Ter vergelijking: bij de chimpansee is dit 1,2 en bij de gorilla 1,9. Het promiscue paargedrag van chimpansees is alleen mogelijk, wanneer de ejaculatiefrequentie hoog is en de paringsduur kort. Bij de mens is de paringsduur weliswaar kort (enige minuten), maar veel langer dan die bij de chimpansee (enige seconden). De ejaculatiefrequentie is ronduit laag (0,025/uur) in vergelijking met die van de chimpansee (0,52/uur). Deze verschillen in paargedrag zijn ook af te leiden uit de relatieve omvang van de testikels. In samenhang met de hogere seksuele activiteit is het testikelvolume (in verhouding tot het lichaamsgewicht) veel hoger bij de chimpansee dan bij de mens of de gorilla. Ook ontbreken bij deze laatste twee het optreden van een oestruszwellig tijdens de fertiele periode. In de periode kort voor de ovulatie lopen chimpanseevrouwtjes rond met maximaal gezwollen labiae. Op die wijze bieden zij zich als het ware aan om bevrucht te worden en mannetjes reageren heftig op dit signaal. Het geheel van uiterlijke kenmerken in ogeschouw nemend vertoont de mens minder gelijkenis met de meest verwante aapsoort chimpansee en meer met de minder verwante gorilla (polygyneus), orang-oetan (solitair) en de gibbon (monogaam). Echter, goed kloppen doen uiterlijke kenmerken en meest voorkomende leefvorm niet.

De menselijke relatievorm

Is de mens monogaam? Waarschijnlijk niet echt, want binnen de meeste culturen bestaat een polygyne leefvorm. Is de mens dan polygyn? Waarschijnlijk ook niet, want de belangrijkste uiterlijke kenmerken passen daar niet bij.

Bij de mens wordt ook niet zo'n harde competitie voor het verwekken van nageslacht aangetroffen. De grote generatietijd zou daar overigens wel aanleiding toe bieden. Deze combinatie van factoren maakt een tussenvorm, als menselijke leefvorm, verdedigbaar.

Waarschijnlijk is de naaktheid van de mens van grote betekenis voor het ontstaan van deze tussenvorm. Toen de mens zijn haar verloor ontstond voor de vrouw een noodzaak om het kroost achter te laten in een nederzetting. Samenwerkingsverbanden van genetisch verwante vrouwen werden hierdoor erg voordelig. Kinderen kunnen dan tijdelijk aan de hoede van anderen

worden overgelaten mits deze anderen belang hebben bij het grootbrengen van elkaar's nageslacht. Binnen een dergelijke constructie kunnen ook vrouwen op zoek gaan naar voedsel. Mannen hebben binnen zo'n leefgemeenschap drie belangrijke functies: het bezwangeren van de vrouwen, het aandraagen van voedsel en het beschermen tegen roofdieren en vijandige mannen. Op het terrein van de voedselvergarig en verdedigig is een samenwerkingsverband tussen de mannen uiterst productief. Daarbij komt, dat de mens, dank zij zijn communicatieve vaardigheden, ook zeer goed tot hoogproductieve samenwerkingsverbanden in staat is. Dit staat haaks op het competitieve karakter van de zuiver polygyne samenlevingsvorm.

Toch is het goed voor een soort, dat de mannen met de beste genen de meeste nakomelingen verwekken. De gekozen oplossing zou kunnen zijn, dat een pseudo-polygyne samenleefvorm ontstaat, waarbij binnen een leefgroep één man dominant is, maar andere mannen af en toe ook nakomelingen verwekken. Een dergelijke constructie wordt ook wel bij andere primaten met een polygyne leefvorm aangetroffen. Deze constructie heeft onder andere als voordeel, dat de niet-dominante mannen in sterkere mate voor het welzijn van het nageslacht verantwoordelijk zijn.

Binnen onze Westerse maatschappij zijn de samenwerkingsverbanden ten dele uit elkaar gehaald en ten dele geprofessionaliseerd in crèches, scholen en internaten. Hierdoor is een vorm van monogamie ontstaan, die niet goed aansluit bij de natuurlijke tendens tot het zoeken van meerdere verwekkers van het nageslacht en het bevoordelen van verwekkers met de beste genen.

Ter compensatie kunnen twee oplossingen worden gevonden. Deze zijn het aangaan van buitenechtelijke relaties of het aangaan van seriëel monogame relaties. Voor het volgen van beide beginselen bestaan in de Westerse cultuur goede aanwijzingen.

De functie van oorlog en handel

Binnen bovenstaande pseudo-polygyne samenleefvorm moet een constructie bestaan voor het voorkomen van inteelt en het verrijken van de soort.

Deze oplossing zou gevonden kunnen worden in het wijdverbreide beginsel van de stammenoorlog. De mens voert oorlog en probeert daarbij mannelijke leden van vijandelijke stammen te doden en vruchtbare vrouwen te schaken. Daarnaast drijft de mens handel en zo komen mannelijke stamleden met diverse andere stammen in aanraking. Op deze wijze kan gezorgd worden voor voldoende vers bloed binnen een menselijke leefgemeenschap.

Het bezwaar van stiefouderschap

In de Westerse pseudo-monogame samenleefvorm schuilt ook nog een bijzonder gevaar voor het nageslacht. Niet zonder reden is in bovenstaande aandacht gevraagd voor het belang van genetische verwantschap met de te verzorgen nakomelingen.

Het blijven boze stiefvaders en stiefmoeders, die de natuurlijke neiging hebben om de genetisch niet-verwante nakomelingen te elimineren.

Daar komt nog bij, dat bij mannen een natuurlijke neiging bestaat om genetisch niet-verwante stiefdochters te bezwangeren, zeker als substituut voor het bezwangeren van de genetisch aan hen verwante moeder. Zonder het verwekken van nageslacht wordt het seksuele relatiespel namelijk slechts ten dele gespeeld. De dochters kunnen hiervan de dupe worden. Wij noemen dit dan incest (hoewel het dat in feite niet echt is).

Conclusie

Het bovenstaande overziende kan het idee worden gepostuleerd, dat een menselijke leefgemeenschap bestaat uit een als stam georganiseerde groep families of clans, die ieder voor zich uit een dominante man, verschillende bijmannen en verschillende vruchtbare vrouwen bestaat. De dominante man verwekt de meeste nakomelingen en de niet-dominante mannen pikken hierbij hier en daar een graantje mee. Binnen een dergelijke constructie is de overgang naar een familie bestaande uit een *pater familias* met een aantal monogame koppels onder zich relatief klein. Let wel, echt monogaam is de mens daarbij niet. Vrouwen zullen op zoek blijven naar de sterkste genen in hun omgeving om zich te laten bezwangeren en mannen zullen blijven proberen om zoveel mogelijk vrouwen te bevruchten. En zijn daarin het meest succesvolst als zij sterk of handig zijn (goede genen hebben) of goed samenwerken met andere mannen (bijvoorbeeld tijdens oorlog).

Verschillen tussen de seksen

Dat man en vrouw van elkaar verschillen weet ieder kind. Deze verschillen hangen niet alleen samen met het baren en zogen van kinderen. De in bovenstaande paragraaf beschreven verschillen tussen de door man en vrouw te vervullen rollen binnen een leefgemeenschap, spelen hierbij ook een belangrijke rol. Daarnaast verschillen mannen en vrouwen wat betreft het vóórkomen van bepaalde psychische stoornissen. Ook hiervoor bestaat (mede) een biologische basis. Mannelijkheid predisponeert (kort door de bocht) voor verslaving, agressie en seksuele delinquentie. Bij vrouwen ligt het minder eenvoudig. Een aantal stoornissen zijn gekoppeld aan de vruchtbare leeftijd of juist aan de menopauze. Andere stoornissen zijn gekoppeld aan de cyclus en weer andere aan zwangerschap. Daarnaast spelen morfologische verschillen tussen man en vrouw mogelijk een rol, maar op dat terrein is nog veel onduidelijk.

Psychische stoornissen

Uit de gegevens van epidemiologisch onderzoek is gebleken, dat een gelijk percentage mannen of vrouwen tenminste één psychische stoornis doormaken in een gegeven tijdsbestek. Echter, consistent is ook gevonden dat vrouwen vanaf jong volwassen leeftijd ongeveer tweemaal zo vaak een depressie ontwikkelen als mannen van dezelfde leeftijd.

Dit verschil wordt bij de bipolaire stoornis niet gevonden, maar vrouwen zijn wel driemaal zo vaak 'rapid cycler'. Bovendien is bij hen vaker sprake van depressieve episoden en van de 'gemengde' manie. Ook komen de verschillende angststoornissen (met uitzondering van de obsessief-compulsieve stoornis) ongeveer tweemaal zo vaak voor bij vrouwen als bij mannen.

Bij schizofrenie is de prevalentie en incidentie weliswaar gelijk, maar er is desondanks wel een belangrijk verschil. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden minder vaak ziek en functioneren beter dan mannen. Bij vrouwen na de menopauze doet zich een tweede piek voor van zogenaamde 'late-onset' schizofrenie, die bij mannen ontbreekt.

Middelenmisbruik en middelenafhankelijkheid komt bij mannen drie- tot vijfmaal zo vaak voor dan bij vrouwen. Eetstoornissen doen zich daarentegen tienmaal zoveel voor bij vrouwen dan bij mannen. Bepaalde chronische progressieve hersenziekten worden wat minder vaak manifest bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Na de menopauze zijn vrouwen in verhoogde mate gevoelig voor dergelijke ziekten. Zo komt de ziekte van Alzheimer, zelfs na correctie voor de lagere overlevingsduur, vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. De meeste van deze verschillen zijn tenminste ten dele verklaarbaar op basis van de effecten van oestrogenen. Oestrogenen inhiberen de dopaminerge transmissie en hebben een sterke neurotrofe werking. Hier wordt nog op terug gekomen.

Embryonale ontwikkeling

De mens is (inclusief zijn hersenen) in eerste aanleg vrouwelijk. Door de aanwezigheid van bepaalde genen op het Y-chromosoom ontwikkelt de embryo zich in mannelijk richting. Deze genen bewerkstelligen de inhibitie van de ontwikkeling van de buis van Müller. Deze differentiatie vindt plaats vanaf de zesde week van de ontwikkeling. De geslachtsklier ontwikkelt zich dan tot een testikel en gaat testosteron produceren. Deze testosteronproductie resulteert in de ombouw van de embryo tot het mannelijke fenotype.

De geproduceerde testosteron penetreert ook in de embryonale hersenen en wordt daar omgezet in oestradiol. Dit oestrogeen bindt zich aan oestrogeenreceptoren, waardoor gentranscriptie op gang wordt gebracht. Hierdoor ontwikkelen zich mannelijke hersenen. De grootste gevoeligheid ligt in de 14^{de} tot 16^{de} week van de ontwikkeling. Bij afwezigheid van testosteron ontstaan vrouwelijke hersenen.

Bij vrouwelijke embryo's neemt de FSH-productie door de hypofyse in de 12^{de} en 20^{de} week enorm toe (veel sterker dan bij mannelijke embryo's). Door dit FSH wordt de vorming van ovaria geïnduceerd.

De verschillen tussen jongens- en meisjes hersenen gaan na de geboorte tijdens de rijping van de hersenen door. Meisjes hebben een duidelijk grotere nucleus caudatus en hippocampus en een kleinere amygdala. Ook hebben zij een dikkere hersenschors en minder massaverschil tussen links en rechts.

Bij jongens neemt ook het volume van de nucleus caudatus en het putamen tussen het vierde en achttiende levensjaar af en bij meisjes niet.

Overigens betekent de hormonale weg waarlangs de sekseverschillen geïnduceerd worden ook, dat de mate waarin de geïnduceerde veranderingen plaats vinden een natuurlijke variabiliteit kennen. Dit vormt mogelijk mede een verklaring voor het ontstaan van varianten zoals biseksuele, homoseksuele of transseksuele geaardheid, die dus daardoor het beste als een natuurlijke variatie kunnen worden beschouwd.

Seksueel dimorfisme van de hersenen

De verschillen tussen mannelijke en vrouwelijke hersenen worden door het voorgaande in belangrijke mate bepaald. Het vrouwelijke brein is relatief groter, minder asymmetrisch en de corticale netwerken zijn uitgebreider.

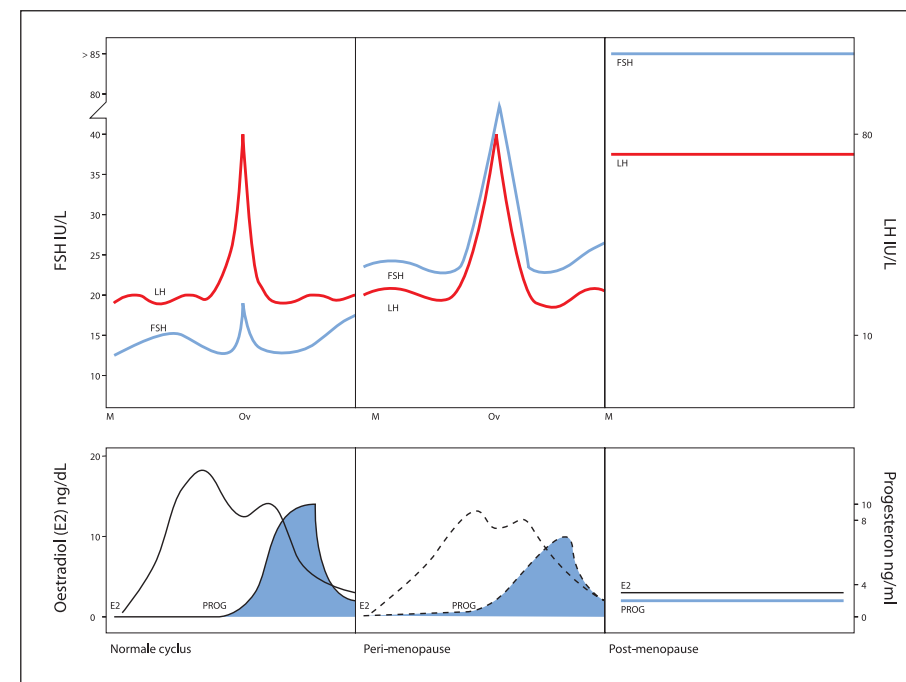
Ook hebben vrouwen een omvangrijker corpus callosum en een grotere commissura anterior. Wat betreft de corticale lateralisatie uit zich het seksuele dimorfisme in het bestaan van een duidelijk dikkere rechter hemisfeer bij mannen. Bij vrouwen is meer sprake van dominantie van de linker hemisfeer. Het planum temporale is links groter bij mannen dan bij vrouwen. Bij cytoarchitectuur onderzoek blijkt dat bij mannen de neuronale dichtheid van de cerebrale cortex groter is en bij vrouwen vooral de omvang van het neuropil. Wat betreft het limbische systeem bestaan ook belangrijke verschillen.

De hippocampus van vrouwen is dikker en rijker aan neuronen en verbindingen. Ook is de plasticiteit van de hippocampale neuronen groter bij vrouwen. Daarnaast bestaan verschillen op het niveau van de mediale preoptische hypothalamus. Tenminste twee kernen zijn groter bij mannen dan bij vrouwen. Een hiervan is de Sexually Dimorphic Nucleus. Deze kern zou een rol spelen bij seksuele oriëntatie en genderidentiteit. Zij bevat normaal tweemaal zoveel neuronen bij mannen als bij vrouwen, maar is bij homoseksuele mannen kleiner van omvang dan bij heteroseksuele. Daarnaast bestaan vele verschillen op functioneel en neurotransmitter niveau. Deze zijn het best te verklaren vanuit de effecten van geslachtshormonen.

Geslachtshormonen

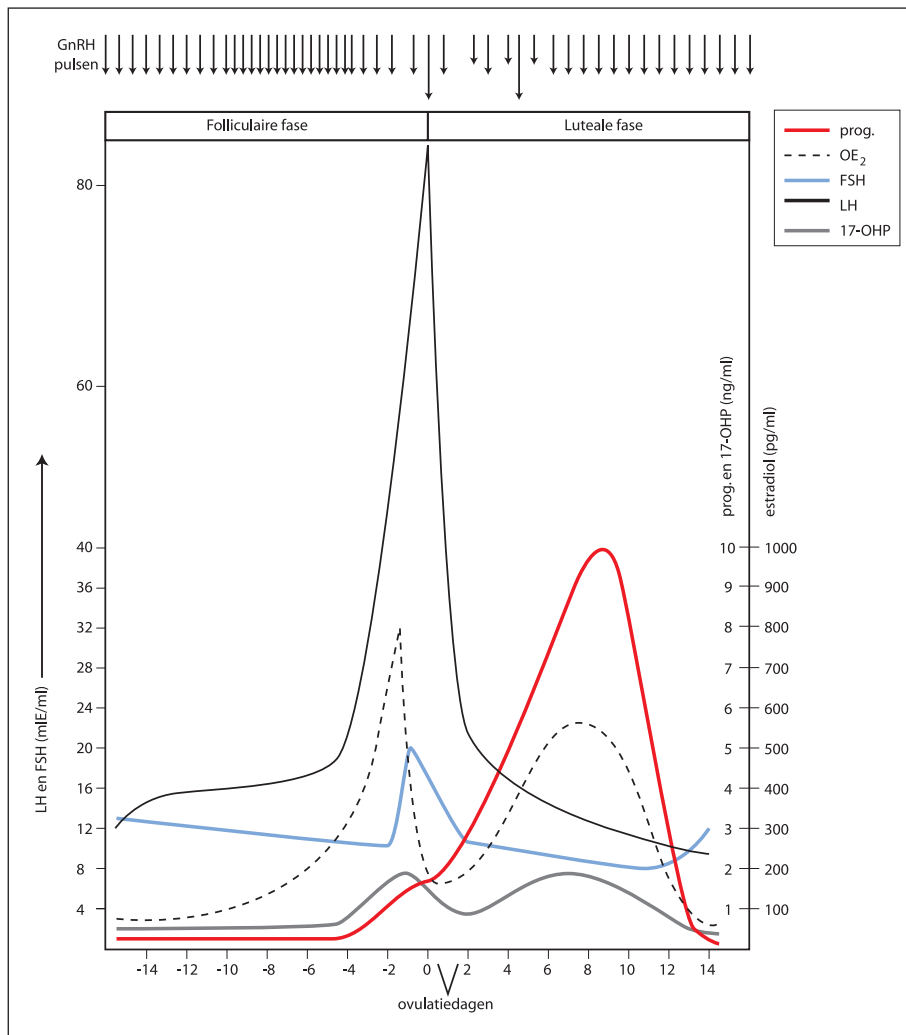
Zeer kenmerkend voor de secretie van geslachtshormonen bij de vrouw is de aanwezigheid van een secretiepatroon. Dit begint tijdens de antenatale ontwikkeling en eindigt bij de menopauze (figuur XIII.1). Zoals in het bovenstaande is beschreven treedt in het tweede trimester van de ontwikkeling een hoge LH- en FSH-productie op. Dit herhaalt zich nog eens tijdens het tweede trimester postnataal. De spiegels blijven vervolgens laag tijdens de kinderjaren en beginnen aan het begin van de pubertijd op te lopen. Tijdens de fertiele periode bestaat een cyclisch secretiepatroon. Aan het einde van deze periode zijn steeds hogere spiegels nodig om de ovaria te stimuleren. Op zeker moment lukt dit zelfs door zeer hoge spiegels niet meer en treedt de menopauze in. Tijdens de menopauze zijn de LH en FSH spiegels zeer hoog, maar de oestrogenen en progestageen spiegels laag.

Het verloop van de hormoonspiegels tijdens de menstruele cyclus wordt weergegeven in figuur XIII.2. De secretie van GnRH verloopt pulsatieel.



Figuur XIII.1

Secretie van geslachtshormonen tijdens verschillende levensfasen van de vrouw. Verloop van de LH, FSH, oestradiol (E2) en progesteronspiegels tijdens de cyclus.



Figuur XIII.2

Plasmaspiegelverloop van geslachtshormonen tijdens de menstruele cyclus.

Verloop van de progesteron (prog.), oestradiol (OE_2), FSH, LH en 17-hydroxyprogesteronspiegels tijdens de cyclus. GnRH = gonadoreline.

De secretie van FSH vertoont een scherpe piek kort voor de ovulatie. Tijdens de eerste helft van de cyclus zijn de oestrogenspiegels relatief hoog en de progestageenspiegels laag. Deze laatste spiegels worden veel hoger tijdens de tweede helft van de cyclus. Aan het einde van de cyclus storten de beide hormoonspiegels drastisch in.

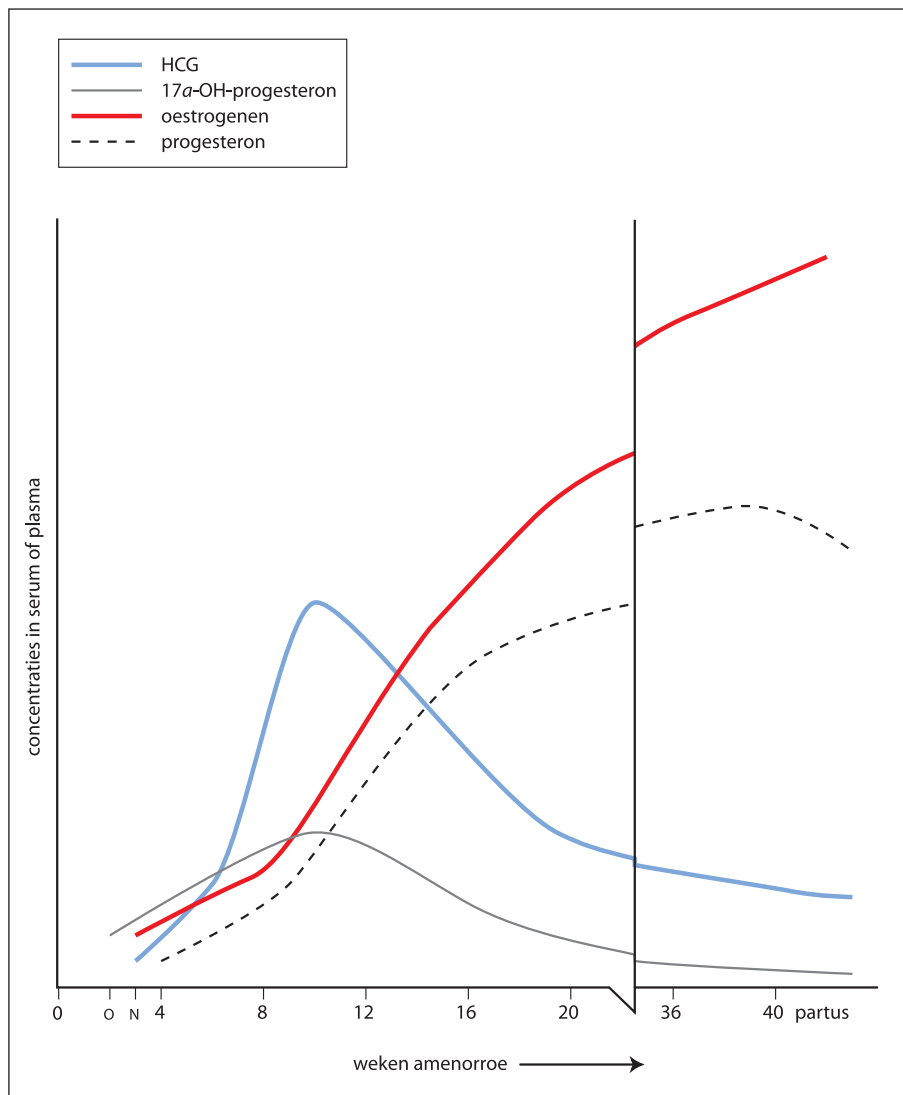
Tijdens de zwangerschap is het verloop weer anders (figuur XIII.3). De placenta produceert vanaf het begin van de zwangerschap HCG. De HCG-secretie vertoont een piek rond de 10^e week en neemt dan af tot een plateauwaarde, die gedurende de rest van de zwangerschap blijft bestaan. De spiegels van oestrogenen en progestagenen, daarentegen, blijven vanaf het begin van de zwangerschap toenemen. Deze spiegels zijn maximaal bij de partus en dan ook in absolute zin extreem hoog. Daarnaast produceert de placenta nog een aantal andere hormonen, zoals ACTH, CRH en HPL, dat groeihormoonachtige activiteit heeft. Door deze hormoonproductie en door de geïnduceerde fysiologische veranderingen wordt de hormoonhuishouding op nog veel meer punten gewijzigd.

Neurobiologische effecten

Van alle geslachtshormonen is de psychotrope werking van de oestrogenen waarschijnlijk het sterkst. Oestrogenen inhiberen de dopaminerge transmissie langs verschillende wegen. Zij verlagen de gevoeligheid van dopaminereceptoren en stimuleren de activiteit van type B monoamineoxidase (MAO_B), dat dopamine afbreekt. Daarnaast induceren oestrogenen het enzym stikstofmonoxide (NO) synthase. Langs die weg hebben zij vele neoplastische en neuromodulerende effecten. Tenslotte hebben oestrogenen duidelijke neurotrofe effecten.

Oestrogenreceptoren zijn niet aan het celmembraan gebonden, maar bevinden zich binnenin de cel. Na binding van het oestrogeen verwerft het complex activiteit als transcriptiefactor, waardoor zogenaamde 'oestrogeen response elementen' op het DNA worden geactiveerd. Tot de genen die tot expressie worden gebracht behoren genen die coderen voor neurotrofe factoren, zoals brain-derived nerve growth factor (BDNF) en nerve growth factor (NGF). Deze neurotrofe factoren hebben een directe stimulerende invloed op de synaptogenese en het in stand houden van het neuron. Deze invloed is zo sterk, dat bijvoorbeeld in de hypothalamus en de hippocampus reeds tijdens het verloop van de cyclus opbouw en afbraak van synaptische verbindingen plaats vindt. Tijdens het eerste deel van de cyclus vindt opbouw plaats onder invloed van oestrogenen en kleine hoeveelheden progesteron. Wanneer in het tweede deel van de cyclus de spiegels van oestrogenen lager worden en die van progesteron veel hoger, vindt vervolgens weer afbraak van de nieuwe synaptische verbindingen plaats.

Oestrogenen interfereren met diverse neurotransmittersystemen: acetylcholine, dopamine, glutamaat en endorfinen. Direct of indirect veroorzaken zij ook



Figuur XIII.3

Plasmaspiegelverloop van hormoonspiegels tijdens de zwangerschap.
HCG = humaan choriongonadotrofine.

binnen het serotonerge systeem een belangrijk seksueel dimorfisme. Dit laatste dimorfisme wordt in verband gebracht met de grotere neiging tot impulsiviteit, (auto)agressiviteit en depressiviteit. Zij verklaart wellicht ook de grotere gevoeligheid voor serotonerge farmaca. Belangrijk is in deze context, dat de effecten van oestrogenen specifiek zijn voor vrouwen. Het wegvallen van oestrogenen tijdens de menopauze resulteert in functievermindering, die alleen bij vrouwen door oestrogensubstitutie te compenseren is.

Ook progestagenen zijn neuroactief, zij het in veel mindere mate dan de oestrogenen. Een van de meest in het oog springende effecten is de affiniteit voor de GABA_A- en benzodiazepine-receptordragende chloridekanalen. Metabolieten van progesteron vertonen agonistische activiteit ten opzichte van dit complex. Zij hebben daardoor anticonvulsieve, anaesthetische en sederende effecten. Het androgeen DHEAS werkt antagonistisch en daardoor analeptisch.

Ook de progestagenen hebben nog andere effecten. Zo versterken zij de glutaminerge transmissie (dit zou de regressie verklaren van neuronen aan het einde van de cyclus) en interfereren zij met endorfinen.

Nog twee andere hormonen verdienen in deze context vermelding: prolactine en oxytocine.

Bij prolactine is sprake van een sterke koppeling aan het dopaminerge systeem. Dopamine functioneert als prolactin inhibiting factor (PIF). Dit betekent, dat de prolactinespiegels alleen hoog kunnen zijn, wanneer de dopaminerge activiteit laag is. Prolactine zelf heeft een duidelijk dopaminofaciliterend effect, hetgeen opgevat kan worden als een mechanisme voor feedback-inhibitie. Dit maakt, dat de effecten van exogeen prolactine anders kunnen zijn dan die van endogeen prolactine. Naast interferentie met het dopaminerge systeem vertoont prolactine ook interacties met het endorfinerge systeem. Oxytocine heeft ook duidelijke gedragseffecten. Het gaat hierbij vooral om nestelingsgedrag. Een belangrijke bijzonderheid is, dat de gevoeligheid voor oxytocine sterk afhankelijk is van de hoge oestrogeen- en progestageenspiegels tegen het einde van de zwangerschap.

Wanneer de effecten van de geslachtshormonen worden overzien, mag waarschijnlijk wel worden geconcludeerd dat de effecten vooral gericht zijn op bescherming tijdens zwangerschap en baring. De veranderingen tijdens de zwangerschap zijn waarschijnlijk zo groot, dat zonder beschermende mechanismen belangrijke schade zou kunnen optreden. Bij mannen is deze bescherming niet nodig. Daarnaast is de rol van de man vooral gericht op het verwekken van nakomelingen.

De man heeft daarom behoefte aan meer dopaminerge activiteit (bepaalt de motivatie en aandrift), een groter seksueel omvangsdimorfisme (door andro-

genen) en een hoger libido (door androgenen). Omdat de gevoeligheid van neuronen voor de trofische effecten van oestrogenen niet nodig is, ontbreekt deze bij de man. Zonder oestrogenen komt de vrouw lager uit dan de man.

Samenhang met psychische stoornissen

Op basis van de wisselende hormoonspiegels en de psychotrope effecten van met name oestrogenen en in mindere mate de progestagenen, valt wel iets te zeggen over het voorkomen van psychische stoornissen in relatie tot de verschillende cycli.

Het plotseling wegvallen van zeer hoge progestageenspiegels aan het einde van de zwangerschap speelt wellicht een rol bij de hoge gevoeligheid van vrouwen met een bipolaire stoornis om juist in de postnatale periode een manie te ontwikkelen. Onttrekkingsfenomenen na het plotseling staken van anticonvulsiva zijn genoegzaam bekend. Zij omvatten angst, agitatie en depressie, manie, delirium en convulsies. Wellicht dat ook de postnatale depressie en de puerperale psychose tenminste ten dele hun basis vinden in het wegvallen van het anticonvulsieve effect van progesteron.

Wat betreft de effecten van de oestrogenen is de beschermende werking op de intactheid van serotonerge, adrenerge en cholinerge projecties van betekenis. Wellicht bieden oestrogenen op deze wijze bescherming tegen angst-, stemmings- en cognitieve stoornissen (alleen bij vrouwen). Echter, het dominante effect is de inhibitie van de dopaminerge transmissie. Dit beschermt tegen psychose, manie en middelzoekend gedrag en predisponeert voor depressieve stoornis.

Tijdens de cyclus zijn de verschillen in hormoonspiegels gering. Toch kunnen de verschillen relevant zijn. Bekend is dat juist voor en tijdens de menstruatie de symptomen van epilepsie en van de bipolaire stoornis in ernst toe kunnen nemen. Wellicht is deze relatieve progesterononttrekking ook verantwoordelijk voor het optreden van premenstruele en postmenopausale stemmingsklachten. Dit laatste is overigens wel enigszins kort door de bocht. Andere hormoneffecten kunnen/zullen daarbij eveneens een rol spelen.

Samenhang met psychofarmacologische effecten

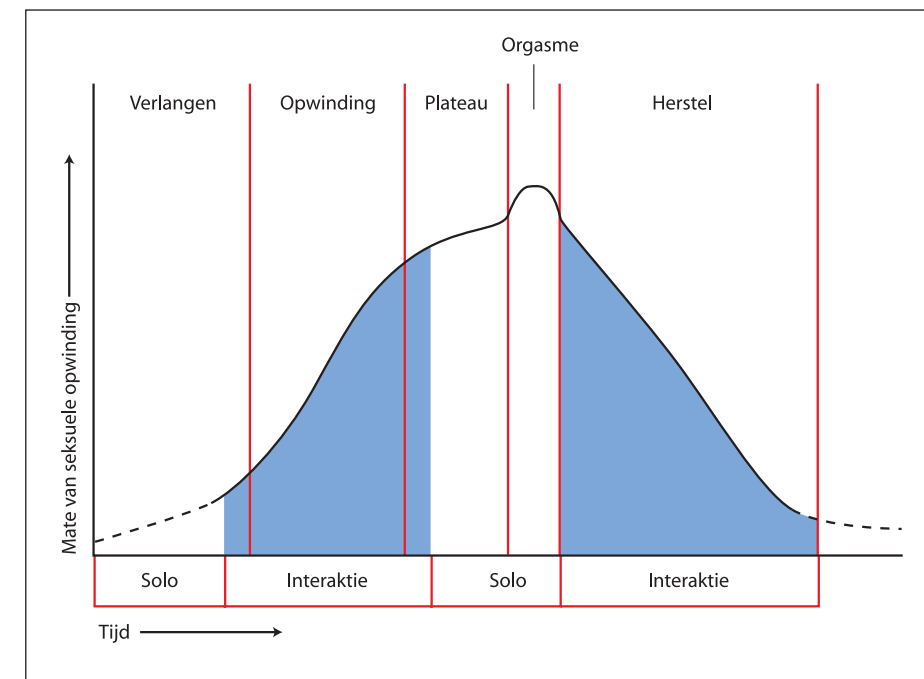
Bovenstaande effecten spelen ook op psychofarmacologisch terrein een belangrijke rol. Op farmacokinetisch gebied bestaan vermeldenswaardige sekseverschillen. Zo verschilt de distributie en het metabolisme. Dit eerste komt onder andere door de andere lichaamssamenstelling en de inhibitie van het transportproteïne P-glycoproteïne door geslachtshormonen. Het tweede is toe te schrijven aan de inductie van bepaalde Cytochroom P₄₅₀-isoenzymen (bijvoorbeeld CYP3A4) en remming van andere cyp-enzymen. Ook diverse conjugatiereacties vinden in mindere mate plaats. Hierdoor ontstaan verschillen in het plasmaspiegelverloop van psychofarmaca bij man en vrouw. Echter, de omvangrijke veranderingen tijdens de zwangerschap daargelaten,

zijn de waargenomen farmacokinetische verschillen bescheiden. Zij zinken meestal in het niet bij de effecten van andere variabelen, zoals de consumptie van genotmiddelen en geneesmiddelen, of leeftijdseffecten.

Ook op het terrein van de klinische effecten bestaan verschillen, die overigens wel relevant kunnen zijn. Hierbij zal mede sprake zijn van genderverschillen in kwetsbaarheid. Bekend is bijvoorbeeld, dat sommige vrouwen met een bipolaire stoornis een dosisverhoging van lithium nodig hebben in de premenstruele periode. Ook is waargenomen, dat vrouwen minder vaak (of snel) opknappen dan mannen na een behandeling met imipramine. In het algemeen reageren vrouwen slechter op tricyclische antidepressiva en doen zij het beter op selectieve serotonine heropnameremmers en monoamineoxidaseremmers. Ook is bekend, dat postmenopauzale vrouwen gemakkelijker tardieve dyskinesieën ontwikkelen en minder gemakkelijk parkinsonisme, omdat de langdurig door oestrogenen geïnhibeerde dopaminereceptoren overactief zijn.

De neurobiologie van de seksuele functies

Onder de seksuele functies verstaan wij het geheel aan psychologische en fysieke voorzieningen, die de bevruchting van een vrouw instrumenteel mogelijk maakt. Hierbij kan onderscheid worden gemaakt tussen de genitale



Figuur XIII.4

Het verloop van de seksuele respons volgens het schema van Masters en Johnson.

fase, de ruggenmergsfase en de cerebrale fase. Deze zullen hier ook in die volgorde worden besproken.

Aan seksueel gedrag zijn twee facetten te onderscheiden: libido en potentie. Onder libido wordt de 'bereidheid tot het hebben van seks' of kortweg 'zin in seks' verstaan. Hiertoe behoren de motivering om tot seks te komen, het ervaren van seksuele opwinding en het vertonen van een seksuele lustreactie. Potentie verwijst naar het vermogen tot het vertonen van een fysieke seksuele respons. Hiertoe behoren het vermogen tot het hebben van een erectie of lubricatie, het vermogen tot ejaculeren en het hebben van de complexe fysiologische respons van het orgasme. Hoewel libido en potentie sterk onderling gerelateerd zijn, is het verstandig om deze facetten wel afzonderlijk te beschouwen.

Verloop van de seksuele respons

Het verloop van de seksuele respons bij de man is schematisch weergegeven in figuur XIII.4. De seksuele respons is onder te verdelen in 5 fasen. Tijdens de eerste fase is sprake van verlangen naar seks. Indien dit verlangen aanwezig is, zal seksuele stimulatie tot steeds grotere seksuele opwinding leiden. De opwinding gaat over in een plateau fase, die eindigt met het ervaren van een orgasme. Daarna volgt de herstelfase, waarin de seksuele opwinding afneemt tot het uitgangsniveau. Dit uitgangsniveau wordt overigens vaak niet meteen bereikt.

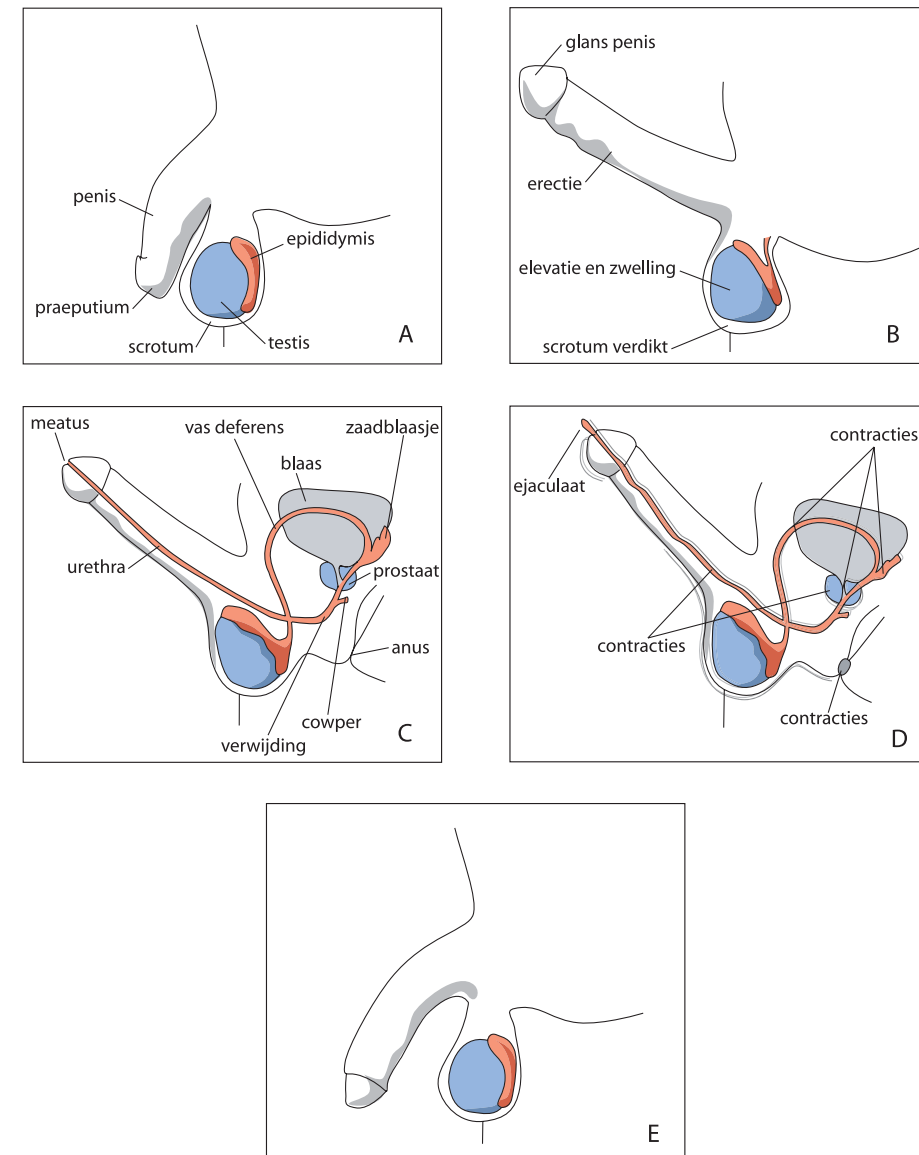
Binnen de figuur is sprake van een kleuring, die de mate van extrovertie aangeeft. Tijdens de opwindingsfase is sprake van gerichtheid op de sekspartner en de omgeving. Door prikkels uit de omgeving en interactie met de partner loopt de seksuele opwinding steeds verder op. Tijdens de plateau fase verdwijnt deze gerichtheid op de omgeving. Het individu moet zich tijdens deze fase op zichzelf concentreren om de opwinding vast te houden en om zichzelf naar een orgasme te leiden. Tijdens deze zogenaamde solofase is het individu introvert.

Verloop van de genitale respons

Tijdens bovenstaande fasen van de seksuele respons treden op genitaal niveau verschillende veranderingen op (Figuur XIII.5 en XIII.6).

Bij de man is buiten de remslaap de penis in rust gewoonlijk geheel verslapt. De contractiele toestand van de cremasterspier en het scrotum wordt daarbij bepaald door de temperatuur. Bij koude worden de testikels tegen de buikwand aangetrokken om te scherpe afkoeling te voorkomen.

Deze contractie vindt ook plaats tijdens de opwindingsfase, terwijl daarbij ook de erectie op gang komt. Tijdens de plateau fase wordt de erectie maximaal waarbij ook de glans verder opzwellt en de meatus open gaat staan. Door vasocongestie zwellen ook de testikels op tot circa 150% van hun oor-



Figuur XIII.5

Het verloop van de genitale respons bij de man.

A. Rustfase; B. Opwindingsfase; C. Plateaufase; D. Orgasmefase; E. Ontspanningsfase.

spronkelijke grootte. Daarnaast wordt het proximale deel van de urethra wijder. De klier van Cowper scheidt het voorvocht af.

Tijdens het orgasme contraheren de sluitspieren van blaas en anus. Voorts treden ritmische contracties van de bekkenbodemspieren op. Daarnaast contraheren de prostaat en de zaadblaasjes, waardoor zaadvocht wordt afgescheiden. Het proximale deel van de urethra verwijdt zich verder. Het vas deferens en de urethra vertonen daarbij ritmische contracties. Hierdoor worden de spermatozoën, respectievelijk wordt het sperma voortgedreven naar de uitgang op de top van de eikel.

Tijdens de herstelfase neemt het volume van penis en testikel aanvankelijk snel af. Bij de penis daalt de omvang tot circa 1,5 maal de rustgrootte. De cremaster spier en het scrotum ontspannen. Er vindt tijdens deze fase meestal wat nalevering van spermavocht plaats onder andere door herstel van de proximale urethra.

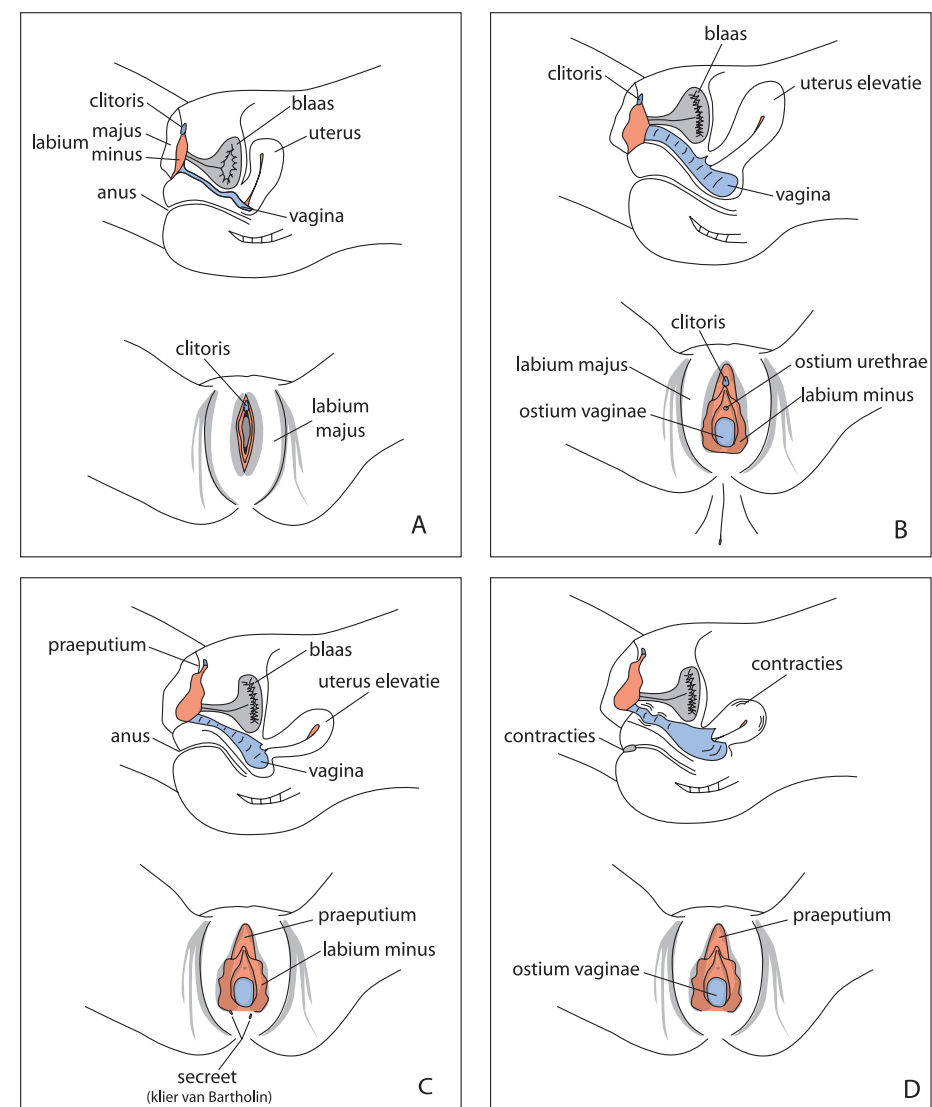
De genitale respons bij de vrouw is terug te vinden in figuur XIII.6. In rust ligt het lichaam van de uterus in dorsoventrale richting op de blaas in de buikholte. De vulva is gesloten. De clitoris ligt verborgen onder het preputium.

Tijdens de opwindingsfase kantelt de uterus naar dorsaal, waardoor het proximale deel van de vagina als een tent wordt opengetrokken. De vagina wordt daardoor ter plaatse langer en wijder. De vagina begint door transudatie binnen 20 seconden vochtig te worden. De clitoris wordt door erectie 2-3x zo lang. Ook zwellen de labia op. Hierdoor wijken de grote schaamlippen uit elkaar en komen omhoog. Ook de kleine schaamlippen wijken uit elkaar. Hierdoor komt de vaginamond opengekeerd naar het oppervlak te liggen.

Tijdens de plateaufase kantelt de uterus zo ver mogelijk naar dorsaal, waardoor de vagina maximaal wordt verwijdt. Het meer distale deel van de vagina wordt door zwelling van de wanden vernauwd. De clitoris verdwijnt onder het preputium en wordt overgevoelig voor stimulatie. In deze fase resulteert rechtstreekse aanraking van de clitoris in een pijnrespons. De kleine schaamlippen worden door verdere congestie helderrood en groter. Door de klieren van Bartholin worden een waterig secreet afgegeven. De hoeveelheid hiervan wisselt individueel sterk.

Tijdens het orgasme treden ritmische contracties op van de uterus, de distale vaginawand, de sfincters en de bekkenbodemspieren. De clitoris blijft verscholen onder het preputium.

Tijdens de herstelfase neemt de uterus zijn oorspronkelijke positie weer in en verdwijnt de zwelling van de clitoris en de schaamlippen. Ook de vagina wordt weer smaller, waarbij dit proces langzamer verloopt in het diepste deel. Hierdoor kan het daar gedeponeerde sperma gedurende langere tijd worden bewaard.



Figuur XIII.6

Het verloop van de genitale respons bij de vrouw.

A. Rustfase; B. Opwindingsfase; C. Plateaufase; D. Orgasme fase.

Neurobiologische achtergronden op genitaal niveau

De neurobiologische beginselen, die aan bovenstaande genitale respons ten grondslag liggen, zijn: sensibiliteit (penis en clitoris), vasocongestie (testis, labia, lubricatie, uteruslevatie), erectie (penis, clitoris), uteruslevatie, vas deferens contracties, uteruscontracties, sfinctercontracties en bekkenbodemspiercontracties. Slechts een aantal hiervan zullen worden besproken. Dit is met name het geval, wanneer psychofarmaca met het proces kunnen interfereren.

Over de invloed van modulatie van de *sensibiliteit* is niet al te veel bekend. Sensibiliteit is niet essentieel voor het op gang brengen en onderhouden van bijvoorbeeld de erectie. Ook bij laedering van de betrokken perifere sensibele zenuwen blijft namelijk erectie mogelijk. Omdat bij een dwarslaesie de erectie ook door lokale stimulering op gang te brengen is, mag geconcludeerd worden dat sensibele stimulatie alleen wel voldoende moet zijn.

Hoe deze sensibiliteit wordt gereguleerd en welke cerebrale projecties en interacties precies bij de erectiele respons betrokken zijn, is niet goed bekend. Wel wordt gesuggereerd, dat diverse psychofarmaca (fenothiazinen, SSRI's, opiaten) op dit niveau met de erectie kunnen interfereren. Goed uitgezocht is dit echter niet. Bij fenothiazinen is sprake van concentrering van het farmakon (en/of metabolieten) in het preputium en de glans van de penis of de clitoris. Bekend is dat deze stoffen ook een lokaal-anaesthetisch effect hebben. Hierom wordt wel verondersteld dat zij langs die weg ook met de gevoeligheid van deze structuren voor seksuele prikkeling kunnen interfereren. Serotonine interfereert op verschillende niveaus met de prikkeloverdracht in sensibele zenuwvezels.

Het proces van *vasocongestie* is verantwoordelijk voor de vaginale lubricatie en de zwelling van verschillende onderdelen van de geslachtsorganen.

Door stimulering van β -adrenoceptoren (humoraal; epinefrine) vindt vasodilatatie plaats. Door stimulering van α_1 -adrenoceptoren (neuronaal; norepinefrine) vasoconstrictie. Het is niet erg waarschijnlijk, dat deze receptoren onder fysiologische omstandigheden een belangrijke bijdrage leveren. β -Blokkeers kunnen echter wel potentie- en lubricatieproblemen veroorzaken en α_1 -adrenoceptor antagonist kunnen de erectie vergemakkelijken.

De vasodilatatie waarlangs vasocongestie wordt gemedieerd, komt tot stand door postganglionaire parasympathische neuronen die noch norepinefrine, noch acetylcholine als neurotransmitter gebruiken. Dit zijn zogenaamde non-adrenerge-non-cholinerge (NANC)-neuronen. Vroeger is wel gedacht dat NANC-neuronen het aanwezige Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) als neurotransmitter gebruiken. Dit neuropeptide is waarschijnlijk een co-transmitter. Tegenwoordig wordt de vasodilatatie vooral toegeschreven aan productie van stikstofmonoxide (NO). Daarnaast geeft vasculair endotheel (bij stimulatie) factoren af met een vasodilaterend effect. Acetylcholine speelt een

faciliterende rol. Het onderdrukt de vrijzetting van norepinefrine en verhoogt de respons op stimulatie van NANC-neuronen.

Bovenstaande mechanismen zijn ook verantwoordelijk voor het optreden van *erectie*. Erectie komt tot stand door zwelling van de corpora cavernosa in de penis (figuur XIII.7). Onder rustomstandigheden is er sprake van een tonische inhibitie van de gladde musculatuur van de centrale arterie en van de caverneuze sinusoiden. Dit berust op activering van α_1 -adrenoceptoren.

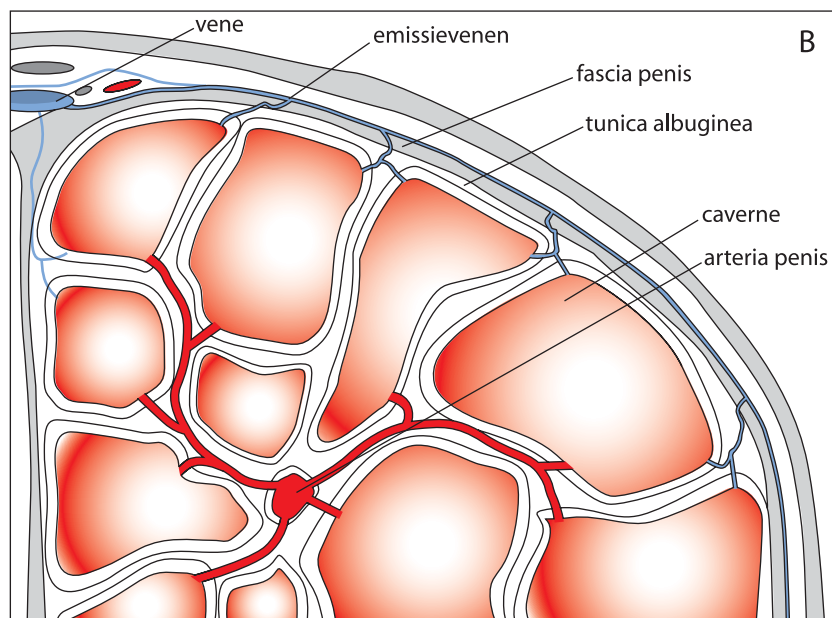
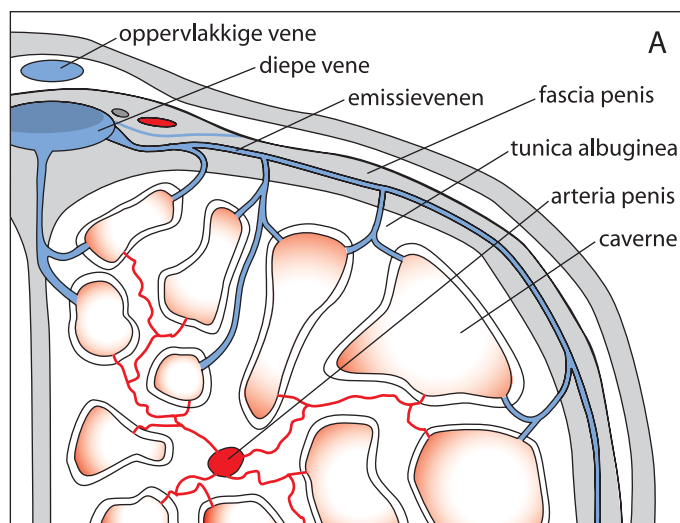
De erectie wordt op gang gebracht door activering van de NANC-neuronen, die naar arteriolen en sinusoiden van de zwellichamen lopen. Deze neuronen en het vaatendotheel geven NO af, hetgeen resulteert in activering van guanylcyclase. Dit leidt tot de productie van cGMP. Hierdoor daalt de intracellulaire calciumconcentratie en treedt verslapping van het gladde spierweefsel op. De arteriolen en sinusoiden worden hierdoor sterk verwijd, de druk in de sinusoiden wordt hoger en deze zwellen door dit alles sterk op. De opgezwollen sinusoiden drukken de emissievaten, die tussen het zwellichaam en de harde bindweefselomhulling van de tunica albuginosa lopen, gedeeltelijk dicht. Hierdoor wordt de bloedafvoer beperkt en wordt de penis erect (figuur XIII.7).

Wanneer tijdens het orgasme de ejaculatie tot stand wordt gebracht door activering van noradrenerge neuronen, treedt hierdoor tevens activering op van α_1 -adrenoceptoren in het caverneuze vaatbed. Hierdoor treedt vasoconstrictie van arteriolen op, waardoor de bloedtoevoer wordt beperkt en de intracaverneuze druk daalt. De bloedafvoer wordt minder beperkt en er treedt verslapping van de penis op.

Dit proces van erectie en ejaculatie wordt gemoduleerd door acetylcholine. Dit betekent, dat cholinerge stoffen erectie bevorderen en anticholinergica erectie (en ejaculatie) remmen.

Mogelijk is er ook een rol weggelegd voor serotonine en histamine, maar dat is nog niet erg duidelijk. Via 5-HT₂-receptoren zou serotonine een erectie remmen. Toch wordt de erectieverminderende invloed van de SSRIs niet hieraan toegeschreven, maar aan inhibitie van NO-synthase. Het vermogen om NO-synthase te remmen varieert bij de verschillende SSRIs onafhankelijk van de potentie tot het remmen van de serotoninetransporter. Echter, helemaal kloppen doet het verhaal bepaald niet. Ook SSRIs met weinig invloed op NO-synthase remmen erectie en ejaculatie. Voorts heeft 5-HT₂-antagonisme wel degelijk een beschermend effect.

Over het mechanisme van *uteruslevatie* en *uteruscontracties* is het laatste woord nog niet gezegd. De uterus zit ter hoogte van de cervix vast aan de vagina en aan een uitgebreid systeem van subperitoneale ligamenten en bindweefselvellen. Via dit systeem is de cervix stevig verbonden met de bekkenbodem en het bekken. In de ophangbanden zit glad spierweefsel.



Figuur XIII.7

Gedeelte van een dwarsdoorsnede door de penis met het corpus cavernosum in rust (A) en bij erectie (B).

Bij erectie treedt toename van de bloedaanvoer en beperking van de bloedafvoer op.

De uteruslevatie komt tot stand door vasocongestie en door contractie van het gladde spierweefsel. Langs welke weg deze laatste contracties worden geïnduceerd is de auteur niet duidelijk.

De uteruscontracties tijdens het orgasme worden toegeschreven aan de uitstorting van oxytocine door de neurohypofyse. De heftigheid van uteruscontracties worden ook beïnvloed door diverse neurohumorale factoren.

Dit speelt echter meer een rol tijdens de zwangerschap. Oestrogenen verhogen de gevoeligheid van de uterus en progestagenen verminderen deze. Door stimulatie van β_2 -adrenoceptoren (epinefrine) verslapt de uterus en door stimulering van α_1 -adrenoceptoren worden contracties geïnduceerd. Dit laatste treedt echter alleen op in de gravide uterus. Ook serotonine heeft een contractie-stimulerend effect. Tenslotte spelen prostaglandines, met name rond de baring, een contractie-faciliterende rol.

De *ejaculatie* komt tot stand door activering van de sympathicus. Stimulering van α_1 -adrenoceptoren (norepinefrine) resulteert in contractie van het gladde spierweefsel van de epididymis, het vas deferens, de vesiculae seminales, de prostaat en de sfincters. Door de contracties van de bijbal en de zaadleider worden de spermatozoën naar de urethra geperst. Door de contracties van de zaadblaasjes en de prostaat wordt het spermavocht aan dit spermatozoëncentraat toegevoegd. De contractie van de prostaat en de blaassfincter voorkomt ook het uitvloeien van het sperma in de blaas.

De α_1 -adrenolytische werking van veel psychofarmaca interfereert op dit niveau met de ejaculatie. Bekend is, dat het gebruik van sommige psychofarmaca (bijvoorbeeld thioridazine) ook aanleiding kan geven tot retrograde ejaculatie.

Neurobiologische achtergronden op ruggenmergsniveau

De regulering op ruggenmergsniveau vindt plaats op sacraal niveau en op het niveau Th₁₀-L₂. Daarnaast zijn sympathische vezels betrokken, die craniaal van L₁ het ruggenmerg verlaten. Het blijkt namelijk dat ook bij een beschadiging van de sacrale ruggenmergssegmenten en bij een dwarslaesie langs psychogene weg een erectie is op te wekken. Ejaculatie en orgasmebeleving zijn bij dwarslaesiepatiënten echter veel vaker en in ernstiger mate gestoord.

De cellichamen van de preganglionaire parasympathische neuronnen liggen in het sacrale ruggenmerg (S₂-S₄). Van hieruit verlopen de vezels naar de plexus hypogastricus (plexus pelvici) of via deze plexus rechtstreeks naar de effectororganen. Het parasympathisch zenuwstelsel is vooral betrokken bij erectie en vasocongestie.

De cellichamen van de preganglionaire sympathische neuronnen liggen meer craniaal (Th₁₀-L₃).

Van hieruit lopen de vezels naar de grensstrengen en naar de plexus hypogastricus inferior. Het sympatisch zenuwstelsel is vooral betrokken bij de ejaculatie. Voorts is er ook een thoracolumbaal gelegen sympatisch erectiecentrum.

De motorische patroongenerator voor de spieren van de bekkenbodem liggen in het sacrale ruggenmergssegment (S₂-S₄). Deze spiercontracties spelen een belangrijke rol tijdens de emissie en het orgasme. De afferente vezels die belangrijk zijn bij het opwekken van de motorische component van het orgasme zouden afkomstig zijn van spierspoelen in de bekkenbodemspieren.

Neurobiologische achtergronden op cerebraal niveau

Bij de bespreking van de cerebrale component van de seksuele respons moet verschil worden gemaakt tussen de psychogene regulatie en de reflexogene regulatie. De seksuele respons is enerzijds op gang te brengen en te onderhouden door seksuele fantasieën en pornografie en anderzijds door tactiele en olfactorische prikkels. Tussen deze twee vormen van regulatie bestaan uitgesproken interacties. Bij beide vormen van regulatie behoort de bewustwording van het bestaan van seksuele opwindings. Deze seksuele opwindings is ook langs bewuste weg te versterken of te inhiberen.

De *reflexogene* regulatie wordt in gang gezet door olfactorische en tactiele prikkels. Klieren in de mond, borsten, anus en urethramond scheiden pheromonen af, die het in de neusholte gelegen vomeronasale orgaan prikkelen. Dit resulteert in een sterke bekrachtiging van de seksuele respons tussen vaste sekspartners. Het gaat dus niet om verhoging van de libido in het algemeen. Zoals bekend, bestaat er een directe koppeling tussen het reukorgaan en de amygdala (hoofdstuk 12). Dit doet vermoeden, dat het vomeronasaal orgaan langs deze weg aanzet/motiveert tot seksuele activiteit.

Tactiele prikkels, die de seksuele respons in gang kunnen zetten, zijn afkomstig van huidreceptoren van het gehele lichaam. Met name bij de man nemen de genitaliën daarbij een dominante plaats in. Echter, individueel bepaald is er sprake van veel meer erogene zones. Bij dwarslaesiepatiënten kunnen gericht nieuwe erogene zones worden ontwikkeld. Een veelbesproken erogene zone bij de vrouw is de zogenaamde G-plek in de ventrale wand van de vagina, juist achter de introïtus. Ook deze erogene is sterk individueel bepaald.

Bij sommige vrouwen leidt tactiele stimulatie van de G-plek tot seksuele opwindings. Bij veel andere vrouwen is dat niet het geval en bij weer anderen doet stimulatie zelfs pijn. Ook de omvang van de G-plek varieert.

De betreffende vezels schakelen in het ruggenmerg en projecteren vervolgens naar de hersenstam en de thalamus. Voor seksueel relevante prikkels is met name het periaqueductale grijs in de middenhersenen een belangrijk schakel-

centrum. In dit periaqueductale grijs worden veel enkefalinerge neuronen aangetroffen. Er zijn vele aanwijzingen dat dit gebied een sleutelpositie inneemt in een keten van afdalende banen, die schakelen op enkefalinerge interneuronen in het ruggenmerg. Langs axoaxonale synapsen worden op ruggenmergsniveau pijnafferenten geremd. Waarschijnlijk remmen opioïden langs deze weg de seksuele respons.

De output van de hersenstam wordt verder verzorgd door neuronen van de nucleus reticularis paragigantocellularis in de reticulaire formatie van de pons. Deze neuronen projecteren rechtstreeks op de lumbosacrale ruggenmergscentra. Zij regelen – in ieder geval bij de man, maar mogelijk ook bij de vrouw – het optreden van een orgasme. Ook vezels uit de serotonerge raphékernen en vezels uit de adrenerge locus coeruleus projecteren op deze lumbosacrale centra. Wellicht dat serotonerge farmaca (bijvoorbeeld SSRIs) op dit niveau met het orgasme interfereren.

De mediale area preoptica in de hypothalamus speelt een belangrijke rol bij het induceren van seksueel gedrag (hoofdstuk 12). Dit gebied projecteert op het periaqueductale grijs en op de paraventriculaire en intralaminaire kernen van de thalamus. Vanuit het periaqueductale grijs worden diverse hersenstamkernen geactiveerd, die het seksuele gedrag in gang zetten. Vanuit de genoemde kernen van de thalamus worden bepaalde delen van de mesiale prefrontale cortex geactiveerd. Hierdoor wordt de seksuele lustemotie gepercipieerd.

Ook treedt een endocriene respons op. De nucleus paraventricularis van de hypothalamus wordt tijdens de coïtus geactiveerd en scheidt via de neurohypofyse oxytocine af. Dit oxytocine speelt onder andere een rol bij de uteruscontracties tijdens het orgasme. Oxytocine is ook een cerebrale neuroregulator. Stimulering van de nucleus paraventricularis en intracerebrale inspuiting van oxytocine induceert ook erectie. Voorts scheidt de hypothalamus dopamine af in de primaire hypofysaire portale circulatie. Dit dopamine functioneert als prolactine inhiberende factor (PIF) en er bestaat een reciproke relatie met de secretie van gonadoreline.

De *psychogene* regulatie van de seksuele respons is nog niet goed in kaart gebracht. Presentatie van visuele seksuele stimuli aan gezonde mannen resulteert in activering van de visuele associatieve cortex, delen van de frontale paralimbische cortex (rechter insula en rechter inferieure frontale cortex) en delen van de mesiale prefrontale cortex (linker anterieure gyrus cinguli).

In de eerste structuren vindt de perceptie van het visuele beeld plaats.

De tweede genoemde structuur functioneert als sensorisch centrum voor de inwendige organen. Wellicht wordt hier de visuele ervaring geassocieerd met de bijpassende lichamelijke toestand. De derde structuur functioneert als motorisch centrum voor de autonome respons.

Wellicht brengt dit centrum de bijpassende endocriene en autonome respons op gang.

Een belangrijke modulerende invloed gaat uit van de ventromediale prefrontale cortex, die aanzet tot seksuele activiteit of dit gedrag inhibeert. Deze structuur heeft een sterke inhiberende invloed op de amygdala. De seksuele respons wordt waarschijnlijk in belangrijke mate in gang gezet door de amygdala, die daartoe projecteert op de hypothalamus. De amygdala ontvangt input uit de hippocampus en septale kerngebieden. Waarschijnlijk is bij dit alles geen wezenlijk verschil met de regulatie van andersoortig gedrag (zie hoofdstuk 12).

De regulatie van seksueel gedrag

De seksuele respons moet worden ingekaderd in seksueel gedrag. Juist op dit terrein heeft de libido een belangrijke functie. Zonder voldoende libido vindt de seksuele respons niet of slechts incompleet plaats. Seksueel gedrag is in belangrijke mate afhankelijk van de effecten van geslachtshormonen.

Hierbij bepalen de hormonen de richting van de ontplooiende activiteiten. Dezelfde hersenstructuren zijn ook betrokken bij het ontplooiën van andersoortig gedrag. Vooral belangrijk in deze context zijn de dorsolaterale prefrontale cortex en het ventrale striatum. De eerste structuur is vooral belangrijk voor het nemen van initiatief. De tweede structuur motiveert tot het in stand houden van een activiteit. Beide hersenstructuren worden geactiveerd door dopaminerge projecties vanuit het ventrale tegmentale gebied (VTA) in de middenhersenen. Activering van deze projecties levert ook lustgevoelens op. Wellicht ten overvloede moet worden opgemerkt, dat deze lustgevoelens geen drijvende kracht zijn. Integendeel, de heftigste lustbeleving treedt op tijdens het orgasme en heeft een sterke inhiberende invloed op het seksuele gedrag.

Neurotransmitters en neuromodulatoren

In het bovenstaande is reeds op diverse plaatsen gesproken over de invloed van verschillende neurotransmitters, neuropeptiden en hormonen. In het nu volgende geldt een wat andere benadering, waarbij de neuroseksuele effecten van de relevante neuroregulatoren stuk voor stuk aan de orde komen.

De neurotransmitter *stikstofmonoxide* (NO) activeert guanylcyclase in glad spierweefsel, waardoor GTP wordt omgezet in cGMP. Deze second messenger induceert de relaxatie van de spiercel, waardoor de erectie van de penis en de clitoris tot stand komt. De respons wordt beëindigd door afbraak van cGMP tot Guanosine-5'-monofosfaat onder invloed van een fosfodiësterase. Van dit fosfodiësterase bestaan verschillende typen. In de genitaliën wordt fosfodiësterase type 5 aangetroffen. Het is dit subtype, dat door stoffen als sildenafil en tadalafil wordt geïnhibeerd. Sildenafil heeft bij mannen en mogelijk ook bij vrouwen een positief effect op de genitale respons. Voorts zijn er

goede aanwijzingen dat sildenafil in staat is om bij zowel mannen als vrouwen hulp te bieden bij seksuele functiestoornissen, die ontstaan door het gebruik van SSRIs. Deze functiestoornissen hangen namelijk bij een aantal producten tenminste ten dele samen met inhibitie van NO-synthase.

Interferentie met de *serotonerge* transmissie heeft gemakkelijk consequenties voor de seksuele respons. De seksuele bijwerkingen van MAO-remmers, moderne antipsychotica en SSRIs worden ten dele hieraan toegeschreven. Stimulering van 5-HT_{2A}-receptoren inhibeert en stimulering van 5-HT_{1A}-receptoren faciliteert de seksuele respons. Ook activering van 5-HT_{1B}- en 5-HT_{1C/2C}-receptoren remt de seksuele respons.

Door het blokkeren van 5-HT_{2A}-receptoren heeft cyproheptadine een positief effect op de seksuele bijwerkingen van SSRIs en MAO-remmers. Aan dezelfde farmacologische eigenschap worden ook de positieve invloed van nefazodon en mirtazapine toegeschreven. Ook stimulering van 5-HT_{1A}-receptoren kan hierbij van betekenis zijn: de partiële 5-HT_{1A}-agonist buspirone heeft ook een positieve invloed bij seksuele functiestoornissen door het gebruik van SSRIs. Overigens worden de effecten van 5-HT_{2A}-liganden via zowel centrale als perifere receptoren gemedieerd.

De *dopaminerge* transmissie is van grote betekenis voor het opgang brengen en in stand houden van seksueel gedrag. Dopamine regelt de activiteit binnen de verschillende 'extrapyramidale hoofdcircuits' en speelt zo een belangrijke rol bij het motiveren voor sekszoekend gedrag. Daarnaast is dopamine belangrijk voor het initiëren van dit gedrag door het stimuleren van de dorsolaterale prefrontale cortex.

De fysiologische basis voor de lustbeleving (tijdens het orgasme) is niet geheel duidelijk. Sommige auteurs schrijven ook het opwekken van deze emotie toe aan activering van dopaminerge projecties vanuit het VTA op het ventrale striatum. Zij situeren daarbij het lustcentrum in het ventrale striatum zelf, maar dat lijkt een oversimplificatie. Anderen zijn van mening, dat het complex van activering van mesolimbische corticale en subcorticale structuren in de emotie 'lust' resulteert. Dit is echter een verlegenheidsoplossing. Bekend is dat op de mesiale prefrontale cortex een gebied bestaat waar de perceptie van de emotie lust kan worden gesitueerd. Dit gebied wordt (waarschijnlijk) geactiveerd als eindpunt van een deel van het emotionele/motivationale extrapyramidale hoofdcircuit. Ook verlopen wellicht rechtstreeks projecties vanuit het VTA naar dit deel van de ventromediale prefrontale cortex. Korthedshalve wordt voorgaande - overigens ook een zwaktebod - wel samengevat onder de activering van een (virtueel) dopaminerg lustcentrum in het projectiegebied van de mediale voorhersensbundel. Hoe het ook zij, dopaminerge farmaca (bijvoorbeeld antiparkinsonmiddelen) zetten aan tot seksueel gedrag en antidopaminergica (bijvoorbeeld antipsychotica) remmen dit gedrag.

Er lijkt bij dopaminerge stimulatie sprake te zijn van een bifasische respons: bij stimulatie van een onderactief systeem treedt activering op, maar bij overstimulering wordt het seksuele gedrag geremd. Dit is goed te illustreren aan de hand van de effecten van cocaïne. In een lage dosering stimuleert cocaïne seksueel gedrag. Bij hogere doses en bij misbruik wordt echter door cocaïne seksueel gedrag juist geremd. Dit kan worden opgevat als het tot werking komen van de sterk remmende invloed van de orgasmische lust op de motivatie tot seksueel gedrag.

De effecten van dopaminergica zijn complex, doordat de interferentie op vele niveaus plaatsvindt: in de dorsolaterale prefrontale cortex (initiatief), het ventrale striatum (motivatie), de ventromediale prefrontale cortex (emotie), het endocriene systeem (inhibitie prolactine), het genitale systeem en het vasculaire systeem (vasodilatatie). Het seksuele gedrag (spel, plezier, erectie) wordt door dopaminerge stoffen bevorderd en ejaculatie wordt geremd, totdat bij hogere doses of langdurig gebruik remming optreedt. Dit maakt dopaminerge farmaca lastig te gebruiken als afrodisiacum. Antidopaminergica remmen op vele niveaus de seksuele respons en om die reden worden antipsychotica ook toegepast bij hyperseksualiteit van diverse origine.

De betekenis van (*nor*)epinefrine voor de seksuele respons is bescheiden. Epinefrine heeft door stimulering van β -adrenoceptoren een positief effect op de doorbloeding van onder andere de geslachtsorganen. Langs deze weg verhoogt het de seksuele respons (met name bij vrouwen). Het stimuleert echter ook α_1 -adrenoceptoren en remt zo de erectie.

Zoals boven aangegeven wordt de ejaculatie door de sympathicus aangestuurd en wel via α_1 -adrenoceptoren. Geneesmiddelen die de noradrenerge transmissie versterken, zoals mirtazapine en yohimbine, zouden langs deze weg een orgasme kunnen bevorderen. Erg eenduidig is dit echter niet, omdat beide stoffen meerdere, in deze context relevante farmacologische effecten hebben.

Het *opioidsysteem* is direct betrokken bij de verwerking van sensorische genitale informatie. Dit verklaart de seksuele effecten van opiaten en opiaatantagonisten. Daarnaast leidt opiaatmisbruik ook tot endocriene veranderingen (onder andere testosteronverlaging). Bij opiaatmisbruik treden libidoverlies en impotentie op. Bij opiaatonthouding worden erecties en ejaculaties gezien. Voorts is de seksuele respons te versterken met opiaatantagonisten. Deze verhogen de erectiegevoeligheid en de coitusfrequentie.

Wat betreft de endocriene regulatie van seksueel gedrag en van de seksuele respons zijn vooral de effecten van de androgenen belangrijk. In feite is *testosteron* het enige echte afrodisiacum. Androgenen faciliteren seksueel gedrag (cognities, opwinding, handelingen). Zij hebben deze werking bij zowel mannen als vrouwen. Bij de vrouw kan echter de directe fysieke respons (fysieke

opwinding) worden versterkt zonder dat de emotionele respons in gelijke mate optreedt.

Bij normale mannen en vrouwen bestaat geen éénduidig verband tussen de hoogte van de androgeenspiegels en de mate van seksuele activiteit. Verlaging van de androgeenspiegels heeft daarentegen wel grote invloed op de seksuele activiteit. Deze verlaging kan worden bereikt door orchidectomie (mannen) of adrenalectomie (vrouwen), door hormonale behandeling (gonadorelineanaloga) of door toediening van androgeenantagonisten zoals cyproteron. Hier wordt ook therapeutisch gebruik van gemaakt, bijvoorbeeld bij seksuele delinquenten.

Oestrogenen en *progestagenen* hebben weinig directe invloed op het seksuele verlangen. Bij oestrogeendeficiëntie kunnen langs indirecte weg libidineuze problemen ontstaan (genitale atrofie). Voorts remmen deze geslachtshormonen (met name progestagenen) bij hoge doses de libido. Orale anticonceptiva kunnen zowel een positieve als negatieve invloed op de libido hebben. Synthetische progestativa hebben gewoonlijk ook een zekere androgene werking. Daar staat tegenover, dat de orale oestrogenen van de anticonceptiepill de vrije androgeenspiegel iets laten dalen.

Van *prolactine* worden weliswaar diverse effecten beschreven (libidoverhoging, erectiebevordering), maar de gegevens zijn moeilijk te interpreteren.

De effecten behoeven niet (allemaal) aan de werking van dit hormoon zelf te worden toegeschreven. Een complicerende factor is namelijk het bestaan van een duidelijke inverse relatie tussen de prolactine- en de gonadorelinesecretie. Bij hyperprolactinaemie is de gonadorelinesecretie laag. In dat geval wordt via een verminderde LH-secretie weinig testosteron afgescheiden. Bovendien past bij een toestand van hoge prolactineactiviteit ook een situatie van lage dopaminerge activiteit.

Ook *oxytocine* heeft invloed op de seksuele functies (lubricatie, erectie, orgasmische uteruscontracties). Het aangrijpingspunt is niet alleen perifeer, maar ook in het centrale zenuwstelsel (met name hypothalamus). De effecten van *corticosteroiden* zijn voornamelijk indirect.

Tot slot

In dit hoofdstuk is ingegaan op een aantal neurobiologische achtergronden van voortplantingsgedrag. De voortplanting is zonder twijfel een primair levensbeginsel. Het bewerkstelligen van het hebben van goede nakomelingen is van eminent belang voor het in stand blijven van de soort. De moderne mens is als diersoort erg succesvol. Hierbij past ook een gelukkige hand bij het inrichten van de voortplanting.

In de eerste paragraaf van dit hoofdstuk is uiteengezet, dat in de loop der tijden een typisch menselijke samenlevingsvorm is ontstaan. Deze samenlevingsvorm kon waarschijnlijk ontstaan door de unieke communicatieve vaardigheden van de mens.

Daarnaast kan de mens abstracte samenwerkingsverbanden aangaan en op brede schaal gebruik maken van werktuigen. Niet vergeten mag worden, dat het optimaliseren van de voortplanting aan dit gedrag ten grondslag ligt. Uiteindelijk is het systeem ingericht op het vergroten van de kwaliteit van het nageslacht. Dit betekent, dat mensen met de beste genen de beste kansen krijgen om zich voort te planten.

In dit hoofdstuk is mede tot uitdrukking gekomen, dat belangrijke menselijke gedragingen wellicht in de context van de menselijke wijze van voortplanten kunnen worden geplaatst. Stammenoorlog en handel zijn ook gericht op het genetisch verrijken van het nageslacht. Macht uitoefenen heeft ook als functie om de beste mannen in de beste positie te brengen voor het verwekken van een nageslacht. Alleen de allerslimste of allerhandigste bijmannen lukt het om er bij de voortplanting toch tussendoor te glippen. Voortplanting heeft veel met macht te maken.

Omdat voortplanten zo'n wezenlijke activiteit is, is ook een belangrijk deel van de neurobiologische machinerie op voortplanten gericht. Veel neurobiologische beginselen hebben rechtstreeks of zijdeling met de voortplantingsfunctie te maken. Dit betekent ook, dat het aantal kruisverbanden met psychische stoornissen onverwacht groot kan zijn. Het is niet toevallig, dat juist op dit terrein verklaringen kunnen worden gevonden voor totaal andersoortige afwijkingen in menselijk gedrag (bijvoorbeeld eetstoornissen of middelenmisbruik). De voortplanting en alles wat daarbij komt kijken dient dan ook een van de belangrijkste aandachtsgebieden van de gedragswetenschappen te vormen. Mede om deze reden wordt in dit boek met de beschrijving van deze aspecten van menselijk gedrag geëindigd.

Woordenlijst

ACTH	=	adrenocorticotroop hormoon = corticotropine
bupirone	=	Buspar®
cranieel	=	schedelzijde
CRH	=	corticotropine releasing hormone
	=	corticoliberine
cyproheptadine	=	Periactin®
cyproteron	=	Androcur®
DHEAS	=	dehydroepiandrosteronsulfaat
dimorfisme	=	het bestaan van vormverschillen
dorsaal	=	rugzijde
FSH	=	follikel stimulerend hormoon
gender	=	biopsychosociale rol
cGMP	=	cyclisch guanosinemonofosfaat
GnRH	=	gonadoreline
GTP	=	guanosinetriposfaat
HCG	=	human choriogonadotrofine
HPL	=	humaan placentair lactogeen hormoon
imipramine	=	Tofranil®
LH	=	luteotroop hormoon
mesiaal	=	naar de middellijn toegekeerd
mirtazapine	=	Remeron®
monogamie	=	één man met één vrouw
NANC	=	non-adrenerg-non-cholinerg
nefazodone	=	Dutonin®
parafillieën	=	van de norm afwijkende seksuele voorkeuren

polyandrie	=	meerdere mannen met één vrouw
polygynandrie	=	meerdere mannen met meerdere vrouwen
polygynie	=	één man met meerdere vrouwen
pulsatief	=	in pulsen verlopend
sekse	=	lichamelijk geslacht
SSRIs	=	selectieve serotonine heropnameremmers
sildenafil	=	Viagra®
tadalafil	=	Cialis®
thioridazine	=	Melleril®
ventraal	=	buikzijde
VTA	=	ventrale tegmentale gebied

Literatuur

- Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, eds. Psychopharmacology and women: sex, gender and hormones. Washington DC: American Psychiatric Press, 1996.
- Lue TF. Erectile dysfunction. New Engl J Med 2000;342:1802-13.
- Knoppert-van der Klein E, Kölling P, Sleeboom-van Raaij I, Van Vliet I, red. Behandelingsstrategieën bij vrouwen in de psychiatrie. Houten: Bohn, Stafleu, Van Loghum, 2001.
- Koks CHW. Sildenafil. Pharm Weekbl. 1999; 134:27-31.
- Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function Arch Gen Psychiatry 2000;57:1012-30.
- Slob AK, Vink, CW, Moors JPC, Everaerd W, red. Seksuologie voor de arts. Houten: Bohn, Stafleu, Van Loghum, 1992.
- Van Hooff JARAM. De mens, een primate net zo 'eigenaardig' als de andere primaten. Cahiers bio-wetenschappen en maatschappij 2003;22:47-52.
- Van Hooff JARAM. The evolution of primate social systems. Manuscript, 2003.

Register

A8 area	42
A9 area	42
A10 area	42, 103, 189
Aandacht	83, 139, 204
Accumbens	188
Acetylcholine	95, 170, 206, 224
ACTH	154, 165, 238
Activerende systemen	170, 209
Adenosine	146
Adrenoceptoren	86
Affect	229
Afhankelijkheid	56
Afrodisiacum	280
2-AG	142
Agitatie	192
Agmatine	142
Agnosie	200
AGRP	157
Alcohol	130
Alertheid	139
Alpidem	129
Alzheimer	102, 130, 222
Amantadine	53, 130
Amfetamine	53, 74, 89
Amisulpride	52, 56, 57
Amitriptyline	108

Amnestische stoornis	200
AMPA	122, 124
Amygdala	19, 47, 221, 232, 278
Anandamide	142
Androgenen	266, 281
Angst	71, 86, 237, 241
Anhedonie	45, 175, 242
ANP	238
Antidementiële middelen	224
Antidepressiva	73, 87
AP-1	34, 134, 239
Apomorfine	54
Apoptosis	26
Apraxie	200
APUD-cellen	153
ARAS	97, 169, 171, 204, 205
Area postrema	40, 41, 43
Area tegmentalis dorsalis	96
Aripiprazol	56, 57, 108
Associatieve cortexgebieden	215
Astrocyten	21, 21
Asymmetrie	260
Ataxie	184
ATP	146
Atriaal natriuretisch peptide	238
Auditieve cortex	217, 244
Axoaxonaal	24
β-Blokkerende stoffen	90

Barbituraten	130
Basolateraal	232
BDNF	28, 72, 263
Beersma	168
Benzamiden	52, 56
Benzodiazepinen	121, 129
Betahistine	141
Betz-cellen	213
Bewustzijn	204
Bipolaire stoornis	259
Blastocyste	9, 10
Bloedhersenbarrière	21
Bradyfrenie	192
Bradykinesie	192
Broca	171, 194, 217, 244, 245
Brodmann	216
Bromocriptine	54
BTAS	97, 169, 171
Bupropion	53, 74, 87
Buspirone	279
cAMP	32
Cannabinoïd	142
β-Carbolinen	148
CART	157
CCK	158
Centrale sulcus	18
Centromediaal	232
Cerebellum	115, 180, 184

Cerebrale cortex	212
Cerebrocerebellum	185, 186
Chemoreceptor trigger zone	40, 55, 68
Circadiaan	165
Circadiane hoofdklok	167
Citalopram	72, 73, 108
Clastrum	214
Clitoris	270, 271
Clobazam	129
Clomipramine	72, 73, 87, 108
Clonidine	90
Clozapine	52, 55, 56, 57, 108, 109
Cocaïne	53, 74, 89, 155, 280
Coffeïne	148
Cognitie	103, 241
Cognitieve circuit	50, 191
Coma	204
Commissuren	17
COMT	29
Cornu ammonis	120, 221
Corpora mammillarae	18, 222
Cortex cerebellaris	185
Cortex cerebri	193, 212
Corticale minikolom	211
Cortisol	173, 238
Cowper	270
CREB	34
CRH	156, 174, 238

Cyproheptadine	279
Cytochroom P ₄₅₀ -isoenzym	266
Cytokines	27, 239
DAG	32
D-cycloserine	131
Declaratief	200
Delirium	204, 207
Dementia	199, 200
Depressie	71, 85, 104, 173, 241, 259
DHEA	155, 265
Diagonale band van Broca	97, 104, 115, 171, 210
Dimorfisme	252, 256
Dizocilpine	130
DNA	34
Domperidon	55
Donepezil	107
Dopamine	39, 170, 189, 209
Dopaminehypothese	58
Dopaminereceptoren	51, 51
Dorsale vaguskern	82, 135
Drift	231
Dronabinol	144
Drugspychosen	56
D-serine	131
Dynorfine	117, 154
Dysforie	192
Ecstasy	74, 89
Eetlust	44, 71, 143

Ejaculatie	273, 275
Embryo	9, 259
Eminentia mediana	40, 137
Emotie	229
Emotionele circuit	50, 191, 233
Endocannabinoïden	142
Endocrien systeem	28
Enkefaline	117, 154
Entacapone	54
Ependymocyten	20, 20
Epifyse	167, 171
Erectie	273, 274
Ergotamine	68
Evenwicht	202
Excitotoxiciteit	125
Expliciete geheugen	200, 218
Extended amygdala	233
Extrapiramidaal	48, 184
Fencyclidine	155
Fenelzine	88
Fenfluramine	74
First messenger	35
Flexuren	13, 15
Flumazenil	129
Fluoxetine	72
Flupentixol	108
Fluvoxamine	72, 73
Frontale cortex	214

Frontale kwab	193
FSH	259, 260, 261, 262
GABA	49, 102, 113, 114, 186, 191
GABA-receptoren	120, 121
Galantamine	107, 225
Ganglionheuvels	17
Gedachtenvlucht	192
Geheugen	103, 199, 218
Geheugenoproep	219
Gehoor	203
Gender	252
Gepirone	74
Gliacellen	19
Glutamaat	113, 118
Glycine	119, 126
Gnosis	200
GnRH	262, 263
Golgiellen	185
G-proteïnen	31, 33
Granulae	24, 25, 29
GR-receptoren	239
GTP	31, 147
Gustatoire cortex	217
Gyrus parahippocampalis	47, 220, 221
Gyrus van Heschl	245
Hallucinaties	47, 70, 222
Haloperidol	57, 108
Handel	257

HCG	263, 264
Heropname	25
Hersenblaasjes	13, 14
Hippocampus	15, 174, 218, 231, 240, 260
Histamine	136, 137, 170
Histaminereceptoren	138
5-HT ₂ receptoren	48, 55, 57, 67, 69, 173, 192, 214, 273, 278
Hyperfagie	143
Hyperkinesie	192
Hyperprolactinaemie	43, 281
Hypnogram	164
Imipramine	72, 108
Immunologisch	28
Impliciete geheugen	200, 218
Infanticide	255
Infundibulum	41
Initiatief	45
Inosine	31, 145
Insula	217
Interleukine	239
Ipsapirone	66, 74
James-Lange theorie	86, 90
Katatonie	204
Kindling	125, 128
Klimvezels	185
Korfcellen	185
Korsakoff	222
Langetermijn potentiatie	123, 124, 223

Lateralisatie	215, 246, 260
Leptine	157
Levodopa	53
Levomepromazine	108
LH	260, 261, 262
LHRH	156
Libido	268, 278
Lichttherapie	173
Limbisch systeem	18, 184, 230
Limbische circuit	191
Lisuride	54
Locus coeruleus	65, 80, 81, 183, 202
Long term potentiation	240
LSD	70
LTP	143, 145, 223, 240
Lustgevoel	44, 193, 237, 277, 279
MAO-remmers	87
Maprotiline	87
MCH	157
MDMA	53, 74, 89
Mediale voorhersensbundel	42, 65, 81
Melatonine	169, 172
Memantine	130, 225
Mescaline	70
α -Methyl-dopa	54
Methylfenidaat	53
Metoprolol	91
Meynert	97, 104, 115, 171, 209

Mianserine	74, 87, 108, 141
Microglia	22, 145
Midazolam	172
Middelenmisbruik	259
Middelzoekend gedrag	192
Mirtazapine	74, 87, 88, 108, 279, 280
Moclobemide	73, 88
Monogaam	253
Morula	10
Mosvezels	185
Motivationaleel circuit	50, 191, 233
Motorische circuit	50, 191
Motorische patroongenerator	183
MPTP	54
MR-receptoren	239
MSN	102, 140
Muscarinereceptoren	98
Myelineschede	22
Narcolepsie	171, 172
Nefazodon	74
Neglect	217
Neocorticaal weefsel	212
Neurale buis	13
Neurale lijst	13
Neurale plaat	9, 12
Neurocyten	23, 23
Neurofarmacologische respons	29
Neuroglia	19

Neuromodulator	36
Neuropil	21
Neuroplasticiteit	26, 223
Neuroplastische effecten	125
Neuroregulator	36
Neurotensine	158
Neurotoxiciteit	128
Neurotransmissie	24
Neurotransmitter	36
Neurotrofe factoren	26, 27
NGF	28, 263
Nicotinereceptoren	98, 100, 138, 142
NMDA	122, 124, 138, 142, 223
NO	144, 273, 278
Norepinefrine	79, 80, 170
Nortriptyline	108
NOS	144
Nucleus accumbens	50, 70, 188, 192
Nucleus basalis	97, 104, 115, 171, 209
Nucleus caudatus	17, 19, 42, 50, 188
Nucleus paraventricularis	81, 84, 156, 167, 238, 277
Nucleus raphes	64, 65, 183
Nucleus ruber	119, 183
Nucleus solitarius	65, 81, 82, 135, 206, 235
Nucleus subthalamicus	189, 190
Nucleus suprachiasmaticus	68, 166, 167
Nucleus tuberomamillaris	137, 209
Occipitaal	215

Occipitale cortex	195
Occipitale kwab	217
Octopamine	88, 141
Oestrogenen	263, 281
Olanzapine	57, 108
Oligodendrocyt	22, 22
Oligofrenie	199
Ondansetron	68
Ontwikkeling van het zenuwstelsel	9
Onverschilligheid	192
Oorlog	257
Opioidpeptiden	154, 280
Orexine	157, 170
Orgasme	267, 269, 271
Oxytocine	156, 265, 281
Pariëtaal	215
Pariëtale cortex	195
Pariëtale kwab	217
Paroxetine	72, 73, 108, 145
PCP	130, 155
Penis	269, 270
Pentazocine	155
Perforante pad	120, 221
Perforerende vezels	117
Pergolide	54
Periaqueductale grijze substantie	154, 202, 235, 277
Periventriculair orgaan	40
P-glycoproteïne	266

Phencyclidine	130
Pheromonen	276
Pijn	45, 201, 217, 237
Pimozide	56, 108
Pindolol	66, 88
PIP ₂	32
Piramidale neuronen	117, 212
Piramidecel	23, 46
Planum temporale	245, 246
Polyaminen	141
Polyandrie	253
Polygynandrie	253
Polygynie	254
POMC	154
Pontocerebellum	185
Postnatale depressie	266
Potentie	268
Praxis	200
Prefrontale cortex	42, 45, 47, 194, 195, 215, 218, 236
Progestagenen	265, 281
Prolactin inhibiting factor	41
Prolactine	43, 265, 281
Promiscue	252
Pro-opiomelanocortine	154
Propranolol	91
Prostaat	269
Psilocybine	70
Puerperale psychose	266

Purinen	145
Purkinjecellen	23, 185
Putamen	17, 42, 50, 98, 188
Putrescine	142
Quetiapine	56, 57, 108
Ranvier	22
Raphékernen	64, 65, 183, 191, 259
Redenaties	192
Release	25
Remoxipride	53, 57
Remslaap	127, 163
Remslaapgenerator	171
Reserpine	55, 89
Reticulaire formatie	204
Reuk	202
RIMA	73
Rimonabant	144
Risperidon	57, 108
Rivastigmine	107, 225
Ruithersenen	13
Schaffercollateralen	119
Schizofrenie	56, 58, 144, 156, 247, 259
Schwanncellen	22
Second messenger	32, 35
Sekse	252, 258
Seksuele opwinding	276
Seksuele respons	268
Serotonine	63, 64, 170

Serotoninereceptoren	66
Sertindol	56, 57, 108
Sertraline	72, 73
Sigma-receptoren	155
Sildenafil	279
Slaap	69, 85, 103, 127, 148, 163, 210
Slaapdeprivatie	173
Slaapfactor S	169
Smaak	203
Somatosensorische cortex	217
Somatostatine	156
Somnostaat	165, 169
Spermidine	142
Spina bifida	13
Spinocerebellum	185, 186
Sporenaminen	141
Spraakcentrum van Broca	171, 194, 217, 244, 245
Stemming	229
Stercellen	185
Stikstofmonoxide	144
Striatum	16, 42, 48, 49, 70, 97, 102, 115, 188 190, 218
Strychnine	131
Stupor	204
Subiculum	120, 221
Substance P	117, 158, 201
Substantia nigra	41, 42, 49, 189, 190
Sulpiride	52, 57

Sumatriptan	67
Supramodaal	215
Sympathicus	65, 79, 135
Synapsen	24, 25
Synaptische spleet	24
Taal	242
Taalgebaren	215
Tabaksrook	53
Tacrine	107, 224
Tadalafil	279
Tastzin	201
Taurine	119, 126
Temporaal	215
Temporale cortex	195
Temporale kwab	217, 220
Testikel	270
Testis	269
Testosteron	281
Tetrabenazine	55, 89
Thalamocorticale circuits	48, 49, 50
THC	144
Theofylline	148
Third messenger	34, 35
Tranlycypromine	53, 88, 89
Trazodon	74
TRH	156
Tyramine	141
Uterus	270, 271

Uteruselevatie	275
Vagina	270, 271
Vasopressine	84, 156
Venlafaxine	72
Ventrale striatum	42, 50, 70, 188, 190, 279
Ventrale tegmentale gebied	42
Vestibulocerebellum	185, 187
Vigilantie	204
VIP	158
Visuele cortex	217
Voortplanting	251
Vrijzetting	29
VTA	41, 42, 102, 189, 278, 279
Wanen	47, 237
Werkgeheugen	47, 70, 200, 218
Wernicke	217, 244, 245
Yohimbine	91, 280
Zien	204
Zimeldine	73
Ziprasidone	57
Zolpidem	129
Zopiclon	129

**cursief is verwijzing naar een illustratie of een tabel*



Over de auteur

Anton J.M. Loonen (1953) studeerde farmacie aan de Universiteit van Amsterdam en promoveerde aansluitend aan dezelfde universiteit op een biochemisch psychofarmacologisch onderwerp. Van 1980 tot 1997 werkte hij als (ziekenhuis) apotheker, klinisch farmacoloog en onderzoekskoördinator in een algemeen ziekenhuis, enkele psychiatrische ziekenhuizen, een psychogeriatrisch verpleeghuis en een instituut voor verstandelijk gehandicapten in Den Bosch en omgeving. In combinatie met deze functie studeerde hij van 1991 tot 1996 geneeskunde aan de Katholieke Universiteit Nijmegen. Vanaf 1997 werkt hij als arts/klinisch farmacoloog en onderzoekskoördinator in DeltaBouman Psychiatrisch Ziekenhuis te Poortugaal. Hij houdt zich daar bezig met patiëntenzorg (ouderenpsychiatrie), onderzoek (schizofrenie, stemmingsstoornissen en bewegingsstoornissen) en onderwijs. Daarnaast treedt hij op als consulent en heeft hij samen met een psychiater een eigen praktijk voor het verlenen van second opinions op het terrein van de neuropsychofarmacologie. Sinds 1980 is hij verbonden aan verschillende opleidingen tot medisch specialist (psychiatrie en geriatrie) en diverse nascholingsactiviteiten. Sinds 2004 bekleedt hij de DeltaBoumanleerstoel Farmacotherapie bij Psychiatrische Patiënten aan de Faculteit der Wiskunde en Natuurwetenschappen van de Rijksuniversiteit Groningen.

Verantwoording

Alle gebruikte figuren zijn in eigen beheer ontwikkeld, gemaakt en samengesteld. Er zijn geen figuren overgenomen uit eerder verschenen publicaties. Sommige figuren zijn algemeen en kunnen derhalve gelijkenis vertonen met andere figuren.

Indien een auteur of uitgever een vermeldenswaardige gelijkenis of zelfs een replicatie van zijn werk denkt aan te treffen dan gelieve hij/zij zich in verbinding te stellen met de uitgever; MensionTM medical refresher.

Een aantal tabellen zijn afkomstig uit een eerdere publicatie van de auteur in de Ark van Reinier.

Met toestemming van J.A.R.A.M Van Hooff zijn er citaten en tabellen gebruikt uit eerder van zijn hand verschenen werk.

MensionTM medical refresher

mei 2004