

HET SOMATOSENSORISCH SYSTEEM

Inleiding

De somatosensoriek laat ons toe om te voelen, aangename gevoelens zowel als pijn of koude, maar ook om te weten wat onze lichaamsdelen 'eigenlijk aan het doen zijn'. De stimuli hiervoor zijn bijgevolg zeer divers: druk van objecten op de huid, positie van spieren en gewrichten, verwijding van de blaas en temperatuur van de hersenen... Wanneer stimuli té sterk worden dat ze schade kunnen aanbrengen, is er sprake van pijn, een zeer offensieve doch levensnoodzakelijke stimulus.

Het somatosensorisch systeem verschilt van andere sensorische systemen op 2 manieren:

- Receptoren zijn wijd verspreid over het lichaam (en niet geconcentreerd in 1 orgaan zoals vb. het oog)
- Respons op verschillende soorten stimuli: eigenlijk dus 4 zintuigen i.p.v. 1 (tast, temperatuur, pijn en lichaamshouding), en zelfs hier kan nog een subindeling worden gemaakt => eigenlijk is het somatosensorisch systeem een verzamelnaam voor alles wat we niet onder horen (incl. evenwichtsorganen), zien, proeven en ruiken kunnen catalogeren.

I. Indeling van de somatosensoriek

I.1. Indeling op basis van gedrag

Het somatosensorisch systeem draagt 2 grote gevoeligheden, m.n. een oppervlakkige (de somesthesie of huidgevoeligheid), en een diepe (de proprioceptie).

De somesthesie of huidgevoeligheid bevat 3 belangrijke componenten:

- Tactiele gevoeligheid
 - Oppervlakkige tastzin
 - Discriminatiezin (fijne tastzin)
 - Grove tastzin
 - Drukzin
 - Vibratiezin (hoogfrequent) en flutter (laagfrequent)
- Temperatuurgevoeligheid (warm vs koud)
- Pijngevoeligheid of nociceptie

De proprioceptie kan bewust zijn of onbewust, en bevat statische informatie over de positie van onze ledematen maar ook dynamische informatie over de beweging ervan (kinesthesie). In sé is deze informatie onbewust (verwerking in cerebellum), maar door aandacht kunnen we die naar voor halen in ons bewustzijn.

I.2. Indeling op basis van de anatomie

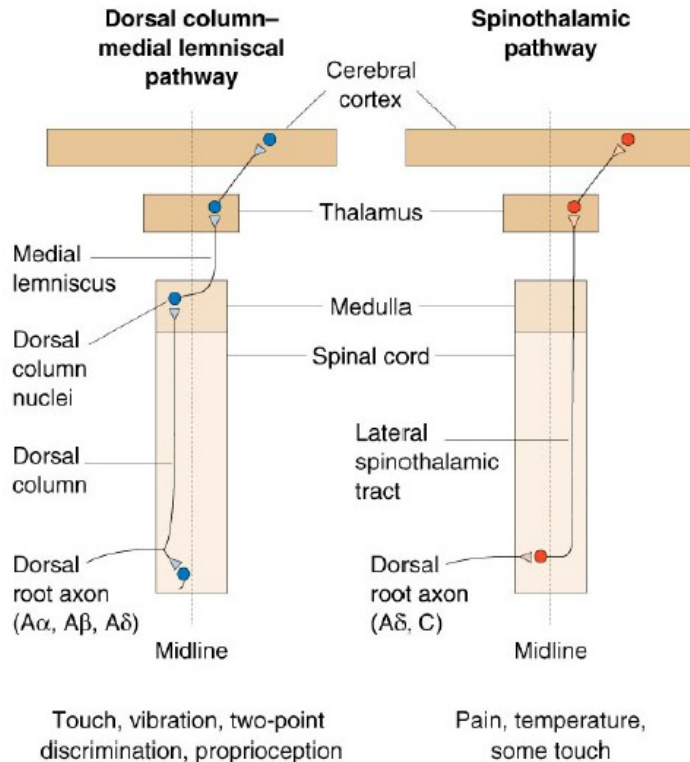
We onderscheiden 3 systemen:

- Lemnisciaal systeem (zeer sterk aanwezig bij primaten): bewuste proprioceptie (positiezin, kinesthesie en stereognosie), vibratiezin en fijne tast- en drukzin (2-puntsdiscriminatie)
- Anterolateraal systeem: grove tast- en drukzin, temperatuurgevoeligheid (die overigens zelden getest wordt) en pijngevoeligheid (klinisch belangrijk: speldenprikken)
- Spinocerebellair systeem (onbewuste proprioceptie)

Het anterolateraal systeem bevat ook mechanoreceptoren: mensen zonder lemnisciaal systeem hebben nog steeds een grove tastzin (lage drempel op tactiele aanraking), die verantwoordelijk is voor de affectieve aanraking (sociaal gegeven: zacht en traag wordt als aangenaam gepercipieerd). Een Canadese patiënte zonder lemnisciaal systeem kon de aanraking niet plaatsen, maar was nog steeds in staat te vertellen dat het 'aangenaam' was.

Het spinocerebellair systeem projecteert cerebellair (onbewust), terwijl beide andere systemen een corticale projectie hebben, hetgeen wijst op bewuste sensaties [Afb. 1, onder].

- Lemniscaal systeem: analytisch, sterke corticale projectie, fylogenetisch jong
=> 1^e orde neuron blijft ipsilateraal (meterslang), 2^e orde neuron kruist (decussatio lemniscorum)
- Anterolateraal systeem (spinothalamisch): vitaal, vnl. subcorticale projectie, fylogenetisch oud
=> 1^e orde neuron kruist de middellijn waar het in het ruggenmerg toekomt, 2^e orde neuron blijft aan contralaterale zijde



1.3. Indeling op basis van de fysiologie

Wat betreft de fysiologie is er een perfecte scheiding tussen verschillende systemen in de periferie: er is sprake van parallelle kanalen.

1.3.1. Receptoren

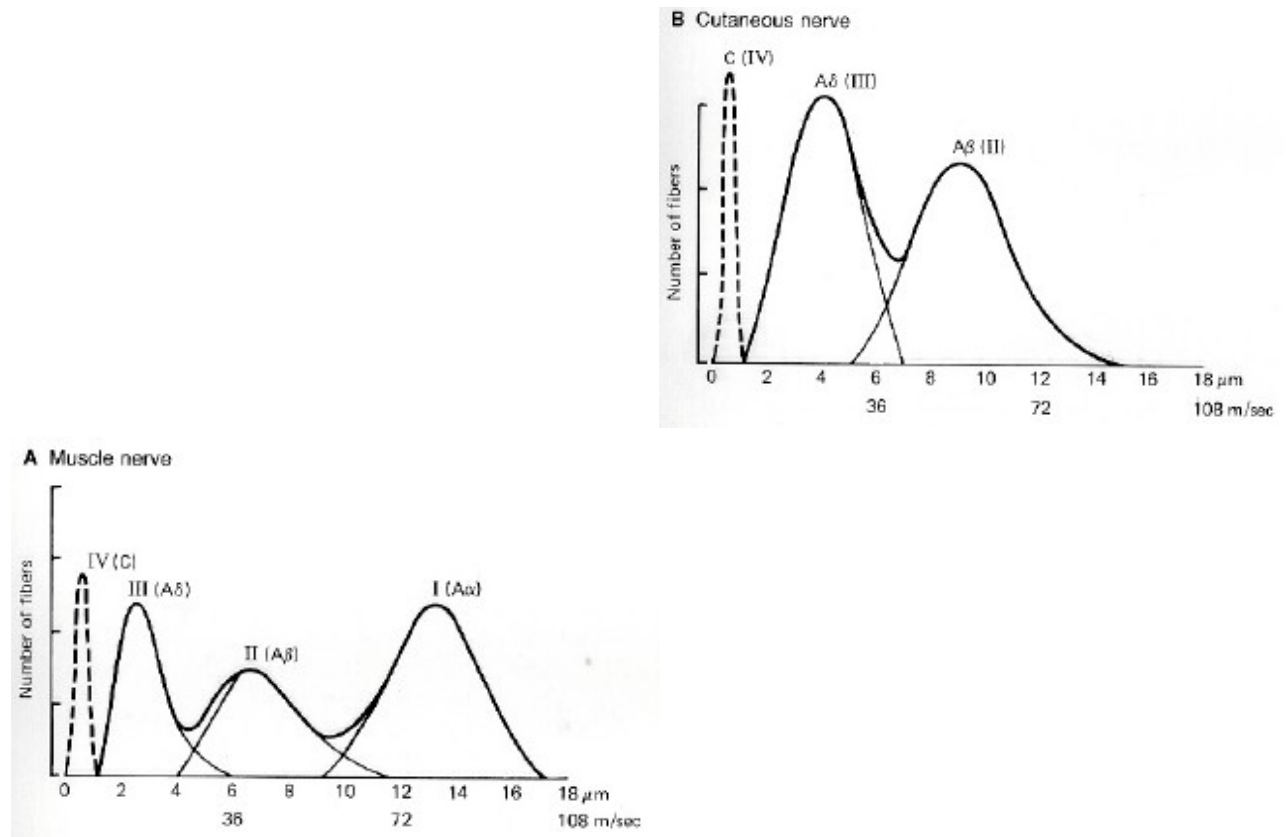
Verschillen in receptoren, wat een verschil geeft qua selectiviteit

- Anterolateraal systeem: thermoreceptoren en nociceptoren zijn vrije zenuwuiteinden
- Lemniscaal systeem: mechanoreceptoren zijn gespecialiseerd (en dus gevoelig voor welbepaalde stimuli)
 - Cutane en subcutane receptoren:
 - Onbehaarde huid: lichaampjes van Merkel, Ruffini, Meissner en Pacini
 - Behaarde huid: lichaampjes van Merkel, Ruffini en Pacini (geen lichaampjes van Meissner!) én ook een haarreceptor
 - Spier- en skeletmechanoreceptoren (cf. motorisch systeem)
 - Spier en pees: spierspoel, peesorgaan
 - Gewrichtskapsel
 - Fascia, membrana interossea, mesenterium: lichaampjes van Pacini





I.3.2. Vezeldikte en myelinisatie

Vezeldikte en myelinisatie zijn verantwoordelijk voor verschillen in de geleidingsnelheid van zenuwvezels.

Efferente spiervezels (van CZS naar de spier toe) worden gekarakteriseerd door een Romeins cijfer, terwijl de afferente huidvezels (van huid naar CZS) door een letter met een Griekse index worden weergegeven. In sé zijn de types echter volledig vergelijkbaar. [Afb. 2, onder]



Wat betreft het somatosensorisch systeem, zijn de mechanoreceptoren (lemniscaal) gekoppeld aan dikke vezels (A en A aan 75 m/s), terwijl de thermo- en nociceptoren (anterolateraal) gekoppeld zijn aan dünnere vezels (A en C aan 0.5 – 1 m/s). Merk op: C-vezels zijn ongemijeliniseerd en dus trager geleidend. [Afb. 3, onder]

Axons from skin	A α	A β	A δ	C
Axons from muscles	Group I	II	III	IV
				
Diameter (μm)	13 \div 20	6 \div 12	1 \div 5	0.2 \div 1.5
Speed (m/sec)	80 \div 120	35 \div 75	5 \div 30	0.5 \div 2
Sensory receptors	Proprioceptors of skeletal muscle	Mechanoreceptors of skin	Pain, temperature	Temperature, pain, itch

II. Tastzin

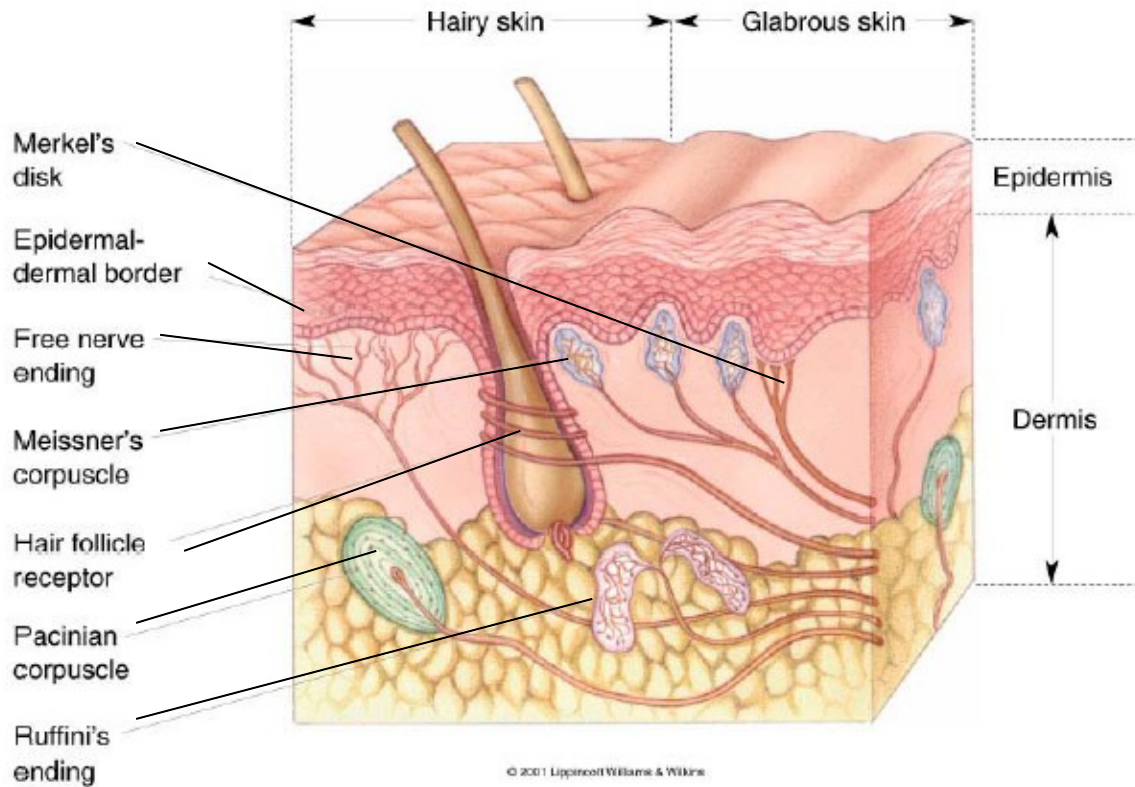
De tastzin begint met de huid. We kunnen 2 soorten huid onderscheiden: behaarde en onbehaarde huid (met verschil in bepaalde receptoren, zie eerder). De huid, bestaande uit epidermis, dermis en subcutis, heeft een essentieel protectieve functie voor ons lichaam (zdd. lichaamsvochten het lichaam niet kunnen verlaten). Toch is de huid vooral belangrijk voor ons direct contact met de wereld: de tastzin (een kus niet meer voelen, het zand tussen je tenen op het strand...).

De gevoeligheid van de huid is enorm: we kunnen een bobbeltje voelen dat 0.006mm x 0.04mm groot is (ongeveer 167x kleiner dan een klassiek Braillepuntje).

II.1. Mechanoreceptoren van de huid

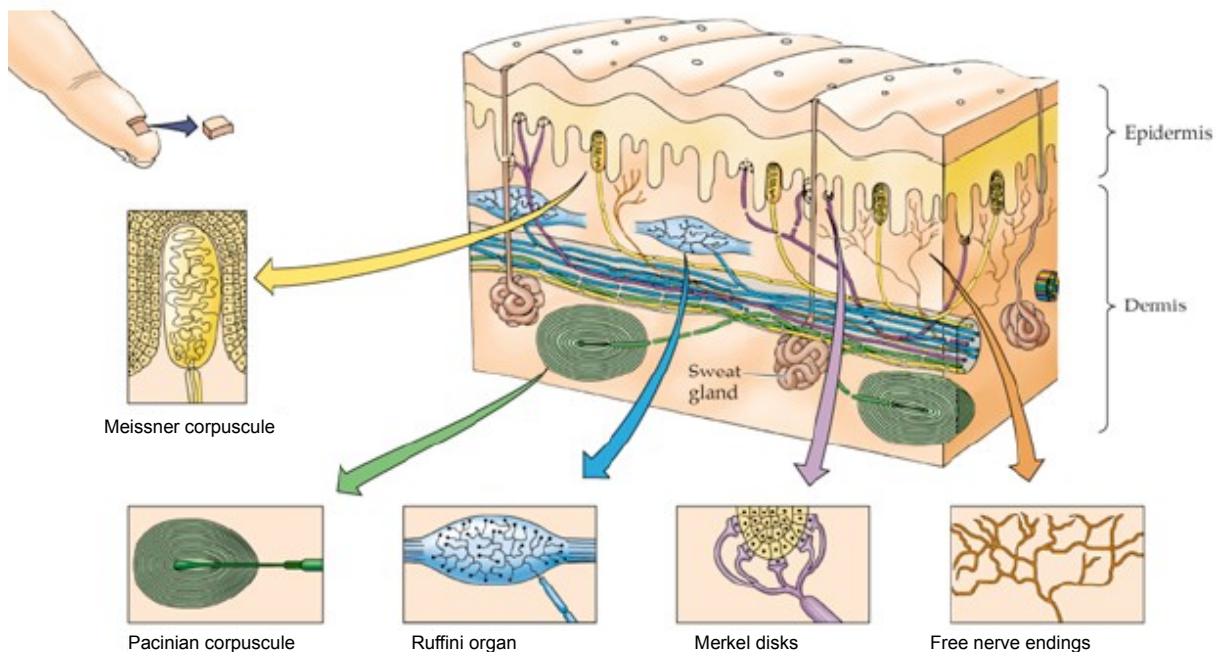
II.1.1. Anatomie van de huid

Mechanoreceptoren zijn gevoelig aan fysische verstoring. Het receptoroppervlak is ook het enige deel van de eerste orde neuronen die gevoelig is voor de stimulusenergie. Zo kan hersenchirurgie theoretisch plaatsvinden onder lokale verdoving aangezien er in de hersenen verder toch geen pijnreceptoren aanwezig zijn, en verdoving van de schedelhuid volstaat. Hoofdpijn ontstaat trouwens door een verandering van diameter van de bloedvaten en wordt gedetecteerd in de bloedvaten zelf.



We kunnen verschillende mechanoreceptoren onderscheiden in de huid, in totaal zelfs 6 of meer [Afb. 4, boven en Afb. 5, volgende pagina]:

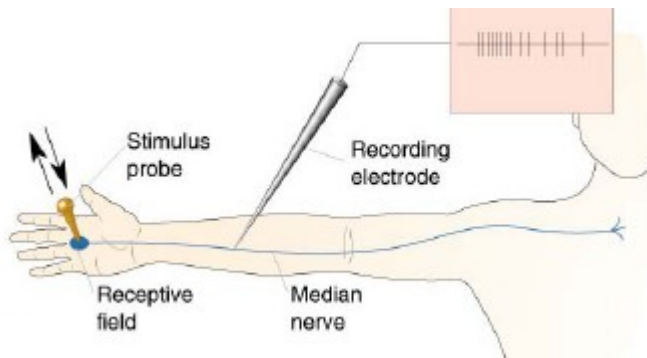
- Lichaampje van Pacini: best bestudeerd, 2mm x 1mm, diep gelegen in de dermis
- Eindjes van Ruffini: zowel in behaarde als gladde huid, iets kleiner dan lichaampje van Pacini
- Lichaampje van Meissner: oppervlakte is 1/10 van die van Pacini, op de kloofjes van de gladde huid (vb. de oneffenheden van de vinger)
- Schijfjes van Merkel: epidermaal, bestaande uit een zenuwuiteinde en afgevlakt niet-neuronaal epitheel (waarbij dit laatste de eigenlijke receptor zou kunnen zijn)
- Vrije zenuwuiteinden
- Haarfollikelreceptoren
- ... (zoals de Krause bulbus in de rand van mucesus weefsel of droge huid (lippen en genitaliën), met een zenuwuiteinde in de vorm van een balletje)



De rest van het eerste orde neuron zorgt voor voortgeleiding van de prikkel naar het CZS (ruggenmerg en hersenstam). We maken functioneel geen onderscheid tussen dendrieten en axonen (een axon waaiert uit naar verschillende vergelijkbare structuren).

II.1.2. Fysiologische indeling

Er zijn diverse vormen van mechanische energie: de huid kan men doen trillen, indrukken, prikken, en aan de haartjes ervan kan men trekken. Mechanoreceptoren kunnen daarom ook variëren naargelang geliefkoosde stimulusfrequenties, drukken en RV-groottes. Onderzoek van Vallbo registreerde enkelvoudige axonen zodanig dat ze de sensitiviteit van de mechanoreceptor in de hand konden meten en de percepties die geproduceerd werden door diverse stimuli (locatie van de stimulus variëren en kijken of de zenuw nog steeds reageert en zo afbakening van het RV). [Afb. 6, onder]

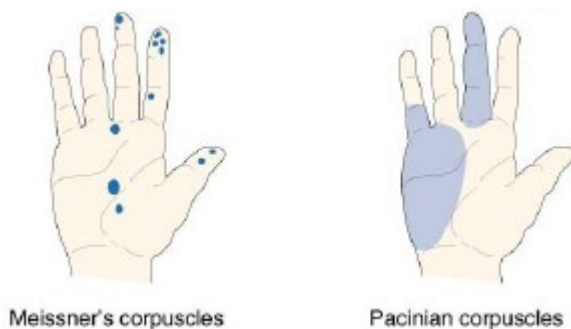


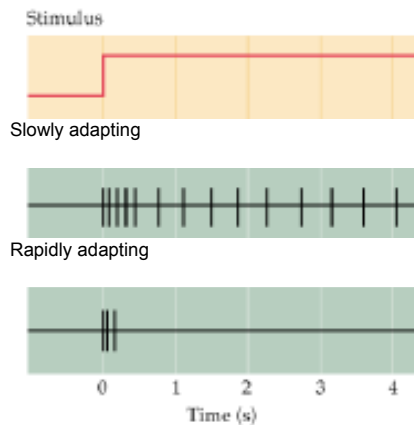
Het grote voordeel aan het somatosensorisch systeem is de toegankelijkheid ervan voor de fysiologie (perifere afleidingen). In de huid kunnen we 4 soorten vezels onderscheiden, gedefinieerd door 2 fysiologische criteria:

- aflijning van het RV:
 - klein en welomschreven (type I)
 - vaag en groot (type II)
- adaptatie op een aanhoudende stimulus
 - slowly adapting (SA): aanhoudend antwoord zolang stimulus, slechts zachtjes afnemend
 - fast (rapidly, quickly) adapting (RA (FA, QA)): enkel antwoord bij onset, heel soms offset

Het RV is het deel van receptoroppervlak van waaruit eerste orde neuron kan geactiveerd worden, of voor hogere orde neuronen het deel van het receptoroppervlak van waaruit het neuron kan beïnvloed worden in positieve of negatieve zin door de lagere orde neuronen => het RV wordt dus complexer naarmate we opklimmen in hiërarchie, omdat het een samenstelling van lagere orde RVn reflecteert.

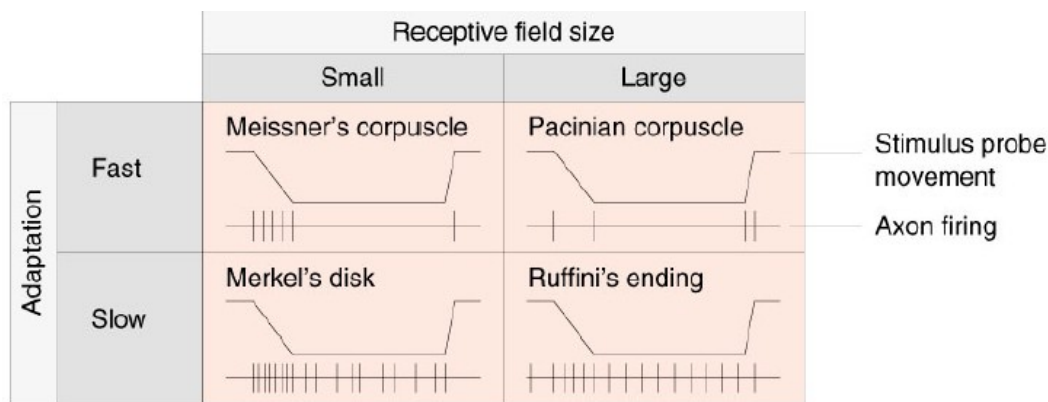
Wat betreft de grootte van de receptieve velden viel op dat lichaampjes van Meissner en schijfjes van Merkel veel kleinere RVn (enkele mm) hadden dan lichaampjes van Pacini of eindjes van Ruffini (een volledige vinger of een halve handpalm). [Afb. 7, onder]





Wanneer de stimulus zeer plots de huid raakt en blijft raken, kunnen de cellen reageren met een snelle respons, die dan zeer plots stopt (ook al is de stimulus nog aanwezig). Dit zijn de rapidly-adapting cellen (lichaampjes van Meissner en Pacini). Of ze reageren iets langzamer, maar de respons blijft duren gedurende ongeveer de hele stimulus (Ruffini en Merkel). [Afb. 8, links]

Aan de hand van deze 2 criteria onderscheiden we dus $2 \times 2 = 4$ fysiologische types, die op een goede wijze correleren met de 4 anatomische types. [Afb. 9, onder]



Type I: gelegen in de oppervlakkige huid met een RV van 2-4mm (klein)

- RAI: lichaampjes van Meissner
- SAI: schijfjes van Merkel

Type II: gelegen in de diepe huid met een groot RV

- RAI: lichaampjes van Pacini
- SAI: lichaampjes van Ruffini

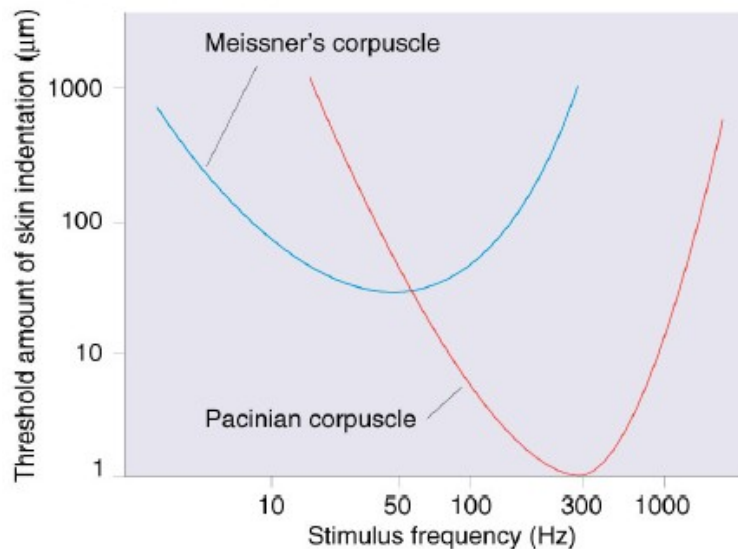
N.B. Ook haarfollikels maken deel uit van het somatosensorisch systeem, denken we maar aan het strelen met een borsteltje over de haren op onze arm. Voor sommige diersoorten is deze manier van gevoel zelfs enorm belangrijk, denken we maar aan de vibrissae van de rat. De haarfollikels worden daarom zeer sterk bezenuwd door bepaalde vrije zenuwuiteinden. Ook zijn er zeer verschillende types haarfollikels met diverse types zenuwen. In elk geval reageren de cellen op een beweging van de follikel door een wijziging van hun membraanpotentiaal (en al dan niet genereren van een AP).

II.1.3. Karakteristieken van de verschillende celtypes

De verschillende mechanische gevoeligheden van de mechanoreceptoren mediëren verschillende sensaties:

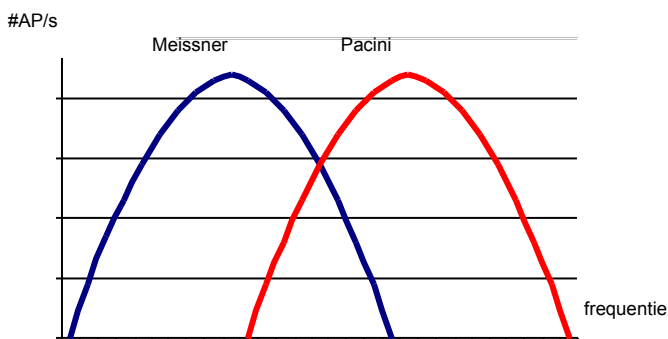
- SAI: Schijfjes van Merkel
 - Zeer goede spatiële resolutie
 - Fijne vorm en textuur (vgl. parvocellulair systeem in visie)
- SAI: lichaampjes van Ruffini
 - Minst goed begrepen: gevoelig voor uitrekking (stretch) van de huid maar geen tactiele gewaarwording, heeft ook richtingsgevoeligheid op laterale krachten (vb. peesorgaan (Golgi))
- RAI: lichaampjes van Meissner
 - Optimaal gevoelig voor laagfrequente trillingen: 40-50 Hz (flutter)
 - Hoge drempel
 - Precieze spatiële informatie maar povere temporele informatie
 - Bewegings- en verschuivingsdetectie (vgl. magnocellulair systeem in visie)

- Cf.: indraaien schroef met de hand: je voelt de weerstand door het draaien van de huid t.o.v. het bot
- RAI: lichaampjes van Pacini
 - Optimaal gevoelig voor hoogfrequente trillingen: 300 Hz (vibratie)
 - Zeer gevoelig (drempel < 100 Å)
 - Precieze temporele informatie maar povere spatiële informatie (temporele informatie te vergelijken met phase-locking auditief)



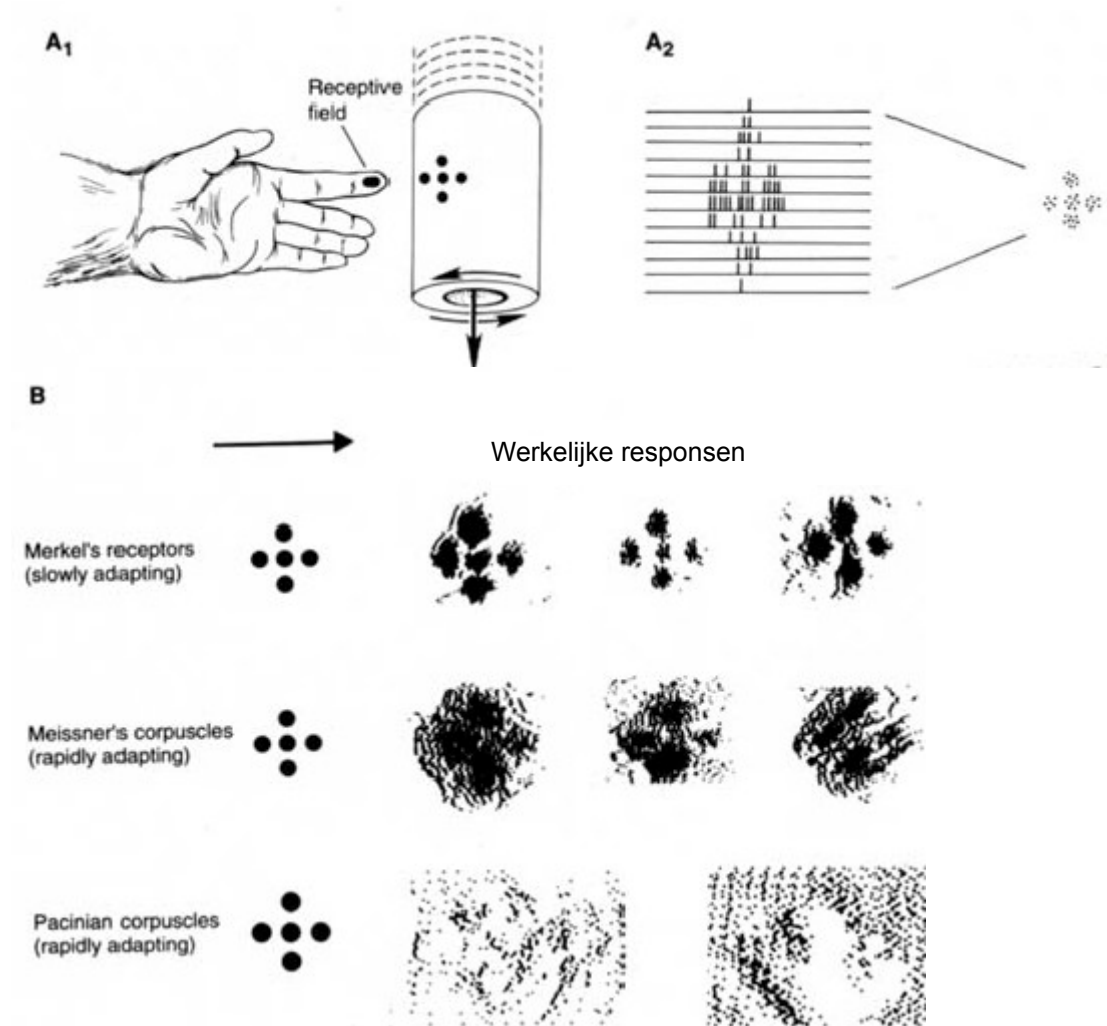
De sneladapterende receptoren worden gekarakteriseerd door een bepaalde optimale frequentie. In een natuurlijke situatie wordt de receptor vnl. geactiveerd door bewegen van vb. vingers over een object (niet door passieve stimulatie). De hand is in die zin te vergelijken met de fovea. Zo veronderstellen we een object met 2 punten op 2mm van elkaar en een vingerbeweging van 80mm/s. De punten zullen een bepaalde receptor voorbijkomen aan een frequentie van 40 Hz. Dit is de optimale frequentie van een Meissner lichaampje, dat dan ook zal gestimuleerd worden. De relatieve activiteit van de verschillende neuronen gekoppeld aan de receptor geeft informatie over de trillingsfrequentie. Op die manier blijken lichaampjes van Meissner minder gevoelig dan die van Pacini (parameter = de minimale (drempel)induwing van de huid voor respons), met een optimum dat lager ligt dan de lichaampjes van Pacini. [Afb. 10, boven]

De curve van afb. 10 is een drempelcurve (threshold curve). Op de abscis staat de variabele parameter (hier de frequentie), op de ordinaat de drempelintensiteit (graad van induwen van de huid). Een criterium wordt vastgelegd voor respons (AP of niet, of verhoging AP met 10%) en de intensiteit opgedreven tot de drempel wordt bereikt. Daarna wordt de stimulus-parameterwaarde gevarieerd en het opdrijven tot de drempel herhaalt zich. Een klassieke tuningcurve zet de responsgrootte (#AP/s) uit in functie van een stimulusparameter (de frequentie). [Afb. 11, onder]



De labostimuli die gebruikt worden zijn echter armzalig. Meer natuurlijke stimuli geven echter problemen met controlecondities. Daarom wordt vaak een tussenoplossing gebruikt, zoals hier een trommel met reliëf (A1) die uitgerold een kruisvormige figuur geeft bestaande uit 5 bolletjes (A2). De responsen van de verschillende celtypes worden gemeten. Zo zien we dat SA-Merkelreceptoren

precieze ruimtelijke informatie weergeven (zoals vb. Braille), terwijl de RA-receptoren een slechte spatiele resolutie hebben. [Afb. 12, onder]



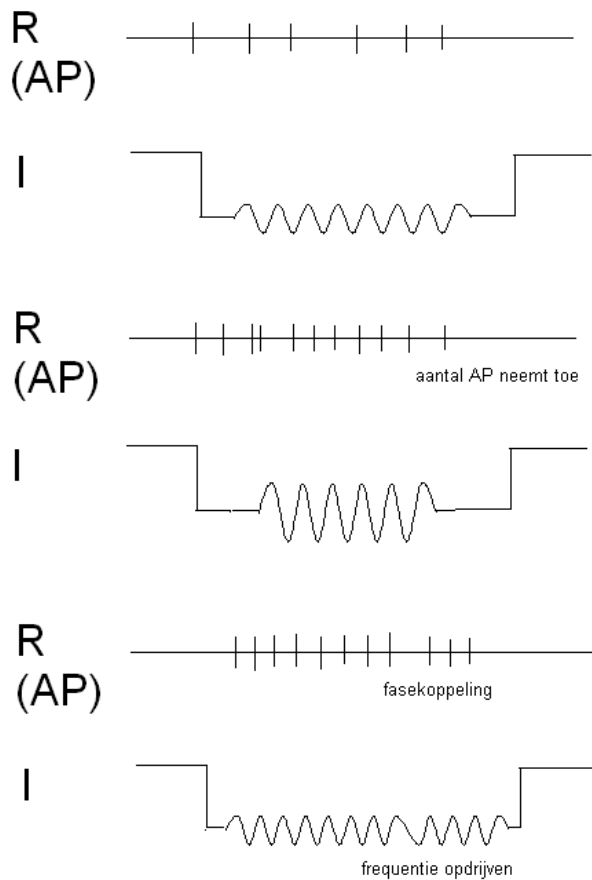
II.1.4. Experimenten met de aap: flutter en vibratie

Wanneer we een vezel nemen en afleiden kunnen we nagaan van waar die vezel kan geactiveerd worden. Door koppeling aan geluid kunnen we dit ook horen. Zo wordt het praktisch trouwens ook uitgevoerd.

Prikken met een naald zal zeer specifieke RVn activeren (kan groot zijn, kan klein), maar ook bijvoorbeeld kloppen op de tafel of blazen op de hand zal een aantal cellen met grote RVn activeren. [Afb. 13, onder: test met aap]



Wanneer we een trilling aanbrengen (aflezen op oscilloscoop), krijgen we wel een voortdurend antwoord. Het aantal AP's is evenredig met de sterkte van de trilling. Indien we de stimulusfrequentie opdrijven (van flutter naar vibratie) treedt fasekoppeling (phase-locking) op. [Afb. 14, onder]

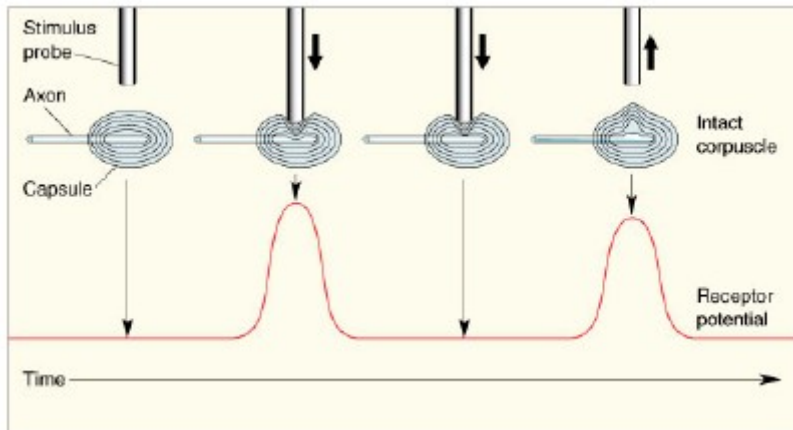


II.1.5. Selectiviteit 1° orde vezels: vibratie en het lichaampje van Pacini

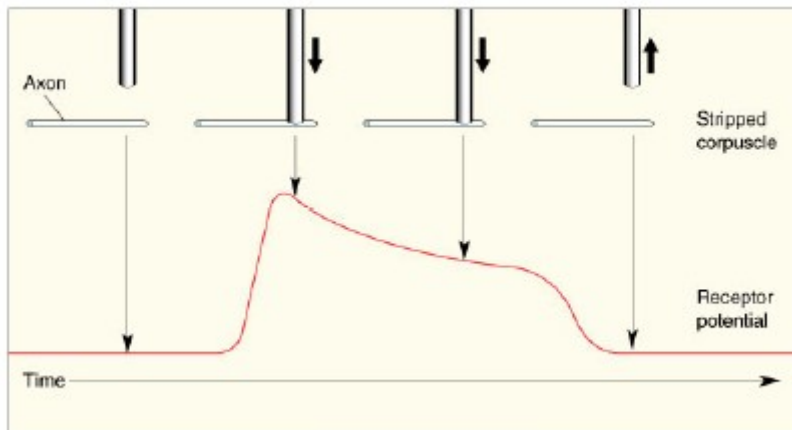
De selectiviteit van het axon van een mechanoreceptor hangt in het bijzonder af van de structuur van de receptor zelf. Een lichaampje van Pacini heeft een eivormig kapsel bestaande uit 20-70 concentrische lamellen, als een ui gearrangeerd rond het zenuwuiteinde. Wanneer het kapsel ingedrukt wordt, wordt de energie overgedragen naar het zenuwuiteinde, waarbij de membraan vervormd wordt en mechanogevoelige kanalen openen, waardoor een depolarisatie optreedt (en wanneer de depolarisatie sterk genoeg is, treedt een AP op).

De lagen van het kapsel zijn als het ware een prereceptorstructuur. Dit is alles wat zich tussen de 'buitenwereld' en de receptor bevindt zoals epitheel bij vrij zenuwuiteinde of iets complexer de oogbol. De output van de prereceptor is reeds een gefilterde versie van de uitwendige energie.

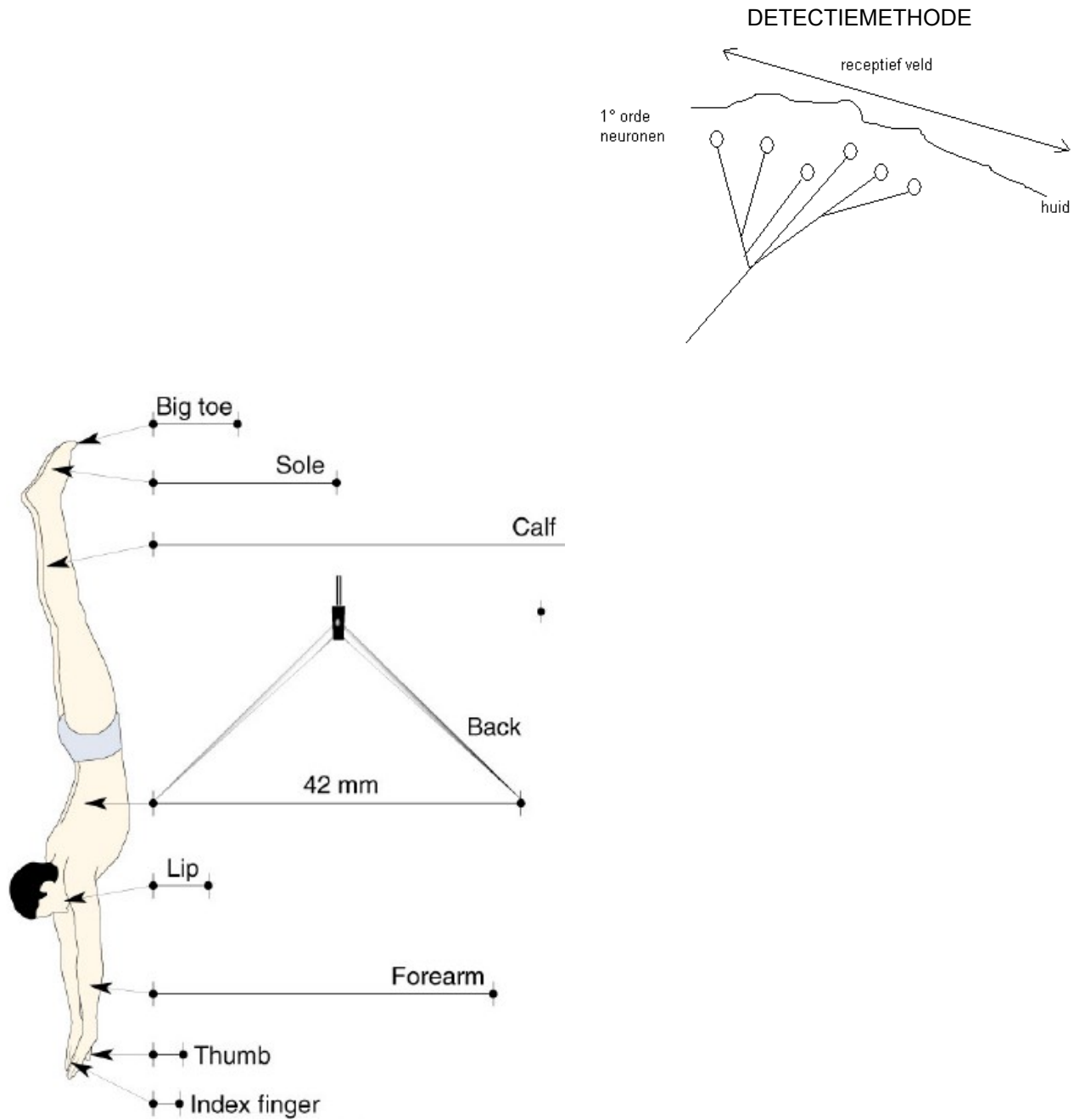
De prereceptorstructuur draagt mee bij aan de selectiviteit van de receptor. Immers, de viskeuze vloeistof die zich tussen de lamellen bevindt, zal zich verplaatsen zodat de verschillende lamellen op elkaar terecht komen (en de binnenste lamellen niet meer ingedrukt worden en zodoende ook het axon niet meer) en de depolarisatie verdwijnt. Wanneer we de stimulus verwijderen, treedt een analoog fenomeen op (offset) doordat de terugkerende viskeuze vloeistof een druk betekent op de binnenste lamellen en dus ook op het axon. [Afb. 15, onder]



Verwijderen we het kapsel, dan zal er opnieuw een receptorpotentialaal gegenereerd worden. Het kapsel is dus niet noodzakelijk voor mechanoreceptie. Maar waar een normaal lichaampje zowel onset als offset reageert, zal de respons van het naakte lichaampje onset uitdoven, en offset niet optreden. Het kapsel maakt het lichaampje dus ongevoelig aan laagfrequente stimuli. Het kapsel is een mechanische filter. [Afb. 16, onder]



II.1.6. Spatiële resolutie



De spatiële resolutie wordt klinisch ook wel de 2-puntsdiscriminatie genoemd. Het is de minimale afstand waarbij 2 verschillende punten ook daadwerkelijk als verschillend worden gepercipieerd. Deze is dus evenredig met het aantal receptoren (die kleiner zijn en dichter opeengepakt), en omgekeerd

evenredig met de grootte van het receptief veld. Dit verklaart waarom de spatiële resolutie op de hand (1 mm) beter is dan pakweg op de arm (40 mm): kleinere receptieve velden en een hogere dichtheid van de receptoren. [Afb. 17 en 18, boven: je kan dit testen met een passer of een paperclip]

Dit verklaart waarom blinden hun brailleschrift niet met vb. de elleboog kunnen lezen. De brailledots zijn 1 x 2.5 mm in oppervlakte, en 6 dots maken een letter. Een ervaren braillelezer leest 600 letters per minuut met zijn wijsvinger.

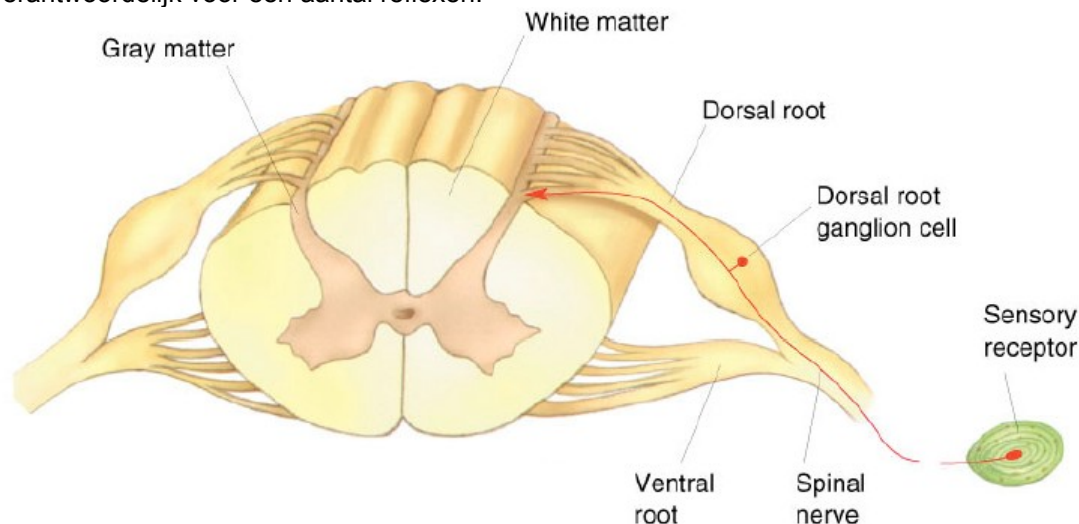
4 redenen maken dat dit met de wijsvinger beter lukt:

- Hogere dichtheid van mechanoreceptoren (zie eerder)
- Kleine receptieve velden t.h.v. de vingers (zie eerder)
- Meer hersenweefsel gekoppeld aan de informatie van de vingers
- Speciale neurale mechanismen gewijd aan hoge resolutiediscriminatie.

II.2. Ruggermerg

II.2.1. Sensorische organisatie van een ruggermergsegment

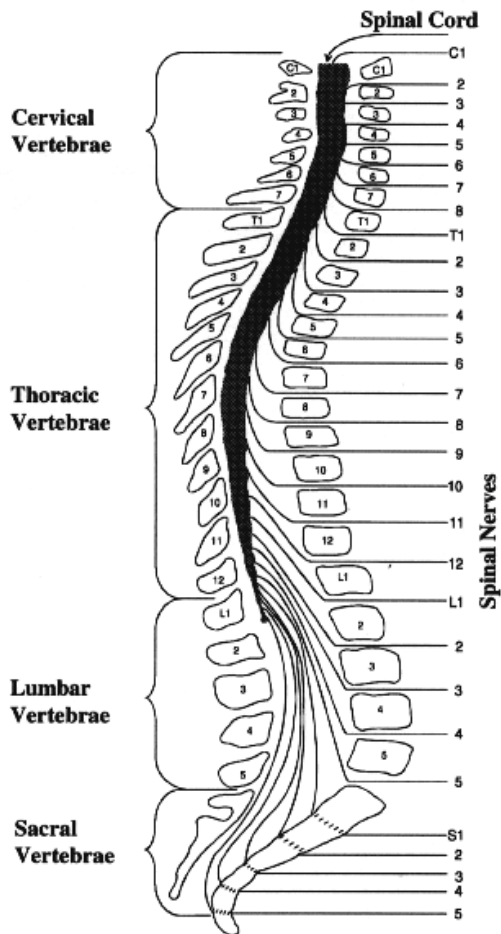
Axonen vertrekken aan de receptorstructuur en lopen naar de dorsale (sensorische) hoorn van het ruggermerg. Dit zijn de primaire afferente axonen. De cellichamen van deze axonen liggen in het sensorisch ganglion. In de dorsale hoorn stijgt de ene tak van het eerste orde neuron op (oordeel over de stimulus), maar de andere tak maakt ook via collateralen synaps met het motorisch systeem, verantwoordelijk voor een aantal reflexen.



Het ruggermerg bestaat uit een kern van grijze stof (H-vormig) met daarrond een dikke laag witte stof die dikwijls wordt onderverdeeld in kolommen. De grijze stof wordt verdeeld in 3 gebieden: een ventrale hoorn, een dorsale hoorn en een intermediaire zone. [Afb. 19, boven]

II.2.2. Segmentaire organisatie van het ruggermerg

Figure B

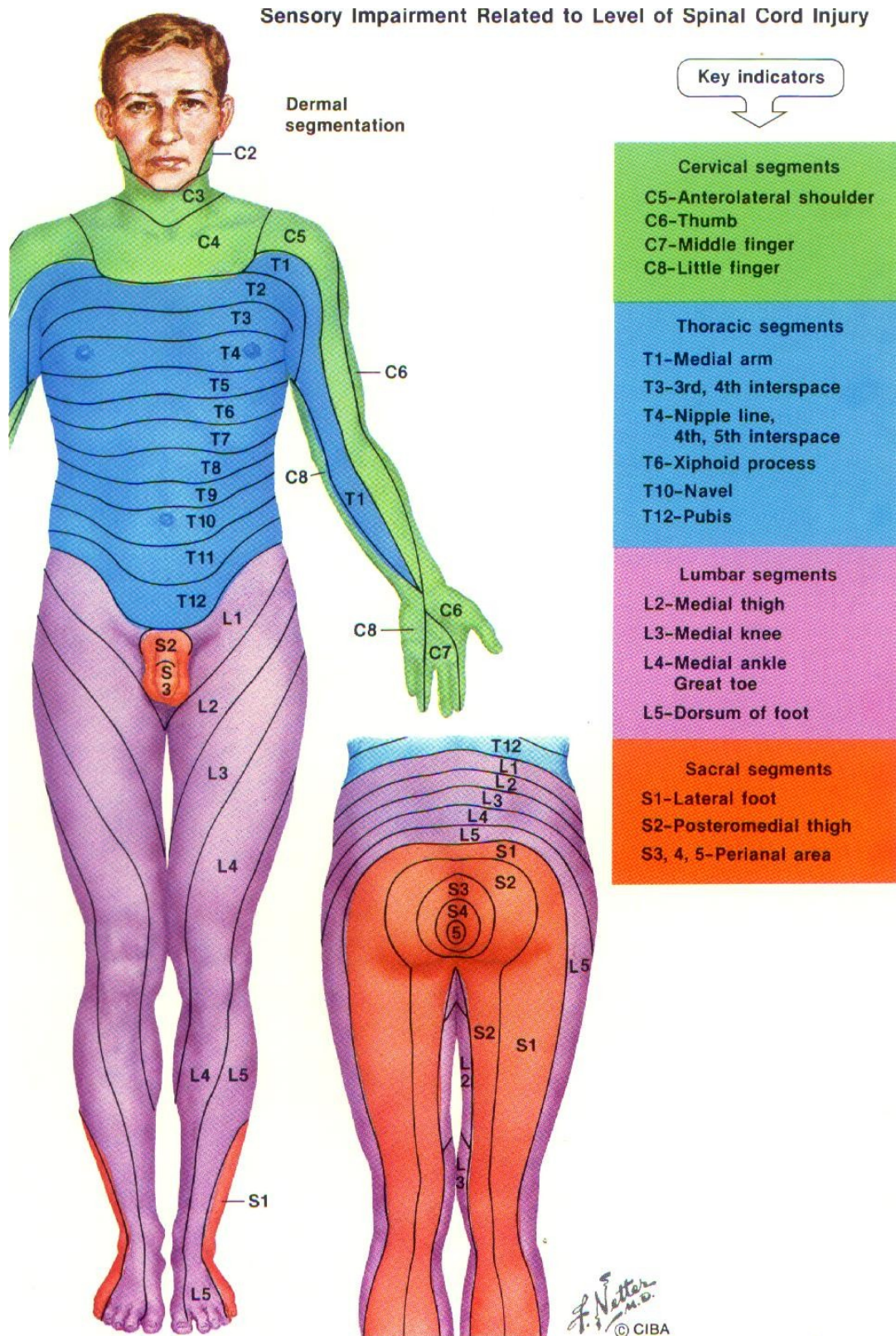


The vertebrae are numbered and named according to their location in the spinal column. The spinal nerves are numbered and indicate their corresponding vertebrae.

De structuur van dorsale en ventrale hoorn wordt 30x herhaald op elk segment van het ruggenmerg. Elke spinale zenuw, bestaande uit een ventrale en een dorsale wortel, passeert door een ruimte tussen 2

segmenten. Het is het belangrijk dat de injectie volledig centraal verloopt, want indien een klein beetje van het centrum wordt afgeweken, kan een zenuw worden geraakt. We onderscheiden 8 cervicale, 12 thoracale, 5 lumbale en 5 sacrale zenuwen. [Afb. 20, links]

De bezuwung van de huid correleert met de segmentaire organisatie van het ruggenmerg. Het huidgebied dat door de linker en rechter dorsale wortel van een spinaal segment wordt bezuwd, noemt men een dermatoom. Er is dus een 1-1 relatie tussen dermatomen en spinale segmenten. [Afb. 21, onder]



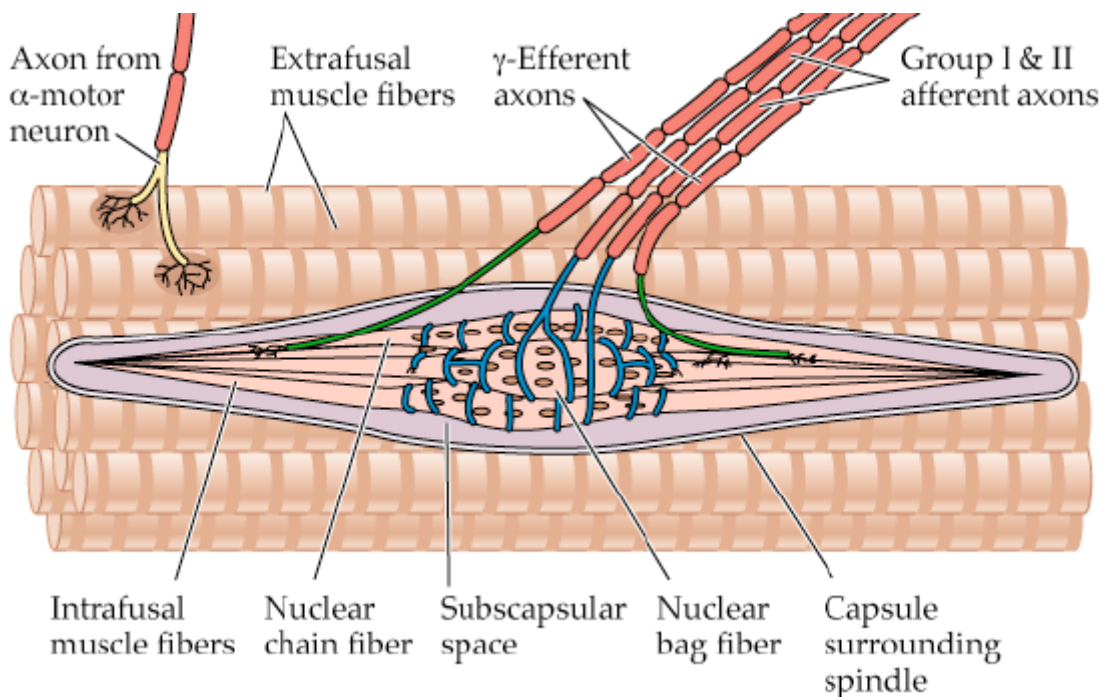
Deze relatie is het best zichtbaar in voorovergebogen positie met de handen naar beneden, wat de fylogenetische ouderdom (gelijkenissen met onze viervoetige voorvaders) weerspiegelt.

Wanneer een dorsale wortel wordt doorgesneden, verliest het overeenkomstig dermatoom niet alle gevoeligheid: de residuele somatische sensatie wordt verklaard doordat naburige dorsale wortels overlappende gebieden op de huid innervieren. Om dus de volledige gevoeligheid in een dermatoom te verliezen, moeten dus 2-3 wortels doorgesneden zijn.

Deze gegevens zijn bekend geraakt door een sluimerende vorm van herpes zoster. Deze kinderziekte, die huist in de primaire sensorische axonen, heeft als symptoom de klassieke rode vlekjes op de huid. Niet zo erg, want die verdwijnen na een weekje uitzieken. De vlekjes verdwijnen wel, maar het virus echter niet. Dit blijft sluimeren in ons ruggenmerg, maar meestal horen of zien we hier niets meer van. Bij sommige patiënten echter herleeft het virus decennia later, waarbij de prikkelbaarheid van de sensorische zenuwen gedurende maanden (soms jaren) verhoogd is, en irritaties optreden. Deze irritaties bevinden zich meestal ter hoogte van één bepaald dermatoom (meestal thoracaal of faciaal, maar kan overal), en vandaar is de organisatie van dermatomen bekend geraakt.

II.3. Proprioceptie

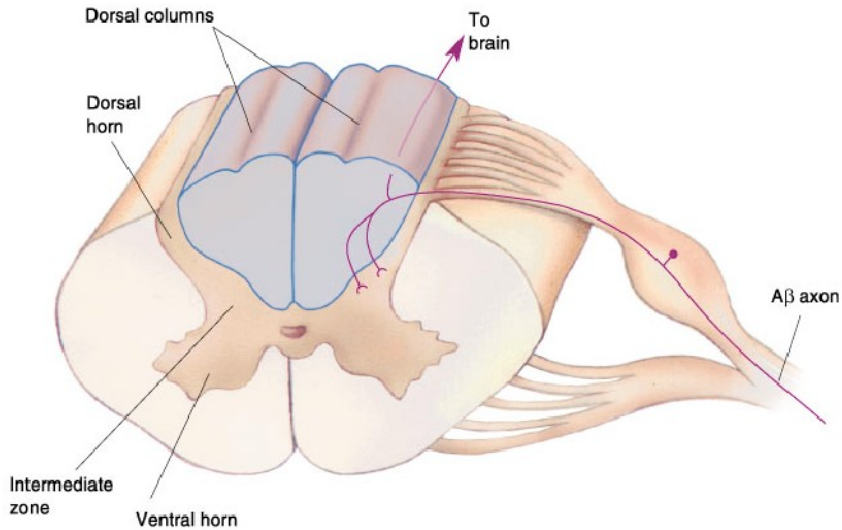
Een andere component van de somatosensoriek is de proprioceptie. Aangezien deze veeleer gerelateerd is aan spieren, gewrichten... kortom aan het locomotorisch stelsel, wordt dit besproken bij het motorisch systeem. Projecties van spierspoel [Afb. 22, onder], peesorgaan en gewrichtsreceptor gaan echter net als het somatosensoriële systeem via het lemniscaal systeem naar de thalamus.



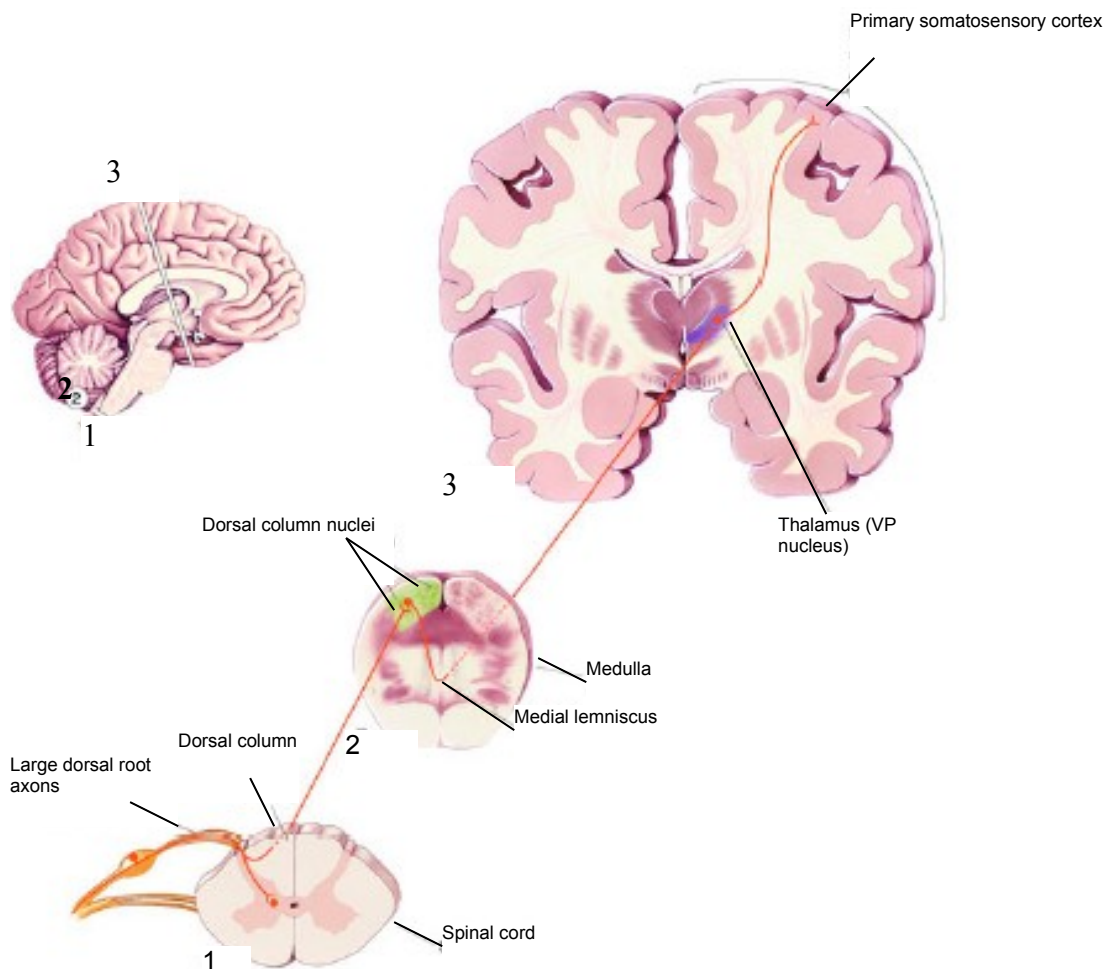
II.4. 2^e orde: dorsale kolom en lemniscus medialis

II.4.1. Anatomie

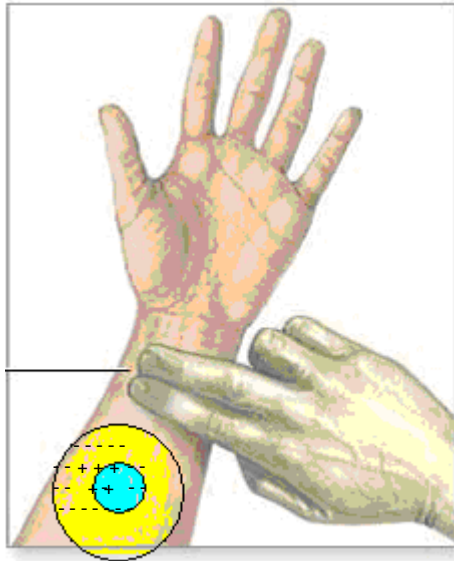
Informatie over tast en vibratie wordt doorgestuurd via de dorsale kolom-lemniscus medialis-pathway. De A₁-axonen bereiken de ipsilaterale dorsale kolom van het ruggenmerg, d.i. de witte stofbaan mediaal van de dorsale hoorn (d.i. de 2^e tak van het A₁-axon naast de connectie in de dorsale hoorn zelf). De dorsale kolommen bevatten informatie over tactiele aanraking en lidmaatpositie. Ze bestaan uit primaire sensorische axonen en axonen van 2^e orde neuronen afkomstig uit de grijze stof ('omweg'). De axonen van de dorsale kolomneuronen eindigen in de dorsale kolom nucleï, die liggen t.h.v. de overgang van het ruggenmerg naar de medulla oblongata. [Afb. 23, volgende pagina]



Op dit punt is de informatie nog steeds ipsilateraal overgedragen: tactiele informatie in de rechter lichaamshelft projecteert in de rechter dorsale kolomkernen. Vanaf deze dorsale kolomkernen kruisen de vezels echter de middellijn: decussatio lemniscorum. Vanaf dit punt zit de informatie dus contralateraal. De axonen van de 2^e orde neuronen (vanaf de dorsale kolomkernen) stijgen op in de lemniscus medialis, die opstijgt over de M.O., de pons en het mesencephalon, tot synaps wordt gemaakt in de thalamus (nucleus ventralis posterior). Hier vertrekken de neuronen naar de primaire somatosensorische cortex, ofwel S1. [Afb. 24, onder]



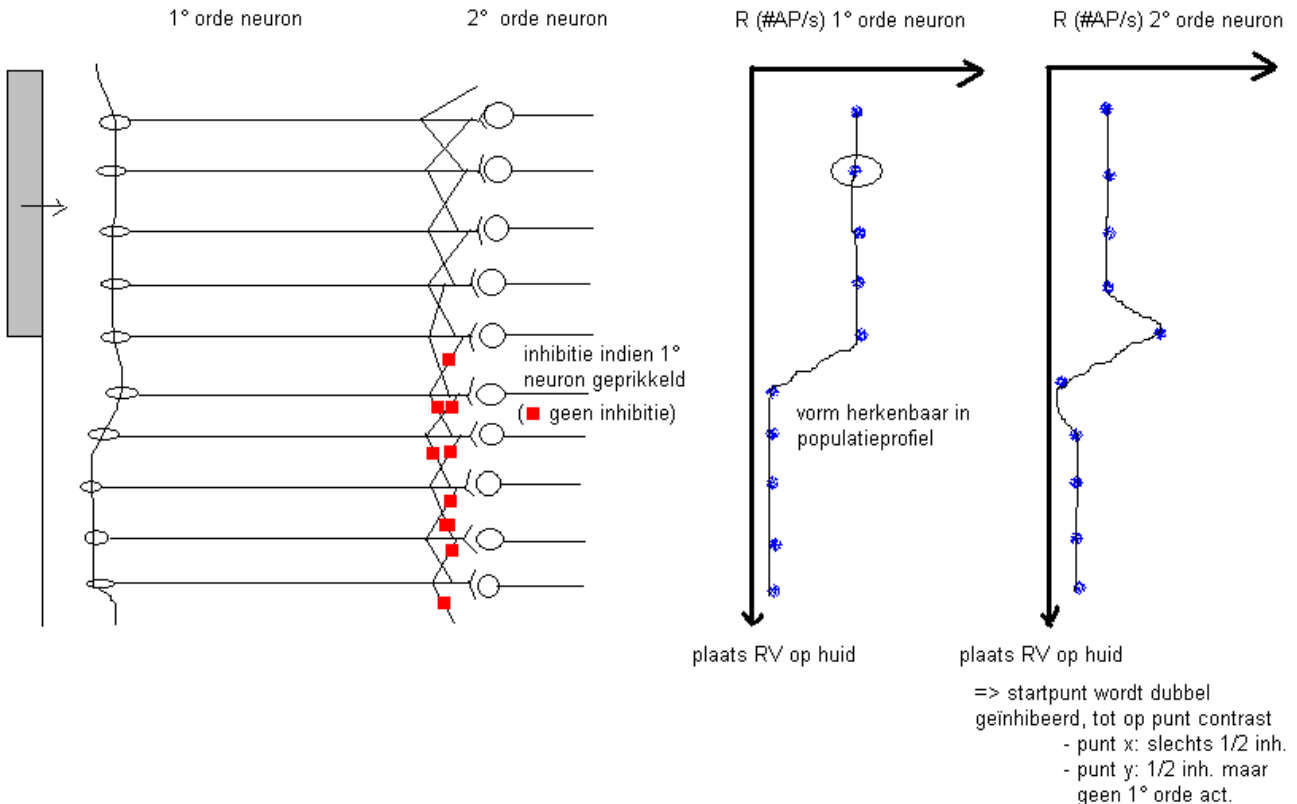
II.4.2. Laterale inhibitie



Alhoewel we zouden kunnen veronderstellen dat de sensorische informatie slechts wordt doorgegeven op niveau van de thalamus (als 'relay nuclei') en dat de verwerking enkel plaatsvindt op niveau van de cortex, wijzen fysiologische studies uit dat zowel in de dorsale kolom als in de thalamische kernen een significante transformatie optreedt. Ook krijgen beide structuren een descenderende input van de cortex: de output van de cortex medieert als het ware mee zijn eigen input! Maar in het bijzonder verdienen de interacties tussen naburige sets van input in de thalamus onze aandacht.

Ter hoogte van de 2^o orde neuronen is er sprake van een inhibitorische randzone (inhibitory surround) rond een centrum van activatie. [Afb. 25, links]

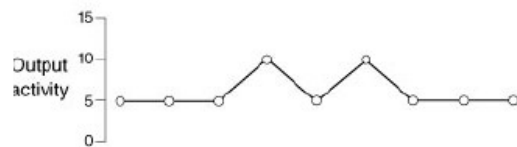
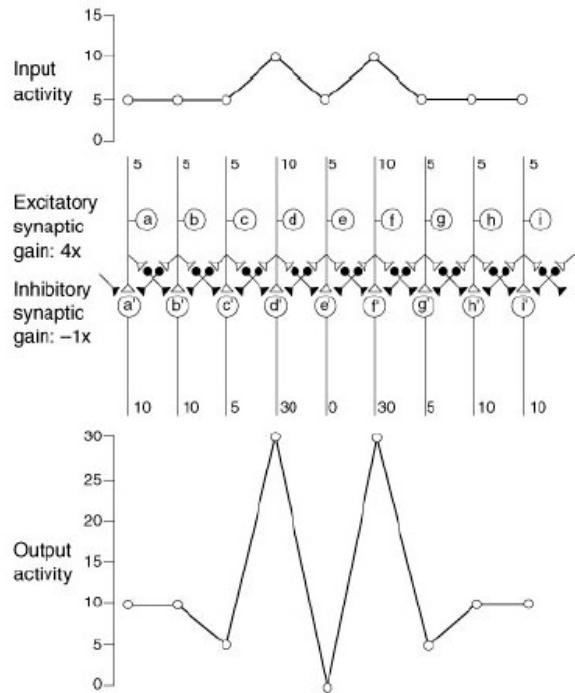
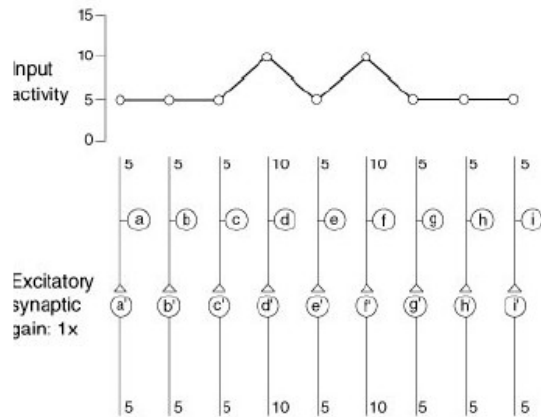
Het mechanisme hiervoor berust op lokale inhibitorische interneuronen (in o.m. de dorsale kolomkernen). Hierdoor ontstaat een populatieprofiel, waarbij ruimtelijke contrasten een verhoogd contrast weergeven in neurale activiteit. Hierdoor ontstaat een centrum met randzone: en center-surround-RV. [Afb. 26, onder]



De functie hiervoor is drieledig:

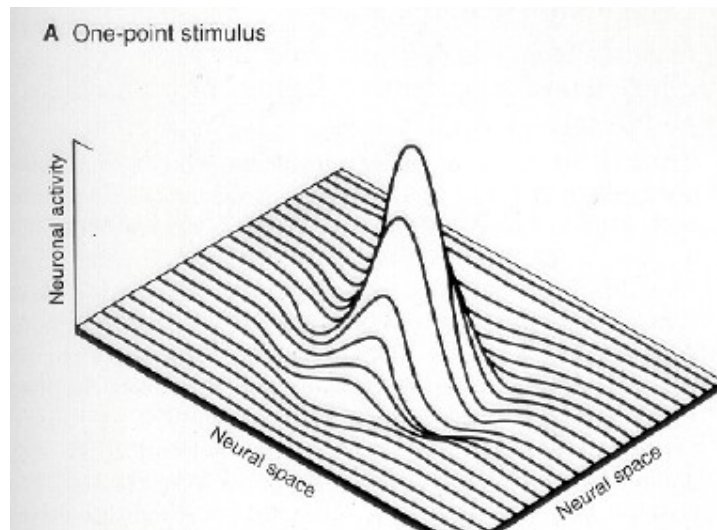
- Verwerpen van spatiale uniformiteit (detecteren van contrasten)
- Verbeteren van spatiale tuning en resolutie
- Bewaren van een geprofileerd excitatiepatroon op opeenvolgende niveaus, ongeacht divergentie en convergentie (dus de hogere orde niveaus moeten weten waar de contrasten zitten)

Aanvullende illustraties betreffende laterale inhibitie [Afb. 27 en 28, onder] (M.O.: divergentie op elk niveau)

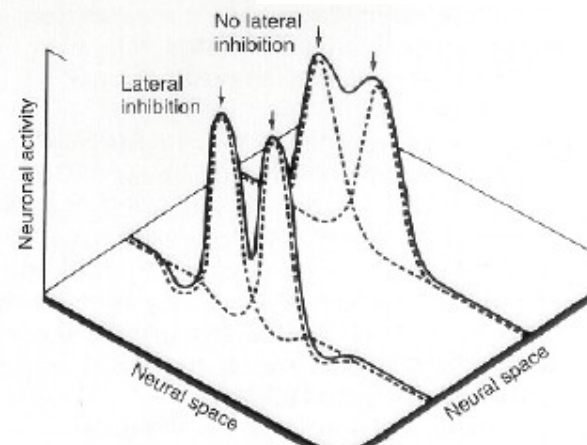


2 modellen:

- geen laterale inhibitie (theoretisch)
- wel inhibitie



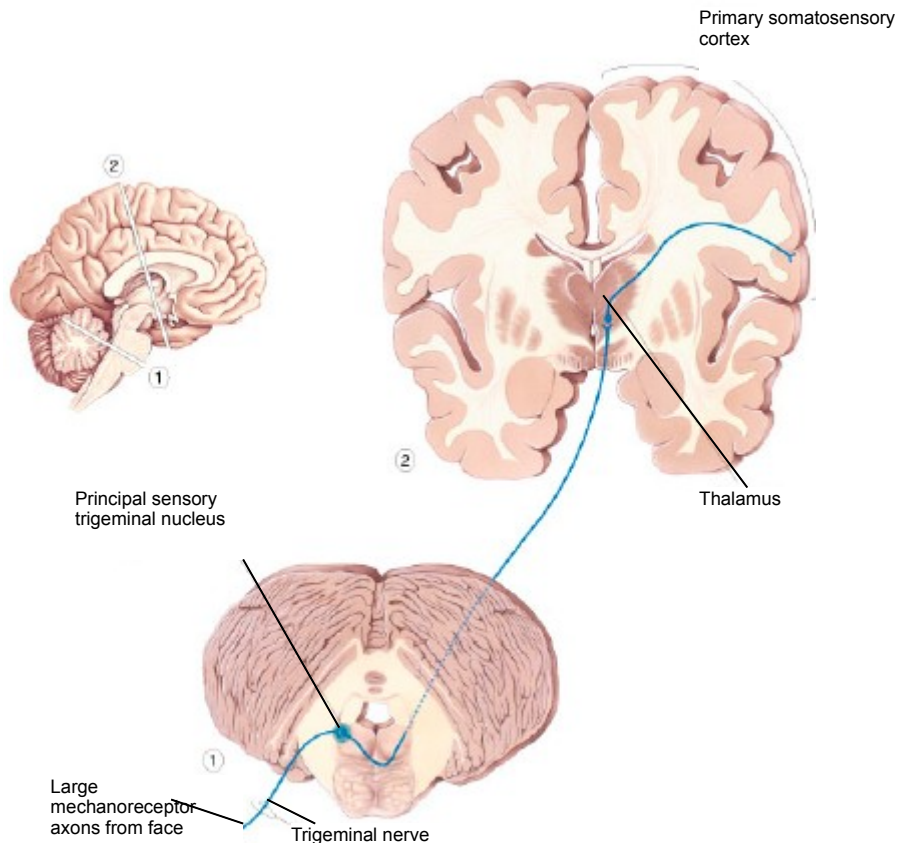
B Two-point stimulus



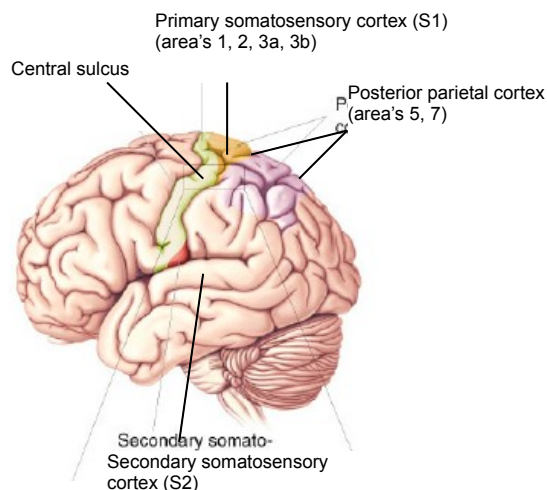
II.5. Trigeminaire pathway

Somatische informatie van het gelaat wordt verschaft door de n. trigeminus (n. V), die de hersenstam binnendringt t.h.v. de pons. V1 (n. oftalmicus) innerveert het gedeelte rond de ogen, V2 (n. maxillaris) het gedeelte tussen ogen en bovenkaak, en V3 (n. mandibularis) de onderkaak. Bijkomende informatie is ook nog afkomstig van de huid rond de oren en nasale en pharyngeale structuren: de nn. facialis (VII), glossopharyngeus (IX) en vagus (X).

De sensorische connecties van het trigeminaal systeem lijken op die van het dorsale kolomsysteem. Ze maken synaps in de ipsilaterale trigeminale nucleus (cf. de dorsale kolomnucleus). De 2^o orde axonen van de trigeminale nucleus kruisen (decussatio lemniscorum) en stijgen op in de lemniscus trigeminalis en lopen naar de VP nucleus van de thalamus. [Afb. 29, onder]



II.6. Somatosensorische cortex

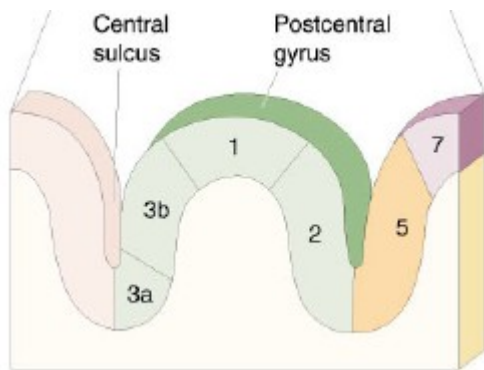


De meest complexe processing gebeurt in de cortex. Voor het somatosensorisch systeem liggen de corticale gebieden vnl. in de pariëtale lob. De primaire somatosensorische cortex ligt in de gyrus postcentralis. Aan het laterale eind ervan ligt S2, die laagpariëtaal ligt als je de temporale lob wegplooit (= moeilijk fysiologisch te bereiken). Het finale projectiegebied is de posterieure pariëtale cortex, in area's 5 en 7, achter S1. [Afb. 30, links]

II.6.1. Primaire somatosensorische cortex: S1

S1, dat de gebieden 1, 2, 3a en 3b omvat, is de primaire somatosensorische cortex (al wordt vaak echter alleen area 3b als S1 aanzien) [Afb. 31, onder]:

- Input van de VP nucleus van de thalamus
- Responsiviteit op somatosensorische stimuli (en niet aan andere)
- S1-laesies veroorzaken defectieve sensorische sensatie
- Elektrische stimulatie veroorzaakt bepaalde somatische sensaties

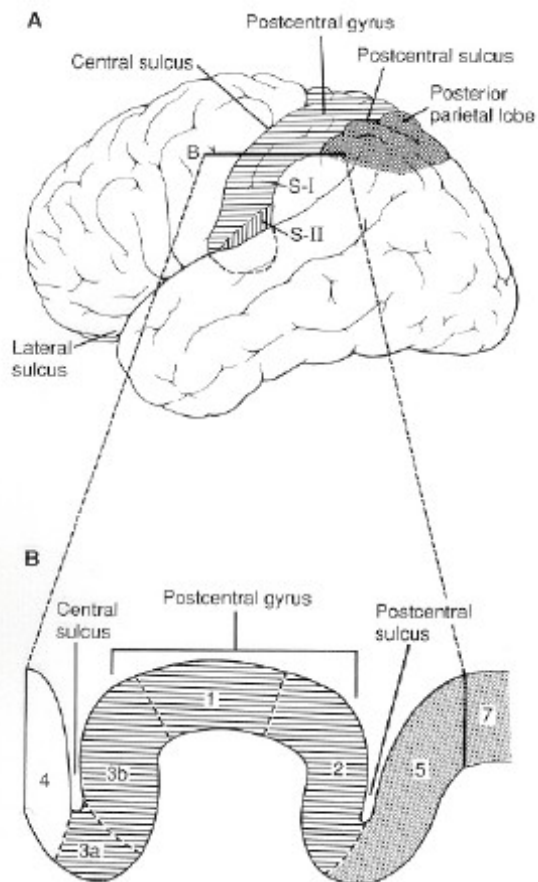
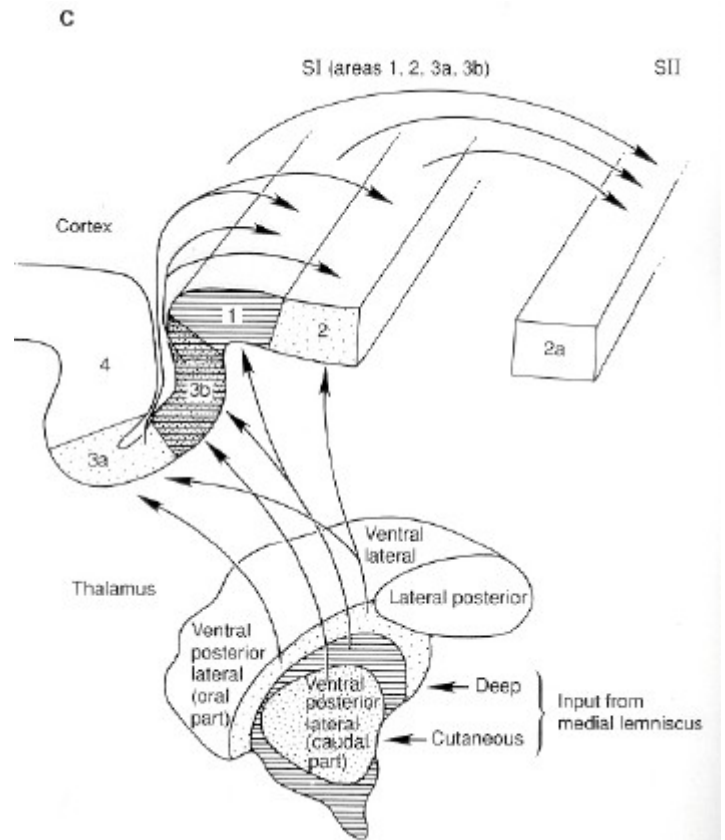


In de subcorticale kernen (dorsale kolom, thalamus) blijven de verschillende (sub)modaliteiten gescheiden => thalamus – VPL/VPM:

- Posterieur/ventraal (core): cutane afferenten (huid)
- Anterieur/dorsaal (shell): diepe afferenten van fascia, periost en gewrichten (spierspoelen)

Ook de projectie naar S1 is gesegregeerd, dus de somatische inputs worden ook parallel verwerkt (wel interacties aanwezig tussen verschillende gebieden) [Afb. 32, onder]

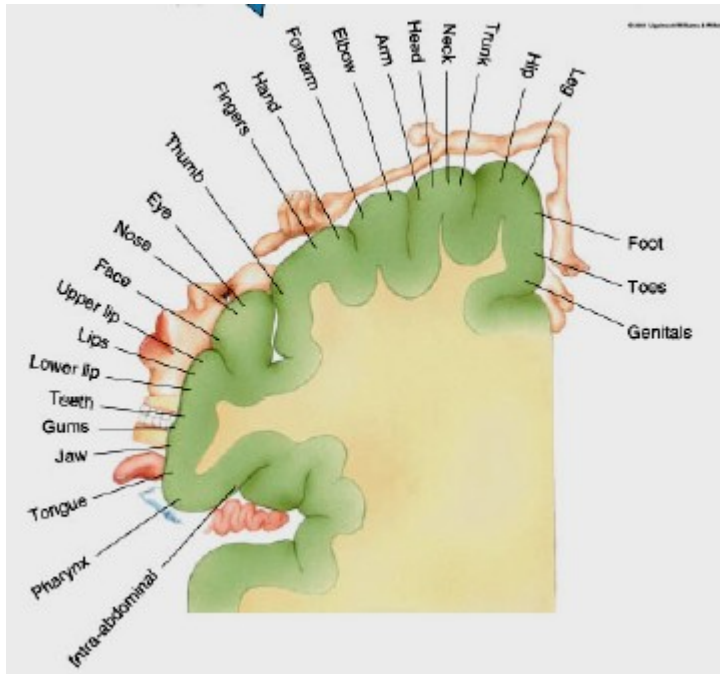
- CORE: projecteert naar 1 en 3b
- SHELL: projecteert naar 2 en 3a



De somatosensorische cortex is zoals alle corticale gebieden gelaagd. De thalamische inputs eindigen in laag IV, van waaruit naar andere lagen geprojecteerd wordt.

II.6.2. Corticale somatotopie

Naburige neuronen in SI hebben RVn die naast elkaar liggen op de huid of in naburige gewrichten. Daardoor is er een kaart te tekenen van het lichaam op de cortex (de homunculus van Penfield). [Afb. 33 en 34, onder]



Deze topografie vertoont 4 belangrijke eigenschappen:

- Uni- en contralateraal (= klinisch belangrijk)
 - Links-rechts: omkering t.h.v. decussatio lemniscorum
 - Boven-onder: omkering projectie van thalamus naar cortex
Hoofd (n.v, VPM) => lateraal op cortex
OL (VPL) => mediaal op cortex
- Proportioneel met innervatiedensiteit (magnificatie): de hand heeft een zeer groot corticaal gebied, terwijl de romp eigenlijk beperkt geprojecteerd wordt. (N.B. de mond is zo goed geïnnerveerd omdat het als het ware de laatste verdediging is tegen iets wat onze tand kan breken en we zullen uitspuwen, én omdat de mond uiteraard verantwoordelijk is voor spraak)
- Multipel: projectie geschiedt op een aantal corticale gebieden (zie onder)
- Plastisch: zie II.6.4

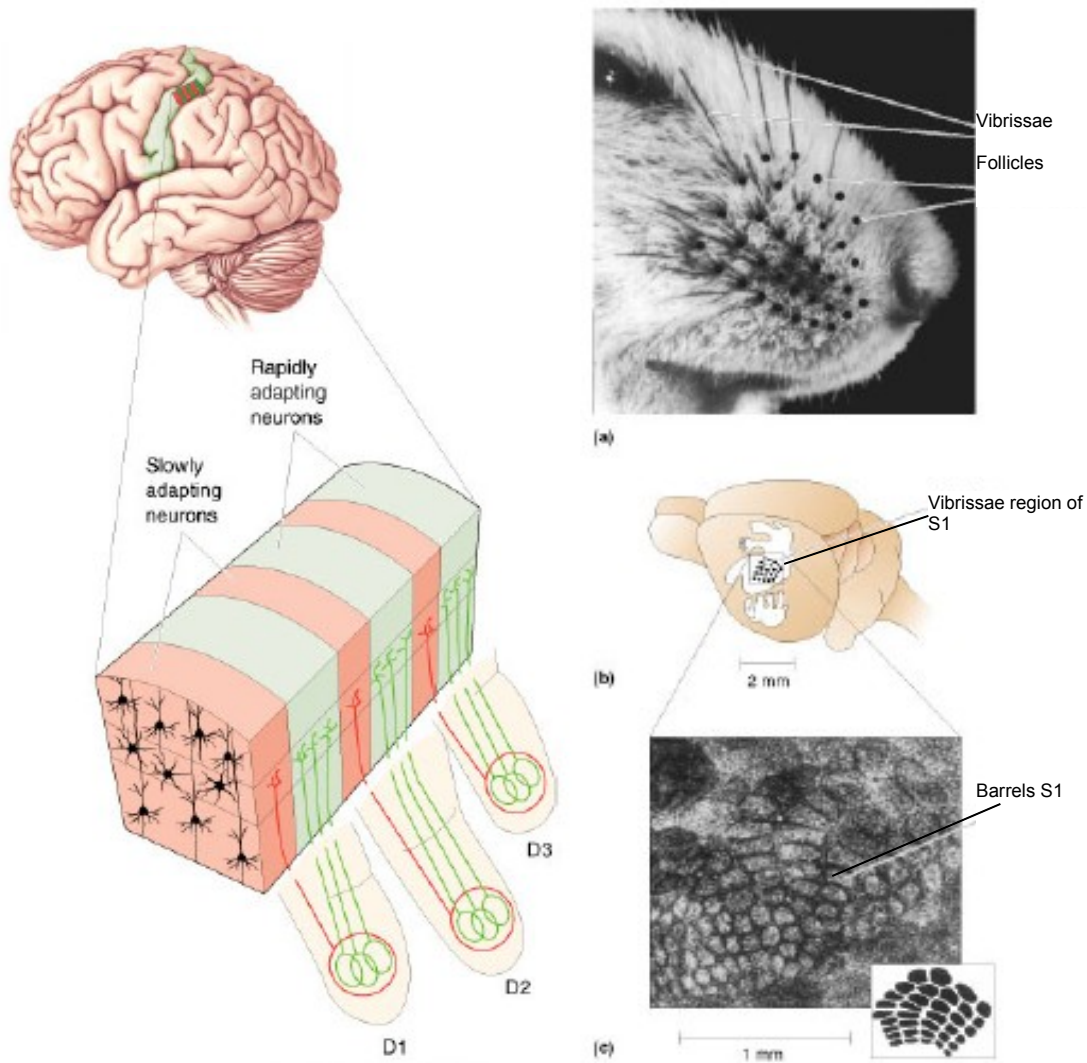
De multipele organisatie van de cortex kunnen we om 3 manieren beschouwen:

- Anatomisch: 4 cytoarchitectonisch parallelle stroken (BA 1, 2, 3a en 3b) => ieder van deze 4 gebieden krijgt (sub)modaliteit-specifieke inputs (door scheiding t.h.v. thalamus, zie eerder)
- Fysiologisch: 4 stroken met een verschillende gevoeligheid; bruuske overgang van oppervlakkige naar diepe gevoeligheid => hierdoor columnaire organisatie voor het eerst ontdekt (zie verder)
- Empirisch: fysiologische grenzen ~ cytoarchitectonische grenzen
 - 3a: diep (spierspoel)
 - 3b: tactiel (SA+RA, maar afzonderlijke mozaiek)
 - 1: tactiel (RA + enige diepe input)
 - 2: diep (gewricht)

Letsels geven dan ook verschillende uitvalsverschijnselen (deficits): een laesie in 1 zal een verlies geven van textuurdiscriminatie, terwijl BA2-defect een verlies zal geven in discriminatie van grootte en vorm van objecten. In 3b zal een algemeen verlies optreden (textuur, vorm én grootte). Vandaar beschouwt een aantal fysiologen dit gebied als het enige S1. (N.B. 3a-lletsels zijn niet gekend: dit gebied is klein en moeilijk bereikbaar)

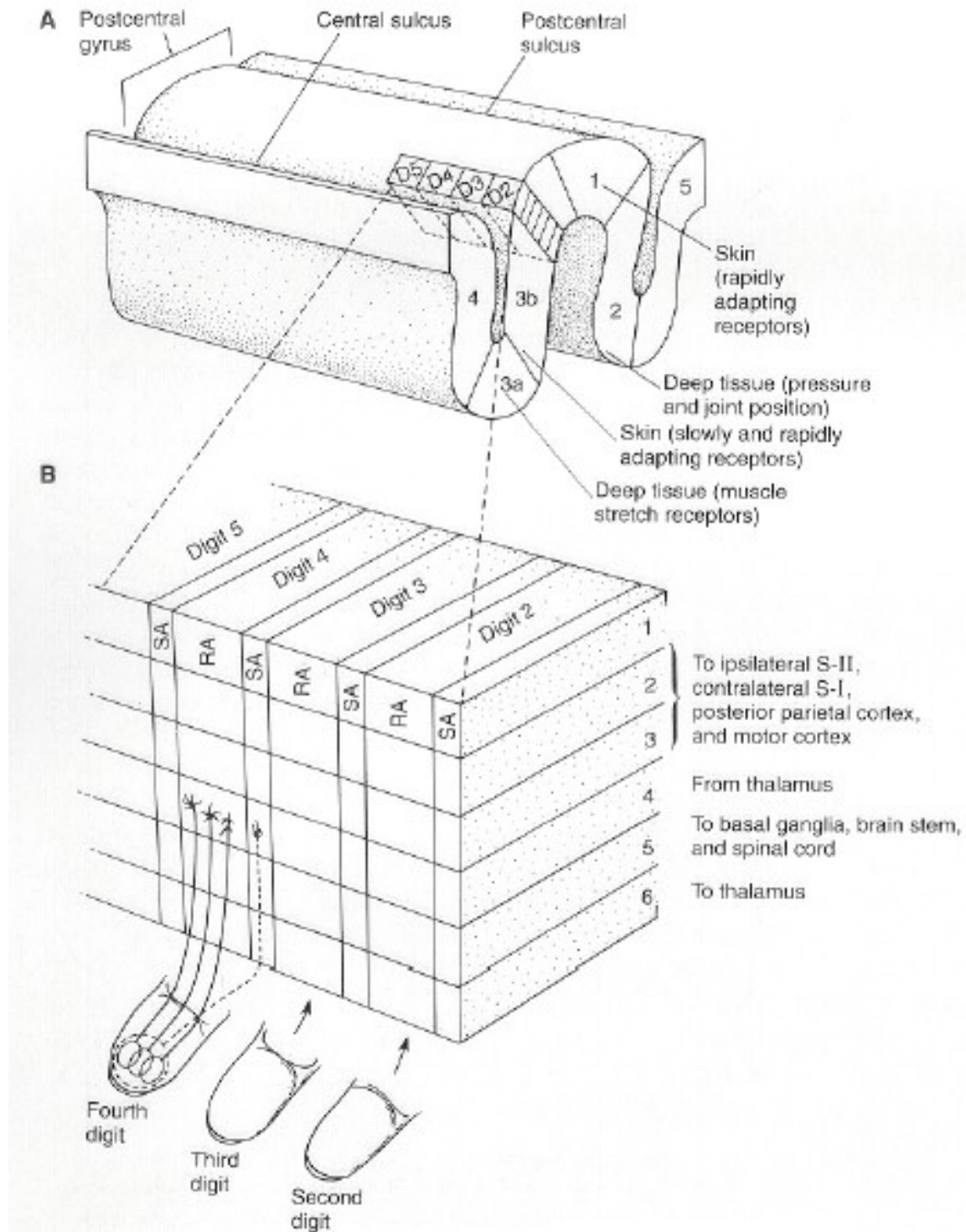
II.6.3. Columnaire organisatie

Naast een klassieke somatotopische organisatie, treffen we ook een columnaire organisatie aan. Zulen treffen we aan op verschillende niveaus: scheiding 3a/3b/1/2 (een volledige somatotopische kaart op elk segment, en vergelijkbaar), maar ook een scheiding van SA en RA in BA3b. [Afb. 35, onder links]



Een extreem voorbeeld vinden we bij knaagdieren, waar de sensorische signalen van elke vibrissa follikel (snorhaar is een tactiel orgaan) projecteren op een welgedefinieerd S1-cluster – de ratunculus. Zulke clusters worden barrels genoemd. [Afb. 36, boven rechts]

Een algemeen overzicht bij de mens [Afb. 37, onder]

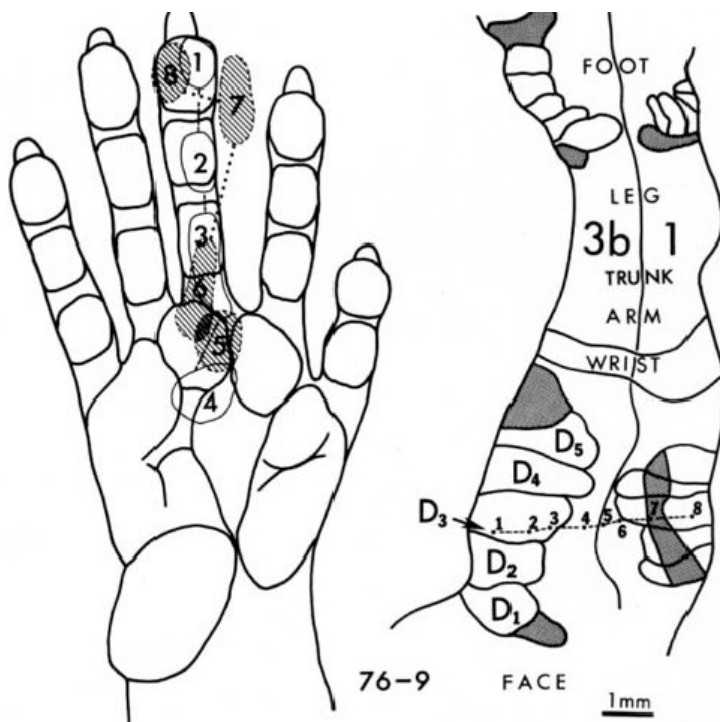
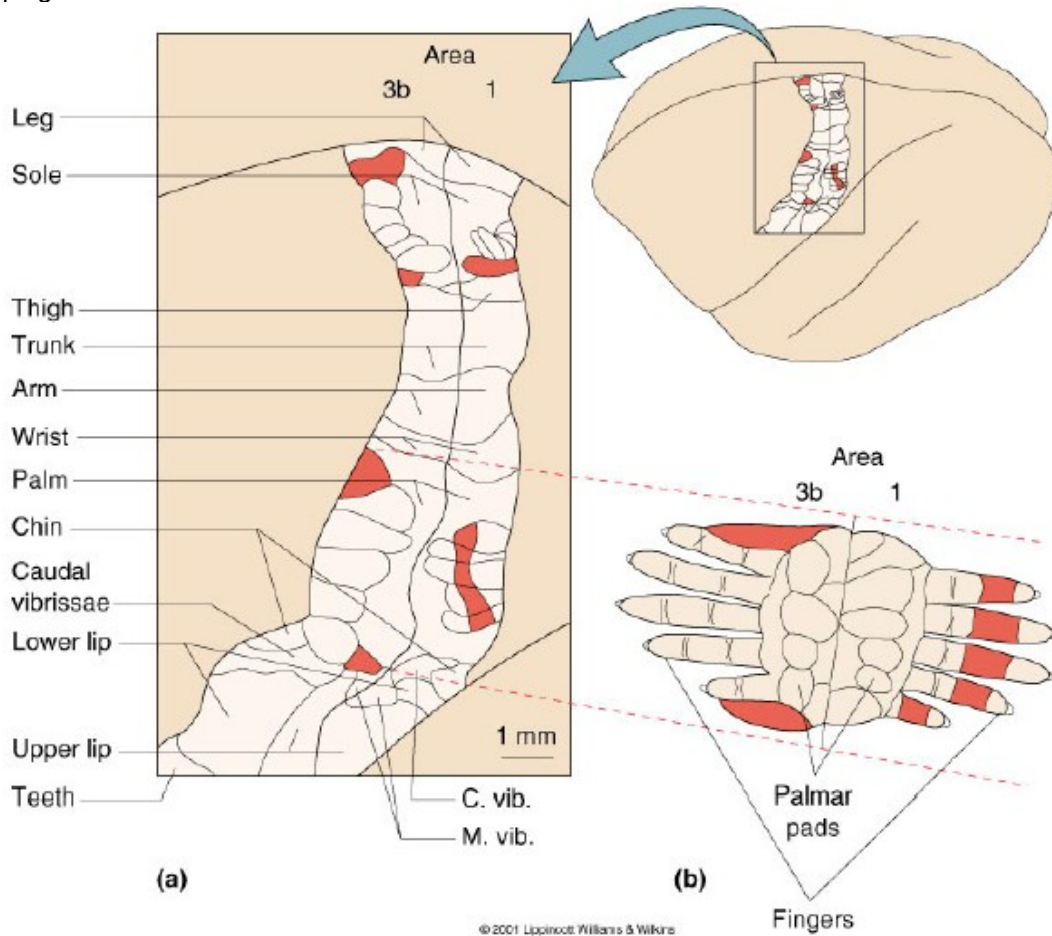


II.6.4. Corticale plasticiteit

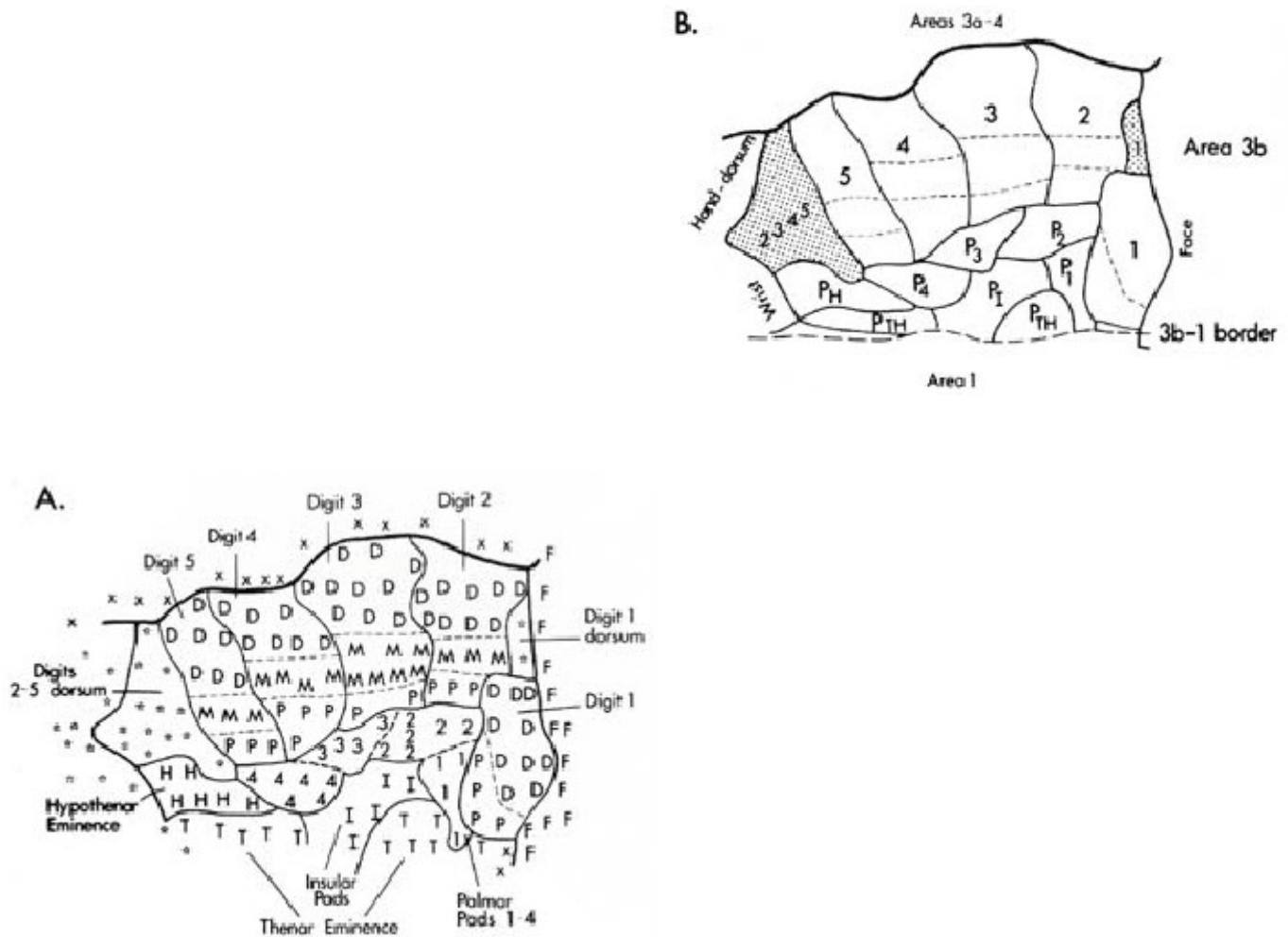
Een laatste belangrijke eigenschap van de somatotopische kaarten in S1 is hun plasticiteit. Wat gebeurt er indien een vinger wordt geamputeerd? Wordt dit corticaal gebied dan niet meer gebruikt? Atrofieert het dan ook? Om dit na te gaan werd gebruik gemaakt van uilaapjes, die door hun gladde cortex (Nieuwe Wereldaapjes) een makkelijk target waren.

1. Somatotopische kaart van de uilaap

De somatotopische kaart in analoge area's 3b en 1 van de uilaap [Afb. 38, onder] wordt opgesteld door met een stimulus zachtjes de corticale gebieden te prikkelen (elektrode loodrecht op de cortex) en het receptief veld na te gaan. [Afb. 39, helemaal onder]. Opvallend is de dubbele corticale kaart in spiegelbeeld.



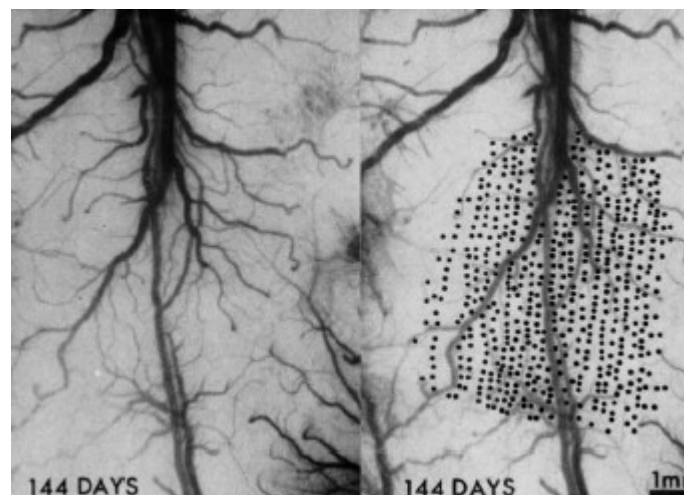
Door het maken van een groot aantal elektrodeprojecties, krijg je een zeer gedetailleerde kaart van de cortex, die veel meer informatie verschaft dan het model van de homunculus. [Afb. 40, onder]

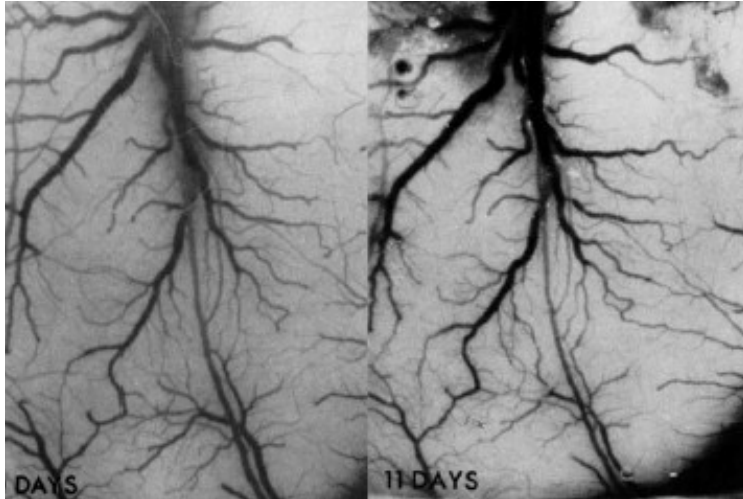


2. Evidenties voor plasticiteit

Vroeger bestond het idee dat een kaart een puur anatomisch gegeven was, afhankelijk van de ruimtelijke ordening van het receptororgaan, en geregeld via ordelijke en onveranderlijke anatomische connecties. Toen rees echter de vraag hoe het detail van zulke kaarten genetisch kon geprogrammeerd worden: het genoom is op zich al niet zo groot, en daarbij hebben we niet alleen somatosensorische kaarten, maar ook auditieve, visuele... Daarenboven is de algemene oriëntatie van de kaart dezelfde in alle individuen, maar de details verschillen sterk.

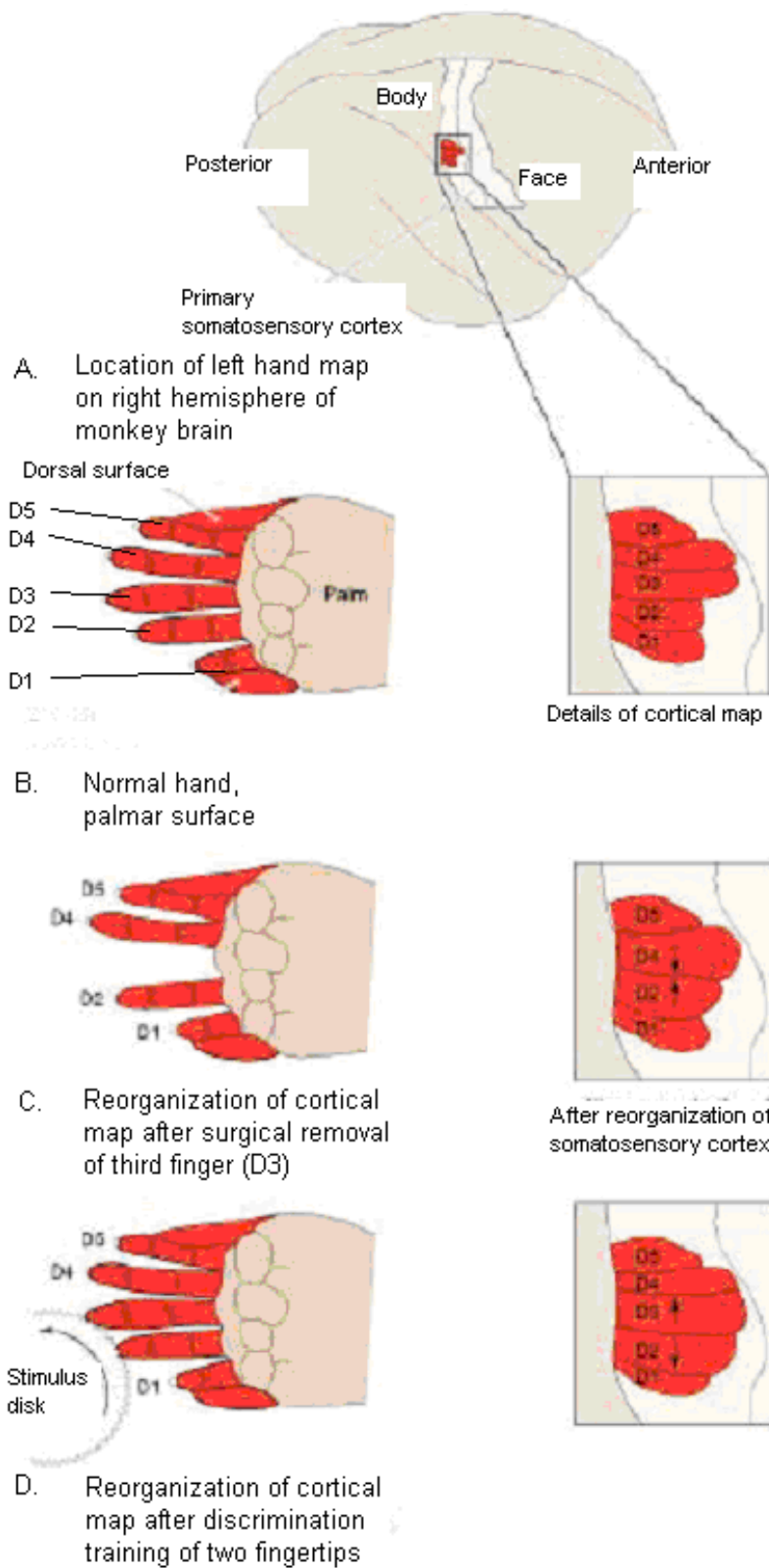
Een transsectie van de n. medianus zal de corticale gebieden nog steeds actief houden. Stimulus op de 540 spots na 144 dagen levert nog steeds een volledige representatie van de hand op (hermappen van dezelfde cortex voor en na manipulatie van het receptoroppervlak. Het ijkpunt op de onderstaande weergaven is het geheel van bloedvaten, dat onveranderd blijft. [Afb. 41, onder]



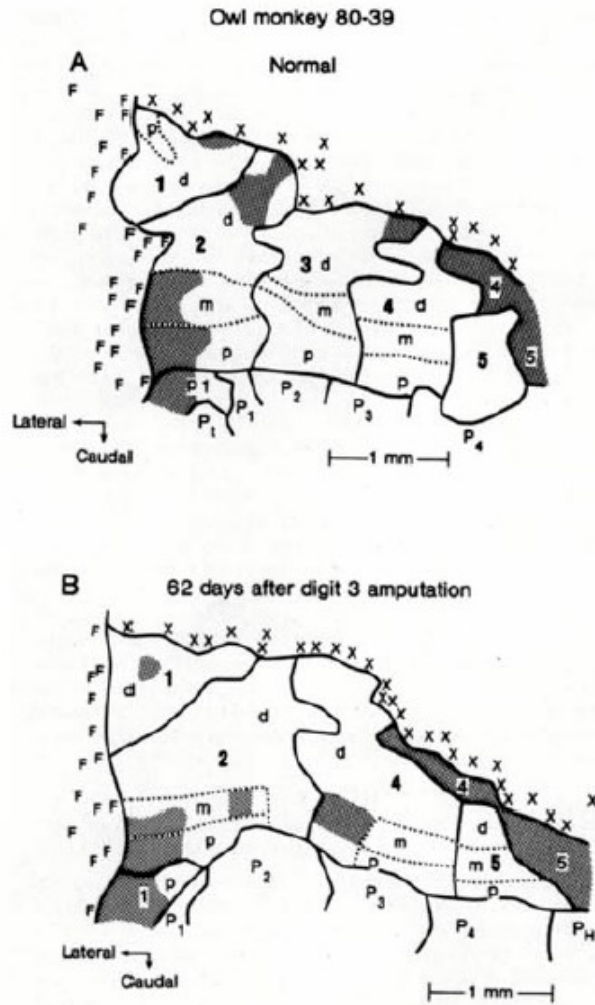
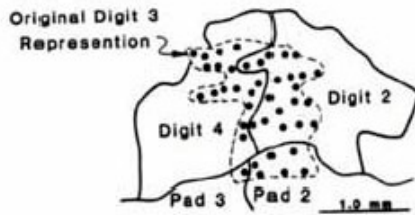


3. Onderzoek naar plasticiteit bij de uilaap

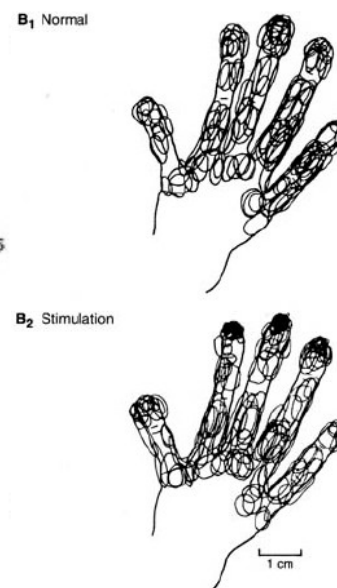
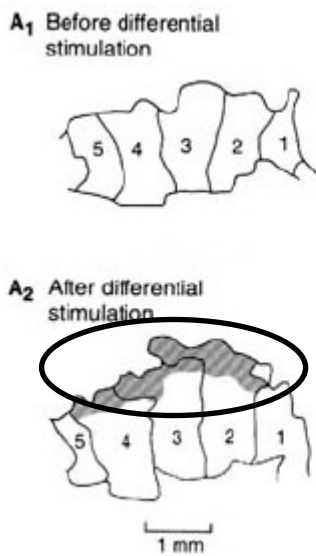
Wanneer we bij een normale hand kijken, zijn alle vingers ongeveer voor een even groot gebied vertegenwoordigd op de corticale map (b). Amputatie van vinger 3 (D3) zal ervoor zorgen dat D2 en D4 het corticaal gebied van D3 elk voor ongeveer de helft overnemen (c). Dit zou echter te wijten kunnen zijn aan het feit dat de zenuwvezels wel verder naar het CZS lopen vanaf het punt dat ze zijn afgeknipt, en theoretisch ook connecties kunnen maken naar andere vingers. Als tegenproef overstimuleren we D2 en D3 (hand van aap tegen een draaiend schijfje houden onder conditionering met een banaan). Het corticaal gebied van D2 en D3 breidt uit, ten koste van het corticaal gebied van de andere vingers (d). [Afb. 42, onder]



De reële resultaten van het amputatie-experiment van Merzenich [Afb. 43, onder]:



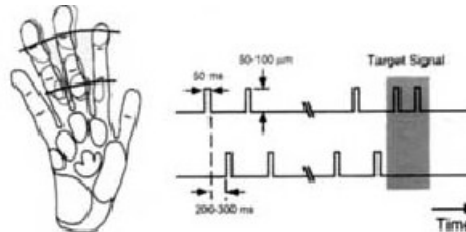
Overstimulatie van D2-D4 leidt tot een hyperrepresentatie van juist die cellen afkomstig van het gestimuleerde oppervlak [Afb. 44, onder]



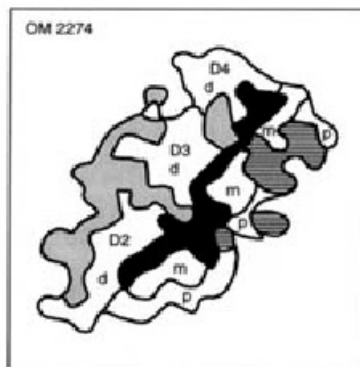
4. Hypothese omtrent deze plasticiteit

De gangbare hypothese voor dit fenomeen is dat de somatosensorische kaart de coïncidente activatie van het receptoroppervlak weerspiegelt. Ieder deel van de huid heeft een stimulushistoriek, waarbij mappen van gebieden met een gecorreleerde stimulushistoriek dicht bij elkaar liggen (indien vaak samen gestimuleerd), en dus gebieden met een ongecorreleerde historiek ver van elkaar af. De vingers van primaten hebben een sterke individuele stimulushistoriek, waardoor ze apart gerepresenteerd worden in de S1-gebieden.

Om dit te testen, werd een joystick ontworpen, waarbij D2, D3 en D4 samen worden gestimuleerd (zowel proximaal als distaal). Het proefdier werd getraind doordat het de joystick 1x moest induwen indien 1 signaal werd gegeven, en 2x indien 2 signalen kort op elkaar volgden. Vastgesteld werd dat 1 groot gebied op de cortex een representatie was van zowel D2, D3 als D4. Er waren nu niet alleen single-digit RVn, maar ook multiple-digit RVn. [Afb. 45, onder]

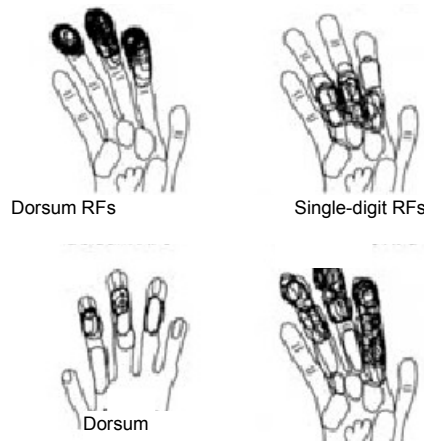


a Cortical maps of trained digit surfaces



b Receptive fields in different area 3b zones

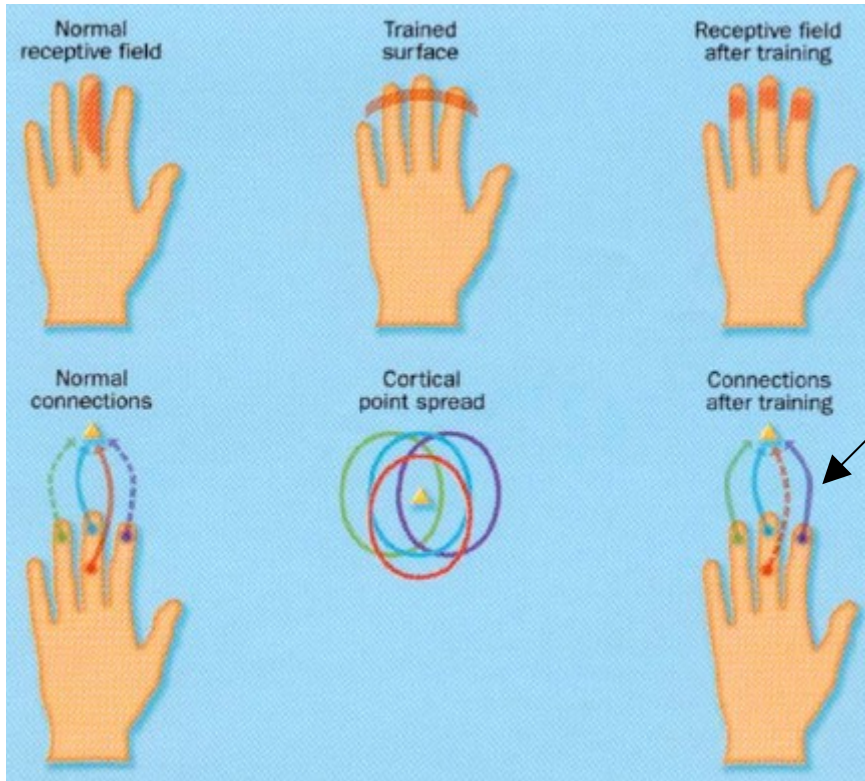
Distal multiple-digit RFs Proximal multiple-digit RFs



5. Mechanisme voor deze plasticiteit

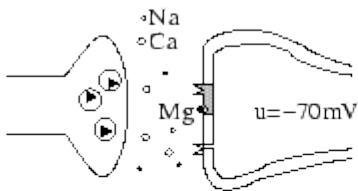
Een corticale cel krijgt input vanuit een groot gebied van het receptoroppervlak. Ieder punt van de huid geeft een input over een groot deel van de cortex. Inputs die gewoonlijk samen actief zijn, domineren de respons via zgn. 'Hebb-synapsen'.

Als het presynaptisch element actief is, en de postsynaptische cel gedepolariseerd (o.i.v. andere inputs), wordt de synaps versterkt. Cellen die in groep actief zijn, leveren dus de sterkste synaps. Wanneer het presynaptisch element actief is maar de postsynaptische cel niet gedepolariseerd, wordt de synaps verzwakt. Coïncidentie is dus zeer belangrijk: een input is slechts effectief indien die gecorreleerd optreedt met vele van de andere inputs die op deze corticale cel convergeren. [Afb. 46, volgende pagina]

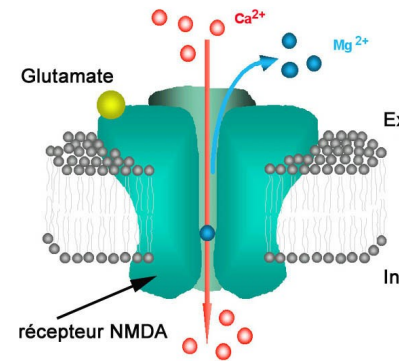
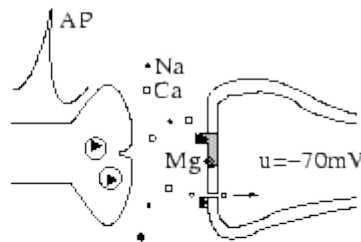


Vermoedelijk loopt dit mechanisme via NMDA-receptoren. Die bezitten 2 bijzondere eigenschappen: enerzijds coïncidentie tussen spanningsafhankelijkheid door Mg-blok indien gehyperpolariseerd (\Rightarrow depolarisatie postsynaptisch noodzakelijk), en een glutamaatafhankelijkheid om het kanaal te activeren, en anderzijds conductie van Ca-ionen. [Afb. 47, 48 en 49, onder]

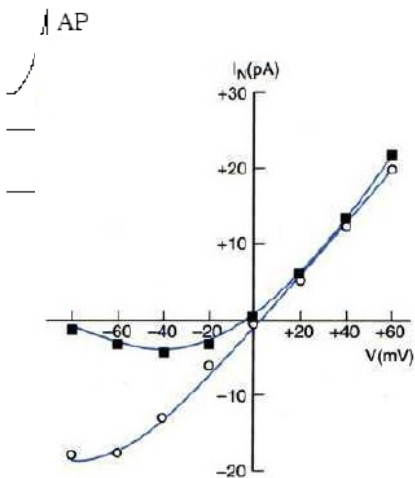
A



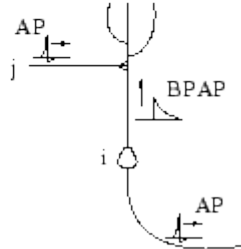
B

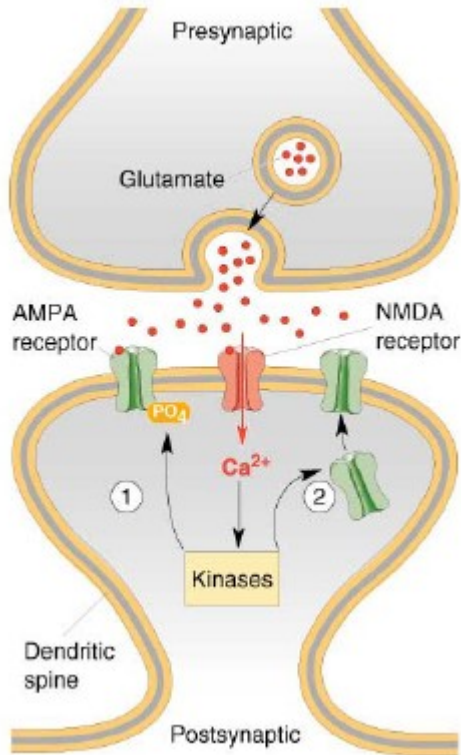


C



D



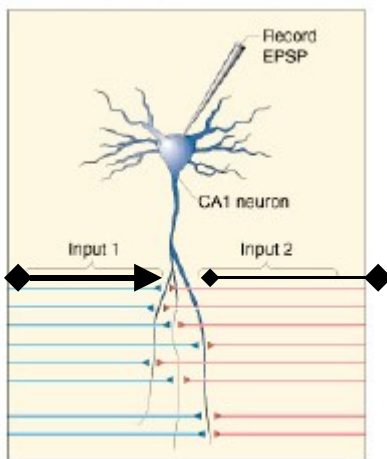


De amplificatie van het kanaal kan optreden doordat het Ca kinases activeert, die op hun beurt AMPA-receptoren activeren via fosfaat (1) én de incorporatie van nieuwe AMPA's induceert (2). Een sterk argument hiervoor is dat dit een veralgemeend proces is in de hersenen.

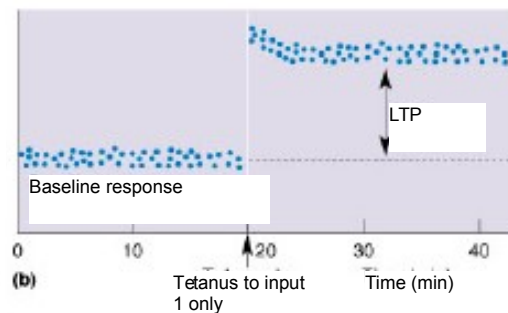
[Afb. 50, links]

Dit is hetzelfde mechanisme dat ook in vitro optreedt bij LTP in de cornu amonis van de hippocampus. De inputs van groep 1 worden gepotentieerd door tetanische (= coïncidente) elektrische stimulatie, terwijl respons op input 2 (niet-getetaniseerd) slechts een baseline respons geeft. [Afb. 51, onder]

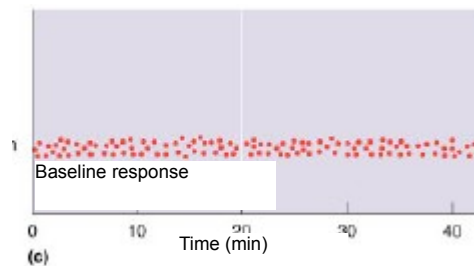
In vivo worden ook neurale associaties gemaakt tussen coïncidente stimuli (vb. zien en ruiken van een roos gebeuren vaak samen, terwijl een gecombineerde activatie van het zien van een roos en het ruiken van een ui minder vaak en dus niet gepotentieerd wordt). [Afb. 52, volgende pagina]

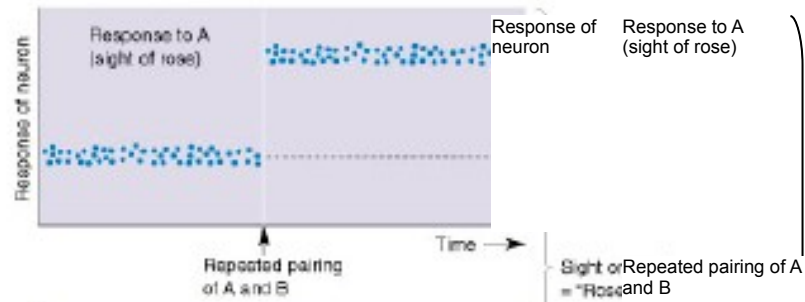
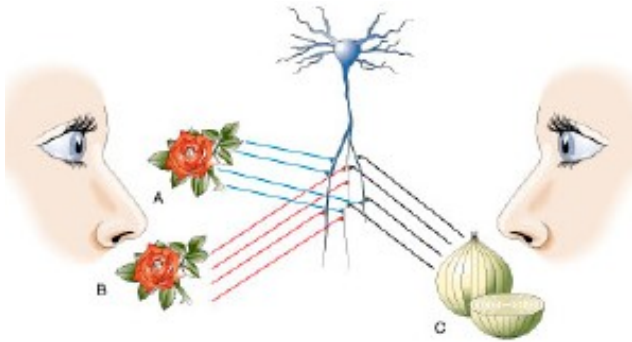


EPSP magnitude in response to test stimulation of input 1



EPSP magnitude in response to test stimulation of input 2

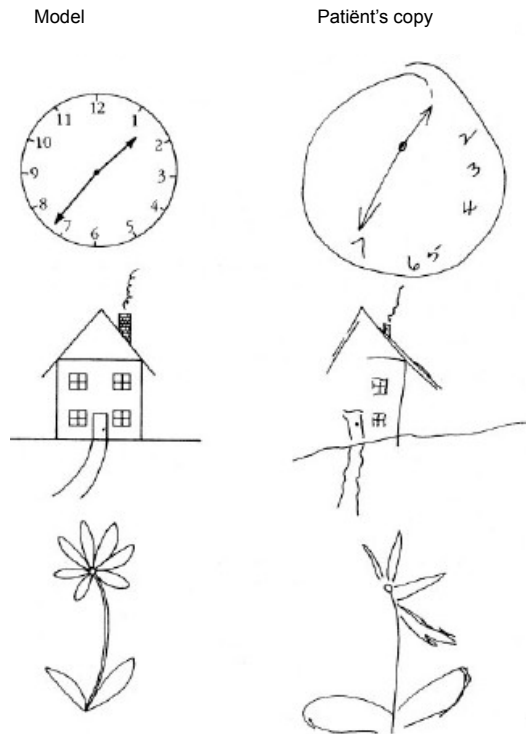




Deze bevindingen lijken ook een doorbraak te vormen in het onderzoek naar fantoompijnen bij een geamputeerd lidmaat: de perceptie van sensaties afkomstig van een geamputeerd lidmaat wanneer andere lichaamsdelen worden aangeraakt, meestal veroorzaakt door huidgebieden die een naburige somatotopische organisatie hebben (de plasticiteit zorgt ervoor dat het corticale gebied verantwoordelijk voor de arm na amputatie verantwoordelijk wordt voor het lidmaat).

Anderzijds kunnen we ook een aantal inzichten toepassen op violisten: de representatie van de rechterhand (strijkstok) is veel beperkter dan die van de linkervingers.

II.6.5. Posterieure pariëtale cortex



De structuren totnogtoe analyseerden de objecten die we aftasten enkel naar een aantal componenten. Deze verschillende aspecten worden schijnbaar zonder moeite ook geïntegreerd tot een betekenisvol object. Onze kennis is hierover beperkt, laat staan hoe de verschillende sensorische systemen samenwerken om alle sensorische componenten simultaan te analyseren.

Uiteraard weten we wel dat het RV vergroot, en de stimuli complexer worden. Naast S2 (fronto-pariëtaal operculum met projecties naar amygdala en hippocampus (emotie en tactiel leren?), zijn area 5 en 7b (de posterieure pariëtale cortex) zijn verantwoordelijk voor perceptie en interpretatie van spatiale verhoudingen, lichaamsbeeld en coördinatie van het lichaam in de ruimte (maar ook voor vb. aandacht en planning van beweging...)

Defecten PP zijn verantwoordelijk voor astereognosie (het niet meer kunnen herkennen van objecten door aftasten alhoewel de elementaire tast normaal is), en neglectsyndromen, waarbij de helft van het lichaam genegeerd wordt (een been uit bed gooien 'omdat het toch niet van mij is'). Kennis hierover is echter beter in het visueel systeem [cf. Afb. 53, links]

III. Nociceptie (pijnzin)

Naast mechanische receptoren hangt somatische sensatie ook in belangrijke mate af van nociceptie. Dit is het signaal dat vertrekt van vrije, vertakkende, ongemyleiniseerde zenuwuiteinden en weergeeft dat er ergens schade wordt toegebracht of iets het risico hiertoe loopt. De informatie afkomstig van nociceptoren neemt echter een totaal andere weg dan vb. de gewone somatische informatie.

Dat pijn levensnoodzakelijk is, getuigt het volgende voorbeeld. Het best gedocumenteerde geval van aangeboren ongevoeligheid voor pijn is dat van juffrouw C. uit Montreal. Ze studeerde aan de McGill University. Het meisje was bijzonder intelligent en leek in ieder opzicht normaal behalve dat zij nooit pijn voelde. Als kind had ze tijdens het eten het puntje van haar tong afgebeten en derdegraads verbrandingen opgelopen toen ze met haar knieën op een gloeiende radiator was gaan zitten om uit het raam te kijken. In het laboratorium van McMurray (1950) werd ze uitvoerig onderzocht. Ze rapporteerde geen pijn bij blootstelling aan schadelijke prikkels: elektrische schokken, gloeiend heet water, of een langdurig ijsbad lokten geen pijnsensaties uit. Ook vertoonde ze geen veranderingen in bloeddruk, polsfrequentie of ademhaling wanneer deze pijnprikkels werden toegediend. Bovendien kon ze zich niet herinneren ooit te hebben geniest of gehoest; de braakreflex kon slechts met de grootste moeite worden opgewekt, aanraking van het hoornvlies lokte geen ooglidreflex uit. Onderhuidse inspuiting van histamine, wat resulteert in een subcutane inflammatie met veel pijn en hypergevoeligheid, deed haar absoluut niets. Wanneer een stokje in haar neusgaten werd gestoken of als er hevig in bepaalde spierpezen werd geknepen voelde ze niets. Juffrouw C. kreeg ernstige medische afwijkingen. Ze vertoonde pathologische veranderingen in knieën, heupen en wervelkolom. Ze onderging verscheidene orthopedische operaties. De chirurg schreef deze afwijkingen toe aan het gebrek aan pijnsignalen bij nakende of opgelopen beschadiging van de gewrichten. Ze veranderde nooit van houding tijdens het staan, ze draaide zich niet in haar slaap, en ze vermeed niet bepaalde houdingen waardoor normaal een overbelasting van de gewrichten wordt vermeden. Juffrouw C. overleed op 29-jarige leeftijd aan uitgebreide ontstekingen die men niet onder controle kon krijgen. Er bestaat weinig twijfel over het feit dat haar onvermogen om pijn te voelen leidde tot de uitgebreide letsels van huid en beendergestel die rechtstreeks resulteerden in de dood."

Pijnbeleving omvat 3 aspecten:

- sensorisch discriminatief: aan pijn schrijven we een bepaalde plaats, duur en karakter toe
- emotioneel/motivationeel: angst, kwaadheid, het gevoel om van de pijn af te willen zijn; dit motiveert tot het stellen van pijnverminderend gedrag
- motorisch: reflexen treden op, vocalisatie ("auw!"), gelaatsuitdrukking, fysiologische stress

Pijn en nociceptie zijn 2 verschillende begrippen: pijn is een subjectieve ervaring (het irriterende gevoel dat erbij gepaard gaat. Nociceptie is de fysiologische activatie van nociceptoren die pijn rapporteren. Nociceptoren zijn voortdurend actief, maar dit geeft niet noodzakelijk pijn. Dit kan bijvoorbeeld afhangen van de context (een voetballer die onderuitgeschopt wordt maar scoort, kan de pijn pas na zijn doelpunt 'voelen'). Pijn kan evenwel ook zonder specifieke activatie van nociceptoren. De cognitieve kwaliteiten van nociceptie kunnen door de hersenen gecontroleerd worden.

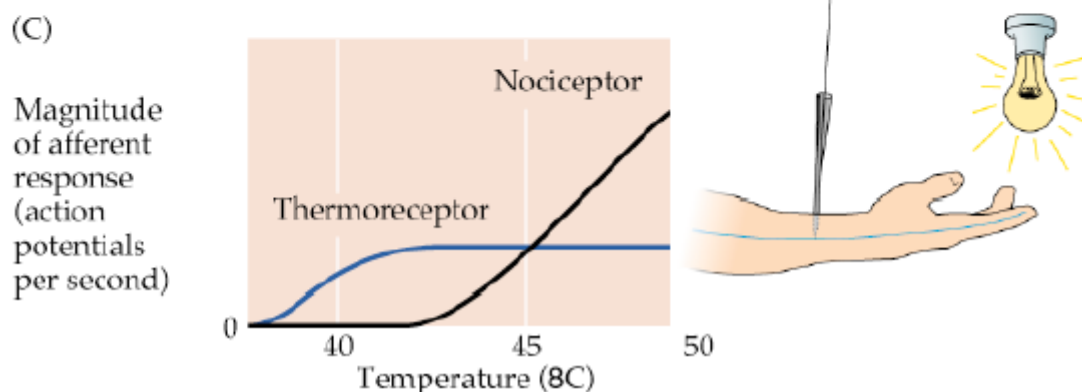
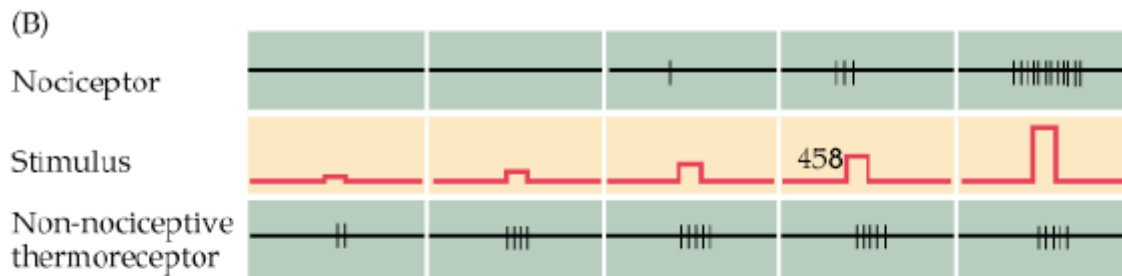
III.1. Nociceptoren en de transductie van pijnstimuli

Nociceptoren worden geactiveerd door stimuli die het potentieel hebben om ons schade toe te brengen. Deze stimuli zijn divers, en dus zijn ook de nociceptoren selectief voor bepaalde stimuli. Het mechanisch afbuigen/strekken van de celmembranen kan mechanogevoelige ionenkanalen activeren en een AP genereren.

Deze mechanoreceptoren kunnen direct worden geactiveerd (vb. snijwonde, het boren in een tand), maar ook indirect, nl. via mediators:

- proteasen: vormen bradykinine
- ATP: ATP-gemedieerde ionenkanalen
- Verhoging van extracellulair kalium: depolarisatie
- ATP-tekort bij lange inspanning hebben een switch naar anaeroob metabolisme met lactaatvorming (H-ionen) tot gevolg
- Mastcellen produceren histamine als reactie op vb. een bijensteek: ontstekingsreactie en vasodilatatie
- Prostaglandines: dit verklaart de werking van Aspirine® als PG-syntheseremmer

Nociceptoren gebruiken geen specifieke energievorm (ook al zijn ze selectief voor bepaalde stimuli), maar worden geactiveerd door een overmaat aan energie. Deze nociceptoren activeren vanaf een temperatuur van 45° (tussen 37° en 45° wordt warmte gepercipieerd via thermoreceptoren). Daarom is het des te verwonderlijker dat ook extreme kou voor een pijnsensatie kan zorgen. [Afb. 54, onder]



III.1.1. Types nociceptoren

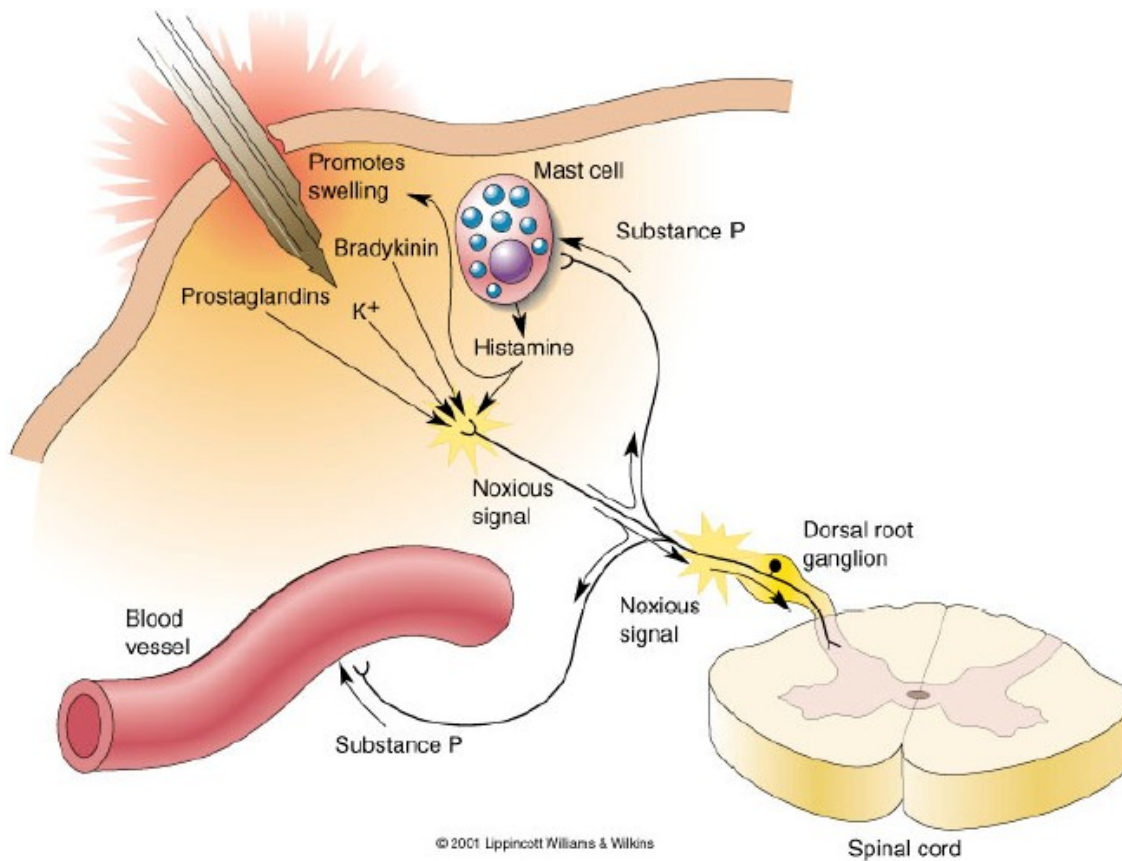
De transductie van pijnstimuli gebeurt via de zenuwuiteinden van ongemyleiniseerde C-vezels en beperkt gemyeliniseerde A-vezels. De meeste nociceptoren reageren zowel op mechanische, thermische als chemische stimuli, en noemt men daarom polymodale nociceptoren. Maar net zoals bij mechanoreceptoren is er selectiviteit aanwezig en onderscheiden we dus mechanische, thermische en chemische nociceptoren. Zo werd aangetoond dat de kleinste C-vezels (conductiesnelheid <math><0.5\text{m/s}</math>) responsief zijn op histamine en verantwoordelijk zijn voor jeuk.

Nociceptoren zijn aanwezig in de meeste weefsels, inclusief huid, botten, spieren en de meeste inwendige organen en bloedvaten. Ze zijn volledig afwezig in de hersenen, uitgezonderd de meningen.

III.1.2. Hyperalgesie

Nociceptoren reageren meestal enkel indien de stimuli sterk genoeg zijn om het weefsel te beschadigen. We weten echter uit ervaring dat reeds beschadigde weefsels hypergevoelig zijn, en dat dit ook geldt voor weefsel in de periferie van de beschadiging (zij het minder gevoelig). Dit fenomeen noemt men hyperalgesie.

Primaire hyperalgesie is de verlaagde pijndrempel (en dus verhoogd pijngevoel) in het gebied van beschadiging zelf. De perifere receptor wordt gesensitizeerd (door bradykinine, PG, Substance P). PG-syntheseremmers als Aspirine® en NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) zijn dan ook effectief. [Afb. 55, volgende pagina]

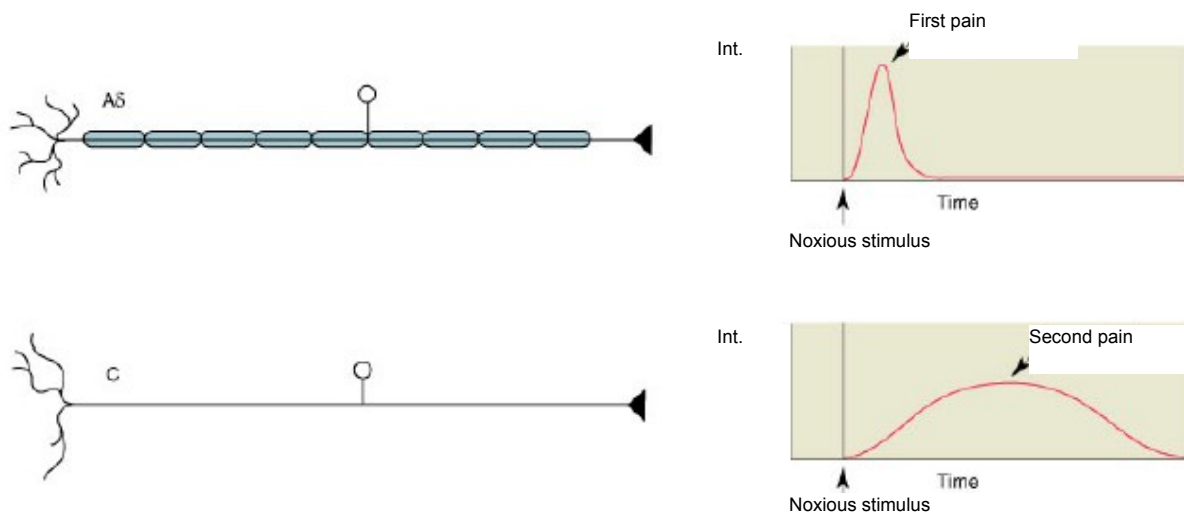


Substance P wordt aangemaakt door de nociceptoren zelf. Activatie van een tak van een nociceptor kan leiden tot vorming van substance P in de takjes van de naburige huid. Substance P veroorzaakt vasodilatatie en vrijzetting van histamine. Dit is een voornaam mechanisme voor secundaire hyperalgesie: de verlaagde pijndrempel in gezond weefsel rond het gebied van beschadiging.

Ook het CZS draagt bij tot secundaire hyperalgesie. Activatie van A_β-axonen door een lichte aanraking kan nu ook pijn veroorzaken. Er is dus centraal een associatie tussen cutane (tactiele) en nociceptieve stimulatie, mogelijk via NMDA-receptoren (cf. Hebbiaans leren, t.h.v. ruggenmerg).

III.2. Primaire afferenten en spinale mechanismen

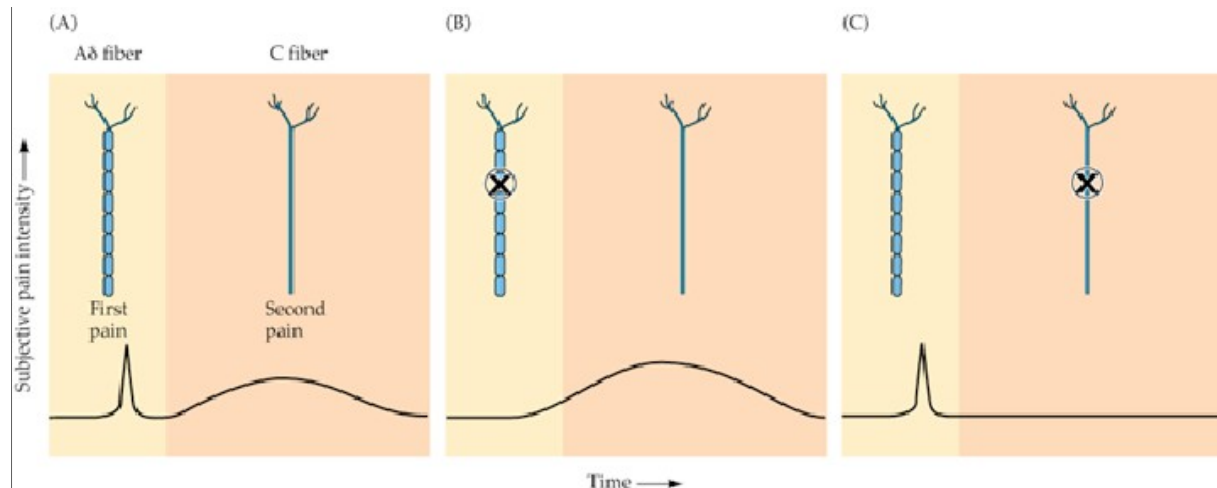
III.2.1. Primaire afferenten



We onderscheiden subjectief 2 vormen van pijn [Afb. 56, vorige pag.].

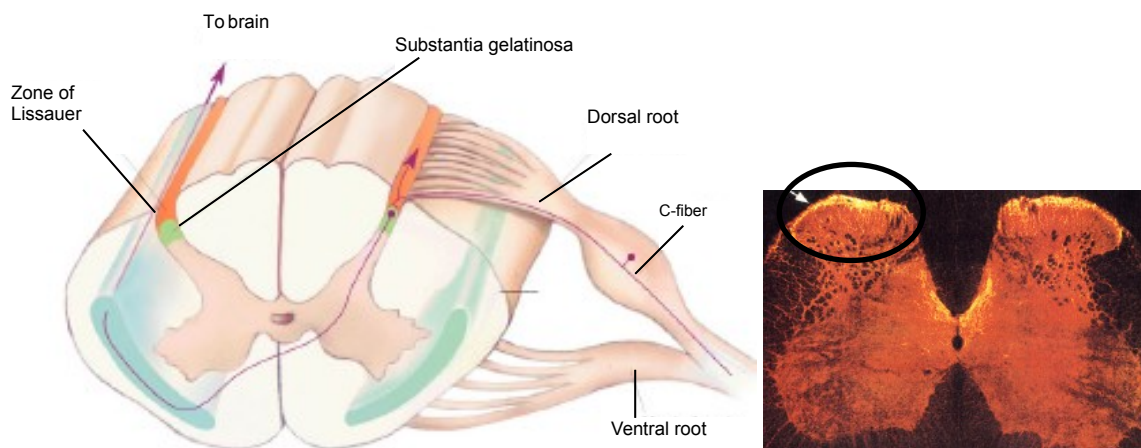
- Snelle scherpe pijn: goed localiseerbaar, tolereerbaar en gemedieerd door A -vezels
- Trage doffe (zeurende) pijn: slecht localiseerbaar, slecht tolereerbaar en gemedieerd door C-vezels
- De trage pijn volgt vaak op de snelle scherpe pijn.

Het bewijs hiervoor is dat druk op de zenuw (b) eerst het dik axon zal uitschakelen, terwijl lokale anesthetica (c) eerst de C-vezels uitschakelen, en pas daarna de A -vezels. Indien er dus snel wordt ingegrepen na de verdoving, kan er dus nog een scherpe pijn gevoeld worden (vb. wondhechting). Bij elektrische stimulatie worden eerst de A -vezels en dan de C-vezels geactiveerd. [Afb. 57, onder]



III.2.2. Spinale mechanismen

Net zoals de A -sensorische afferenten, hebben ook de dunnere vezels hun cellichaam in het sensorisch ganglion en komen ze de dorsale hoorn van het ruggenmerg binnen, waar ze vertakken. De verschillende takken bewegen op en neer in de tractus van Lissauer en vormen synaps in de substantia gelatinosa (in laag I&II van Rexed). [Afb. 58, onder links]



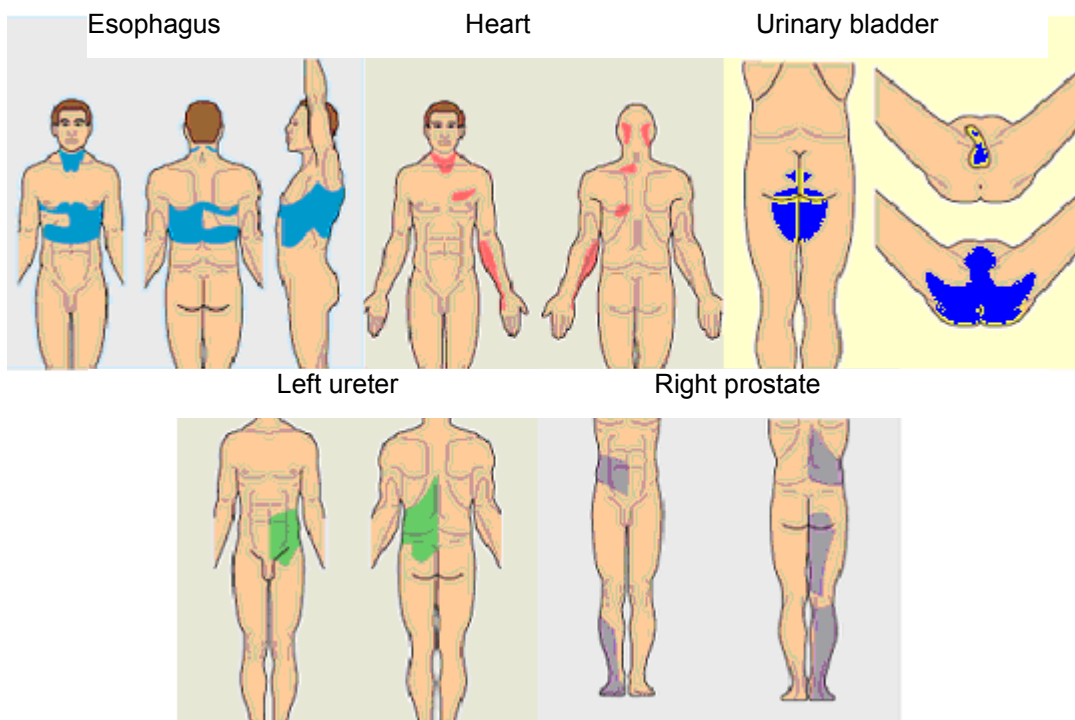
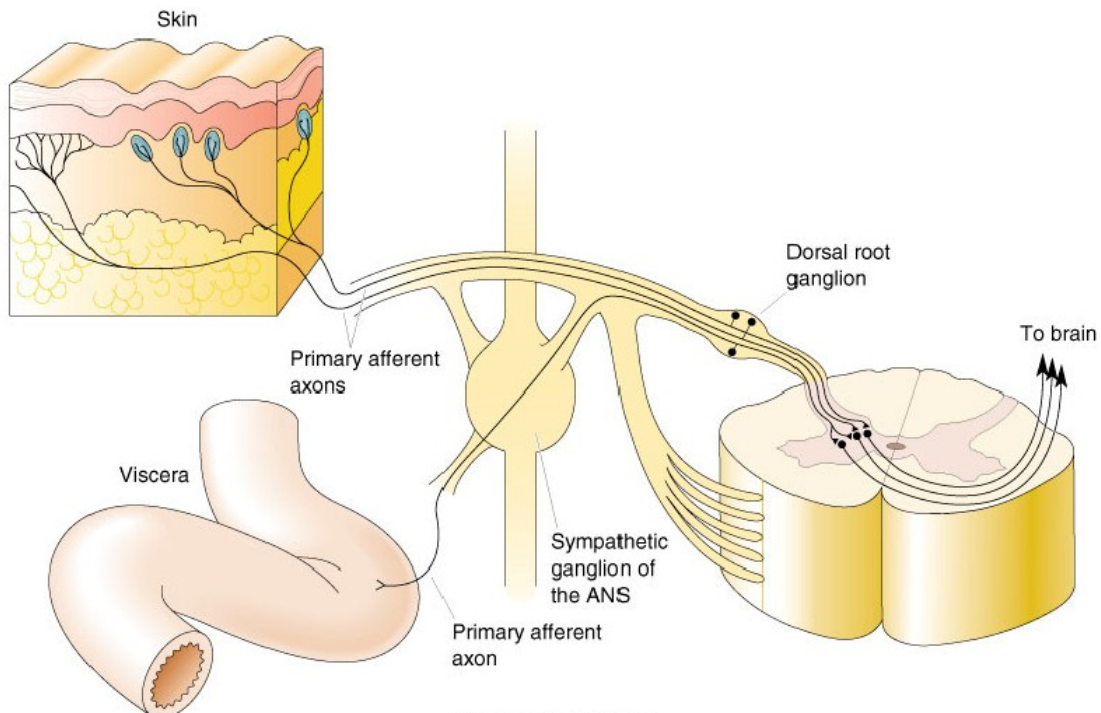
De neurotransmitter in de pijnafferenten wordt verondersteld glutamaat te zijn, maar immunocytochemische onderzoeken wezen ook uit dat Substance P een belangrijke rol hierin speelt. Deze stof zit opgestapeld aan de synaptische terminal en kan door een trein van AP's worden vrijgelaten. [Afb. 59, boven rechts]

Onlangs werd trouwens aangetoond dat capsaïcine (in pepers) de vrijzetting van substance P bevordert in bepaalde nociceptoren van de mond. Ironisch genoeg kan capsaïcine in té grote

hoeveelheden analgesie veroorzaken (door depletie van Subst. P). Dit kan een behandeling vormen voor patiënten die last hebben van shingles, een laatijdig gevolg van herpes in de kindertijd (zie eerder).

Door de enorme convergentie t.h.v. laag V in de dorsale hoorn tussen nociceptoren en andere somatosensorische receptoren, kunnen een aantal fenomenen verklaard worden [Afb. 60, onder]:

- Met tactiele excitatorische afferenten => secundaire hyperalgesie (zie eerder)
- Met tactiele inhibitorische afferenten (segmentaire collateralen) => pijnsuppressie
- Convergentie met viscerale nociceptoren => gerefereerde pijn (oppervlakkige huidmanifestaties van diepere pijn door lage receptordensiteit) [Afb. 61, helemaal onder]

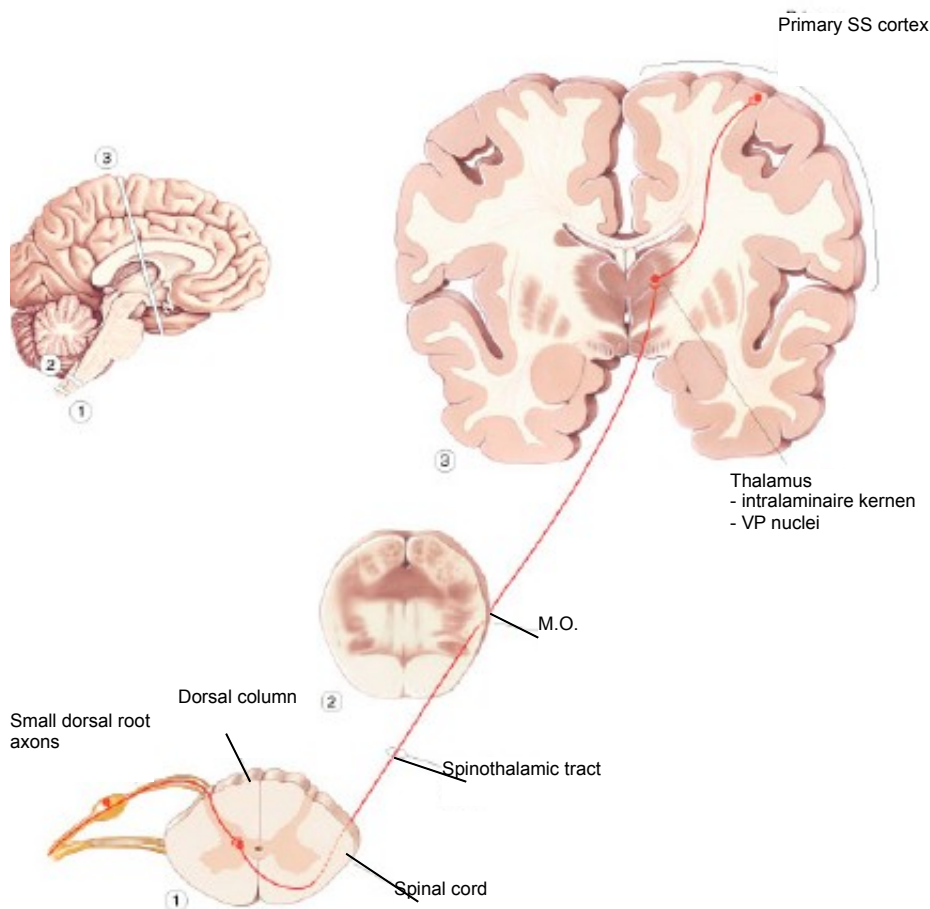


III.3. Opstijgende banen

Wanneer we de pijntransductie vergelijken met de gewone tast, onderscheiden we niet alleen een verschil in zenuwuiteinden of type vezel, maar kunnen we ook een verschil in pathway opmerken. De normale somatosensorische eerste neuronen maken geen synaps in het ruggenmerg en stijgen ipsilateraal op (een aantal collateralen diep in de dorsale hoorn niet te na gesproken). Pijnperceptie wordt geleid in de tractus van Lissauer (ipsilateraal over enkele niveaus), en synaps wordt gemaakt in de substantia gelatinosa aan de contralaterale zijde. Laesies in 1 helft van het RM (sensorisch en motorisch) staan bekend als het Brown-Séquard-syndroom.

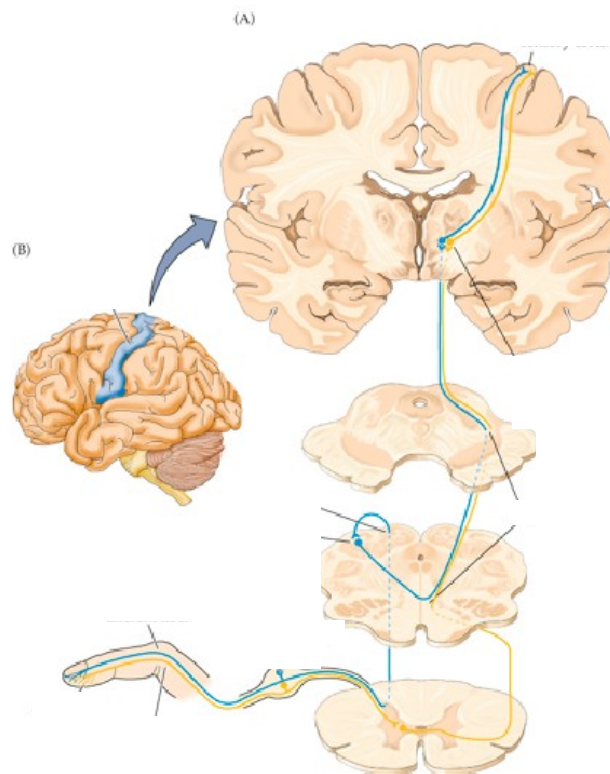
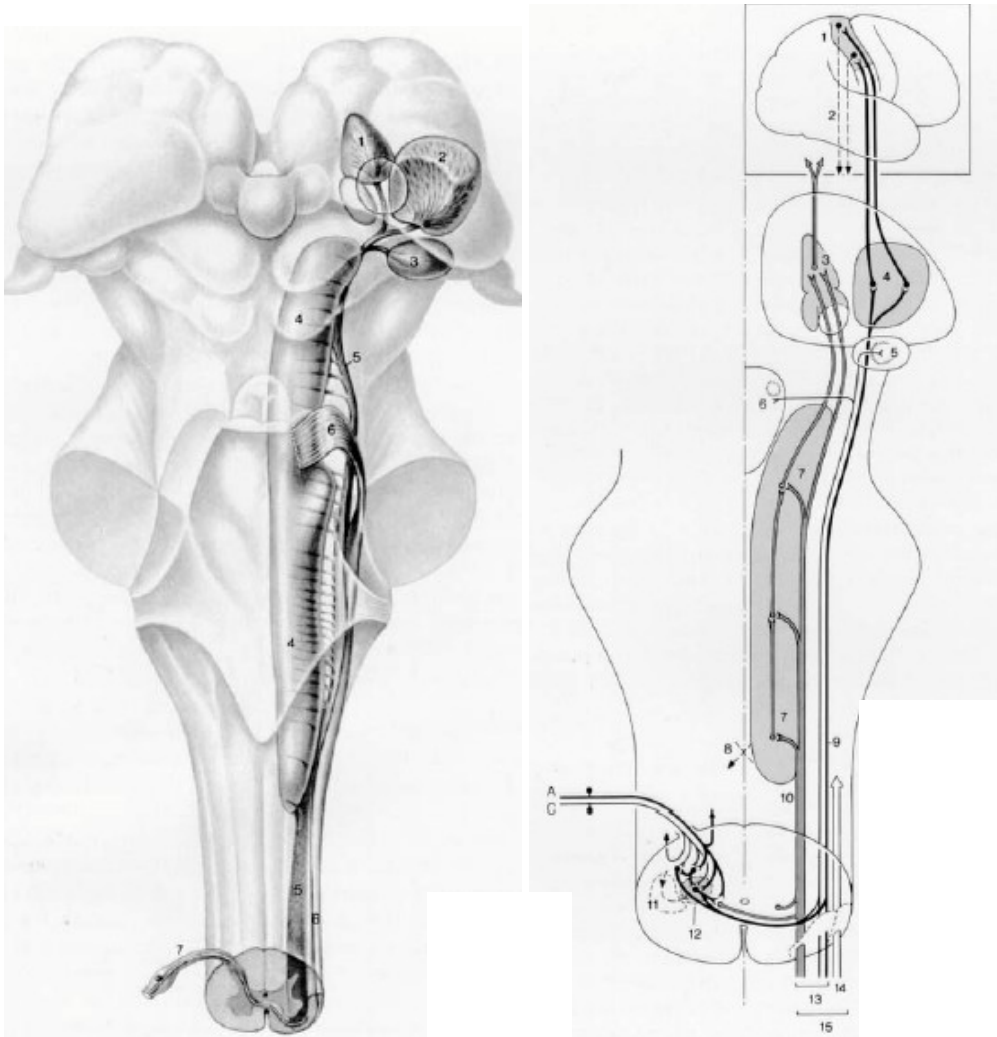
III.3.1. Tractus spinothalamicus

Informatie over pijn (en temperatuur) wordt vanaf het ruggenmerg naar de hersenen geleid via de spinothalamische tractus. De 2^e orde neuronen kruisen onmiddellijk op niveau van hun synaps met het eerste neuron. De spinothalamische tractus verloopt anterolateraal in het ruggenmerg, en zo verder in de medulla oblongata, pons en mesencephalon tot de thalamus wordt bereikt. [Afb. 62, onder]



We onderscheiden 2 banen binnen de tractus spinothalamicus (verouderd, maar wel klinisch belang): [Afb. 63, 64 en 65, volgende pagina]

- Neospinothalamische baan (evolutionair recenter):
 - geleidt discriminatieve componenten van pijnbeleving
 - projectie VPL en VPM thalamus (wel apart van lemniscale baan)
- Paleospinothalamische baan:
 - Emotioneel-motivationale componenten van pijn
 - 3 projecties:
 - formatio reticularis en amygdala (emotie)
 - hypothalamus (autonome stressreacties)
 - intralaminaire nuclei van de thalamus (arousal of toenemen van de alertheid bij pijn (cf. wakker worden bij pijn) => diffuse corticale projectie)

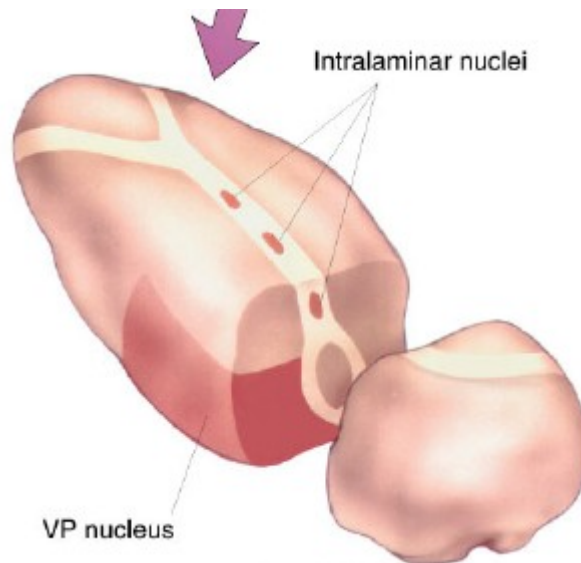


III.3.2. Trigeminaire pathway

Pijn en temperatuursinformatie van aangezicht en hoofd wordt getransfereerd naar de thalamus via een pathway die sterk lijkt op de spinale weg. De vezels van de n. trigeminus, verantwoordelijk voor pijn en temperatuur, maken synaps in de ipsilaterale nucleus trigeminalis in de hersenstam. De axonen kruisen en verlopen in de lemniscus trigeminalis.

III.3.3. Thalamus en cortex

De spinothalamische tractus en de lemniscus trigeminalis vormen synaps in een breed gebied van de thalamus, breder nog dan die van de mechanoreceptieve pathway in de lemniscus medialis. Sommige axonen eindigen in de VP nucleus (evenwel gescheiden van de informatie van de lemniscus medialis), en andere eindigen in de intralaminaire nuclei van de thalamus. [Afb. 66, onder]



Vanaf de thalamus wordt pijn- en temperatuursinformatie geprojecteerd naar een hele reeks corticale gebieden, opnieuw veel breder dan de informatie uit de lemniscus medialis.

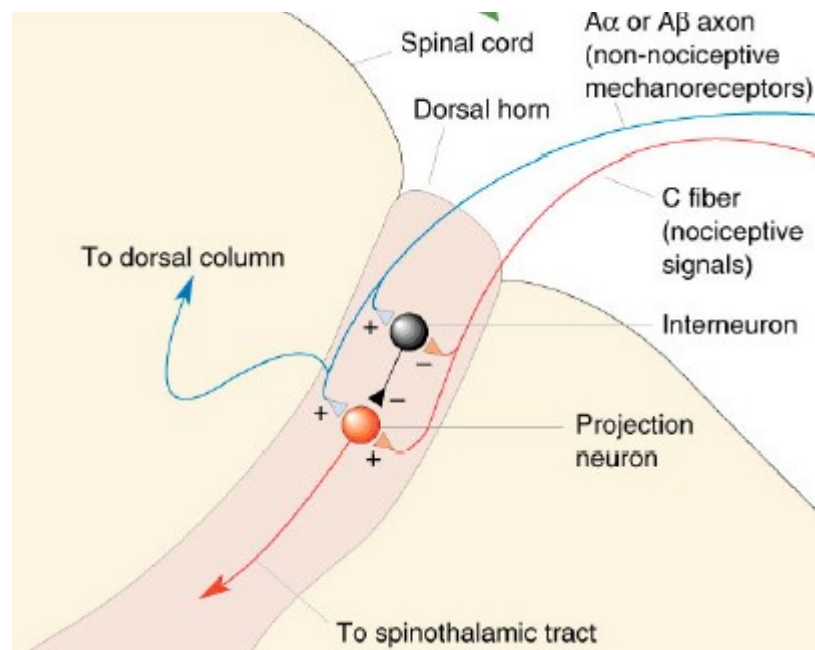
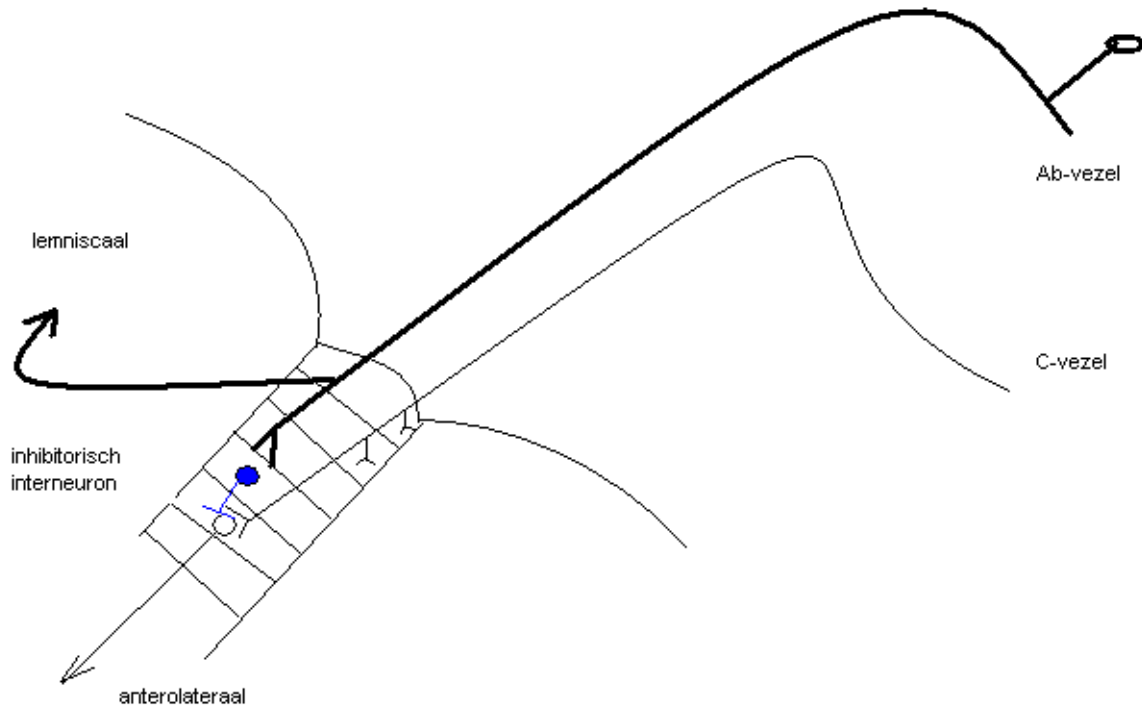
III.4. Pijnregulatie

Algemeen kunnen we stellen dat de perceptie van pijn beïnvloed wordt door contexteffecten, maar ook door andere sensorische stimuli. Indien we deze mechanismen kunnen begrijpen, is dit mogelijk in de toekomst een target voor behandeling van chronische pijnpatiënten.

III.4.1. Afferente regulatie

Naast convergentie met excitatorische klassieke tastvezels (factor voor hyperalgesie), kan de pijnstimulus van een nociceptor ook door een inhibitorische vezel worden beïnvloed door simultane activiteit van lage-drempel A-vezels. Dit is de reden waarom het 'aangenamer' voelt om te krabben op de plaats waar het pijn doet, en ook de grondstof voor een elektrische therapie bij chronische pijnpatiënten.

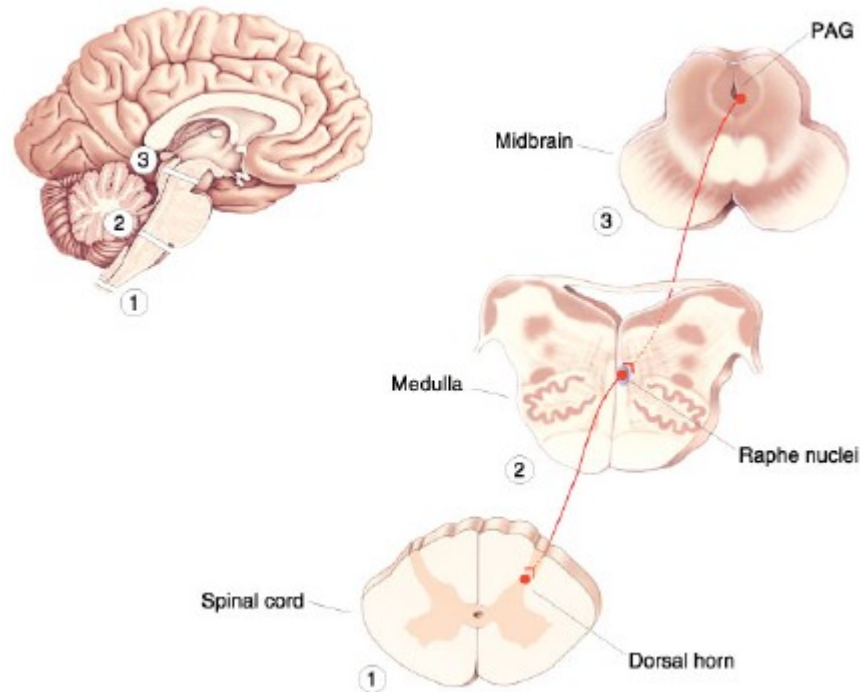
Het mechanisme hiervoor wordt samengevat in de zgn. poorttheorie. De tractus spinothalamicus kan worden geïnhibeerd door gelijktijdige activatie van lage-drempel A-vezels (door krabben, wrijven, likken, transcutane elektrische stimulatie (TENS)...) via interneuronen. Tactiele stimulatie bij pijn kan dus subjectief de pijn verlichten. [Afb. 67 en 68, volgende pagina]



III.4.2. Afdalende controle

Verschillende hersengebieden hebben ook een rol in pijnsuppressie, en geven zodanige signalen door via een mechanisme van afdalende controle. Dit verklaart waarom mensen met hevige kwetsuren door middel van sterke emotie, stress of vastberadenheid deze pijn onderdrukken.

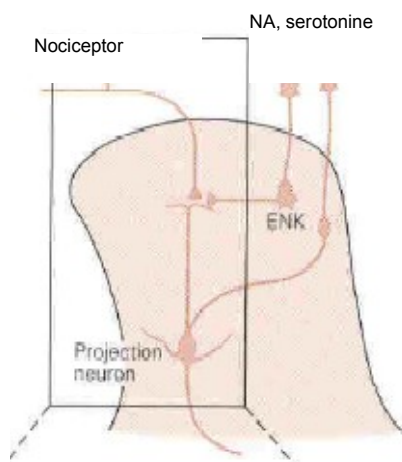
De periaqueductale grijze stof in de hersenstam (PAG) is hiervoor verantwoordelijk samen met de locus ceruleus. De inputs van deze structuren zijn afhankelijk van de emotionele toestand. Vanaf het PAG wordt een signaal doorgestuurd naar de rostroventrale medulla oblongata, waar o.m. de raphekernen gelegen zijn [Afb. 69, volgende pagina]. Van hieruit is er een serotoninerge projectie naar de dorsale hoorn van het ruggenmerg, waar inhibitie van de nociceptieve transmissie plaatsvindt. De locus ceruleus werkt adrenerg.



III.4.3. Rol van endogene opioïden en exogene opiaten

Opium is reeds lang bekend (4000 v.C.) als een gelukverschaffend middel. De geneeskrachtige werking ervan werd niet betwist, maar misbruiken sloegen al snel toe: opium bevat o.m. heroïne en dit is uiteraard een verslavende harddrug. Analgesie ontstaat indien het product systematisch genomen wordt. Ook stemmingsstoornissen, nausea en concentratieproblemen zijn symptomen. In de jaren 1970 bleek dat opium zo'n werking had omdat ons eigen lichaam er verdorie een receptor voor bezat.

Sterker nog, ons eigen lichaam produceert zelf opium-achtige stoffen, m.n. de endogene opioïden enkefaline, endorfine en dynorfine. Deze stoffen bevinden zich in onze hersenen, voornamelijk in de gebieden die nociceptie regelen. Ze activeren het afdalend systeem, waardoor inhibitie optreedt van de nociceptieve transmissie, vb. t.h.v. het dorsale ruggenmerg.



Injectie van endorfines, of hun kunstmatig equivalent morfine in het PAG of de dorsale hoorn veroorzaakt analgesie. Dit effect wordt opgeheven door toediening van naloxone, een blokker van opioïdreceptoren, wat bewijst dat de toegediende medicamenten hun werking hebben in deze gebieden. Intracellulair is het effect van deze endorfines een onderdrukking van de glutamaatrelease vanaf de presynaptische terminal en een hyperpolarisatie van de postsynaptische membraan. [Afb. 70, links]

Vreemd genoeg bestaat er zoiets als een placebo-effect. Zelfs bij toediening van een placebo (vb. NaCl) in plaats van een pijnstiller, zal de pijn gestild worden (net als bij een kusje van mama op de wonde, acupunctuur...). Dit is echter niet alleen subjectief: naloxone zal eveneens de placebo-effecten inhiberen. Blijkbaar is het geloof dat een bepaalde behandeling zal werken voldoende om de endogene opioïden te activeren.

IV. Temperatuur

De temperatuurzin vormt een kleine component van het anterolateraal systeem. De receptoren hiervan staan in voor niet-pijnlijke temperatuursensaties ($< 45^\circ$)

IV.1. Thermoreceptoren

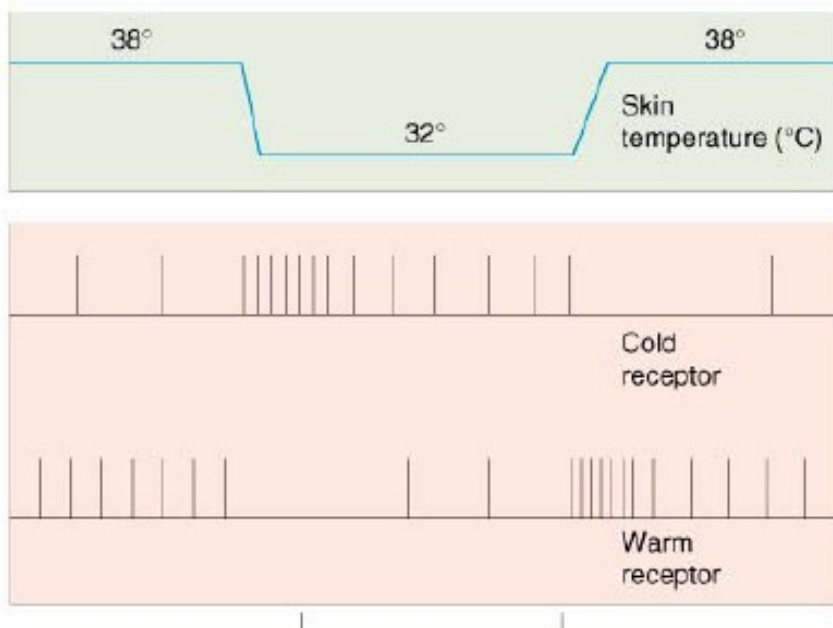
De snelheid van de biochemische reacties in ons lichaam hangt af van de temperatuur, dus kunnen we stellen dat het normaal functioneren van onze cellen afhankelijk is van de optimale temperatuur en de bijbehorende thermoregulatie.

Hiervoor beschikken we over thermoreceptoren. Ze zijn in staat elke temperatuursverandering van 0.01°C te detecteren. De meting van temperatuur gebeurt voornamelijk t.h.v. de huid. Een steen zal echter evenwel steeds als koud gepercipieerd worden en een stuk hout als warm, ook al hebben beide objecten dezelfde temperatuur. Het verschil zit 'm in de warmtegeleiding van huid naar stof.

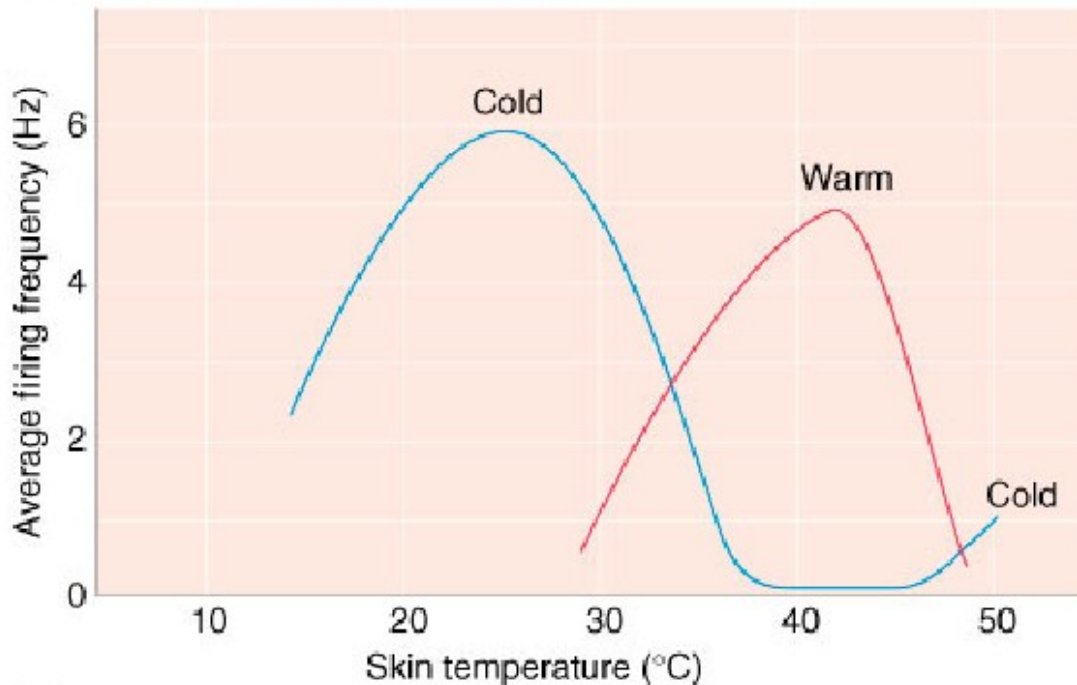
Het systeem is zeer gevoelig voor veranderingen in de temperatuur, maar de inschatting van de absolute temperatuur is vrij rudimentair. De functie van dit systeem is dubbel: het uitlokken van afweerreacties bij lokale afkoeling/hitte enerzijds, en globale thermoregulatie anderzijds.

Relatief weinig is geweten over de structuur van thermoreceptieve zenuwuiteinden, maar wel weten we dat er op de huid warme en koude 'spots' bestaan, gebiedjes van ongeveer 1 mm diameter, die of gevoelig zijn voor warmte, of voor koude (en nooit voor beide). Iedere spot is een vertakking van 1 vezel. Zo bezitten we 1-2 warmtepunten/cm², en 5-12 koudepunten op dezelfde oppervlakte. We kunnen dit testen door met een potlood over onze hand te wandelen, en af en toe warmte of koude te percipiëren.

We onderscheiden 2 soorten eerste orde afferenten: koudevezels zijn dun gemyeliniseerd (A-vezels) en warmtevezels zijn ongemyeliniseerde C-vezels. Beide hebben vrije zenuwuiteinden (wat dus niet wil zeggen dat ze niet-specifiek zijn). Koudevezels worden geactiveerd door afkoeling en warmtevezels door opwarming. Merk de sterke adaptatie op indien de stimulus langer duurt; de thermospecificiteit is dus het best merkbaar op het ogenblik van de temperatuursverandering. [Afb. 71, onder]



Wat betreft de tuning van beide types receptoren, merken we op dat de warmtereceptoren vanaf 30°C hun vuursnelheid verhogen, tot aan een optimum van 45°C. Dit is het punt waar nociceptoren actief worden, en we de temperatuur gloeiend noemen i.p.v. heet en de weefsels beginnen te verbranden. De koudereceptoren zijn niet-responsief boven 35°C en beginnen af te vuren tot ongeveer aan 10°C. [Afb. 72, onder]



Buiten de tuningsgebieden van warmte- en koudereceptoren (> 45°C en <10°C) nemen de nociceptoren het over, al is dit vreemd onder 10°C (nociceptoren worden geactiveerd door een teveel aan energie).

Beide tuningcurves kruisen elkaar op 34°C, wat overeenkomt met de fysiologische huidtemperatuur. Het thermodetectiesysteem werkt volgens een push-pull-systeem, d.w.z. dat bij 34°C de activatie van warm en koud even groot zijn, en dat een toename van temperatuur in evenredige mate zal zorgen voor een toename van activiteit in de warme vezels, en een afname in de koude.

Sommige koudereceptoren worden weer geactiveerd bij hoge temperaturen (>45°C). Men spreekt van paradoxale koude. Een geïsoleerde stimulatie (indien veralgemeend verbrandt de huid) van zulk een receptor (= koudepunt) door hitte zal een koudegevoel geven. Dit is een illustratie van de wet van de specifieke zenuwenergieën (Müller) (of labeled lines): wat de stimulus ook moge wezen, activatie van een zenuwbaan geeft steeds de perceptie van de energievorm waarvoor de baan gevoelig is. Andere voorbeelden zijn cochleaire implants (elektrische stimuli), gewaarwording van fosfenen (lichtgebaarwordingen) indien lichtgevoelige cellen worden geactiveerd door druk op de oogbol, of een calorische test van het vestibulair systeem.

IV.2. Temperatuurpathway

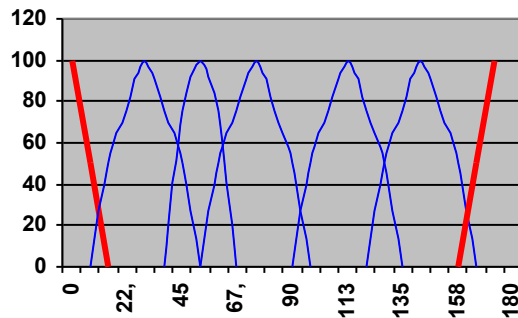
De pathway die de axonen van de thermoreceptoren volgen is identiek aan die van de pijnreceptoren. Koudereceptoren zijn gekoppeld aan A-axonen (en beperkt ook aan C-axonen), terwijl warmtereceptoren alleen gekoppeld zijn aan C-vezels.

Synapsen worden gevormd in de substantia gelatinosa van de dorsale hoorn. Kruising treedt onmiddellijk op en de 2^e orde neuronen stijgen op in de tractus spinothalamicus. Doorsnijden van deze tractus leidt dus tot verlies van pijn- en temperatuursensatie in de contralaterale lichaamshelft.

V. Kinesthesie of positiezin van de gewrichten

Welke structuren verschaffen ons informatie over vb. waar onze rechtersvoet zit? Het antwoord hierop is niet rechtlijnig.

- Eerst en vooral zijn er gewrichtsreceptoren: deze zien eruit als de 4 types receptoren die we in de huid zijn tegengekomen, maar toch onderscheiden we fysiologisch slechts 2 klassen:
 - Single-ended-vezels: reageren op uiterste flexie of uiterste extensie
 - Double-ended-vezels



Dit type receptor geeft 2 problemen:

- bij vb. kunstgewrichten: deze patiënten kunnen nog steeds de stand van hun (kunst)gewricht inschatten, zij het minder goed. De receptor is evenwel weg.
 - Niet altijd beide types receptoren gevonden in elk gewricht (soms enkel single-ended, vb. kaakgewricht). Zou een aantal standen dan niet gedetecteerd worden??
- Spierspoelen: meten lengte van de spier (een gewrichtsstand is niet veranderbaar indien geen spierbeweging => experimenteel kan een elektrische stimulus op een spierspoel het gevoel geven dat een gewricht bewogen wordt, ook al is dit in realiteit niet het geval.
 - Huidreceptoren (lichaampjes van Ruffini): beweging van de huid bij kinesthesie
 - Centrale commando:
 - Abstract begrip, maar het komt neer op een dynamische gewrichtspositiezin (actief veranderen van het gewricht)
 - Behoort tot het motorisch systeem, maar kan ook informatie sturen naar het somatosensorieel systeem (vb. ook visueel sensorieel systeem voor waarneming van de buitenwereld)
 - Vb: donkere kamer met lamp => sluiten van ogen geeft nabeeld (staat stil op de retina) => ogen daarna bewegen: nabeeld beweegt ook (dit is het centraal commando voor oogbeweging)