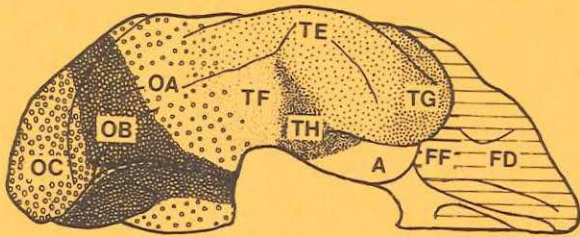
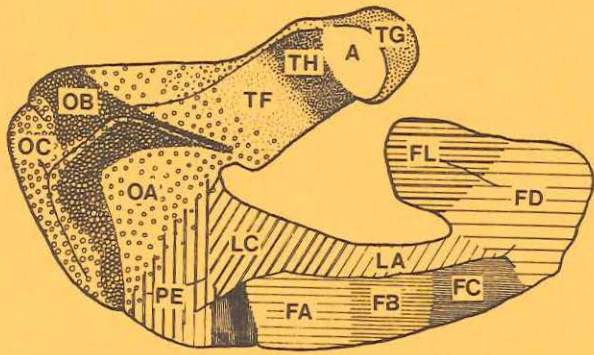
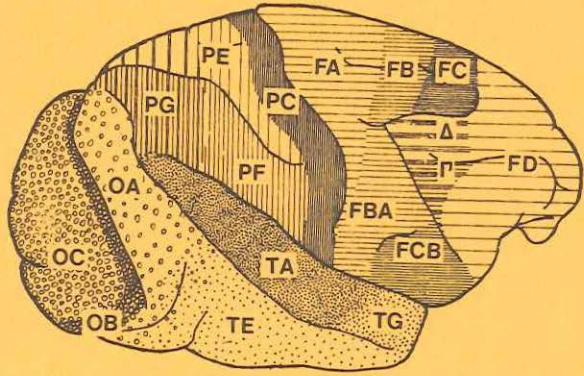


CORTICO-CORTICALE VERBINDINGEN EN  
VISUEEL GELEIDE HAND- EN VINGER-  
BEWEGINGEN BIJ DE RHESUS AAP



R. HAAXMA



Corticale velden bij de rhesus aap (*macaca mulatta*) volgens von Bonin en Bailey (1947).

CORTICO-CORTICALE VERBINDINGEN  
EN VISUEEL GELEIDE HAND- EN VINGERBEWEGINGEN  
BIJ DE RHESUS AAP

Dit proefschrift werd gedrukt met financiële steun van het C.U. Ariens  
Kappers fonds.

# CORTICO-CORTICALE VERBINDINGEN EN VISUEEL GELEIDE HAND- EN VINGER- BEWEGINGEN BIJ DE RHESUS AAP

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE  
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT TE ROTTERDAM  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS  
PROF. DR. B. LEIJNSE  
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN  
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATS VINDEN OP  
WOENSDAG 4 FEBRUARI 1976  
DES NAMIDDAGS TE 4.15 UUR PRECIES

DOOR

**ROBERT HAAXMA**

GEBOREN TE 's-HERTOGENBOSCH

1976

BRONDER-OFFSET B.V. — ROTTERDAM

Promotor: Prof. Dr. H.G.J.M. Kuijpers.  
Coreferenten: Prof. Dr. M.W. van Hof.  
Prof. Dr. W. Storm van Leeuwen.

Dit proefschrift is het resultaat van het werk van vele mensen. Ik volsta er mee allen die op een of andere wijze hun bijdrage tot het ontstaan ervan leverden op deze erepagina te vermelden.

Bijker-Biamond Mevr. C.M.: Histologie.  
Bouman-Dijk Mevr. C.C.: Histologie.  
Dalm E.: Operatiemetgezel.  
Deifos Mej. P.C.: Illustraties.  
Ducardus R.: Consulent anaesthesie.  
Heins Mej. K.F.: Hielp altijd met alles.  
Hende van den Mej. M.C.: Typewerk eindversie.  
Hof van M.W.: Kritisch lezer.  
Kuijpers H.G.J.M.: Promotor en inspirerend hersenbestormer.  
Molenaar Mej. R.: Testmetgezellin.  
Oudenaalder W.: Illustraties.  
Schoelitz J.P.M.: Histologie.  
Schoelitz-Silvis Mevr. L.: Histologie.  
Storm van Leeuwen W.: Kritisch lezer.  
Verhoef J.: Testmetgezel.  
Wessels Mevr. M.B.: Typewerk beginversie.  
Westerveld Mej. A.: Typewerk tussenversie.





INHOUDSOPGAVE:

Hoofdstuk 1: Algemene inleiding.	9
Hoofdstuk 2: Enige anatomische en functionele aspecten van het centrale visuele systeem.	11
Hoofdstuk 3: Enige anatomische en functionele aspecten van het motorische systeem.	24
Hoofdstuk 4: Enige anatomische en functionele aspecten van cortico-corticale verbindingen.	31
Hoofdstuk 5: Vraagstelling en inleiding tot het onderzoek.	42
Hoofdstuk 6: Materiaal en methoden.	45
Hoofdstuk 7: Resultaten.	57
Hoofdstuk 8: Diskussie.	79
Hoofdstuk 9: Samenvatting-Summary.	88
Literatuurlijst.	93



*"Locomotive progression and distance receptivity are two phenomena so fundamentally correlated that the physiology of neither can be comprehended without recognition of the correlation of the two."*

C.S. SHERRINGTON, 1906

## Hoofdstuk 1

### ALGEMENE INLEIDING

Een grote verscheidenheid aan bewegingen, welke opgewekt en gereguleerd worden door visuele stimuli staat de hogere dieren ter beschikking om zich als individu en als soort te handhaven. Zo bemachtigen zij hun voedsel, ontwijken hun belagers en zoeken contact met soortgenoten, veelal door zich over een gekompliceerd terrein te verplaatsen. Hierbij zijn visueel geleide bewegingen van hoofd, ogen, romp en extremiteiten van groot belang. Daarnaast verwerven de primaten de mogelijkheid tot een gedifferentieërd gebruik van arm, hand en vingers, hetwelk hen, geleid door visuele informatie, in staat stelt op korte afstand voorwerpen te grijpen en te manipuleren. Er zijn evenwel ook eenvoudiger uitingen van visuomotoriek, zoals de pupil- en akkomodatiereacties van het oog, de dreigreflex en de optokinetische nystagmus. Bij al deze reacties spelen visuele stimuli een overwegende rol, maar daarnaast zijn veelal ook andere regulerende stimuli van betekenis. Visuomotoriek in al zijn schakeringen is dan ook een activiteit, waar vele delen van het C.Z.S. bij betrokken zijn. Een samenwerking van het centrale visuele en het centrale motorische systeem moet hiervoor essentieel geacht worden. Normaliter komt deze samenwerking tot ontwikkeling in de periode na de geboorte, mits het organisme zich actief kan bewegen in een visueel gestructureerde omgeving (Riesen, 1958; Held en Hein, 1963).

De verschillende delen van het C.Z.S. ontlenen hun functie o.a. aan hun verbindingen, waardoor de delen met indirecte of oligosynaptische verbindingen met het oog over het algemeen een visuele functie hebben en als regel tot het centrale visuele systeem

gerekend worden. Voor het centrale motorische systeem geldt, dat die delen, die min of meer direkt met het effektororgaan, de spier, verbonden zijn, daartoe behoren. Omdat in sommige structuren een bijzonder nauwe samenhang blijkt te bestaan tussen visuele en motorische functies, is de bovengenoemde indeling echter kunstmatig maar praktisch wel bruikbaar.

In deze studie zal onderzocht worden of een bepaalde categorie cortico-corticale verbindingen bij de rhesus aap (*Macaca mulatta*) van belang is voor de samenwerking van het visuele en het motorische systeem, door te trachten de functie van deze verbindingen te korreleren aan een bepaald aspect van de visuomotoriek. In de hoofdstukken over respectievelijk het centrale visuele systeem, het centrale motorische systeem en de cortico-corticale verbindingen, welke tot doel hebben de benodigde achtergrond te verschaffen, hebben de meeste gegevens derhalve betrekking op resultaten verkregen met primaten. Vanwege de experimenteel neurologische benaderingswijze, die in deze studie aangehouden wordt, zal slechts sporadisch gebruik gemaakt worden van klinische gegevens.

## Hoofdstuk 2

### ENIGE ANATOMISCHE EN FUNKTIONELE ASPEKTEN VAN HET CENTRALE VISUELE SYSTEEM

#### Inleiding

Van oudsher heeft men aan de cortex cerebri een dominerende rol toegeschreven ten aanzien van het visuele proces, terwijl subcorticale visuele centra, zoals pretectum en colliculus superior, slechts van belang geacht werden voor eenvoudige visuomotorische reacties zoals de pupilreacties en oogbewegingen. De laatste jaren zijn er ontwikkelingen geweest, die geleid hebben tot belangrijke wijzigingen in dit beeld. Niet in het minst waren dat de studies over de activiteit van afzonderlijke cellen op meerdere niveaus van het visuele systeem, welke door Lettvin en medewerkers en vrijwel gelijktijdig door Hubel en Wiesel in 1958 werden begonnen. Met behulp van microelektroden werd op verschillende niveaus een grote verscheidenheid aan neuronen gevonden, die ieder voor zich geactiveerd kunnen worden door bepaalde facetten in de visuele omgeving te veranderen, zoals bijvoorbeeld contour, positie, oriëntatie, beweging, bewegingsrichting en kleur. De neuronen vormen als het ware abstrakties van bepaalde aspecten van het op de retina geprojecteerde patroon. Het bleek bovendien, dat via een trapsgewijze verwerking op andere niveaus steeds verder gaande abstrakties gevormd worden. Het een en ander leidde tot de opvatting, dat alleen die facetten van de omgeving gezien worden, waarvoor specifieke detectoren bestaan. Met de "single cell" studies werd een onderscheid gevonden tussen de celltypen van het geniculo-corticale systeem enerzijds en die van de colliculus superior en het pretectum anderzijds, waarbij de eigenschappen van de laatste niet geheel onafhankelijk blijken te zijn van de werkzaamheden van de eerste.

Het elektro-fysiologisch gevonden onderscheid correleert in belangrijke mate met de uitkomsten van gedragsstudies. Uit deze gedragsstudies kon afgeleid worden, dat meerdere diersoorten nog een belangrijke visuele restcapaciteit hebben, zowel na bilaterale verwijdering van de area striata als ook na verwijdering van de

colliculus superior. De aard van de restcapaciteit kon veelal nader gepreciseerd worden. Zo komt Schneider (1967) op grond van zijn proeven bij goudhamsters tot het onderscheid van een retino-telencefaal en een retino-mesencefaal systeem, waarvan het eerste in het algemeen dient voor identifikatie en het laatste voor lokalisatie binnen de visuele sfeer. Het is onbekend of deze konklusie ook voor andere zoogdieren geldt. Vooral de studies van Rosvold, Mishkin en medewerkers hebben er toe bijgedragen bij apen de rol van enige andere corticale gebieden dan de area striata ten aanzien van het visuele proces te belichten. De gegevens verkregen door deze groep van onderzoekers zullen in dit hoofdstuk de belangrijkste leidraad voor afbakening van het corticale visuele systeem vormen.

### Het corticale visuele systeem

Visuele informatie wordt vanaf de retina door de axonen van de retinale ganglioncellen in gekodeerde vorm centraalwaarts geleid naar verschillende delen van het C.Z.S. Het grootste aantal van deze axonen eindigt in het corpus geniculatum laterale, het pretectum en de colliculus superior. Een kleine bundel axonen, het accessoire optische systeem, splitst zich af van de retino-colliculaire en -pretectale verbindingen en eindigt in de nucleus transversus pedunculi. Deze nucleus is lateraal gelegen ter hoogte van de mesodiencefale overgang (Giollo, 1963; Tigges en Tigges, 1969). Sommige axonen van de retina eindigen echter ook in de nucleus supra-chiasmatica van de hypothalamus (Moore, 1973). De retino-hypothalamische projectie wordt in verband gebracht met het regulatiemechanisme van 24 uren ritmen (Moore en Eichler, 1972; Stephan en Zucker, 1972) en zal verder niet in de beschouwingen worden betrokken. In het chiasma opticum kruisen de axonen afkomstig uit de nasale helft van de retina, terwijl de axonen uit de temporale helft ongekruist verlopen. Hierdoor ontvangt één corpus geniculatum laterale informatie van beide ogen betreffende het contralaterale gezichtsveld. In het corpus geniculatum laterale zijn de oorsprongcellen van de visuele radiatie gelegen. De anatomische gegevens maken het uiterst waarschijnlijk dat bij de aap alle vezels van de visuele radiatie in het cytoarchitektonische veld 17 volgens de nomenclatuur van

Brodmann (1909), of OC volgens von Bonin en Baily (1947) eindigen (Polyak, 1957; Wilson en Gragg, 1967). De primaire visuele cortex gelegen in de occipitaalkwab wordt ook wel de area striata genoemd wegens de karakteristieke witte intracorticale lijn van Gennari, die vele gemyeliniseerde geniculo-corticale vezels bevat.

Het retino-geniculo-corticale systeem is volgens een retinotoop principe georganiseerd (Polyak, 1957). Dat wil zeggen, dat elk areaal van de retina via het geniculatum verbonden is met een korresponderend areaal van de area striata. Dit impliceert, dat elk deel van de retina via het corpus geniculatum laterale preferentieel met een speciaal deel van de area striata verbonden is.

Uit elektro-fysiologisch onderzoek (Talbot en Marshall, 1941; Daniel en Whitteridge, 1961) bleek, dat de verticale meridiaan van het gezichtsveld aan de voorgrens van de area striata is gerepresenteerd. Deze bevindt zich achter de sulcus lunatus en boven de sulcus occipitalis inferior. De representatie van de fovea is bij de ventrale tip van de sulcus lunatus gelegen. De horizontale meridiaan strekt zich vanaf het fovea gebied naar achteren uit. Het boven- en onderkwadrant van het gezichtsveld zijn respectievelijk ventraal en dorsaal van de horizontale meridiaan gerepresenteerd. Het centrale deel van het gezichtsveld neemt een veel grotere plaats van de cortex in dan meer perifere delen. Deze indeling is gedetailleerder, maar toont overigens veel overeenkomst met die, welke verkregen werd met de anatomische methode (Polyak, 1957).

De area striata wordt aan de voorzijde begrensd door twee cytoarchitektonische verschillende velden, area's 18 en 19 of OA en OB, van oudsher van betekenis geacht voor hogere visuele functies. De area striata heeft naast intrinsieke projecties, projecties naar de omringende cortex (Myers, 1965; Kuijpers e.a., 1965), welke ongeveer overeenkomen met de area's 18 en 19, door Kuijpers e.a. (1965) de "peristriate belt" genoemd. De "peristriate belt" omvat op het laterale oppervlak van de hemisfeer beide wanden van de sulcus lunatus, het oppervlak van de gyrus preoccipitalis, de gyrus annectans, het bovenste deel van de ventrale wand van de sulcus temporalis superior, het caudale deel van de intraparietale sulcus en het meest caudale gedeelte van de gyrus parietalis inferior. Zeki (1969 a,b) komt op grond van het degeneratiepatroon na zeer kleine lesies in de area striata

tot de konklusie, dat de area striata tot driemaal toe in de belt zone is gerepresenteerd, hoewel hij daarbij relativerend opmerkt, dat "... any point in striate cortex projects to multiple points in area 18 and 19 and only a gross form of topography is maintained". Het onder- en bovenkwadrant van het gezichtsveld worden respectievelijk dorsaal en ventraal gerepresenteerd. De "peristriate belt" heeft wederom intrinsieke projekties en daarnaast projekties naar de frontaalkwab, het homologe gebied van de andere hemisfeer en de temporaalkwab (Myers, 1962 en 1965; Kuijpers e.a., 1965). In de genoemde volgorde zullen de anatomische en funktionele aspecten van deze verbindingen nader worden uitgewerkt. Een belangrijk kontingent vezels in de "peristriate belt" eindigt in de frontaalkwab in het premotorische gebied (area 6 of FB en FC8m) inklusief het frontale oogveld (+ area 8 of het caudale deel van FD). Ook hier gedragen de projekties zich zodanig, dat de boven- en onderkwadrants representatie van het gezichtsveld wordt voortgezet, respectievelijk in het ventrale en dorsale deel van dit gebied.

Unilaterale ablatie van het frontale oogveld, geeft tijdelijke uitvalsverschijnselen, waarbij het dier minder reageert op visuele stimuli in het contralaterale gezichtsveld en een deviatie van hoofd en ogen heeft met "forced circling" naar de beschadigde zijde (Kennard en Ectors, 1938; Kennard, 1939; Latta en Cowey, 1971). Eveneens wordt de laagste drempelwaarde voor elektrische stimulatie van de cortex resulterend in contralateraal gerichte blikbewegingen in dit gebied gevonden (Smith, 1944; Wagman, 1964). De verschijnselen zowel na ablatie als na prikkeling worden verklaard door de direkte verbindingen, die het frontale oogveld heeft met de diepe lagen van de colliculus superior en de mediale reticulaire formatie van de hersenstam (Kuijpers en Lawrence, 1967; Astruc, 1971). Op corticaal niveau is dit een voorbeeld van de nauwe samenhang van visuele en motorische aspecten binnen dezelfde structuur.

Deze relatie is onlangs in een verrassend nieuw licht gekomen naar aanleiding van het onderzoek van Bizzi (1967, 1968). Deze vond bij de aap, dat de meeste neuronen van het frontale oogveld actief waren nã aanvang van spontane oogbewegingen. Hij argumenteerde, dat het frontale oogveld de oogbeweging registreert, hetgeen vervolgens via een terugkoppelingsmechanisme de visuele omgeving tijdens de oogbeweging helpt stabiliseren "corollary dischar-



ge'. Deze gedachte past geheel in de opvattingen van Teuber (1964) over de controle, die de prefrontale cortex op de sensomotoriek uitoefent. Het staat evenwel niet vast, of Bizzi een dergelijke uitkomst ook bij aangeleerde oogbewegingen verkregen zou hebben.

Anatomische (Myers, 1962) en fysiologische (Hubel en Wiesel, 1967; Berlucchi en Rizolatti, 1968) studies hebben aangetoond, dat via het achterste deel van het callosum, delen van de belt-zone naar het homologe gebied van de andere hemisfeer projecteren en vervolgens, dat alleen die delen waar de verticale meridiaan met allernaaste omgeving is gerepresenteerd op deze wijze reciprook verbonden zijn. Ook het gebied van area 17, waar de verticale meridiaan is gerepresenteerd, heeft afferente en efferente callosum-verbindingen. Deze anatomische verhouding is door Blakemore (1969) in verband gebracht met het stereoptisch zien van voorwerpen, vlak voor, in en achter het fixatie punt. Hij ging daarbij uit van de resultaten van het onderzoek van Barlow, Blakemore en Pettigrew (1967) dat stereopsis in het algemeen berust op de activiteit van binoculaire corticale neuronen die geactiveerd worden door de dispariteit van de retinabeelden van een enkel objekt. Voor voorwerpen in de middenlijn van het gezichtsveld zou dieptediskriminatie alleen kunnen plaatsvinden bij aanwezigheid van het achterste deel van het callosum. Immers de beelden van deze voorwerpen vallen binnen de centrale rand van de temporale, respectievelijk nasale retina helft. Door de partiële kruising in het chiasma opticum wordt deze informatie in elke hemisfeer afzonderlijk verwerkt. Dit wordt gedaan door neuronen, waar de verticale meridiaan met onmiddellijke omgeving gerepresenteerd is. Het zijn juist deze neuronen, die via het splenium met elkaar verbonden zijn en daardoor informatie kunnen uitwisselen welke de basis kan vormen voor stereopsis.

Deze hypothese werd bevestigd door de uitkomsten van onderzoek bij patienten met doorsnijding van het (gehele) callosum (Mitchell en Blakemore, 1970). Zoals nog beschreven zal worden, is het splenium ook betrokken bij andersoortige interhemisferische visuele informatieoverdracht.

Reciproke cortico-corticale verbindingen zijn aanwezig tussen de belt-zone en aangrenzende delen van de temporaalkwab en wel met het achterste tweederde deel van de gyrus temporalis

medius en inferior (Kuijpers e.a., 1965). Dit gedeelte van de temporaalkwab, de inferotemporale cortex, is van belang voor het visueel leren diskrimineren en herkennen, zoals blijkt uit ablatie studies (voor overzichten: Mishkin, 1972 en Gross, 1973). Hoewel de beltzone van oudsher een soortgelijke functie werd toegeschreven, konden hiervoor tot voor kort geen argumenten in het dierexperiment verkregen worden. Op basis van het bestaan van cortico-corticale verbindingen van de area striata via de belt-zone met de inferotemporale cortex stelde Mishkin (1966) de hypothese op, dat bij apen een defekt in deze functie ook verkregen kon worden na onderbreking van deze route, veronderstellend, dat visuele informatie de inferotemporale cortex dan niet bereikt. Zijn methodiek was de volgende. In een eerste groep dieren werden de inferotemporale cortex aan één zijde en de area striata aan de andere zijde verwijderd. Hierna bleken noch in het aanleren, noch in de retentie daarvan stoornissen te bestaan. Na doorsnijding van het splenium van het corpus callosum ontstond evenwel een ernstig defekt, dat ook verkregen kon worden na volledige ablatie van de belt-zone aan de zijde van de reeds verwijderde area striata. De konklusie was, dat zowel de belt-zone als het splenium de visuele informatie van de area striata overdragen op de inferotemporale cortex. Vervolgens werd hetzelfde defekt in een tweede groep dieren gevonden na bilaterale verwijdering van de gehele belt-zone, waarbij de optische radiatie en area striata grotendeels gespaard bleven. Mishkin stelde daarbij vast, dat ten einde het beoogde effect te bereiken, de ablatie volledig moet zijn. Hij betoogde, dat enige vroegere studies, waarbij lesies negatieve bevindingen opleverden (Lashley, 1950; Chow, 1952) berustten op incomplete lesie en de hogere mate van equipotentialiteit in dit gebied. Indien de samenwerking van deze gebieden tot stand komt via subcorticale verbindingen, speelt daarbij de pulvinar waarschijnlijk een belangrijke rol, aangezien dit de enige subcorticale structuur is, die reciproke verbindingen heeft met de belt-zone en de inferotemporale cortex. De betekenis van dit cortico-subcorticale circuit voor het visueel diskrimineren werd door Mishkin verworpen, daar na grote bilaterale lesies in de pulvinar geen defekt gevonden werd. Deze resultaten behoeven niet in konflikt te zijn met die van Thompson en Myers (1971), die na pulvinar lesies wel diskriminatiestoornissen

vonden, daar deze auteurs gebruik maakten van een andersoortige visuele diskriminatietaak dan Mishkin.

Het onderzoek van Mishkin heeft de belt-zone geïdentificeerd als transformatiestation voor visuele informatie van de area striata naar de inferotemporale cortex. Het is evenwel niet onredelijk te veronderstellen, dat het ook een geheel eigen bijdrage levert aan het visuele proces. Walter Pohl, een medewerker van Mishkin heeft hieraan een belangrijke studie gewijd (1973). Uitgangspunt was de notie geopperd door Semmes, Weinstein, Ghent en Teuber in een klinische studie (1963), dat er twee verschillende referentiekaders zijn waarmee een voorwerp in de ruimte gelokaliseerd kan worden, welke afzonderlijk gestoord kunnen zijn. Het eerste heeft betrekking op de positie van het voorwerp ten opzichte van de eigen persoon (egocentrische oriëntatie) en raakt gestoord bij frontale lesies. Het tweede betreft de positie ten opzichte van andere voorwerpen in de ruimte (allocentrische oriëntatie) en gaat verloren door caudale lesies van de parietaalkwab. Pohl toonde met een zeer ingenieuze proefopstelling en ablaties van diverse corticale gebieden aan, dat een dergelijk tweevoudig mechanisme voor het lokaliseren van voorwerpen in de ruimte ook geldt voor de aap. Het allocentrische referentiekader ging verloren na caudale lesie van de parietaalkwab met inbegrip van het dorsale deel van de belt-zone, terwijl het egocentrische systeem uitviel na dorsolaterale prefrontale lesies.

#### Het subcorticale visuele systeem

In de oppervlakkige lagen van de colliculus superior eindigt een belangrijk contingent opticusvezels. Het grootste deel is afkomstig van het contralaterale oog en slechts een klein deel van het ipsilaterale oog, (Polyak, 1957; Campos Ortega en Glees, 1867; Hendrickson e.a. 1970). Het contralaterale gezichtsveld is volledig in een colliculus gerepresenteerd. Het gebied van de fovea is hier niet zoals in area 17 vergroot weergegeven, hetgeen in overeenstemming is met andere waarnemingen die erop wijzen dat de colliculus andere aspecten van de visuele informatie verwerkt dan area 17 (Apter, 1945; Sterling en Wickelgren, 1969; Hoffmann, 1970). Naast

vezels afkomstig uit de retina ontvangen de oppervlakkige lagen van de colliculus eveneens projecties uit de occipitaalkwab aan dezelfde zijde, terwijl de diepe lagen speciaal vezels ontvangen van het frontale oogveld (Kuijpers en Lawrence, 1967; Astruc, 1971). De projecties uit de retina en uit de occipitaalkwab overlappen elkaar op systematische wijze en wel zodanig, dat een bepaald deel van de retina zowel direkt als indirekt via het korresponderende gedeelte van de area striata met dezelfde plaats van de colliculus superior is verbonden (Garey e.a. 1968 Wilson en Toyne, 1970). Op deze manier wordt een integratie tussen retinale en corticale activiteit in de colliculus superior mogelijk. De receptieve velden van de meeste units in de oppervlakkige lagen zijn relatief groot. In de diepe lagen worden cellen gevonden met extreem grote receptieve velden, soms wel ter grootte van een gezichtsveldkwadrant. Het merendeel van de cellen is gevoelig voor bewegingen van stimuli (Humphrey, 1968). Nadere bijzonderheden zijn thans nog niet bekend bij de aap, maar wel bij enige andere zoogdieren. Het bleek, dat de cellen in de oppervlakkige lagen van de colliculus maximaal geactiveerd worden door bewegingen, welke gericht zijn naar de periferie van het gezichtsveld. De cellen van de colliculus reageren veel minder specifiek op de afmeting, contour en oriëntatie van stimuli en in het geheel niet, indien deze niet van plaats veranderen (Straschill en Hoffmann, 1969; Wickelgren en Sterling, 1969) in tegenstelling tot de cellen van de area striata (Hubel en Wiesel, 1963). Een en ander suggereert, dat de cellen in de colliculus voornamelijk de bewegingsrichting van een voorwerp registreren, maar weinig bijdragen aan de identificatie.

De colliculus superior is waarschijnlijk niet alleen een detektor voor visuele, maar ook voor auditorische en somatosensibele stimuli. Projecties afkomstig van de ascenderende hersenstambanen van zowel de auditorische als het somatosensibele systeem eindigen respectievelijk in de diepe lagen en de voet van de colliculus (Nauta en Kuijpers, 1958; Kuijpers en Lawrence, 1967; Mehler, 1969). Ook elektrofysiologisch bestaan overeenkomsten, daar cellen in het auditorische eindigingsgebied van de colliculus superior topographisch zijn gerangschikt en het meest gevoelig zijn voor centrifugale bewegingen van de stimuli (Gordon, 1972). Dit doet vermoeden, dat de colliculus niet alleen bijdraagt tot oriëntatiebewegingen

gericht op visuele stimuli, maar ook op stimuli behorend tot de twee andere modaliteiten.

Wat betreft de bijzondere gevoeligheid van de colliculus voor de bewegingsrichting van een visuele stimulus wordt wel verondersteld, dat de colliculus van betekenis is voor het volgen met hoofd en oog van een dergelijke stimulus, opdat deze niet buiten het gezichtsveld geraakt. Deze volgbeweging kan zeer wel tot stand gebracht worden door de colliculus op grond van de eigenschappen van de descenderende verbindingen. De meeste van de descenderende vezels zijn waarschijnlijk afkomstig uit cellen van de diepe lagen en eindigen voornamelijk in de mediane reticulaire formatie van de hersenstam en via de tectospinale baan in de intermediaire zone van het ruggemerg ter hoogte van C2-C5 (Petras, 1967; Nyberg-Hansen, 1966). Hiermede heeft de colliculus toegang tot het centrale mechanisme voor algemene oriëntatie van hoofd, ogen, romp en voor bewegingen welke de gehele extremiteit betreffen, zoals nog nader toegelicht zal worden in hoofdstuk 3. Hier zij slechts vermeld, dat bij apen na totale of subtotale verwijdering van de area striata het vermogen behouden blijft kleine objecten nauwkeurig te lokaliseren door kop en ogen er op te richten en er met arm en hand akkuraat naar te reiken en te grijpen (Denny-Brown en Chambers, 1955; Humphrey en Weiskrantz, 1967; Weiskrantz persoonlijke mededeling).

De nauwe verbondenheid van de colliculus met het oculomotorische systeem blijkt in het bijzonder uit elektrofysiologisch onderzoek. Na elektrisch prikkelen van dit gebied kunnen saccades van de ogen in elke gewenste richting en amplitude worden opgewekt. De bewegingen zijn gericht naar dat deel van het gezichtsveld, dat ter plaatse van het punt van prikkeling gerepresenteerd is (Hess, 1946; Robinson, 1972; Schiller, 1972). De drempelwaarde van de colliculus superior voor elektrische prikkeling is 3 tot 10 maal lager dan voor het frontale oogveld, waar eveneens oogbewegingen kunnen worden opgewekt (Schiller, 1972). Dit zou er voor kunnen pleiten, dat de colliculus een meer directe toegang heeft tot de oogspierkernen dan het frontale oogveld. Met behulp van micro-elektroden werd bij niet geanaestheerde apen aangetoond, dat cellen in de diepe lagen van de colliculus ontladen tijdens en voor een spontane saccade, hetgeen eveneens de nauwe samenhang tussen de functie van de colliculus

en oogbewegingen illustreert (Wurtz en Goldberg, 1971; Schiller en Koerner, 1971).

De verschillende aspecten van de sensorische en motorische rol van de colliculus, die naar voren komen in anatomische en fysiologische studies, worden in enkele gevallen gesteund door de resultaten van gedragstudies na ablatie. Schneider (1967, 1969) vond bij goudhamsters met behulp van voedselperimetrie, dat na ablatie van de colliculus superior geen adequate oriëntatiebeweging naar de stimulus plaats vond, hoewel er duidelijk tekenen waren, dat deze opgemerkt werden (freezing response). Dit defekt gold in mindere mate ook voor auditorische, maar niet voor somatosensibele en olfactorische stimuli. Daarentegen waren de dieren zonder moeite in staat patroondiskriminatie te leren, mits dit in een situatie geschiedde, waarvoor slechts een zeer eenvoudige ruimtelijke oriëntatie ten aanzien van verschillende stimuli vereist is. Verwijdering van het parallel verlopende visuele kanaal, zoals het geniculo-corticale systeem, biedt eveneens de mogelijkheid de functie van de colliculus superior te bestuderen. Thans was patroondiskriminatie niet meer mogelijk en waren de oriëntatiebewegingen intact. De auteur konkludeert, dat de area striata van belang is voor identifikatie en de colliculus superior voor lokalisatie van een voorwerp. Berlucchi e.a. (1972) vonden echter bij de kat na tectum lesies wel stoornissen in het visueel diskrimineren van patronen. Een konklusie omtrent de colliculus functie t.a.v. visueel diskrimineren kan op grond van deze tegenstrijdige gegevens nog moeilijk getrokken worden.

Na unilaterale ablatie van de colliculus superior bij de kat vonden Sprague en Meikle (1965) dat de dieren tijdelijk het verschijnsel toonden van "forced circling" naar ipsilateraal en blijvend minder reageerden op visuele stimuli in het contralaterale gezichtsveld.

Er bestaat weinig overeenstemming over de resultaten na bilaterale colliculus ablatie bij de aap. Er is een studie, waarin melding gemaakt wordt van vrijwel totale blindheid (Denny-Brown, 1962), tot studies waarin vrijwel geen neurologische afwijkingen worden gevonden (Rosvold e.a. 1958; Pasik en Pasik, 1964; Pasik e.a. 1966). Anderson en Symmes (1969) verrichtten een onderzoek naar het vermogen tot diskriminatie na bilaterale colliculectomie. Zij toon-

den daarna een stoornis aan in het leren diskrimineren van verschillen in bewegingssnelheid, maar niet van patronen. Het omgekeerde gold na verwijdering van de area striata. Terloops merken zij op, dat ook hun dieren na colliculectomie verder geen opvallende neurologische afwijkingen hadden.

De grote variabiliteit in de resultaten der onderzoeken is treffend en kan maar ten dele toegeschreven worden aan de gebruikte onderzoekstechniek. Ongetwijfeld speelt ook het verschil in uitgebreidheid van de lesie een rol. Zowel subtotale als totale lesies van de colliculus, welke laatste in de meeste gevallen ook nabij gelegen gebieden beschadigden, zoals het pretectum, het centrale grijs rondom de aquaduct, de mesencefale reticulaire formatie, het brachium van de colliculus inferior, of de lemnisci, kunnen grote moeilijkheden bij de interpretatie van de resultaten geven.

Tot slot van deze paragraaf verdient nog een ander aspect de aandacht. Er werden argumenten aangevoerd, die de rol van de colliculus superior als subcorticaal visueel centrum centraal stellen. Er zijn evenwel observaties, die deze centrale rol van de colliculus superior enigszins relativeren. Zo heeft het pretectum een aantal overeenkomsten met de colliculus. Ook de oppervlakkige lagen van het pretectum ontvangen directe verbindingen van de retina (Polyak, Campos Ortega en Glees, 1967; Hendrickson e.a., 1970) en de occipitaalkwab (Kuijpers en Lawrence, 1967). Deze retinaverbindingen zijn retinotop georganiseerd. Recent onderzoek (voor overzicht: Sprague e.a., 1973) bij de kat heeft geleerd, dat er meerdere overeenkomsten bestaan in de eigenschappen van de receptieve velden van de cellen der beide structuren. Daarom zijn sommige auteurs geneigd de colliculus en het pretectum als een functionele eenheid te beschouwen. Ook ablatiestudies bij de kat wijzen in deze richting. Er zijn evenwel ook verschillen tussen beide structuren. Heeft het pretectum nog een rol ten aanzien van de pupilreacties op licht (Magoun en Ranson, 1935) en de verticale blikbewegingen (Pasil e.a., 1969) de colliculus heeft dit niet.

Ook een ander subcorticaal eindigingsgebied van de retinavezels speelt vermoedelijk een rol. Op grond van systematische eliminering van een groot aantal componenten van het visuele systeem bij apen komen Pasik en Pasik (1968) tot de konklusie dat de visuele

ENIGE ANATOMISCHE EN FUNKTIONELE ASPEKTEN VAN HET MOTORISCHE SYSTEEM

Inleiding

Voor het ontstaan van bewegingen is het nodig, dat de in de hersenstam of ruggemerg gelegen motoneuronen geactiveerd worden. Deze activering denkt men zich enerzijds door de zintuigen gegeneerd, anderzijds op een wijze die thans nog moeilijk voor analyse toegankelijk is. De prikkelpatronen, welke ontstaan bij activering van de verschillende receptoren, kunnen na aankomst in het C.Z.S. zowel direkt als indirekt hun invloed op de motoneuronen doen gelden. De aard van de receptor en het niveau van het C.Z.S. dat de afferente prikkelpatronen verwerkt bepalen veelal welke beweging resulteert en het zijn deze aspecten waarop de meeste gebruikelijke indeling van de motoriek steunt. Vooral Sherrington (1906) heeft de basis gelegd voor deze benaderingswijze door bestudering van het werkingsmechanisme van de spinale reflexen en de invloed hierop van de lagere hersenstam. Magnus (1924) en Rademaker (1931) hebben voortbouwend op dit werk de funktionele bijdrage van verschillende niveaus van de hersenstam aan de motoriek geanalyseerd, vooral met betrekking tot het oprichten, staan en lopen.

Een geheel andere wijze van onderzoek werd door Hess en medewerkers (1946) gevolgd. Zij vonden bij vrij bewegende dieren, dat met elektrisch prikkelen op meerdere plaatsen van de hersenstam wendbewegingen van oog, hoofd en lichaam konden worden opgewekt. Deze onderzoekers schreven daarom aan bepaalde gebieden van de hersenstam een belangrijke rol toe voor het mechanisme van algemene oriëntatie. De rol van de motorische en premotorische cortex bij primaten werd vooral door de groep van Fulton nader belicht.

Ondanks vele aspecten, die door bovengenoemde onderzoekers en door vele anderen waren bestudeerd, ontbrak echter een samenhangend beeld van de organisatie van de motoriek. Daarom stelde Kuijpers (1963 en 1964) voor de analyse van het motorische systeem opnieuw van onderen af aan te vangen, d.w.z. op het niveau van het spinale segment. Hierbij stond het idee voorop, dat de motorische ei-



genschappen van hogere niveaus zich slechts kunnen manifesteren middels hun direkte en indirecte verbindingen met de motoneuronen van het ruggemerg (en de hersenstam). Dit uitgangspunt heeft in de daarop volgende jaren tot een reeks anatomische en funktionele analyses van diverse componenten van het motorische systeem geleid, welke aangevuld en gesteund worden door de studies van vele anderen. Hiervan zal in de volgende paragraaf een beperkt overzicht worden gegeven.

### De descenderende motorische verbindingen

Het ruggemerg bestaat uit witte en grijze stof. In de witte stof bevinden zich propriospinale vezels welke de verschillende niveaus die het ruggemerg met elkaar verbinden en vezels die het ruggemerg met de hersenen verbinden en vice versa. De grijze stof bevat voornamelijk neuronen en bestaat uit een achterhoorn, een intermediaire zone en een voorhoorn. Ventromediaal en lateraal in de voorhoorn liggen grote cellen groepsgewijs bijeen, waarvan de axonen via de ventrale wortel het ruggemerg verlaten en de spieren van romp en ledematen innervieren. Deze motoneuronen zijn somatotopisch gerangschikt (Reeds, 1940; Sprague, 1948; Romanes, 1951; Sterling en Kuijpers, 1967). De spieren van de wervelkolom worden door de mediale motoneuronale celgroep geïnnerveerd en de rest van de romp- en nekspieren alsmede de spieren van de ledematen door de laterale motoneuronale celgroep.

Op de verschillende niveaus van het ruggemerg varieert de laterale motoneuronale celgroep in grootte en neemt sterk in omvang toe ter hoogte van de cervicale (C5 tot T1) en lumbale (L3 tot S2) intumescenties alwaar meerdere subgroepen kunnen worden onderscheiden. Hier innervieren de motoneuronen ventraal in de laterale motoneuronale celgroep de gordelspieren en de proximale spieren van de ledematen, terwijl de intrinsieke spieren van de ledematen door meer dorsaal gelegen motoneuronen worden geïnnerveerd. De motoneuronen voor de meest distale spieren van de ledematen bevinden zich in het meest dorsolateraal. In het algemeen zijn in de intumescenties de motoneuronen voor de fysiologische flexoren van de extremiteiten dorsaal van de korresponderende extensorspieren gelegen. De intermediaire zone, lamina VI tot VIII in de kat zoals beschreven door Rexed

(1954) bevat middelgrote cellen, de interneuronen, welke naast lokale verbindingen axonen hebben die in de laterale en ventrale funiculus ascenderen en descenderen (Cajal, 1952; Testa, 1964; Scheibel en Scheibel, 1966; Matsushita, 1970). Na een korter of langer verloop in de witte stof dringen deze vezels opnieuw de grijze stof binnen en eindigen op andere interneuronen en op motoneuronen. Bij de kat is bekend dat ook de interneuronen een zekere somatotopische rangschikking hebben (Sterling en Kuijpers, 1968; Rustioni e.a. 1971). Dorsolateraal in de intermediaire zone liggen interneuronen met korte axonen, die geheel ipsilateraal in de laterale funiculus verlopen. Deze projecteren zowel naar homologe plaatsen van naburige ruggemergssegmenten als naar motoneuronen van de distale spieren en van de intrinsieke flexoren van de extremiteiten. In het ventromediale deel van de intermediaire zone daarentegen bevinden zich interneuronen met zowel korte als lange axonen, die in de ventrale funiculus gedeeltelijk gekruist verlopen (Lloyd, 1942; Willis en Willis, 1969; Giovanelli en Kuijpers, 1969; Rustioni e.a. 1971). Deze axonen projecteren behalve naar ventromediaal gelegen interneuronen in beide ruggemergshelften ipsilateraal naar motoneuronen, die axiale en proximale spieren en vermoedelijk ook extensorspieren innerveren. Er wordt aangenomen dat een dergelijk onderscheid van interneuronen ook voor de aap geldt.

Zowel de hersenstam als de cortex cerebri hebben via hun descenderende verbindingen toegang tot alle niveaus van het ruggemerg. De subcortico-spinale verbindingen eindigen vrijwel alleen in de intermediaire zone en kunnen op basis van de plaats van eindiging verdeeld worden in een ventromediale en een laterale groep (Kuijpers e.a. 1962; Kuijpers, 1964). De eerste groep verbindingen descendeert in de ventrale en ventrolaterale funiculi van het ruggemerg en eindigt voornamelijk bilateraal in het mediale deel van de intermediaire zone en de laatste groep eindigt voornamelijk contralateraal in het laterale deel van deze zone. De laterale subcortico-spinale baan eindigt echter in geringe mate ook direkt op motoneuronen van de distale spieren (Shapovolov, 1973).

De vezels van het ventromediale subcortico-spinale systeem zijn afkomstig uit de nucleus interstitialis van Cajal, de diepe lagen van de colliculus superior, het vestibulaire complex en de mediale reticulair formatie van de pons en de medulla oblonga-

ta. De mesencefale mediale reticulaire formatie projekteert naar de mediale reticulaire formatie van de lagere hersenstam. Deze verbindingen kunnen beschouwd worden als te behoren tot de ventromediale groep hersenstambanen (Kuijpers, 1964). Sommige componenten van deze groep verbindingen eindigen op verschillende niveaus in het ruggemerg. Zo eindigen de tecto-spinale en de mediale vestibulo-spinale baan in de cervicale segmenten, terwijl de laterale vestibulo-spinale, de reticulo-spinale en interstitiospinale verbindingen over de gehele lengte van het ruggemerg eindigen (Rasmussen, 1932; Nyberg-Hansen, 1966).

Het grootste deel van de subcortico-spinale baan, die lateraal in de intermediaire zone eindigt, is afkomstig van het magnocellulaire deel van de nucleus ruber (Kuijpers en Lawrence, 1967). De rubro-spinale baan kruist de mediaanlijn in het mesencefalon en verloopt vervolgens ventrolateraal in de lagere hersenstam en in de dorsolaterale funiculus van het ruggemerg.

De laterale, respectievelijk mediale eindiging van de subcortico-spinale verbindingen in de intermediaire zone van het ruggemerg doen vermoeden, dat het laterale subcortico-spinale systeem speciaal distale spieren en intrinsieke flexoren van de extremiteiten beïnvloedt en het mediale systeem speciaal de romp- en gordelspieren en vermoedelijk de extensoren.

De verbindingen van de cerebrale cortex met het ruggemerg eindigen bij de rhesus aap in de nucleus proprius van de achterhoorn, in de intermediaire zone en op de motoneuronen, die hoofdzakelijk distale spieren innerveren (Phillips, 1969; Kuijpers, 1960; Chambers en Liu, 1965; Phillips en Porter, 1964). De cortico-spinale verbindingen vanuit één hemisfeer eindigen dorsolateraal in de intermediaire zone alleen contraalateraal en in het ventromediale gedeelte bilateraal (Kuijpers, 1960; Kuijpers, 1964; Chambers en Liu, 1965; Kuijpers en Brinkman, 1970). Hierdoor ontstaat een overlapping van het eindigingsgebied van de corticospinale verbindingen in de intermediaire zone met die van zowel de laterale als mediale subcortico-spinale banen.

De corticale projecties naar de intermediaire zone en de motoneuronen zijn hoofdzakelijk afkomstig van de precentrale motorische cortex. De projecties naar het ventromediale gedeelte van

de intermediaire zone zijn afkomstig van zowel de rostrale motorische cortex als van de caudale motorische cortex, welke tussen het gebied van de hand- en voet representatie ligt. Deze laatste gebieden projecteren uitsluitend naar het dorsolaterale deel van de intermediaire zone en naar de motoneuronen van de distale spieren contralateraal in de korresponderende intumescenties (Kuijpers en Brinkman, 1970). De direkte cortico-motoneuronale projecties komen voor bij hogere primaten met gedifferentieerde hand- en vingerbewegingen en bij het wasbeertje, maar niet bij de kat en de hond (Nyberg-Hansen, 1966; Buxton en Goodman, 1967). De aanwezigheid en het aantal van deze verbindingen hangt echter af van de ontogenetische ontwikkeling. Zo zijn deze bij de pasgeboren rhesus aap nog niet aantoonbaar, maar ontwikkelen zich in de loop van de eerste 6 maanden (Kuijpers, 1962). Deze gegevens komen overeen met de waarneming, dat gedifferentieerde hand- en vingerbewegingen in de eerste 2 tot 3 maanden nog niet mogelijk zijn (Lawrence en Hopkins, 1972).

De frontale cortex projekteert behalve naar het ruggemerg ook naar celgroepen waaruit descenderende hersenstambanen ontspringen (Kuijpers en Lawrence, 1967). Deze verbindingen zijn van een veel groter gebied in de frontaalkwab afkomstig dan die naar het ruggemerg en betreffen zowel de precentrale gyrus als de premotorische cortex (FB, FC, FDD en FDT). De premotorische cortex projekteert naar celgroepen die de oorsprong zijn van de mediale descenderende hersenstambanen, hetgeen doet vermoeden, dat de premotorische cortex via deze banen voornamelijk axiale spieren en proximale spieren van de ledematen beïnvloedt. De precentrale gyrus projekteert in de hersenstam o.a. naar het magnocellulaire deel van de nucleus ruber, de voornaamste origine van de laterale descenderende hersenstambaan (Kuijpers en Lawrence, 1967).

De gevolgtrekkingen, die de anatomische gegevens toelaten over de functie van de verschillende descenderende banen, worden onder meer bevestigd door de uitkomsten na onderbreking van deze banen (Lawrence en Kuijpers, 1968 a, 1968 b). Na bilaterale pyramidotomie hebben rhesus apen nog een groot repertoire aan bewegingsmogelijkheden ter beschikking, zoals oprichten, staan, lopen en klimmen, maar relatief onafhankelijke vingerbewegingen zijn niet meer mogelijk. Indien na bilaterale pyramidotomie òf de mediale òf de late-

rale hersenstambaan wordt onderbroken ontstaan opvallende onderlinge verschillen in de motorische uitvalsverschijnselen. Na bilaterale onderbreking van de mediale hersenstambanen in combinatie met een bilaterale pyramidotomie kunnen rhesus apen zich met moeite oprichten, vallen vaak om en houden tijdens het lopen, voor zover ze hiertoe in staat zijn, de juiste richting slecht aan. Bij het aanbieden van voedsel volgen niet het hoofd en ogen het voedsel, doch alleen de ogen. Reikbewegingen worden voornamelijk door de onderarm en hand uitgevoerd. De hand en vingers gedragen zich bij het grijpen als na een pyramidotomie.

Na onderbreking van de laterale hersenstambaan aan één zijde in combinatie met een bilaterale pyramidotomie is het oprichten, staan en lopen relatief intact doch kan de arm ipsilateraal aan de lesie na het uitreiken onvoldoende gebogen worden en kan de hand bij gestrekte arm niet worden gesloten.

Deze gezamenlijke gegevens leidden tot de opvatting dat de mediale hersenstambanen voornamelijk hoofdbewegingen, en geïntegreerde romp- en ledemaatbewegingen besturen. De laterale hersenstambaan voegt hieraan de bestudering van geïsoleerde bewegingen van de ledematen en speciaal van de handen toe. Het corticospinale systeem tenslotte geeft door middel van de directe cortico-motoneuronale verbindingen het vermogen tot relatief onafhankelijke vingerbewegingen.

Nog een andere lijn van onderzoek gebaseerd op de volgende anatomische gegevens dient te worden vermeld. De directe cortico-motoneuronale verbindingen afkomstig uit één hemisfeer projecteren alleen naar de motoneuronen van de distale spieren van de contralaterale ledemaat. Bovendien is één hemisfeer zowel direct via cortico-spinale verbindingen als indirect via de descenderende hersenstambanen met het dorsolaterale gedeelte van de intermediaire zone contralateraal en met het ventromediale gedeelte bilateraal verbonden. Deze gegevens konden met behulp van split-brain studies nader worden getoetst (Brinkman en Kuijpers, 1973). Hiervoor werden bij rhesus apen na doorsnijding van het chiasma opticum, de telencefale, thalamische en dorsale mesencefale commissuren de visueel geleide arm-, hand- en vingerbewegingen bestudeerd met behulp van een speciaal testbord. Het bord was zwart geverfd en bevatte vele holtes waarin stukjes

voedsel pasten. Naar elke holte leidden twee of drie groeven waardoor de stukjes met behulp van wijsvinger en duim uit de holtes konden worden verwijderd. Indien split-brain apen met een oog gesloten een stukje voedsel, dat geheel in de holte paste, moesten verwijderen met de hand contralateraal aan het open oog, kon het voedsel direkt worden verwijderd. De hand en vingers ipsilateraal aan het open oog gedroegen zich anders. De hand werd naar de juiste plaats gebracht doch daarna werd het stukje er niet uitgenomen. In plaats daarvan begonnen hand en vingers het bord te exploreren. Zodra het stukje boven het bord uitstak kon het met de ipsilaterale hand wel worden verwijderd. Deze bevindingen steunden de anatomische gegevens in belangrijke mate en duiden er op dat één hersenhelft contralateraal onafhankelijke arm-, hand- en vingerbewegingen visueel kan besturen maar ipsilateraal slechts armbewegingen.

*While it is true that we now live in an age  
abounding in functional en dynamic approaches,  
such approaches again and again appear to demand  
a return to form and structure.*

H. KLUVER 1957

#### Hoofdstuk 4

### ENIGE ANATOMISCHE EN FUNKTIONELE ASPEKTEN VAN CORTICO-CORTICALE VERBINDINGEN

#### Inleiding

Omstreeks de eeuwwisseling werd in klinische kring een grote waarde toegekend aan de rol van cortico-corticale verbindingen ten aanzien van de samenwerking van verschillende corticale gebieden. Kenmerkend voor deze zienswijze was de opvatting, dat informatie slechts in één richting werd overgedragen via een specifiek stelsel van verbindingen. Dit transcorticale integratieconcept beleefde een bloeiperiode vooral door het werk van klinici als Wernicke (1874), Liepmann (1900) en Déjerine (1914). Deze hadden een grote belangstelling voor de "hogere corticale functies". Zij namen aan, dat stoornissen hiervan ontstonden door een verminderde of opgeheven samenwerking van de verschillende delen van de cortex door onderbreking van intra- en interhemisferische corticocorticale verbindingen. Er werd evenwel voor deze opvatting in het dierexperiment geen enkele steun verkregen (Lashley, 1929, 1950), terwijl deze ook in klinische kring niet door iedereen gedeeld werd (von Monakow, 1914; Head, 1926). De betekenis van de verschillende categorieën associatievezels van de grote hersenen bleef tot voor kort een raadsel, daar in de regel in dierexperimenten een grote mate van herstel van neurologische uitvalsverschijnselen werd gevonden, zowel na lesies van de associatiecortex, als na verticale sneden in het merg der hemisferen, die tot doel hadden corticocorticale verbindingen te onderbreken (Lashley, 1950). O.a. door deze observaties werd het anatomisch gezichtspunt vervangen door een meer holistische en dynamische benaderingswijze.

Het vermogen van het C.Z.S. tot reorganisatie na een lesie en het hieruit voortvloeiende herstel van functie werd daarbij hoog aangeslagen, waarbij nieuwe begrippen als diaschisis (von Monakow, 1911), plasticiteit en equipotentialiteit (Lashley, 1929) werden geïntroduceerd. De wisselwerking tussen grote gebieden van de cortex die in de holistische opvatting een centrale plaats inneemt, veronderstelt reciproke verbindingen tussen de samenstellende delen, welke respectievelijk transcorticaal en via cortico-subcorticale circuits verlopen. Dit is evenwel menigmaal in tegenspraak met de anatomische feiten.

In de veertiger en vijftiger jaren legden vele onderzoekers met als exponenten Penfield (1954) en Jaspers (1965) vrij eenzijdig de nadruk op de betekenis van cortico-subcorticale circuits, terwijl aan de transcorticale verbindingen nauwelijks enige waarde werd toegeschreven. Er werden reciproke verbindingen aangenomen van de gehele cerebrale cortex met een centraal integrerend systeem, dat het intralaminaire kernstelsel van de thalamus en de reticulaire formatie van de hersenstam omvatte. Anatomisch blijkt evenwel, dat de verschillende delen van de cerebrale cortex en de thalamus anders en op zeer specifieke wijze met elkaar gerelateerd zijn. Enkele heterogene verschijnselen, zoals de sensomotorische integratie, het bewustzijn en het geheugen, werden gekorreleerd aan de functie van dit systeem. Het was de anatomische en funktionele aspecificiteit van het centrumcefale concept, welke door Walshe (1957) in een klassiek geworden studie bekritiseerd werd.

De laatste jaren bestaat er weer een toenemende interesse voor het transcorticale integratie concept. Vooral de split-brain studies van Myers en Sperry, begonnen in het jaar 1953, waren van groot belang. Zij gaven daarmee een aanzet tot uitvoerig onderzoek naar de betekenis van de verschillende commissuursystemen voor de functionele integratie van beide hersenhelften bij mens en dier. Het is daarna vooral Geschwind (1965a,b) geweest, die een scala van neuropsychologische afwijkingen bij mens en dier heeft proberen te verklaren op grond van onderbrekingen van intra- en interhemisferische cortico-corticale verbindingen.



## Intrahemisferische senso-motorische relaties

In grote lijnen werd de regel, die Flechsig (1901) destijds voor de mens opstelde omtrent oorsprong en eindiging van intra- en interhemisferische verbindingen, door later onderzoek bij apen bevestigd en aangevuld. Deze regel hield in, dat de primair receptieve velden alle met korte verbindingen projekteren naar een aangrenzend areaal, de primaire associatiecortex. Deze associatievelden zijn vervolgens verbonden met andere delen van de cortex, zowel binnen dezelfde hemisfeer als via het corpus callosum met de andere hemisfeer. Thans denkt men zich het stelsel van intrahemisferische corticocorticale verbindingen in nader detail als volgt georganiseerd.

Zoals reeds in hoofdstuk II vermeld werd, projekteert de convexiteit van de "peristriate belt" o.a. naar de premotorische cortex inclusief het frontale oogveld. Ook projecties van de auditorische associatiecortex (TA) - gelegen in de gyrus temporalis superior - eindigen in het premotorische gebied, de occipito-frontale vezeldistributie deels overlappend (Pandya e.a., 1969). Het premotorische gebied projekteert in belangrijke mate naar de cortex van de precentrale gyrus. De postcentrale gyrus (PC), waar somato-sensibele informatie verwerkt wordt, projekteert in zijn geheel naar de gehele precentrale gyrus, terwijl de cortex van de lobulus parietalis superior en inferior (PE, PF, PE) reciprook verbonden is met het premotorische gebied (Pandya en Kuijpers, 1969). Over de functie van deze verbindingen naar het premotorische en motorische gebied bestaan in de experimentele literatuur nog vrijwel geen gegevens. In deze studie zal gepoogd worden de betekenis na te gaan van de corticale verbindingen naar de frontaalkwab met betrekking tot de visueel geleide hand- en vingerbewegingen.

## Senso-limbische relaties

Recente anatomische studies suggereren het bestaan van een complex stelsel van corticale verbindingen op basis waarvan de verschillende corticale sensorische velden indirect met het limbische systeem zijn verbonden. Van de verschillende sensorische associatievelden gaan behalve naar het gebied, dat direct vóór de precentrale gyrus is gelegen, ook projecties naar een deel van het pariето-occipito-

temporale overgangsgebied, d.w.z. het caudale deel van de gyrus parietalis inferior en beide banken van de sulcus temporalis superior.

Zowel het genoemde frontale gebied als de gyrus parietalis inferior hebben efferente verbindingen met de gyrus cinguli aan de mediale oppervlakte van de hemisfeer. De gyrus parietalis inferior projekteert bovendien naar de gyrus parahippocampalis aan de ventrale zijde van de temporaalkwab. De gyrus cinguli en de gyrus parahippocampalis projekteren respectievelijk naar het presubiculum en de entorhinale cortex. Het entorhinale veld omvat het caudale deel van de uncus en is de belangrijkste neocorticale bron van verbindingen naar de hippocampus en gyrus dentatus (v.Hoesen e.a., 1972), waarvan vervolgens de efferenten via de fornix onder meer in de septale nuclei, de hypothalamus, het corpus mammillare en de nucleus anterior thalami eindigen (Nauta en Haymaker, 1969). Van het presubiculum zijn de efferente verbindingen thans nog niet bekend.

Van de sensorische velden leiden nog meer routes naar componenten van het limbische systeem. Deze lopen deels via de prefrontale cortex. Zoals in hoofdstuk II reeds werd vermeld, gaat een belangrijk contingent vezels van de "beltzone" naar de inferotemporale cortex. Zowel de inferotemporale cortex (visueel), als de gyrus temporalis superior (auditorisch), als het achterste deel van de parietaalkwab (somasensibel) hebben reciproke verbindingen met het laterale deel van de prefrontale cortex (Pandya en Kuijpers, 1969; Jones en Powell, 1970; Pandya e.a. 1971) en alleen de genoemde gebieden van de temporaalkwab ook met de orbitofrontale cortex (Kuijpers e.a., 1965; Pandya e.a., 1969). De laterale prefrontale cortex projekteert vervolgens naar de gyrus cinguli (Pandya en Kuijpers, 1969). De orbitofrontale cortex heeft o.a. efferenten naar het septum en de hypothalamus (Nauta, 1962; Johnson e.a., 1968) en voorts naar de entorhinale cortex, zowel direkt, als indirekt via de cortex van de temporale pool. De inferotemporale cortex en de gyrus temporalis superior hebben ook efferenten, die via de gyrus parahippocampalis en de ventrale cortex van de temporale pool in de entorhinale cortex eindigen. De cortex van de temporale pool, de orbitofrontale cortex (Whitlock en Nauta, 1956; Akert e.a., 1961) en de gyrus cinguli (Pandya e.a., 1974) hebben subcorticale verbindingen met de amygdala, die onder andere projekteert naar de hypothalamus (Nauta, 1962).

Aldus kunnen de genoemde verbindingen de mogelijke weg vormen waarlangs invloeden van de neocorticale sensorische gebieden het limbische systeem en de hypothalamus bereiken, Er dient opgemerkt te worden dat de cortico- limbische-hypothalamische relaties vrijwel allen reciprook zijn. Het zou thans evenwel te ver voeren hierop nader in te gaan.

Het limbische systeem en de hypothalamus worden van grote betekenis geacht voor affectieve processen, het leren, het geheugen en de motoriek (Papez, 1937; Scoville en Milner, 1957, Lopez da Silva 1969). Lesies van dit systeem veroorzaken stoornissen van deze functies in het algemeen voor alle modaliteiten. Volgens Geschwind (1965a) ontstaan soortgelijke stoornissen ook na neocorticale lesies, die de verbindingen van de verschillende neocorticale sensorische velden met het limbische systeem onderbreken, doch beperken zich dan afhankelijk van de plaats van de lesie tot één modaliteit. Zoals reeds eerder ter sprake kwam, ontstaan na een lesie van de inferotemporale cortex stoornissen in het leren diskrimineren van visuele stimuli en in de retentie. Een samenwerking van het corticale visuele systeem en het limbische systeem is hiervoor essentieel aldus Geschwind. Tegen de achtergrond van de volgende theoretische beschouwing betreffende het diskrimineren wordt deze zienswijze verduidelijkt. Tijdens het leren diskrimineren, ongeacht de modaliteit waarin dit plaats vindt, moet een keuze gemaakt worden uit twee verschillende stimuli. Het maken van de juiste keuze wordt beloond, bijvoorbeeld door het geven van voedsel of drinken (positive reinforcement) en de verkeerde keuze wordt bestraft, bijvoorbeeld door toediening van een pijnprikkel (negative reinforcement). Tijdens het leren vormt zich een vaste associatie tussen stimulus en bekrachtiger (reinforcer) en deze associatie kan slechts gevormd worden, indien de verbindingen met het limbische systeem intact zijn. Bij een diskriminatiestoornis na een inferotemporale lesie kan geen juiste visuele keuze meer gemaakt worden tussen stimuli, omdat de mogelijkheid tot associatie met de reinforcer ontbreekt. Deze associatie wordt klaarblijkelijk wel gevormd, indien de verbindingen van de corticale sensorische gebieden met het limbische systeem intact zijn.

Na bilaterale verwijdering van de gehele temporaalkwab (Klüver en Bucy, 1937) en in mindere mate ook na verwijdering van de

temporale neocortex (Akert e.a., 1961) ontstaat het Klüver-Bucy syndroom. Ook dit syndroom beschouwt Geschwind als het gevolg van een diskonnektie met het limbische systeem. Hierbij manifesteert zich een aantal zeer heterogene gedragsveranderingen die geïnterpreteerd worden als een opgeheven associatie tussen de somatosensibele en visuele kwaliteiten enerzijds en de affectieve en olfaktorische kwaliteiten van een stimulus anderzijds. Bij het volledig ontwikkelde syndroom wekken bedreigde situaties geen angst meer op (tamheid); wordt geen verschil meer gemaakt tussen wat wel of niet eetbaar is (veranderingen in eetgewoonten); is een dier van een andere sexe of van een andere soort niet langer sexueel onacceptabel (veranderingen van het sexuele gedrag); de "zielsblindheid" of agnosie betreft alle modaliteiten met uitzondering van de auditorische, waarover nog geen gegevens bekend zijn en kan beschouwd worden als gemeenschappelijk aan alle veranderingen.

Het is Geschwind's grote verdienste juist het anatomische raamwerk van de cortico-corticale verbindingen gebruikt te hebben voor zijn neuropsychologisch model van de senso-limbische associatiestoornissen. Zijn opvatting heeft aan kracht gewonnen door het experimentele werk van Mishkin (1966), Horel en Keating (1969, 1971). Wij zagen reeds in hoofdstuk II de implicaties van Mishkin's werk voor objekt-diskriminatie. Deze toonde aan, dat corticale verbindingen van de area striata met de inferotemporale cortex via de beltzone voor objekt-diskriminatie essentieel is.

Horel en Keating (1969) kregen na een occipito-temporale diskonnektie een partieel Klüver-Bucy syndroom, dat zich beperkt tot de visuele modaliteit. Zij verwijderden daartoe de area striata aan één zijde en de temporaalkwab aan de andere zijde. Hierna ontstonden geen Klüver-Bucy verschijnselen. Deze ontstonden wel nadat vervolgens het achterste deel (10-12 mm.) van het corpus callosum doorsneden werd. De dieren konden daarna visueel geen onderscheid meer maken tussen eetbare en niet-eetbare voorwerpen. In de beginfase werden beide categorieën voorwerpen naar de mond gebracht en aldaar geselecteerd (orale tendenties). Spoedig verdween dit om plaats te maken voor het gedrag, waarmee met de hand verkregen somatosensibele informatie gebruikt werd om een juiste keuze te maken. De auteurs namen aan, dat het somatosensibele diskriminatievermogen intact bleef, omdat verbindingen van beide parietaalkwabben met de overgebleven temporaal-

kwab door de operatie gespaard bleven.

In een latere studie (Keating en Horel, 1971) kon na een parieto-temporale diskonnektie een analoog defekt in de somatosensibele modaliteit verkregen worden, terwijl nu het visueel discrimineren gespaard bleef. Hiertoe werden de postcentrale gyrus aan één zijde en de temporaalkwab aan de andere zijde verwijderd, gevolgd door een telencefale commissurotomie. Hierna ontstond wel een discriminatiedefekt in de somatosensibele modaliteit (in de hand contralateraal aan de intacte parietaalkwab), maar niet in de visuele. Echter deze experimenten, waarbij gekruiste lesies werden aangebracht, maken het slechts waarschijnlijk dat interhemisferische cortico-corticale verbindingen betrokken zijn bij bepaalde vormen van samenwerking van de occipitaal- en parietaalkwab met de temporaalkwab, doch zij geven nog geen aanwijzingen voor de betekenis van intrahemisferische verbindingen ten aanzien van deze samenwerking i.t.t. het werk van Mishkin (zie hoofdstuk II).

#### Interhemisferische relaties

Beide hemisferen zijn met elkaar verbonden door middel van het corpus callosum, de commissura anterior en de commissura hippocampalis. Het corpus callosum omvat het grootste aantal vezels. Dit systeem verbindt grote delen homologe neocorticale gebieden met elkaar. Vrij van callosumverbindingen zijn de representaties van de perifere gezichtsvelden in de visuele cortex, de representaties van distale lichaamsdelen in de motorische en somatosensibele cortex en het laterale deel van de primair auditorische cortex. Ook de rest van de cortex is verdeeld in gebieden, die wel en geen callosumverbindingen hebben (Karol en Pandya, 1971). Over de functionele betekenis van deze verdeling is thans nog weinig bekend (zie evenwel hoofdstuk II). In het callosum bestaat een topografische onderverdeling qua oorsprong en eindiging van de samenstellende vezels (Pandya e.a., 1971); Het splenium bevat occipitale verbindingen. Het achterste éénderde deel van het corpus verbindt de achterparietale en temporale neocortex, het middelste éénderde deel de postcentrale gyrus en het voorste éénderde deel de precentrale gyrus. Het genu van het callosum verbindt de premotorische en het rostrum de prefrontale

cortex. Deze indeling doet vermoeden, dat de diverse segmenten van het callosum een verschillende functie hebben. Hiervoor zijn thans aanwijzingen gevonden, waarover later meer.

De commissura anterior verbindt wederzijds de voorste helft van de temporale neocortex, delen van het rhinencefalon en het telencefale limbische systeem. In de temporale neocortex overlappen de distributie van het callosum en de commissura anterior elkaar (Pandya e.a., 1973; Zeki, 1973). De commissura hippocampalis, gevormd door vezels uit de fornix, verbindt voornamelijk de beide hippocampi (Nauta en Haymaker, 1969).

De wijze, waarop beide hemisferen met elkaar samenwerken en de rol van de diverse commissuursystemen daarbij, kan door middel van het "split-brain" model onderzocht worden. In 1953 vingden Myers en Sperry aan hiervan op systematische wijze gebruik te maken, spoedig gevolgd door vele anderen. Hierbij worden één of meerdere commissuursystemen doorgesneden. De commissurotomie kan zowel partiëel als totaal worden uitgevoerd. Naast een telencefale kan ook een thalamische en mesencefale commissurotomie worden verricht. De snede wordt soms zelfs voortgezet tot diep in de hersenstam.

Met behulp van een speciale onderzoeksmethode verschaft de telencefale commissurotomie een model bij uitstek om corticale input-output relaties te bestuderen en om de diskonnektiehypothese te toetsen. Van belang is de stimulus te beperken tot één hersenhelft en de responsie van beide hemisferen afzonderlijk na te gaan. Lateralisatie van visuele stimuli kan in het dierexperiment bereikt worden door splijting van het chiasma opticum, waarbij de kruisende opticusvezels worden onderbroken. Hiermede wordt de visuele informatie van elk oog afzonderlijk in de korresponderende ipsilaterale hemisfeer ontvangen en verwerkt. Door één oog af te sluiten ontvangt alleen de hersenhelft ipsilateraal aan het open oog visuele informatie. De rol van de telencefale commissuren voor de overdracht van visuele informatie is o.a. als volgt onderzocht.

Na splijting van het chiasma opticum wordt met één oog open een visuele patroondiskriminatie geleerd en vervolgens wordt het dier getest op het vermogen de diskriminatie uit te voeren met het ongetrainde oog. Het blijkt nu, dat de ongetrainde zijde het patroon vrijwel direkt herkent. Na doorsnijding van zowel het chiasma

opticum als de telencefale commissuren is de uitkomst evenwel anders. Na training van één zijde moet de andere zijde het probleem geheel opnieuw leren. De konklusie ligt voor de hand, dat na telencefale commissurotomie de interhemisferische overdracht van visuele patroonherkenning niet kan plaats vinden (Downer, 1959; Myers, 1956). Door middel van partiële commissurotomie werd gevonden, dat de doorsnijding van het splenium met de commissura anterior voldoende was deze overdracht te voorkomen. Doorsnijding van alleen het splenium gaf slechts een tijdelijke blokkade van deze overdracht (Myers, 1965). Dat het splenium en de commissura anterior nauw verwante functies ten aanzien van de interhemisferische overdracht van visuele informatie hebben, wordt begrijpelijk uit het feit, dat beide commissuursystemen de inferotemporale cortex met elkaar verbinden (Myers, 1965; Zeki, 1973). Er is nogal wat kontroverse gerezen omtrent het bestaan bij primaten van interhemisferische overdracht betreffende kleurherkenning na doorsnijding van de commissura anterior en het callosum. Volgens Trevarthen en Black en Myers (1965) kan dit wel plaats vinden, volgens anderen, zoals Hamilton en Gazzaniga (1964), Hamilton e.a. (1968) en Butler (1968) kan het niet.

Het "split-brain" model is tevens gebruikt voor de studie van de overdracht van somatosensibele informatie tussen beide hemisferen. De resultaten van de diverse onderzoekers tonen grote onderlinge verschillen. Zo zijn Glickstein en Sperry (1960) en Ettlinger en Morton (1966) van mening, dat na een telencefale commissurotomie het unimanueel aanleren van somatosensibele diskriminaties wel wordt overgedragen naar de andere hand, terwijl Myers en Henson (1960) en Ebner en Myers (1960) tot een tegengestelde konklusie komen. Volgens Myers en Ebner (1962) vindt de overdracht van somatosensibele informatie plaats in het achterste deel van het corpus callosum en wellicht ook in beperkte mate in het splenium. Butler en Francis (1972) vonden echter ook bij normale dieren "splitbrain" effecten. De voorwaarde, waaronder dit optrad, was dat tijdens het met de hand aanleren van grootte- en vormverschillen de arm gestrekt gehouden wordt.

De functie van het corpus callosum ten aanzien van de overdracht van auditorische informatie is bij de aap nog niet onderzocht.

Hoe problematisch nog de functie van het voorste deel van het callosum is, blijkt uit de studie van Gordon e.a. (1971). Deze auteurs vonden bij de mens, dat na doorsnijding van de commissura anterior en het grootste deel van het callosum met uitzondering van het splenium, geen diskonnektieverschijnselen aanwezig waren. Dit probleem werd bij apen op originele wijze aangepakt door Noble (1973). Deze stelde vast, dat het rostrale deel van het callosum een "learning set" voor objekt-diskriminatie overdraagt. De "learning set" is de eigenschap, dat na het oplossen van een probleem, de oplossing van een volgend probleem in het algemeen versneld plaats vindt. De betekenis voor het individu is evident. Harlow (1949), één der belangrijkste onderzoekers van het verschijnsel der "learning set" stelde: "... it is the learning to learn efficiently in the situations the animal frequently encounters. This learning to learn transforms the organism from a creature that adapts to a changing environment by trial and error to one that adapts by hypothesis and insight".

Tot op heden zijn alle onderzoekers unaniem van mening, dat bij de volwassen mens en het dier na telencefale commissurotomie de uitwisseling van bepaalde informatie tussen de hemisferen niet of nauwelijks meer terugkeert. De vraag doet zich evenwel voor, of dit ook het geval is na een commissurotomie verricht op zeer jonge leeftijd. Hiertoe vergeleken Yamaguchi en Myers (1972) twee groepen apen van ongeveer gelijke leeftijd. Een groep had een telencefale commissurotomie ondergaan in de eerste week na de geboorte, de andere groep op jong volwassen leeftijd. Als tweede stap werd bij beide groepen het chiasma opticum gespleten. Vervolgens werd monoculair een aantal visuele diskriminaties geleerd. De leercurven voor deze taken, welke hierna aan de ongetrainde zijde werden verkregen, toonden bij beide groepen geen significante verschillen met de oorspronkelijke curven. Deze gegevens duiden er op, dat interhemisferische "cross talk" ten aanzien van bepaalde processen niet meer plaats vindt, ongeacht het tijdstip van de commissurotomie. De proeven steunden de opvatting, dat na telencefale commissurotomie het vermogen tot reorganisatie van de interhemisferische samenwerking, zoal aanwezig, beperkt is.

Ook bij kongenitale afwezigheid van het corpus callo-



sum bij de mens blijven diskonnektieverschijnselen gedurende het gehele leven aanwezig (Gazzaniga, 1970; Lehman en Lampe, 1970). Deze zijn evenwel beperkter dan na een chirurgisch verrichte commissurotomie. Dit behoeft evenwel geenszins te wijzen op reorganisatieprocessen via subcorticale circuits. Gazzaniga (1970) maakte aannemelijk, dat het beperkter voorkomen van diskonnektieverschijnselen bij patiënten met agenesie voornamelijk is toe te schrijven aan de bihemisferische ontwikkeling van taalfuncties. Hierdoor kunnen gelateraliseerde stimuli in de ontvangende hemisfeer geverbaliseerd worden, hetgeen eventuele diskonnektieverschijnselen gemakkelijk kan maskeren. De in deze gevallen meestal normaal ontwikkelde commissura anterior kan echter mede een reden zijn, dat diskonnektieverschijnselen slechts beperkt voorkomen en kan verklaren, dat er veelal wel een volledige interhemisferische overdracht van visuele informatie, doch niet van somatosensibele informatie plaats vindt.

VRAAGSTELLING EN INLEIDING TOT HET ONDERZOEK

Rhesus apen kunnen zeer gedifferentieerde bewegingen met de distale delen der extremiteiten uitvoeren zoals b.v. relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen. Deze eigenschap hangt af van de pyramidebaan (Tower 1940; Lawrence en Kuijpers, 1968 a). De directe cortico-motoneuronale verbindingen van de precentrale motorische cortex naar de contralaterale motoneuronen van de distale spieren der extremiteiten zijn ten aanzien van deze bewegingen waarschijnlijk het belangrijkste (Kuijpers, 1960; Phillips en Porter, 1964; Kuijpers en Brinkman, 1970).

Het uitvoeren van onafhankelijke bewegingen van de gehele hand hangt evenwel niet alleen af van de pyramidebaan maar ook van de lateraal in de hersenstam afdalende subcorticale baan, die voor een belangrijk deel uit de contralaterale rode kern afkomstig is (Lawrence en Kuijpers, 1969 b). Ook de rubrospinale baan blijkt enige directe verbindingen te hebben met de motoneuronen van de distale spieren (Shapovolov, 1973). Uit deze gegevens kan worden gekonkludeerd, dat voor elke zijde het vermogen tot het uitvoeren van relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen voornamelijk afhangt van de contralaterale precentrale motorische cortex, hetgeen in overeenstemming is met eerdere observaties (Denny-Brown, 1966). Er kan daarom worden gesteld, dat de visuele besturing van dergelijke bewegingen voornamelijk afhangt van afferente verbindingen van de precentrale motorische cortex.

De afferente verbindingen van de precentrale cortex zijn afkomstig van andere corticale gebieden en van het diencefalon. De intrahemisferische cortico-corticale verbindingen welke hiervoor in aanmerking zouden kunnen komen, zijn afkomstig van de occipitale, temporale en parietale gebieden welke verbonden zijn met de area striata (Kuijpers e.a., 1965; Pandya en Kuijpers, 1969; Cartier e.a., 1973). Deze verbindingen eindigen evenwel niet in het precentrale "hand"gebied maar in het rostrale deel van de precentrale motorische cortex en in het premotorische gebied met inbegrip van de gyrus arcuatus (Kuijpers e.a. 1965; Pandya en Kuijpers, 1969; Jones en Powell,

1970; Bignal en Imbert, 1969). Bovendien zijn er zeer waarschijnlijk verbindingen van het visuele gebied aan de mediale zijde van de parietaal- en occipitaalkwab (Allman en Kaas, 1974) naar de supplementair motorische cortex (Jones, 1969). Zowel de premotorische als de supplementair motorische cortex projekteren naar de precentrale motorische cortex (Jones en Powell, 1970; Pandya en Kuijpers, 1969; Pandya en Vignolo, 1971). Deze gegevens maken het waarschijnlijk, dat er corticale verbindingen bestaan voor de overdracht van visuele informatie naar het "hand"gebied der precentrale motorische cortex via de premotorische en supplementair motorische cortex. Dit concept toont grote overeenkomst met klassieke opvattingen in de klinische neurologie (Wernicke, 1874; Liepmann, 1900; voor overzicht zie Geschwind, 1965 a en b).

In deze studie zal worden nagegaan wat de betekenis van deze corticale verbindingen naar de frontaalkwab is voor het uitvoeren van visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen. Derhalve werd in de eerste plaats de rol van de occipitaalkwab voor deze visuele besturing bij een aantal apen bestudeerd. Bij hen werd één occipitaalkwab verwijderd en vervolgens een commissurotomie verricht. Bij een tweede groep dieren werden de corticale verbindingen van het occipito-temporale en caudale parietale gebied naar de frontaalkwab aan één zijde onderbroken door middel van een doorsnijding van de parietale witte stof en van de capsulae externa en extrema (Myers e.a., 1962). Deze leucotomie werd gevolgd door een commissurotomie.

De visueel geleide hand- en vingerbewegingen werden bestudeerd door de dieren voedselstukjes te laten verwijderen uit een holte in het midden van een schijf. Hiertoe moesten zij met hun vingers via twee tegenover elkaar gelegen groeven, welke toegang gaven tot de holte, het voedselstukje verwijderen. De oriëntatie van de groeven kon naar willekeur worden veranderd door de schijf te draaien. Een stoornis in het uitvoeren van deze test zou o.a. het gevolg kunnen zijn van verlies aan visueel geleide hand- en vingerbewegingen. Een defekt zou evenwel ook veroorzaakt kunnen zijn door een verlies aan onafhankelijke vingerbewegingen door beschadiging van de corticospinale baan (Lawrence en Kuijpers, 1968 a) of kunnen berusten op een onvermogen van de hersenhelft met de leucotomie om

de verschillende standen van de groeven te onderscheiden. Dit laatste zou zijn oorsprong kunnen vinden in een beschadiging van de afferente en efferente verbindingen der occipitaalkwab. Om deze punten op te helderen werd nagegaan op welke wijze de hand- en vingerbewegingen werden uitgevoerd indien andere dan visuele stimuli werden aangewend. Voorts werd de hersenheeft met de leucotomie ook getest op het vermogen twee afbeeldingen van de schijfjes, waarvan de groeven een hoekverschil hadden van  $22\frac{1}{2}^{\circ}$ , visueel te diskrimineren.

Bij een aantal dieren werd nog nagegaan wat de invloed was van lesies van de postcentrale gyrus, van delen van de lobus parietalis superior en inferior, van de precentrale gyrus en de pre-motorische en supplementair motorische gebieden op de visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen.

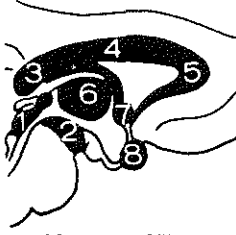
MATERIAAL EN METHODEN

In deze studie werden 24 rhesus apen (*macaca mulatta*) bestudeerd (tabel 1). Het gewicht van de apen varieerde van 2 tot 4,2 kg. Alvorens de dieren een cerebrale operatie ondergingen, werden zij getest op de kwaliteit van hun hand- en vingerbewegingen. Na elke operatieve ingreep werden de visueel geleide hand- en vingerbewegingen nader bestudeerd. Na de gedragsstudies werden de dieren met Nembutal<sup>R</sup> in coma gebracht en vervolgens via het hart met achtereenvolgens fysiologische zoutoplossing en formaline 10% geperfundeerd. Na fixatie werden de hersenen ingebed in celloidine en vervolgens in 40 u dikke transversale coupes gesneden. Elke 5e coupe werd gekleurd met cresylviolet.

Aard en volgorde van de operatieve ingrepen

Bij 8 apen (groep O) werd één occipitaalkwab verwijderd (fig.1). De rostrale grens van de ablatie verliep aan de mediale zijde van de hemisfeer vanaf het splenium tot aan de fissura parieto-occipitalis en aan de laterale zijde vanaf deze fissuur via de bodem van de sulcus temporalis superior tot aan het gebied van de sulcus temporalis medialis posterior en vervolgens via de onderzijde van de temporaalkwab naar het splenium. Bij 2 dieren (O<sub>1</sub> en O<sub>6</sub>) werd de cortex rondom het meest rostrale gedeelte van de fissura calcarina gespaard. Bij alle dieren werd echter de area striata totaal verwijderd. Eén tot vijf maanden na de lobectomie (tabel 1) werden de telencefale, thalamische en dorsale mesencefale commissuren doorsneden onder hypothermische condities (zie onder). Hierbij werd het chiasma opticum intact gelaten. De uitgebreidheid van de commissurotomie wisselde (tabel 1). In O<sub>8</sub> werden deze operaties in omgekeerde volgorde gedaan en in O<sub>5</sub> en O<sub>8</sub> betrof de commissurotomie ook de mesencefale tegmentale decussaties. De commissurotomie liet echter de decussatie van de brachia conjunctiva intact.

Bij 10 apen (groep L) werd een poging gedaan de corticale verbindingen van het occipito-temporale en caudale parietale



CODE NO	TYPE OPERATIE	AANTAL MAANDEN TOT VOLGENDE OPERATIE	HANDBESTURING GETEST	COMMISSUROTOMIE								LESIE GYRUS CING. FORNIX DOORSNIJDING	AANTAL MAANDEN TOT VOLGENDE OPERATIE	HANDBESTURING GETEST	TYPE OPERATIE	OVERLEVING IN MAANDEN NA LAATSTE OPERATIE	HANDBESTURING GETEST	VIS. DISKRIM.	
				1	2	3	4	5	6	7	8								
O. 1	L.OCC.LOB.	1	○	■	■	■	■	■	■	■	○	○	○				12	+	○
O. 2	L.OCC.LOB.	1,5	○	■	■	■	■	■	■	■	○	○	○				15	+	○
O. 3	L.OCC.LOB.	1,5	○	■	■	■	■	■	■	■	○	○	+	R. PARIET.			7	+	○
O. 4	L.OCC.LOB.	2	○	■	■	■	■	■	■	■	○	○	○				6	○	○
O. 5	L.OCC.LOB.	4,5	○	■	■	■	■	■	■	■	○	○	+	COMM.			8	+	○
O. 6	L.OCC.LOB.	5	○	■	■	■	■	■	■	■	○	○	+	L. PARIET.			3	○	○
O. 7	L.OCC.LOB.	4,5	○	■	■	■	■	■	■	■	○	○	○	R. POST-CENTR.			1	+	○
O. 8	L.OCC.LOB.	2,5	○	■	■	■	■	■	■	■	○	○	○	R. PREMOT.			2,5	+	○
L. 1	L.LEUC.	8	○	■	■	■	■	■	■	■	○	○	○	18	+	R. OCC.LOB.	4	○	+
L. 2	L.LEUC.	5	+	■	■	■	■	■	■	■	+	R	3,5	+	R. ENUCL.	2,5	○	+	
L. 3	L.LEUC.	4,5	+	■	■	■	■	■	■	■	○	L	3	+	R. ENUCL.	0,25	○	○	
L. 4	L.LEUC.	4,5	+	■	■	■	■	■	■	■	+	R	3	+	R. ENUCL.	1,5	○	+	
L. 5	L.LEUC.	2,5	+	■	■	■	■	■	■	■	○	○	2,5	+	R. OCC.LOB.	1	○	+	
L. 6	L.LEUC.	5	+	■	■	■	■	■	■	■	○	○	8	+	R. POST-CENTR.	2,5	+	○	
L. 7	L.LEUC.															5,5	+	○	
L. 8	L.LEUC.	3	+	■	■	■	■	■	■	■	+	R	2	+	R. ENUCL.R.	1,5	○	+	
L. 9	L.LEUC.	3	+	■	■	■	■	■	■	■	+		2,5	+	R. ENUCL.R.	2,5	○	+	
L. 10	L.LEUC.	5	○	■	■	■	■	■	■	■	○	○	2	○	R. ENUCL.R.	0,5	○	+	
Pa. 1	L.POST-CENTR.	2,5	○	■	■	■	■	■	■	■	+	○	8	+	R. POST-CENTR.	2	+	○	
Pa. 2	L.POST-CENTR.	1,5	+	■	■	■	■	■	■	■	○	○	8	+	R. POST-CENTR.	1,5	+	○	
Pm. 1	R.PREMOT.	4,5	○	■	■	■	■	■	■	■	○	○				3	+	○	
Pm. 2	L.PREMOT.	2	○	■	■	■	■	■	■	■	○	○				1,5	+	○	
Pm. 3	L.PREMOT.	3	○	■	■	■	■	■	■	■	○	○				5,5	○	○	
M. 1	L.PRECENTR.															3	○	○	

TABEL I

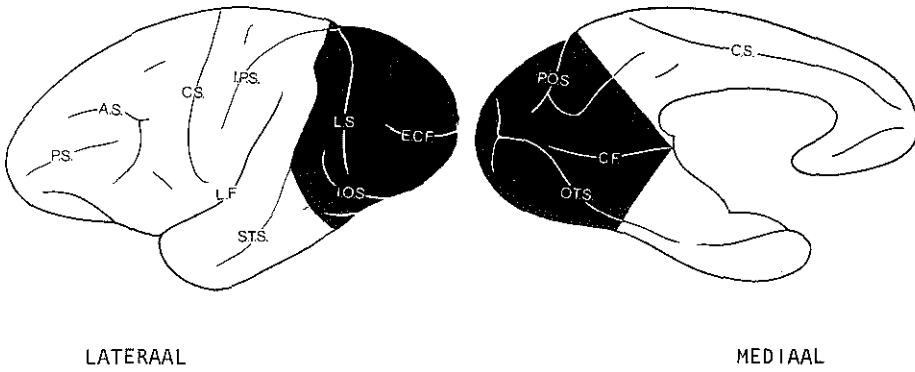


Fig. 1 Schematische weergave van occipitale lobectomie.

LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

AS	Sulcus arcuatus
CF	fissura calcarina
CS	sulcus centralis
ECF	fissura extracalcarina
INS	insula
IOS	sulcus occipitalis inferior
IPS	sulcus intraparietalis
LF	fissura lateralis
LS	sulcus lunatus
OTS	sulcus occipito-temporalis
PCD	precentrale dimple
POS	sulcus occipito-parietalis
PS	sulcus principalis
STS	sulcus temporalis superior

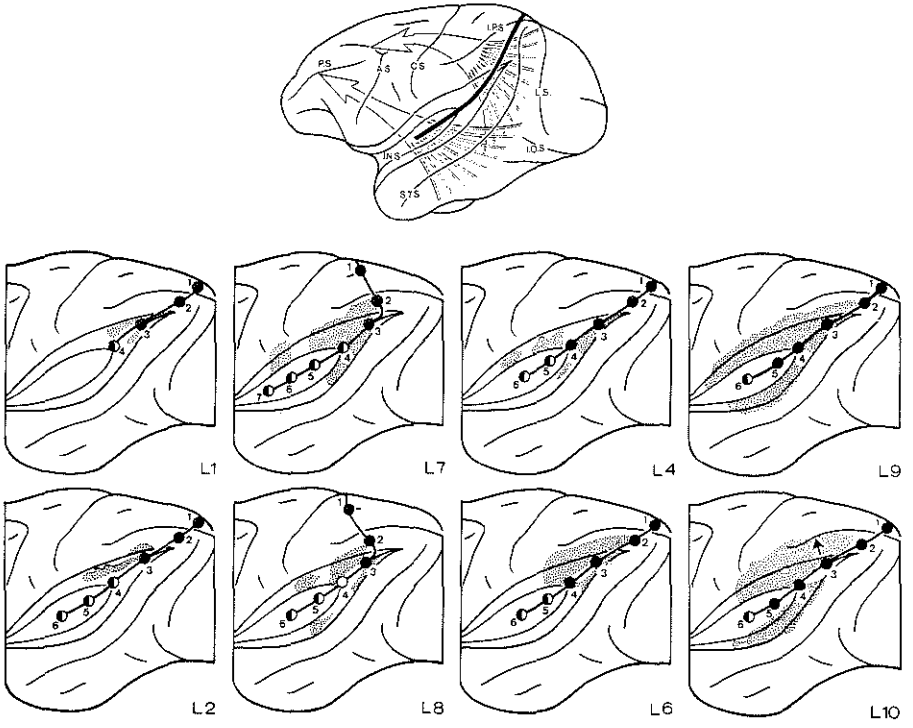


Fig. 2



Ad Fig. 2

boven: schematische weergave leucotomie en occipito-temporale corticale verbindingen met de frontaalkwab.

midden en onder:

rekonstruktie der leucotomieën

- 1- witte stof gyrus parietalis superior tot aan zijventrikel  
● compleet doorsneden
- 2- witte stof gyrus parietalis inferior tot aan zijventrikel  
● compleet doorsneden
- 3- witte stof lateraal van het trigonum der zijventrikel  
● compleet doorsneden
- 4- witte stof caudaal van de insula  
○ gespaard    ◐ partieel doorsneden  
● compleet doorsneden
- 5- witte stof caudale derde deel insula  
◐ doorsnijding capsulae externa en extrema  
● doorsnijding capsulae externa en extrema en capsulae interna
- 6- witte stof middelste derde deel insula  
◐ doorsnijding capsulae externa en extrema
- 7- witte stof rostrale derde deel insula  
◐ doorsnijding capsulae externa en extrema  
◼ cortex beschadiging

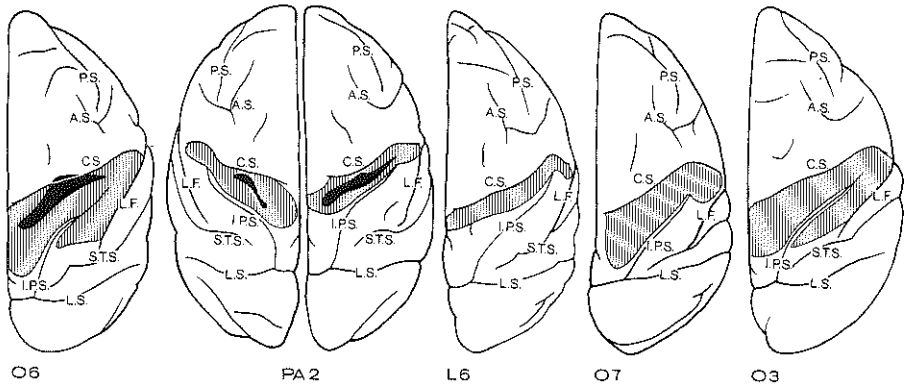




Fig. 3

-  parietale lesies: dorsaal aanzicht van de hemisfeer
-  infarct van de witte stof

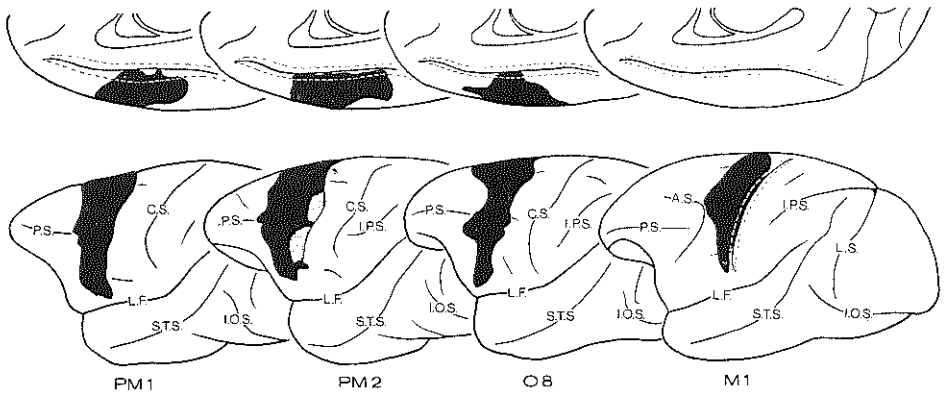




Fig. 4

-  frontale lesies: boven: mediaal aanzicht, onder: lateraal aanzicht van de hemisfeer
-  cortex lesie incompleet

gebied naar de frontaalkwab te onderbreken, door middel van een doorsnijding van de witte stof van het meest caudale deel van de parietalkwab. De doorsnijding werd voortgezet tot aan de ventrikel en vervolgens werd het laterale deel van de witte stof caudaal van de insula, via de laterale fissuur eveneens doorsneden, alsook het caudale tweederde deel van de capsula externa en capsula extrema (fig.2). De doorsnijding via de laterale fissuur werd altijd dorsaal van de bodem van deze fissuur uitgevoerd, om beschadiging van de radiatio optica te voorkomen. Bij L<sub>7</sub> en L<sub>8</sub> werd de leucotomie meer rostraalwaarts uitgevoerd, waarbij het meest dorsale gedeelte van de snede door de postcentrale gyrus verliep (fig.2). Bij L<sub>1</sub> werd de leucotomie beperkt tot de parietalkwab en het gebied caudaal van de insula.

Na een interval van maximaal 5 maanden werd de leucotomie gevolgd door een commissurotomie (tabel 1). De commissurotomie van L<sub>2</sub> liet aanvankelijk het splenium intact. Drie maanden later werd dit alsnog doorsneden. Met de commissurotomie werd meestal ook het chiasma opticum doorsneden, behalve bij L<sub>1</sub>, L<sub>5</sub> en L<sub>6</sub>.

Teneinde het vermogen tot visueel discrimineren van de hersenhelft met de leucotomie te kunnen testen werd later bij 5 dieren met doorsneden chiasma opticum de visuele input beperkt tot deze hersenhelft door middel van enucleatie van het contralaterale oog. Daarentegen werd bij L<sub>1</sub> en L<sub>5</sub> die een intact chiasma opticum hadden de contralaterale occipitaalkwab verwijderd (tabel 1).

Als controle werd de intacte hemisfeer bij O<sub>3</sub>, O<sub>6</sub>, O<sub>7</sub> en L<sub>6</sub> de oppervlakkige cortex der postcentrale gyrus verwijderd tesamen met die van de parietale lobuli (fig.3), 6 tot 10 maanden na de commissurotomie. Bij Pa<sub>1</sub> en Pa<sub>2</sub> werden soortgelijke lesies bilateraal gemaakt in combinatie met een commissurotomie (fig.3).

Tenslotte werden bij 2 dieren, Pm<sub>1</sub> en Pm<sub>2</sub>, grote lesies gemaakt in het premotorische-supplementair motorische gebied welke lesies werden gevolgd door een commissurotomie. De lesies betroffen beide wanden van de sulcus arcuatus, beide wanden van het caudale eenderde deel van de sulcus principalis, het gebied dorsaal van de sulcus arcuatus en het gebied van de supplementair motorische cortex (fig.4). Een soortgelijke lesie werd gemaakt in de intacte hemisfeer van O<sub>8</sub> (tabel 1), na de commissurotomie, welke ook de mesencefale tegmentale decussaties betrof. Als controle werd in een dier

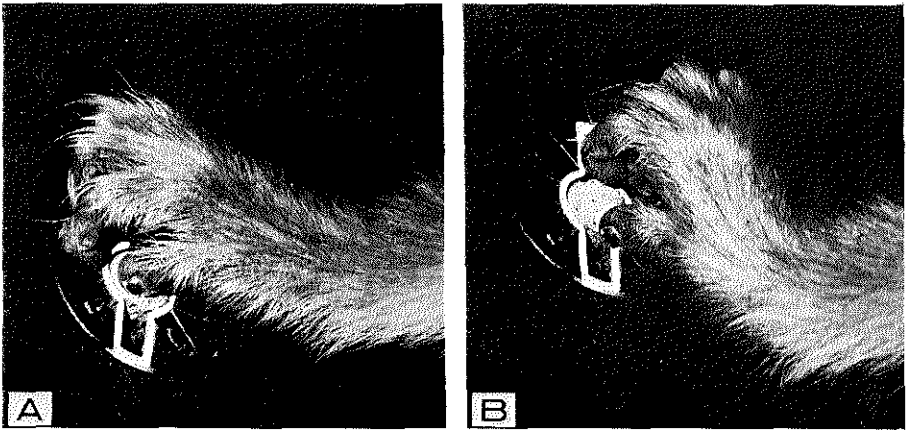


Fig. 5

A toont de hand in een foutieve positie ten opzichte van de open groeven en het plaatsen van de wijsvinger in een gesloten groeve van de testschijf.

B toont de hand in de juiste positie ten opzichte van de open groeven terwijl de wijsvinger met hulp van de duim een kleine voedselkorrel verwijderd.

(M<sub>1</sub>) een grote bilaterale precentrale gyrus lesie gemaakt (fig.4).

### De Hypothermie

Zowel de leucotomie als de commissurotomie werden verricht onder hypothermische condities. Bovendien werden ter voorkoming van cerebraal oedeem pre- en postoperatief corticosteroiden toegediend. Na i.v. toediening van Pentothal<sup>R</sup> werd de aap geintubeerd en aangesloten op een respirator. Tijdens de kunstmatige ventilatie ademde het dier een gasmengsel bestaande uit lachgas-zuurstof en Penthrane<sup>R</sup>. Bij de hypothermie werd gestreefd naar een lichaamstemperatuur van de aap van 28°C. door het dier in te bedden in ijs. Het E.C.G., de oesophagustemperatuur, het CO<sub>2</sub>-gehalte uit de uitademingslucht en de intraarteriële bloeddruk werden continu geregistreerd. Het opwarmen na afloop van de ingreep geschiedde zeer geleidelijk met behulp van een warmwatermatras. Op de dag van de operatie en gedurende 5 dagen na de ingreep werden i.m. corticosteroiden en antibiotica toegediend. Vanaf de dag na de operatie werd hieraan phenobarbital ter voorkoming van convulsies toegevoegd. De dosering van de farmaca werd aangepast aan het lichaamsgewicht.

### Test voor de visuo-motoriek

Het vermogen om visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen uit te voeren, werd getest door de dieren, in een stoel gezeten, met hun vingers voedselstukjes te laten verwijderen, welke door de onderzoeker vastgehouden werden, of door de voedselstukjes te laten verwijderen uit een ronde holte (doorsnede 15 mm, diepte 8 mm) in het midden van een schijf (doorsnede 45 mm). De holte was omgeven door acht radiaal geplaatste groeven (breedte 5,5 mm, lengte 10 mm en diepte 8 mm), welke net breed genoeg waren om een vinger van de aap toe te laten. Slechts twee tegenover elkaar gelegen groeven gaven toegang tot de holte, terwijl de andere blind eindigden. De oriëntatie van de groeven kon worden veranderd door het schijfje, dat in een uitsparing van de plank paste, te draaien. Het schijfje en de plank waren zwart, doch de open groeven en de holte waren wit omljnd. De witte lijn was 1,5 mm breed (fig.5).

Grote en kleine lichtgekleurde voedselstukjes werden gebruikt, welke juist in de holte pasten. De bovenzijde van de kleine stukjes lag in één vlak met de oppervlakte van de schijf. De voedselstukjes konden gemakkelijk worden gezien, maar waren moeilijk op de tast te vinden en een geblinddoekt dier was niet in staat ze direkt uit de schijf te verwijderen.

Indien rhesus apen kleine stukjes in de testschijf krijgen aangeboden wordt de schijf naar de hand gebracht. Tijdens het reiken nemen hand en vingers een pincetgreephouding aan. Na enkele pogingen passen hand en vingers zich aan aan elke willekeurige richting van de witomrande open groeven. Als de hand dichtbij de schijf gekomen is wordt de wijsvinger in één van de open groeven gestoken. Het stukje wordt met deze vinger en met behulp van de duim uit de holte verwijderd. De bewegingen van hand en vingers bij het verwijderen van de grote en kleine korrels uit de testschijf werden bij alle dieren bestudeerd en op film vastgelegd. Tijdens het testen werd de oriëntatie van de open groeven naar willekeur veranderd tussen vier verschillende posities en wel de vertikale, de horizontale en die welke een hoekverschil hadden van  $45^{\circ}$  t.o.v. de vertikale positie.

Gezien de bevindingen bij niet geopereerde dieren werd het gedrag gestoord geacht, indien de wijsvinger bij het verwijderen van het voedselstukje ofwel buiten de witte lijn geplaatst werd, ofwel na eerst binnen de witte lijn geplaatst te zijn, daarna er buiten raakte. Bij een aantal dieren toonde de hand contralateraal aan de lesie een dergelijk afwijkend gedrag. Nadat het dier enige oefening had gehad, voerde de hand, wanneer de wijsvinger buiten de witte groeven was geplaatst, korrektiebewegingen uit en exploreerde in meer of mindere mate de schijf. Dit leidde meestal tot het verkrijgen van voedsel, waardoor het dier gemotiveerd bleef de gestoorde hand te gebruiken. Indien op indirecte wijze het voedsel regelmatig werd verkregen, werden kwantitatieve gegevens verzameld. Daartoe werden binnen een periode van 2 weken 4 zittingen gehouden, waarbij in iedere zitting ieder van de twee handen 12 maal getest werd. Hierbij werd een open groeve steeds in een andere stand gezet, zodat elk van de vier oriëntaties driemaal werd aangeboden. Bij sommige dieren werden de handen alternerend, bij andere afzonderlijk getest.

## Visuele diskriminatietest

Teneinde vast te stellen of de geleucotomiseerde hersenhelft in staat was de oriëntatie van de open groeven visueel te onderscheiden, moesten de dieren 2 schijfjes op ware grootte leren diskrimineren, waarvan de oriëntatie van de witomlijnde groeven  $22\frac{1}{2}^{\circ}$  verschilden. De dieren werden stapsgewijs getraind, terwijl zij in hun eigen kooi verbleven (fig.6). Aan de voorzijde van de kooi werd een zwarte wand bevestigd, waarin ovale openingen van 10 cm breed, 14 cm hoog, op 3 cm afstand van elkaar waren aangebracht. Achter elke opening bevond zich een aan de bovenzijde scharnierend luikje, dat kon worden vergrendeld. De diskriminanda werden op de luikjes bevestigd en werden verlicht door een TL lampje van 20 Watt. Onmiddellijk achter en 3 cm onder de luikjes was een plateau aangebracht met achter elk luikje een ronde uitsparing, waarin voedsel kon worden geplaatst. Achter één van de luikjes bevond zich voedsel. Het dier kon dit bemachtigen door het luikje open te duwen, terwijl het andere vergrendeld was. Voor de luikjes, waarop de diskriminanda waren aangebracht, bevonden zich een ondoorzichtige en een doorzichtige schuif. Tijdens het oefenen en testen werden de diskriminanda eerst aan het dier getoond, door eerst de ondoorzichtige schuif op te trekken. Na enige seconden werd ook de doorzichtige schuif opgetrokken waardoor het dier de gelegenheid kreeg het voedsel te bemachtigen. De diskriminanda werden van "trial" tot "trial" naar willekeur verwisseld, terwijl de ondoorzichtige schuif neergelaten was.

De dieren werden tweemaal per dag getraind. Elke zitting bestond uit 30 "trials". Eerst moesten zij een onderscheid leren maken tussen een schijfje met horizontaal geplaatste witte groeven en een geheel zwart vlak. Het voedsel bevond zich steeds achter de schijf met de horizontaal geplaatste wit omlinjende groeven. Wanneer de dieren op zijn minst 90% goede keuzen in 3 opeenvolgende zittingen hadden gemaakt, werd overgegaan tot de volgende stap. Dit hield in, dat er 2 testschijven werden gepresenteerd. De oriëntatie van de witte groeven van de ene was wederom horizontaal en van de andere vertikaal. Indien de dieren deze twee hoekverschillen hadden leren diskrimineren, werd het schijfje met de vertikaal geplaatste groeven ver-

vangen door één waarvan de wit omlijnde groeven  $67\frac{1}{2}^{\circ}$ , vervolgens  $45^{\circ}$  en tenslotte  $22\frac{1}{2}^{\circ}$  afwijken van de horizontaal.

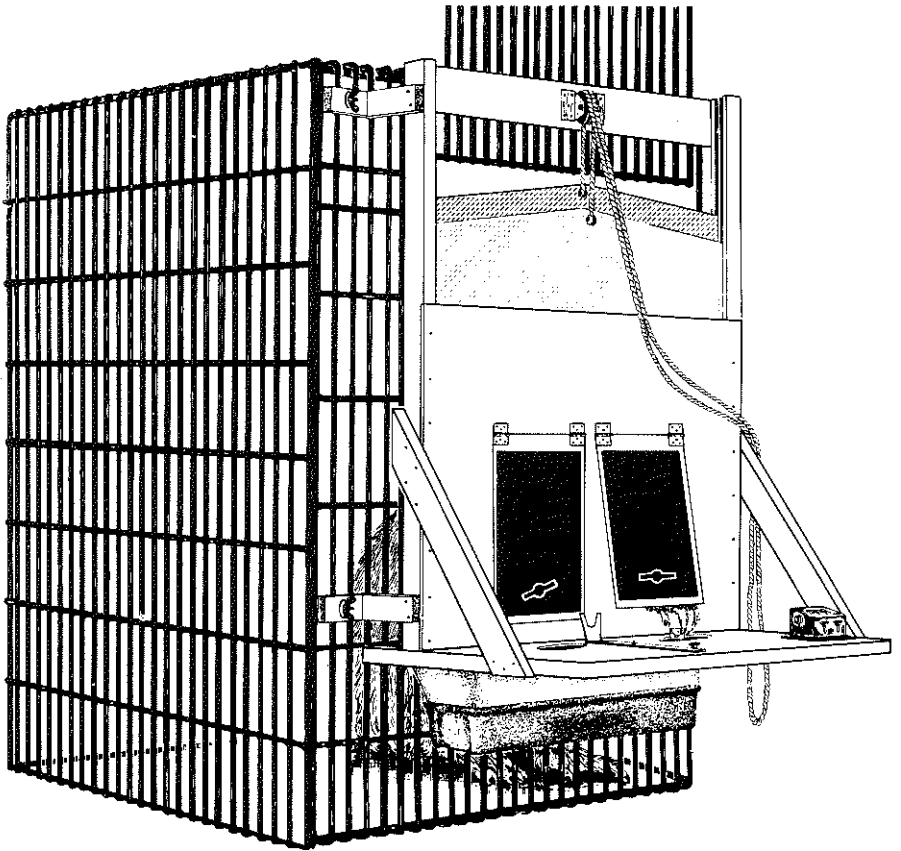


Fig. 6 Test situatie voor het visueel diskrimineren.



RESULTATEN

1. Occipitale lobectomie en commissurotomie

Bij zeven apen werd één occipitaalkwab verwijderd, 1 tot 5 maanden later gevolgd door een commissurotomie, welke het chiasma opticum intact liet (fig. 1 en tabel 1).

A. Occipitale lobectomie

Na de occipitaalkwab verwijdering toonden de dieren  $O_2$ ,  $O_4$ ,  $O_6$  en  $O_7$  een geringe mate van "forced circling". Alle dieren hadden een voorkeursrichting van de oogbewegingen naar de ipsilaterale zijde en toonden geen reactie op voedsel dat in het contralaterale gezichtsveld gepresenteerd werd. Wanneer grote voedselstukken aangeboden werden in het intakte gezichtsveld reikten de dieren er naar en grepen het op vrijwel dezelfde wijze met ieder van beide handen. De hand contralateraal aan de intakte zijde, van nu af aan de intakte hand genoemd, bemachtigde kleine voedselstukjes uit de testschijf op dezelfde wijze als voor de operatie. Met de hand en vingers contralateraal aan de lobectomie, van nu af aan de contralaterale hand genoemd, werd eveneens akkuraat naar de schijf gereikt, maar deze hand adapterde vaak niet voldoende aan de oriëntatie van de open groeven. De wijsvinger werd dan buiten de witte lijn geplaatst of in één van de blinde groeven.

Er kon eveneens een ander verschijnsel worden waargenomen. Indien de open groeven in een schuine positie stonden, werd door niet geopereerde dieren de wijsvinger in die open groeve gestoken, welke boven de horizontaal gelegen was. Bij dieren met een occipitaalkwab verwijdering echter, werd de wijsvinger van de contralaterale hand over het algemeen in die open groeve gestoken, welke gericht was naar het intakte gezichtsveld zelfs als de groeve beneden de horizontaal stond. Hiervoor moest de hand sterk gepronerd worden. Dit verschijnsel, dat alleen optrad in de contralaterale hand, verdween geleidelijk.

Tot 5 maanden na de lobectomie werden de commissuroto-

mieën verricht (tabel 1) via een trepanatie aan de intacte zijde. Bij  $O_1$ ,  $O_2$  en  $O_3$  werd een standaard commissurotomie uitgevoerd, welke zowel de telencefale als diencefale commissuren betrof (corpus callosum, commissura anterior en massa intermedia) alsmede de dorsale mesencefale commissuren (commissura habenulare, commissura posterior en de commissuur van de colliculus superior).

### B. Commissurotomie

Na deze operatie werd voornamelijk de intacte hand gebruikt voor het reiken naar voedselstukjes. Indien het dier in de stoel was gezeten, reikte de hand akkuraat en verwijderde voedsel van het pincet op dezelfde wijze als voor de commissurotomie. De contralaterale hand misreikte aanvankelijk en toonde daarbij enig spreiden van de vingers. Na enig oefenen werd de reikbeweging akkuraat uitgevoerd. De vingers verwijderden nadien het voedselstukje op ongeveer dezelfde wijze als de intacte hand, terwijl de vingers vrijwel een pincetgreep aannamen. Er bleef evenwel een duidelijk verschil aantoonbaar, indien kleine voedselstukjes tussen de vingers van de onderzoeker moesten worden verwijderd. De intacte hand verwijderde het onmiddellijk met een snelle vingerbeweging. De contralaterale hand echter kon het voedselstukje niet direkt verwijderen, maar slaagde hier slechts in nadat eerst enige exploratieve bewegingen over het voedselstukje waren uitgevoerd.

De 2 handen gedroegen zich ook verschillend op de testschijf. De intacte hand verwijderde kleine voedselstukjes als voor de operatie. De contralaterale hand, alhoewel akkuraat naar het voedsel reikend, paste zich onvoldoende aan aan de oriëntatie van de open groeven. De wijsvinger werd frekwent buiten de witte lijn geplaatst (vergelijk  $L_2$ , fig.5). Na enig oefenen begon de hand, na aanvankelijk foutief plaatsen van de wijsvinger, correctiebewegingen te maken en de schijf te exploreren. Deze correctiebewegingen werden geleidelijk efficiënter, hetgeen veelal resulteerde in het verwijderen van de korrel. De tijd echter die nodig was om met de hand aldus op indirecte wijze het voedselstukje te verwijderen, was aanzienlijk langer dan voor de commissurotomie in die zin, dat voor de commissurotomie de wijsvinger vaker direkt in de open groeve geplaatst werd. Indien 2 maal per week geoefend werd ging deze verbetering weer teniet



of trad nooit op.

De contralaterale hand van  $O_1$ ,  $O_2$  en  $O_3$  plaatste in de postoperatieve periode van resp. 6, 7 en  $4\frac{1}{2}$  maand nimmer meer dan 3 keer goed in 12 trials, terwijl de intacte hand altijd minimaal 10 van de 12 keer goed geplaatst werd (vergelijk tabel II).

Bij de overige dieren met een occipitaalkwab verwijdering werd slechts een beperkte commissurotomie verricht (zie tabel I). Bij  $O_4$  die een telencefale commissurotomie had ondergaan en  $O_5$  die daarenboven nog een doorsnijding van de massa intermedia had, toonde de contralaterale hand hetzelfde defekt als bij de dieren met een standaard commissurotomie. De contralaterale hand van  $O_6$  en  $O_7$  bij wie respectievelijk een corpus callosum en een splenium doorsnijding had plaatsgevonden was minder gestoord dan die bij de eerdergenoemde dieren. Bij deze 2 dieren leverden voortgezette oefeningen een aanmerkelijke verbetering van de visuele besturing van de hand op. Bij  $O_6$  zou dit het gevolg kunnen zijn van het intact blijven van de cortex van het meest rostrale deel van de fissura calcarina voor de area striata en van een klein deel van het corpus callosum ter hoogte van de precentrale gyrus.

Uit bovenstaande kan gekonkludeerd worden, dat de occipitaalkwab een belangrijke rol speelt bij de visuele besturing van relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen zoals die nodig zijn om kleine voedselkorrels uit de schijf te verwijderen. Hierop werd een tweede serie experimenten gebaseerd, waarbij deze bewegingen bestudeerd werden na een leucotomie.

## II Leucotomie en commissurotomie

### A. Leucotomie

Bij 10 apen ( $L_1$  t/m  $L_{10}$ ) werd een unilaterale leucotomie gemaakt (zie materiaal en methoden). De leucotomie spaarde bij  $L_1$  de capsulae externa en extrema. De eerste weken na de leucotomie toonden de dieren  $L_2$ ,  $L_3$ ,  $L_6$  en  $L_{10}$  in geringe mate "forced circling". Alle dieren bewogen de ogen voornamelijk in het gezichtsveld ipsilateraal aan de lesie, terwijl zij minder reageerden op voedsel dat in het gezichtsveld contralateraal aan de leucotomie werd gepresenteerd. De arm contralateraal aan de leucotomie scheen licht paretisch.

Deze arm werd half gebogen gehouden in elleboog en pols, terwijl de vingers iets gestrekt waren. Mechanische stimulatie van de contralaterale hand en voet veroorzaakten minder reactie dan aan de intakte zijde. 3 weken na de operatie was geen van deze verschijnselen meer duidelijk aanwezig.

Direkt na de leucotomie reikten de dieren met elk van beide handen naar voedsel. De contralaterale hand reikte vaak iets mis in tegenstelling tot de intakte hand. Na enkele mislukkingen werd met de contralaterale arm en hand geen poging meer ondernomen om naar voedsel te reiken. Het voedsel werd nu vrijwel uitsluitend met de intakte hand verkregen. Wanneer een groot voedselstuk bimanueel gehanteerd werd, bleken de contralaterale vingers minder actief dan de intakte. Na de derde postoperatieve week waren deze verschijnselen echter niet langer duidelijk. Bij L<sub>7</sub>, bij welk dier de leucotomie meer rostraal was gelegen (fig.2) was dit verschil pas na 6 weken niet meer waarneembaar.

Bij alle dieren met een leucotomie evenals bij die met een occipitale lobectomie en een commissurotomie bleef evenwel het volgende verschijnsel gedurende de gehele overlevingsperiode aanwezig. Indien voedsel werd aangeboden buiten de kooi reikte de intakte arm en hand na enige verkenningen snel en akkuraat naar het voedsel via een 10x10 cm. grote opening aan de voorzijde van de kooi, welke zich 15 cm. boven de bodem bevond. Met de contralaterale arm was het dier veel minder geneigd deze strategie te volgen en trachtte veelal het voedsel direkt te bereiken door deze arm tussen de kooispijlen te wringen.

Twee maanden na de leucotomie werden alle dieren getest in de stoel. Na enig oefenen reikten zij akkuraat met iedere hand naar voedselstukjes, welke met een pincet werden vastgehouden en naar grote korrels in de schijf, uitgezonderd L<sub>10</sub> (zie verder). Wanneer kleine voedselstukjes in de schijf werden aangeboden was er een duidelijk verschil tussen beide handen. De intakte hand verwijderde de korrel goed. De wijsvinger van de contralaterale hand werd echter regelmatig buiten de wit omlinjende groeve geplaatst (vergelijk L<sub>2</sub>, fig.5) en gedroeg zich ongeveer op dezelfde manier als de overeenkomstige vinger bij de dieren met een occipitaalkwab verwijdering en een commissurotomie. Gedurende de postoperatieve periode, welke

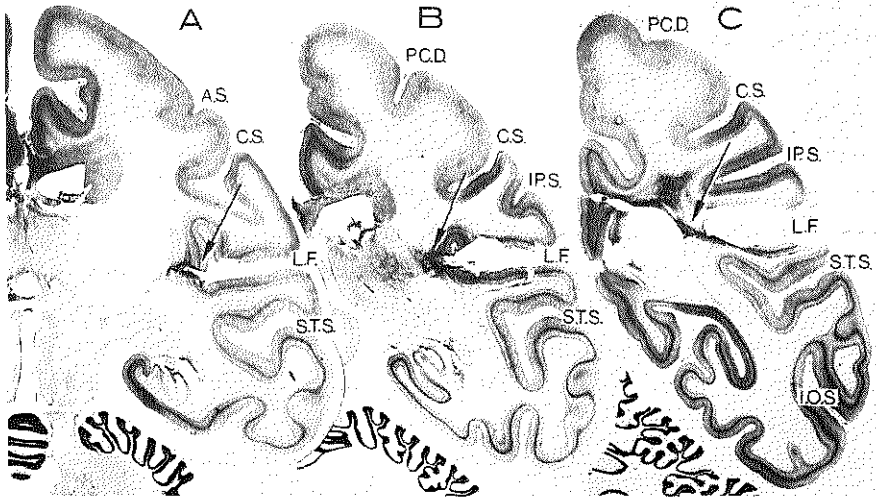
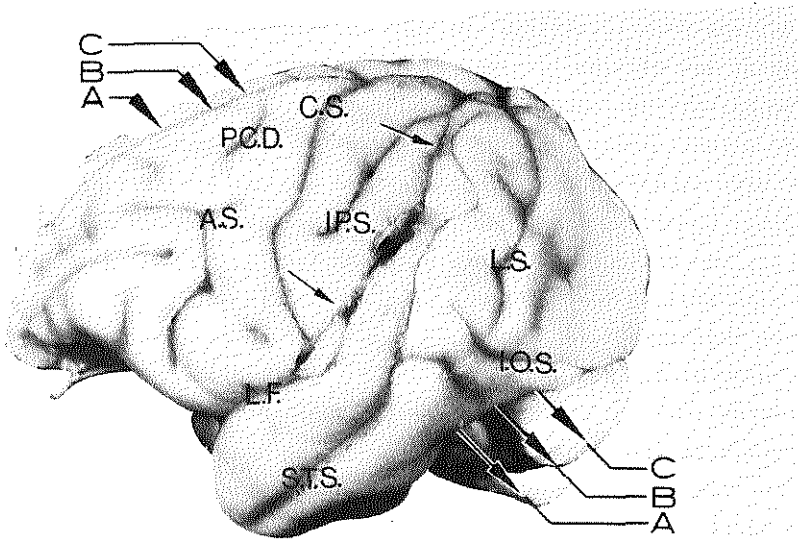
2½ tot 5 maanden duurde, werd de contralaterale hand van L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>, L<sub>5</sub>, L<sub>6</sub> en L<sub>7</sub> niet meer dan 5 maal goed geplaatst in 12 "trials" en de intakte hand nooit minder dan 10 maal goed (tabel III). De contralaterale hand van L<sub>4</sub> en in het bijzonder van L<sub>8</sub> toonde na oefenen op de schijf een opmerkelijke verbetering. Bij het laatste dier werd deze hand vrijwel even effectief in het verwijderen van kleine voedselstukjes uit de schijf als de intakte hand. Bij L<sub>9</sub> en L<sub>10</sub> was er een gering verlies van de mogelijkheid tot het uitvoeren van onafhankelijke vingerbewegingen, hetgeen later nog besproken wordt.

### B. Commissurotomie

Binnen 5 maanden werd de leucotomie gevolgd door een telencefale en diencefale commissurotomie, welke bij L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> en L<sub>4</sub>, L<sub>8</sub>, L<sub>9</sub> en L<sub>10</sub> ook het chiasma opticum betrof (tabel I). Vier tot vijf weken na de commissurotomie werden de dieren wederom getest in de stoel. Onder deze omstandigheden was het gedrag van de intakte hand bij alle dieren ongewijzigd met uitzondering van L<sub>3</sub> en L<sub>10</sub>. Bij deze laatsten waren er bij het verwijderen van kleine korrels aanvankelijk enige onnauwkeurigheden, doch deze verdwenen na enkele zittingen volledig. Bij alle dieren was thans een stoornis der contralaterale hand op de schijf (tabel IV) sterker dan voor de commissurotomie en ongeveer van dezelfde orde van grootte als bij dieren na occipitale lobectomie en commissurotomie (tabel II). Bij het verwijderen van voedselkorrels uit de vingers van de onderzoeker verkregen de dieren het voedsel nooit direkt, maar pas na enige exploratieve bewegingen.

In tegenstelling tot de stoornissen van de visueel geleide hand- en vingerbewegingen toonde de contralaterale hand bij L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub> en L<sub>8</sub> geen enkele vermindering van het vermogen om onafhankelijke vingerbewegingen uit te voeren, hetgeen ondermeer gedemonstreerd werd door het rijke vingerspel bij het exploreren van de schijf. Bij L<sub>4</sub>, L<sub>5</sub> en L<sub>6</sub> leken de vingers minder actief bij het exploreren van de schijf, terwijl bij L<sub>9</sub> en L<sub>10</sub> contralateraal de onafhankelijke vingerbewegingen duidelijker waren verminderd.

De verschillen in het gedrag van de contralaterale hand bij de diverse dieren kon worden gekorreleerd met de histologische gegevens. Bij L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> en L<sub>3</sub>, die een rijk vingerspel toonden op de schijf, was de leucotomie het minst uitgebreid en spaarde de witte



Leucotomie van  $L_2$ .

boven: lateraal aanzicht van de hersenen

onder: doorsneden volgens AA, BB en CC

stof onmiddelijk caudaal van de insula (fig.2). De leucotomie bij L<sub>1</sub> liet ook de capsula externa en extrema intact (fig.2). Bij L<sub>8</sub>, bij wie de contralaterale hand bijna even vaardig werd als de intacte hand, was de vrij rostraal gelegen leucotomie het minst volledig en spaarde een aanzienlijk deel van de witte stof caudaal van de insula (fig.2). Ook de leucotomie van L<sub>7</sub> lag vrij rostraal, doch de witte stof direkt caudaal van de insula was wel doorsneden (fig.2). Bij dit dier toonde de contralaterale hand wel een stoornis op de schijf. Bij L<sub>4</sub>, L<sub>5</sub> en L<sub>6</sub>, die minder actief vingerspel toonden dan L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> en L<sub>3</sub>, was de leucotomie iets uitgebreider. Zij betrof de gehele witte stof caudaal van de insula (fig.2). De dieren L<sub>9</sub> en L<sub>10</sub> met verminderde onafhankelijke vingerbewegingen, hadden een zeer uitgebreide leucotomie. Hierbij was de capsula interna mediaal van het caudale eënderde deel van de insula beschadigd. In deze gevallen werd eveneens uitgebreide gliose aangetroffen met kleine bloedinkjes en infarcten in het caudale deel van de thalamus. Ook de opercula bij deze 2 dieren waren ernstig gelederd. Dit veroorzaakte waarschijnlijk niet het defekt, daar dit niet werd gevonden bij L<sub>5</sub> en L<sub>6</sub>, die ook een aanzienlijke operculumbeschadiging toonden (fig.2).

Deze bevindingen en in het bijzonder die van L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> en L<sub>3</sub> wijzen erop, dat na een leucotomie gecombineerd met een commissurotomie een stoornis in de visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen ontstaat zonder dat het vermogen om onafhankelijke vingerbewegingen uit te voeren verloren is gegaan. Het defekt bij deze geleucotomiseerde dieren lijkt op dat van de dieren met een occipitale lobectomie en commissurotomie. Deze bevindingen maken het waarschijnlijk, dat de corticale verbindingen van de occipitaalkwab met de frontaalkwab een rol spelen in de visuele besturing van relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen. Deze konklusie is evenwel alleen geldig, indien de stoornis bij de dieren met een leucotomie niet het gevolg is van een verminderde capaciteit van de geleucotomiseerde hersenhelft om de oriëntatie van de wit omliggende groeven visueel te onderscheiden.



TABEL III

Gemiddelde en standaard deviatie van aantal juiste responsies van de intakte en contralaterale hand bij dieren na leucotomie en voor commissurotomie verkregen in 4 zittingen elk van 12 "trials" per hand binnen een tijdsbestek van 2 weken.

Dier	Intakte hand.	Contralaterale hand.	Maanden na leucotomie.
L <sub>2</sub> :	11,25 $\pm$ 0,96	2,50 $\pm$ 0,58	5
L <sub>3</sub> :	11,25 $\pm$ 0,96	3,50 $\pm$ 1,00	3
L <sub>4</sub> :	12,00 $\pm$ 0,00	6,25 $\pm$ 1,26	3½
L <sub>5</sub> :	11,00 $\pm$ 0,82	3,00 $\pm$ 0,82	2½
L <sub>6</sub> :	12,00 $\pm$ 0,00	1,25 $\pm$ 1,50	2
L <sub>7</sub> :	12,00 $\pm$ 0,00	2,00 $\pm$ 0,82	5
L <sub>8</sub> :	11,50 $\pm$ 0,58	8,50 $\pm$ 1,30	2½
L <sub>9</sub> :	11,25 $\pm$ 0,50	4,00 $\pm$ 0,82	2½

TABEL IV

Gemiddelde en standaard deviatie van aantal juiste responsies van de intakte en contralaterale hand bij dieren na leucotomie en na commissurotomie verkregen in 4 zittingen elk van 12 "trials" per hand binnen een tijdsbestek van 2 weken.

Dier	Intakte hand.	Contralaterale hand.	Maanden na commissurotomie.
L <sub>1</sub> :	11,25 $\pm$ 0,96	2,00 $\pm$ 0,82	12
L <sub>2</sub> :	11,25 $\pm$ 0,96	2,25 $\pm$ 0,96	2½
L <sub>3</sub> :	10,50 $\pm$ 1,00	1,75 $\pm$ 1,50	2½
L <sub>4</sub> :	12,00 $\pm$ 0,00	2,25 $\pm$ 0,50	2
L <sub>5</sub> :	11,50 $\pm$ 0,58	1,50 $\pm$ 0,58	1½
L <sub>6</sub> :	11,25 $\pm$ 0,50	2,25 $\pm$ 0,96	1½
L <sub>9</sub> :	11,50 $\pm$ 0,58	1,50 $\pm$ 0,58	2

### III. Visuele diskriminatie

Teneinde te bepalen of een dier met een geleucotomiseerde hersenhelft de oriëntatie van de witomrande groeven van de testschijf kon bepalen, werd nagegaan of de dieren twee afbeeldingen op ware grootte van de schijfjes konden onderscheiden waarvan de witomrande groeven een hoekverschil van  $22\frac{1}{2}^{\circ}$  hadden (zie fig.6). Dit werd nagegaan bij de dieren  $L_1$ ,  $L_2$ ,  $L_4$ ,  $L_5$ ,  $L_8$ ,  $L_9$  en  $L_{10}$ . De dieren werden zowel na de leucotomie als na de commissurotomie getraind en getest (zie Materiaal en methoden). Bij  $L_5$  en  $L_{10}$  begon de training echter voor de commissurotomie. Nadat de dieren  $L_2$ ,  $L_4$ ,  $L_8$  en  $L_{10}$  met een doorsneden chiasma opticum een goede score van 90% minimaal hadden bereikt, werd de visuele input beperkt tot de hersenhelft met de leucotomie middels enucleatie van het contralaterale oog. Bij  $L_4$  en  $L_5$ , die een intact chiasma opticum hadden, werd niet het oog maar de occipitaalkwab aan de intakte zijde verwijderd. Na deze operaties werd de trainings- en testprocedure herhaald.

Het bleek, dat alle dieren na deze ingrepen nog steeds konden diskrimineren. De methode van testen vereiste, dat tenminste 3 zittingen van 30 "trials" plaats vonden alvorens het gestelde criterium kon worden bereikt. In totaal waren dus minstens 15 zittingen nodig voor 5 stappen van de test. Na de enucleatie of na de occipitale lobectomie bereikten de dieren het criterium in 20 tot 40 zittingen (vergelijk fig.8) uitgezonderd  $L_1$ . Deze had na 39 zittingen het criterium van de laatste stap nog niet bereikt. Zelfs werd zijn prestatie minder. Bij dit dier werd daarom de gehele testprocedure herhaald met afzonderlijke zittingen van 10 "trials" in plaats van 30 in één zitting. Op deze manier bereikte het dier het criterium in 16 zittingen.

Deze bevindingen wijzen erop dat bij alle geteste dieren de hersenhelft met een leucotomie in staat was de verschillende standen van de schijf te onderscheiden onafhankelijk van de additionele beschadiging veroorzaakt door de leucotomie. Dit doet vermoeden dat de stoornis in de contralaterale hand niet het gevolg was van een onvermogen der geleucotomiseerde hersenhelft om de oriëntatie van de wit omliggende groeven te onderscheiden.

Bij  $L_1$  en  $L_2$  werden nog de volgende gegevens verkre-

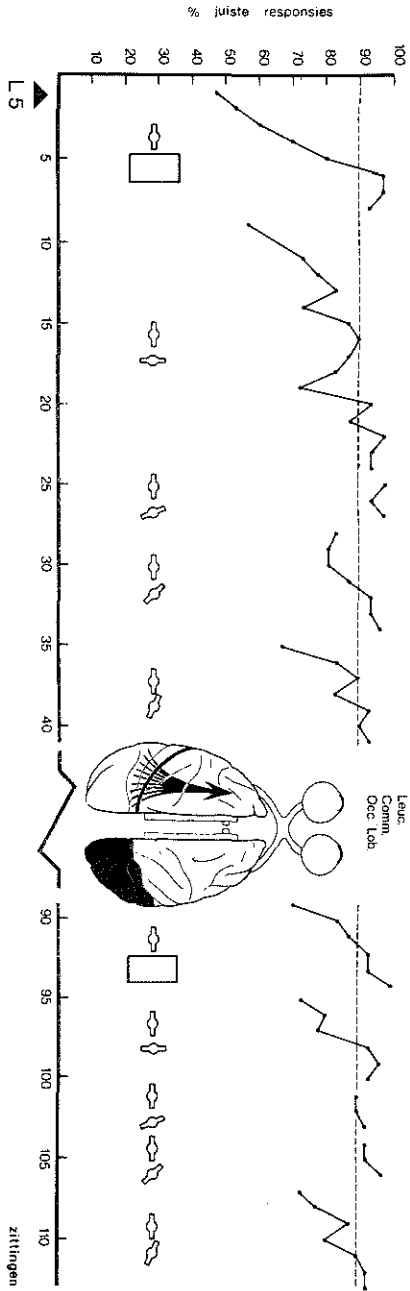
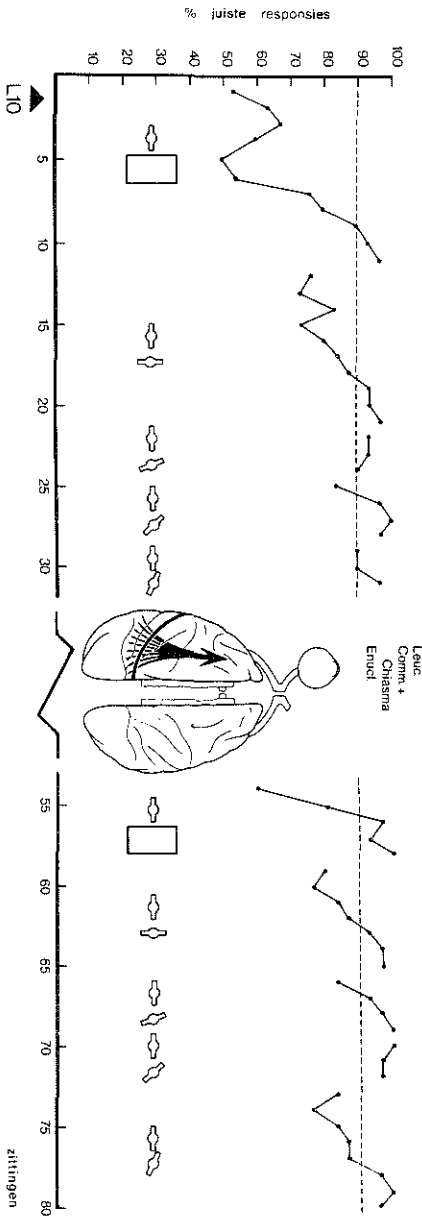


Fig. 8 leercurve van L<sub>10</sub>

leercurve van L<sub>5</sub>

gen. Bij  $L_1$  veranderde het gedrag van de intacte hand na de occipitale lobectomie. Deze hand gedroeg zich toen bij het verwijderen van kleine voedselstukjes uit de schijf ongeveer op dezelfde manier als de hand contralateraal aan de leucotomie. Bij  $L_2$ , die een doorsnijding van het chiasma opticum had, veroorzaakte enucleatie ook een defekt in de tevoren intacte hand. Na enucleatie gedroeg deze hand zich op de schijf ongeveer op dezelfde manier als een ipsilaterale oog-handcombinatie in split-brain apen. Deze hand was sterker gestoord dan de hand contralateraal aan de leucotomie en voerde vrijwel geen correctiebewegingen meer uit.

#### IV. Postcentrale en parietale lesie

Zoals werd verwacht bleek bij het histologisch onderzoek dat de leucotomieën de optische radiatie hadden gespaard, maar in alle gevallen enige beschadiging van de subcorticale verbindingen van de parietale lobuli en de postcentrale gyrus hadden veroorzaakt. Dit werd gekonkludeerd uit het feit dat na leucotomie met intact chiasma opticum geen celveranderingen in het corpus geniculatum laterale aanwezig waren. Na de leucotomie waren echter wel gliosis en celveranderingen aanwezig in het caudale deel van de thalamus, voornamelijk in het mediocaudale deel van de nucleus lateralis posterior en in de overgangszone van de mediale en laterale subnucleus van de pulvinar bij de kleinste leucotomie ( $L_1$  en  $L_3$ ). De stoornis in de visueel bestuurde hand- en vingerbewegingen zou daarom deels ook op de onderbreking van de descenderende parietale en postcentrale verbindingen kunnen berusten.

Om dit punt op te helderen werden in een aantal dieren lesies gemaakt in de postcentrale gyrus en het rostrale tweederde deel van de parietale lobuli. Lesies van deze structuren tot diep in de sulci gingen veelal gepaard met infarcten van de onderliggende witte stof. Hierdoor was het onvermijdelijk dat ook de passerende lange corticale verbindingen naar de frontaalkwab werden beschadigd, hetgeen de interpretatie van de gedragsstudies aanzienlijk bemoeilijkte. De corticale lesies werden daarom zoveel mogelijk beperkt tot de oppervlakkig gelegen cortex, maar ook deze gingen vaak vergezeld van diepe infarcten van de witte stof.

Postcentrale en parietale corticale lesies werden gemaakt in de intacte hemisfeer van drie dieren met een occipitaalkwab verwijdering ( $O_3$ ,  $O_6$ ,  $O_7$ ) en bij een dier met een leucotomie ( $L_6$ ). Bij twee andere dieren ( $Pa_1$  en  $Pa_2$ ) werden dergelijke lesies bilateraal gemaakt in combinatie met een commissurotomie. Bij vier van de acht lesies werden infarkten van de onderliggende witte stof aangetroffen. Bij  $O_6$ , die een ablatie van de postcentrale gyrus en van de cortex van het rostrale deel van de lobuli parietalis superior en inferior had ondergaan, werd een groot infarct aangetroffen onder de postcentrale gyrus, dat zich ook een weinig uitbreidde in de witte stof onder de precentrale gyrus (fig.3). Bij  $Pa_1$ , die een commissurotomie had ondergaan welke een klein deel van het corpus callosum ter hoogte van de precentrale gyrus spaarde, werd een bilaterale lesie gemaakt in de gyrus postcentrales en de gyrus parietalis superior. Aan één zijde werd een infarct aangetroffen, dat zich in geringe mate in de witte stof onder de centrale sulcus uitbreidde.  $Pa_2$  had een bilaterale postcentrale lesie met een commissurotomie ondergaan en had een groot infarct aan de rechter zijde en een klein aan de linker zijde. Beide waren beperkt tot de witte stof onder de postcentrale gyrus, maar de eerste had een grotere uitbreiding naar medio-lateraal en reikte van het meest rostrale deel van de intraparietale sulcus tot aan de witte stof onder de bodem van de sulcus cinguli (fig.3). Bij de dieren  $O_6$ ,  $Pa_1$  en  $Pa_2$  was er contralateraal aan het infarct een geringe stoornis in de visueel geleide hand- en vingerbewegingen op het schijfje aantoonbaar, behalve in de rechter hand van  $Pa_2$  dat wil zeggen in de hand contralateraal aan het kleine infarct. Bij  $O_6$  en  $Pa_1$  met infarkten, die ook de witte stof onder het caudale deel van de precentrale gyrus betreffen, werd een gering verlies in het uitvoeren van onafhankelijke vingerbewegingen gekonstateerd. Dit was het duidelijkst in  $O_6$ .

De lesies van  $O_3$ ,  $O_7$  en  $L_6$  en aan de rechter zijde van  $Pa_1$  hadden geen infarkten in de witte stof veroorzaakt. De lesie bij  $L_6$  betrof alleen de postcentrale gyrus, bij  $O_7$  ook het rostrale deel van de lobulus parietalis superior en bij  $O_3$  daarenboven ook nog de oppervlakkige cortex van de lobulus parietalis inferior (fig. 3). De contralaterale hand van  $O_7$  en  $L_6$  toonde geen stoornissen op de schijf, maar van  $O_3$  toonde deze een milde stoornis (tabel II).

Deze resultaten duiden erop dat de oppervlakkige cortex van de postcentrale gyrus en van een groot deel van de lobulus parietalis superior niet kritisch is voor visueel geleide hand- en vingerbewegingen, maar dat de oppervlakkige cortex van de lobulus parietalis inferior hetzij via cortico-corticale hetzij via cortico-subcorticale verbindingen of via beiden in deze wel een rol speelt. De milde stoornissen na lesies van de postcentrale gyrus en de lobulus parietalis superior, die vergezeld gaan van infarcten in de witte stof onder de postcentrale gyrus steunen de opvatting dat lange corticale verbindingen naar de frontaalkwab van belang zijn voor visueel geleide hand- en vingerbewegingen.

#### V.Premotorische lesie versus precentrale lesie

De corticale verbindingen van de occipitaal- en van de caudale parietaalkwab naar de frontaalkwab eindigen hoofdzakelijk in het rostrale gebied van de precentrale gyrus, de premotorische en vermoedelijk ook in geringe mate in de supplementair motorische cortex. Deze gebieden zenden vele afferenten naar het caudale deel van de precentrale gyrus, die het belangrijkste aandeel levert in de directe cortico-motoneuronale verbindingen naar het ruggemerg (zie hoofdstuk 5). Deze anatomische bijzonderheden deden de vraag rijzen of lesies van de premotorische en supplementair motorische gebieden in combinatie met een commissurotomie ook een stoornis geven in visueel geleide hand- en vingerbewegingen. Dit werd nagegaan in enige experimenten waarvan de uitkomsten als voorlopig beschouwd moeten worden.

Bij  $Pm_1$  en  $Pm_2$  werden grote unilaterale lesies gemaakt van het rostrale deel van de precentrale gyrus, de premotorische en supplementair motorische cortex (fig.4) gevolgd door een commissurotomie. Na de frontale lesie toonden beide dieren "forced circling" naar de zijde van de lesie en een geringe parese van de contralaterale arm en hand, welke na korte tijd verdween. De aanvankelijk licht paretische hand toonde ook "forced grasping", welk verschijnsel geleidelijk verminderde in intensiteit. Na resp.  $4\frac{1}{2}$  en  $2\frac{1}{2}$  maand werden het corpus callosum, de commissura anterior en de massa intermedia doorsneden. Bij de histologische controle van  $Pm_1$  bleek dat een ge-

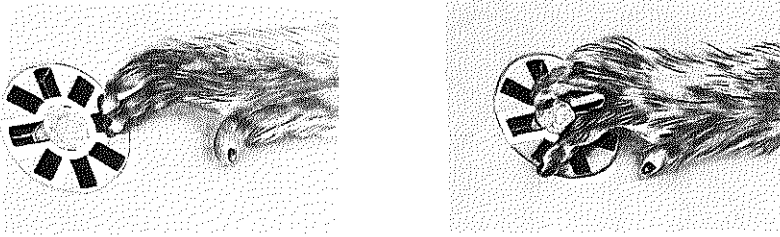


Fig. 9

M<sub>1</sub>

Links: Contralaterale hand en vingers in vrijwel gestrekte houding tijdens reiken naar de testschijf.

Rechts: Plaatsing van vingers op de testschijf.

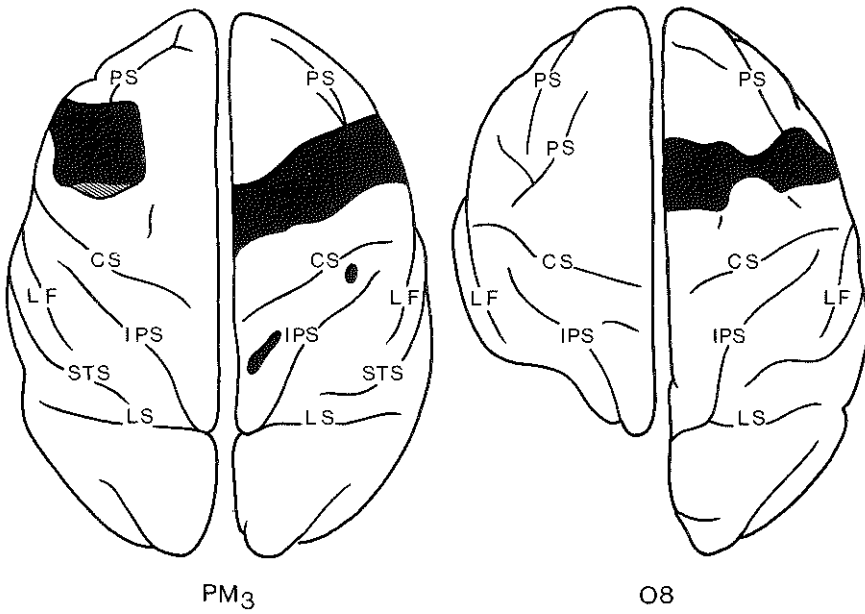


Fig. 10: Frontale lesies.

- Lesie compleet.
- ▨ Lesie incompleet.

Dorsaal aanzicht van de hemisfeer.

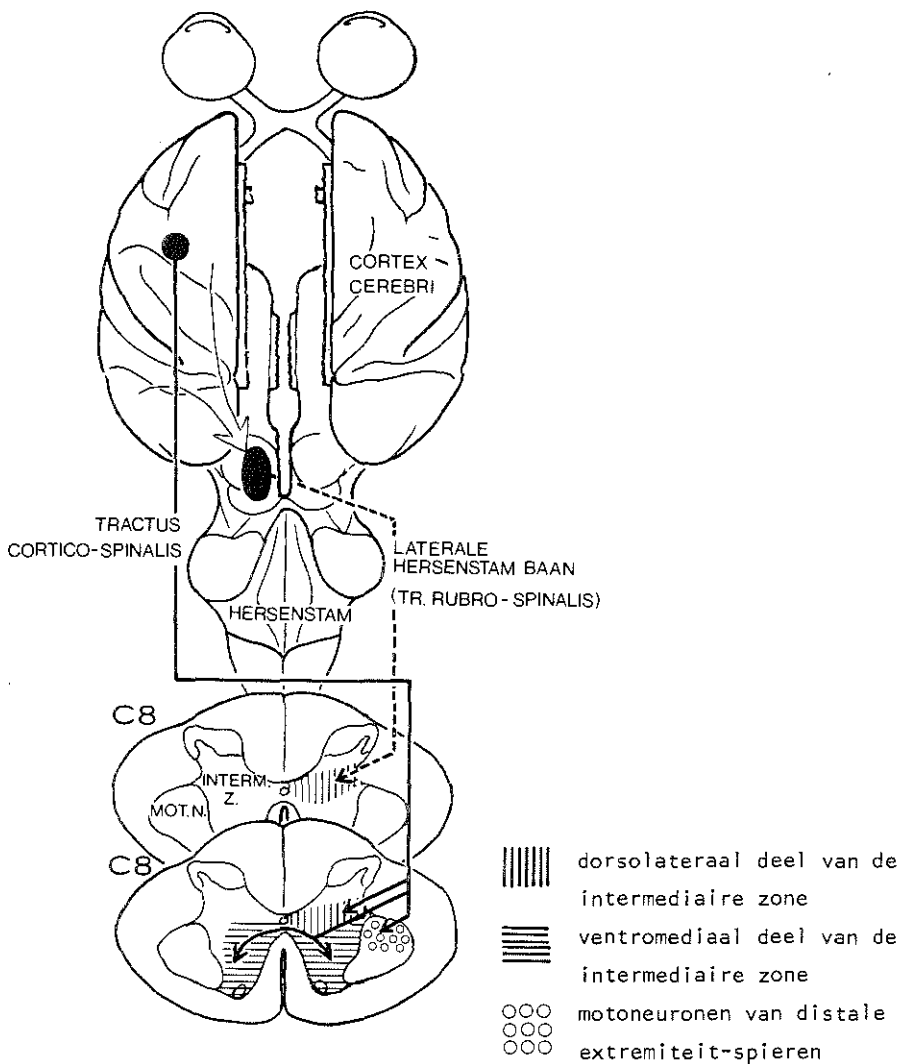


Fig. 11

Commissurotomie en doorsnijding van de mesencefale tegmentale decussaties met onderbreking van de laterale hersenstambaan.



deelte van het genu van het callosum was gespaard. Beide dieren reikten na de commissurotomie zowel met de intakte als de contralaterale hand akkuraat naar de voedselkorrels in de schijf. De contralaterale hand toonde evenwel bij het verwijderen van kleine stukjes een geringe stoornis van de visueel geleide hand- en vingerbewegingen. Deze stoornis was vooral duidelijk als de wit omlinjende groeven horizontaal stonden. Na het misplaatsen van de wijsvinger toonde de hand bij het exploreren van de schijf echter een rijk vingerspel, hetgeen suggereerde dat onafhankelijke bewegingen van de vingers normaal konden worden uitgevoerd. Deze stoornis bleef bij  $Pm_2$  gedurende de gehele overlevingsperiode van  $7\frac{1}{2}$  maand bestaan (voor score: zie tabel 11). Bij  $Pm_1$  was het echter van voorbijgaande aard. Het was verdwenen na 4 weken mogelijk ten gevolge van de onvolledigheid van de commissurotomie.

Het gedrag van de contralaterale hand bij deze dieren stond in scherp contrast met het gedrag van de contralaterale hand en vingers na de precentrale lesies bij  $M_1$ . Bij dit dier werd eerst een grote lesie gemaakt aan één zijde, welke ook de witte stof onder de postcentrale gyrus in geringe mate beschadigde. Twee maanden later werd dit gevolgd door een iets kleinere lesie aan de andere kant, welke alleen de precentrale gyrus inclusief de rostrale wand van de sulcus centralis betrof (fig.4). Dit dier gebruikte hoofdzakelijk de hand contralateraal aan de laatste lesie om voedsel te pakken. Drie maanden na de tweede operatie reikte deze hand akkuraat naar de schijf. Een grote korrel werd verkregen door gelijktijdige flexie van alle vingers. Indien kleine korrels werden aangeboden paste de hand zich in mindere mate aan de oriëntatie van de schijf aan. De wijsvinger werd niet apart in de open groeve geplaatst (fig.9). In plaats daarvan werden de vrijwel gestrekte en inactieve vingers op de schijf geplaatst en vervolgens in één van de groeven gemanoevreerd, hetgeen gevolgd werd door gelijktijdige flexie van hand en vingers. Dit resulteerde vrijwel altijd in het verwijderen van de korrel, indien de open groeven vertikaal waren geplaatst. Onder die omstandigheden kon de geflecteerde vinger de korrel uit de holte wippen.

De stoornis na de premotorisch-supplementair motorische cortexlesie was ongeveer van dezelfde orde van grootte als na de postcentrale en parietale lesie, welke gepaard gingen met diepe

infarkten in de witte stof, en was dus veel minder uitgesproken dan na de occipitale lobectomie. Dit was mogelijk het gevolg van het feit dat de lesies niet groot genoeg waren om het gehele gebied dat verbindingen ontvangt uit de caudale parietaalkwab en uit het occipitale gebied geheel te verwijderen zonder de precentrale gyrus nog meer te beschadigen. Teneinde dit probleem te ondervangen werd bij enkele dieren een andere procedure gevolgd, welke op de volgende overwegingen berustte.

#### VI. Commissurotomie inclusief doorsnijding van de mesencefale tegmentale decussaties

De laterale subcortico-spinale baan die hoofdzakelijk van het magnocellulaire deel van de contralaterale nucleus ruber afkomstig is, vormt een parallel verlopend kanaal met de cortico-spinale baan, waarmee hij het eindigingsgebied in het dorsolaterale deel van de spinale intermediaire zone gemeen heeft. (fig.11). Volgens de gegevens van Lawrence en Kuijpers (1969) draagt deze baan ook bij tot het uitvoeren van relatief onafhankelijke handbewegingen. Vervolgens hebben de bevindingen van Brinkman en Kuijpers (1973) in split-brain apen, na ablatie van de precentrale gyrus, het waarschijnlijk gemaakt dat de visuele gebieden van elke hersenhelft toegang hebben tot de ipsilaterale cellen van oorsprong van de gekruist verlopende laterale subcortico-spinale baan. Het kan daarom verwacht worden, dat bij lesies van de cortico-corticale verbindingen, additionele doorsnijding van de laterale subcortico-spinale baan stoornissen in de visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen duidelijker doet worden.

Symmetrische onderbreking van het grootste deel van beide laterale subcortico-spinale banen kan bereikt worden door de commissurotomie uit te breiden met een incisie in de bodem van de aquaduct, zodanig, dat de mesencefale tegmentale decussaties inclusief de decussatie van de rubro-spinale banen doorsneden wordt, doch de decussatie van het brachium conjunctivum gespaard blijft (fig.11). De snede in het ventrale mesencefalon reikte ventraal niet verder dan 5 mm en dorsaal niet verder dan 4 mm gerekend vanaf de bodem van de derde ventrikel. Er werd gebruik gemaakt van een speciaal mesje met

een schuin snijvlak van 3 mm lengte.

Bij 3 dieren werd een dergelijke uitgebreide commissurotomie gekombineerd met een occipitale lobectomie en/of ablatie van de premotorische-supplementair motorische cortex. De stoornissen die hiervan het gevolg waren, waren sterker uitgesproken dan die na een gebruikelijke commissurotomie.

Bij  $O_5$ , die een unilaterale occipitaalkwab verwijdering had ondergaan, werd de reeds bestaande telencefale commissurotomie uitgebreid, zodat deze ook de massa intermedia, de dorsomesencefale commissuren en de mesencefale tegmentale decussaties omvatte. Na de operatie ontstond een laterale deviatie van het rechter oog. Daarom werd getest, terwijl dit oog afgedekt was. De intakte hand haalde onder deze omstandigheden akkuraat kleine korrels uit de schijf, en wel op dezelfde wijze als voor de uitbreiding van de commissurotomie. De contralaterale hand echter, was veel stereotyper geworden. Deze toonde minder aanpassing aan de richting van de open groeven dan voorheen en de correctiebewegingen van hand en vingers waren, nadat de wijsvinger foutief was geplaatst, veel minder effectief.

Een ander dier  $O_8$  toonde overeenkomstige verschijnselen. Bij dit dier werd de uitbreiding van de commissurotomie na 3 maanden gevolgd door een unilaterale lobectomie. Na de uitgebreide commissurotomie waren de rubrospinale banen niet volledig onderbroken daar in beide nuclei ruber nog enkele magnocellulaire elementen intact gebleven waren. Deze operatie werd niet gekompliceerd door deviatie van de ogen. Hierna werden kleine voedselkorrels akkuraat uit de schijf gehaald met beide handen. De occipitale lobectomie die vervolgens verricht werd, veranderde het gedrag van de intakte hand niet, doch de contralaterale hand toonde nu hetzelfde ernstige defect bij de visuele besturing van hand- en vingerbewegingen als die van  $O_5$ . Deze stoornis bleef gedurende  $10\frac{1}{2}$  maand onveranderd. Bij  $O_8$  (fig.10) werd 8 maanden na de occipitale lobectomie een ablatie verricht van de premotorische cortex en een deel van de supplementair-motorische cortex der intakte hersenhelft. Na de operatie reageerde het dier niet meer op voedsel aangeboden in zijn gezichtsvelden en toonde een voorkeur voor de blikrichting naar de zijde van de lesie en "forced circling" eveneens in die richting. De contralaterale extremiteiten waren in geringe mate paretisch en de hand toonde "forced grasping".

Twee weken na de operatie waren deze verschijnselen behalve "forced grasping" niet duidelijk meer. De "forced grasping" bleef, maar verminderde geleidelijk van intensiteit.

Bij het testen op de schijf, 1½ maand na de operatie, werd de contralaterale hand akkuraat naar de schijf gebracht met de vingers in pincetgreep. Grote korrels werden handig uit de holte verwijderd. Bij het verkrijgen van kleine korrels echter, gedroegen hand en vingers zich buitengewoon stereotyp, ongeveer gelijk aan de andere hand, d.w.z. contralateraal aan de occipitale lobectomie. De hand reikte naar de schijf in een stand tussen pronatie en supinatie, onafhankelijk van de richting der wit omlinjende groeven, waarbij de wijsvinger meestal in die groeve geplaatst werd die vertikaal gericht was. Als de wijsvinger zodoende in een blinde groeve kwam werd de hand vaak teruggetrokken van de schijf, zonder dat er correctiebewegingen gemaakt werden. Werd de wijsvinger echter in een open groeve gestoken, dan werd de korrel uit de holte verwijderd door middel van relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen.

Bij  $Pm_3$  (fig.10), die een uitgebreide commissurotomie had ondergaan, werden eveneens enige magnocellulaire elementen van de nuclei ruber gespaard. Dit dier onderging 3 maanden na de commissurotomie aan één zijde een ablatie van het gebied binnen de concaviteit der sulcus arcuatus en van beide wanden van deze sulcus, uitgezonderd een eiland van cortex in de diepte van de caudale wand. Hierna ontstond slechts een mild en kortdurend defekt in de visuele besturing van de contralaterale hand op de schijf. Deze lesie werd 3 maanden later gevolgd door een grote lesie van het premotorische-supplementair motorische gebied aan de andere zijde. De hand en vingers contralateraal aan deze lesie toonden een defekt in de visuele besturing op de schijf dat sterk geleek op dat in de overeenkomstige hand van  $O_8$ , maar daarvan verschilde door een geringe vingervaardigheid in het oppakken van kleine pitjes, gelegen op een plat vlak. Aan deze geringere vaardigheid lag vermoedelijk een zeer licht verlies aan het vermogen tot het uitvoeren van onafhankelijke vingerbewegingen ten grondslag. Dit verlies zou kunnen overeenkomen met retrograde celveranderingen welke bij dit dier in de precentrale gyrus werden aangetroffen. Daarenboven bevonden zich in de postcentrale gyrus twee oppervlakkige infarcten (fig. 10).

Deze bevindingen maken het waarschijnlijk dat grote pre motorische-supplementair motorische lesies in combinatie met een commissurotomie een lichte stoornis in de visuele besturing van relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen geven zonder dat een vermindering van relatief onafhankelijke vingerbewegingen optreedt. Deze stoornis wordt veel ernstiger na een additionele onderbreking van de mesencefale tegmentale decussaties. Voorts blijkt dat van het gebied voor de precentrale gyrus de cortex binnen de concaviteit van de sulcus arcuatus geen kritische rol vervult ten aanzien van de visueel geleide hand- en vingerbewegingen.

### Samenvatting

-Na een unilaterale lobectomie ontstaan contralateraal stoornissen in de visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen. Deze bewegingen worden contralateraal aan de intacte hemisfeer normaal uitgevoerd.

-Het defekt aan de contralaterale hand en vingers wordt sterker indien ook de telencefale, diencefale en dorsale mesencefale commissuren zijn doorsneden.

-Het defekt aan de contralaterale hand en vingers verbetert bij intensieve voortgezette oefening met de testschijf.

-Na een unilaterale lesie van de witte stof in het caudale parietale gebied (leucotomie) zijn contralateraal de visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen gestoord in tegenstelling tot die contralateraal aan de intacte hemisfeer.

-Dit defekt neemt toe indien ook de telencefale en diencefale commissuren zijn doorsneden.

-De kritische lesie van de witte stof blijkt te zijn gelegen achter de insula en in het caudale parietale gebied.

-De capsulae extrema en externa hebben geen betekenis voor de visueel geleide hand- en vingerbewegingen.

-Zowel na een occipitale lobectomie als na een leucotomie tonen de contralaterale hand en vingers een overeenkomstig defekt.

-Alle dieren met een leucotomie waren met de geleucotomiseerde hersenhelft in staat visueel twee witomrande groeven met een hoekverschil van  $22\frac{1}{2}^{\circ}$  te onderscheiden.

\*De oppervlakkige cortex van de postcentrale gyrus en van een groot deel van de lobulus parietalis superior is niet van belang voor visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen.

-De oppervlakkige cortex van de lobulus parietalis inferior speelt wel een rol bij deze bewegingen.

-Na een grote ablatie van de premotorische en supplementair motorische cortex ontstaat contralateraal een gering defekt van de visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen.

-Dit defekt is kleiner dan na een occipitale lobectomie of na een leucotomie.

-Na een commissurotomie welke ook de mesencefale tegmentale decussaties inclusief de decussatie van de rubrospinale banen betreft ontstaan geen duidelijke stoornissen van de visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen.

-Indien deze lesie wordt gekombineerd met een unilaterale occipitale lobectomie ontstaat een ernstiger stoornis van de visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen dan na een standaard commissurotomie en occipitale lobectomie.

-Indien de uitgebreide commissurotomie wordt gekombineerd met een premotorische-supplementair motorische lesie toont de contralaterale hand een vrijwel overeenkomstig defekt als na een occipitale lobectomie en een uitgebreide commissurotomie.

-Na een grote ablatie van de precentrale motorische cortex zijn contralaterale relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen niet meer mogelijk.

*"The brain of the lower primate is in its essential features and in its finer structures a simplified replica of the human brain".*

S.POLYAK, 1932

## Hoofdstuk 8

### DISKUSSIE

In deze studie werd nagegaan of corticale verbindingen van de visuele gebieden in de occipitaal-, parietaal- en temporaalkwab met de frontaalkwab van betekenis zijn voor de overdracht van visuele informatie naar de precentrale motorische cortex. De wijze waarop relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen aan één zijde worden uitgevoerd werd las maatstaf gebruikt voor het functioneren van de precentrale motorische cortex aan de andere zijde.

Deze bewegingen kunnen zowel onder somatosensibele als onder visuele controle plaats vinden. Bij het grijpen naar kleine voorwerpen is echter de controle welke door beide modaliteiten wordt uitgeoefend sterk verweven. Teneinde na te gaan welke verbindingen in cerebro van belang zijn voor de visuele besturing van dergelijke bewegingen, is het noodzakelijk visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen afzonderlijk te bestuderen.

Brinkman en Kuijpers (1973) hebben aangetoond dat dit mogelijk was door dieren kleine voedselkorrels uit een testbord te laten verwijderen waarbij de korrels goed zichtbaar waren, maar door de configuratie van het testbord moeilijk konden worden betast. De testschijf welke in de onderhavige studie gebruikt werd, had dezelfde eigenschap, maar voorzag daarenboven in de mogelijkheid om stoornissen in de hand- en vingerbewegingen te kwantificeren.

De visueel geleide hand- en vingerbewegingen werden bestudeerd na onderbreking van de intrahemisferische verbindingen door middel van een doorsnijding van de witte stof van het caudale parietale gebied en de capsulae externa en extrema zoals beschreven door Myers e.a. (1962). Deze auteurs stelden vast dat na een dergelijke ingreep de visueel geleide arm- en handbewegingen voor zover die

nodig zijn voor het verwijderen van kleine voedselbrokjes van een draaischijf niet waren gestoord. Derhalve konkludeerden zij dat de genoemde verbindingen geen betekenis toekomt ten aanzien van de visueel geleide arm- en handbewegingen.

Split-brain apen zijn evenwel gemakkelijk in staat met de ipsilaterale oog-hand combinatie voedselbrokjes te verwijderen uit een forceps of van een glad oppervlak ondanks een stoornis der visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen (Gazzaniga, 1970; Brinkman en Kuijpers, 1973). Dit zou erop kunnen duiden, dat visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen niet nodig zijn voor een dergelijke taak. De mogelijkheid bestaat daarom dat de konklusie van Myers e.a. (1962) slechts gedeeltelijk juist is. In de onderhavige studie werd gepoogd dit belangrijke punt op te helderen.

Voordat de rol van de intrahemisferische verbindingen voor de visueel geleide hand- en vingerbewegingen werd nagegaan, werd eerst de betekenis van de occipitaalkwab als beginpunt van deze verbindingen bestudeerd.

De bevindingen bij de dieren uit groep 0 met een unilaterale lobectomie wijzen erop dat de occipitaalkwab inderdaad van essentiële betekenis is voor visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen aan de contralaterale zijde, doch niet voor visueel geleide contralaterale armbewegingen. De laatste bevinding stemt overeen met die van Humphrey en Weiskrantz (1967).

Dit verschil in proximale en distale bewegingen werd ook gevonden in split-brain apen (Gazzaniga, 1970; Brinkman en Kuijpers, 1973) en is waarschijnlijk het gevolg van het feit dat de proximale armbewegingen door andere descenderende verbindingen dan de contralaterale cortico-spinale baan bestuurd kunnen worden (Lawrence en Kuijpers, 1968 a en b; Kuijpers, 1973).

Na een occipitale lobectomie en een standaard commissurotomie waren de visueel geleide hand- en vingerbewegingen aan de contralaterale zijde evenwel niet verloren gegaan. Er kon zelfs een aanzienlijke verbetering worden gekonstateerd bij intensieve voortgezette oefening met de testschijf.

De visuele besturing van de contralaterale hand was echter sterker gestoord indien een konventionele commissurotomie werd



uitgebreid met een doorsnijding van de mesencefale tegmentale decussaties. Dit resultaat duidde erop dat een deel van de visueel geleide hand- en vingerbewegingen contralateraal aan een occipitale lobectomie na een konventionele commissurotomie tot stand kwam door hersenstambanen, welke in het mesencefale tegmentum kruisen zoals bijvoorbeeld de rubro-spinale en tecto-spinale banen (Lawrence en Kuijpers, 1968 b). Het belang van het mesencefalon in dit opzicht wordt nog onderstreept door de overeenkomst welke bleek te bestaan tussen de stoornis van de contralaterale hand na een occipitale lobectomie en een uitgebreide commissurotomie ( $O_8$ ) en na enucleatie van één oog bij doorsneden chiasma opticum ( $L_2$ ). In het laatste geval werd door de enucleatie niet alleen de visuele input naar het gehele ipsilaterale corticale systeem uitgeschakeld, maar ook naar het ipsilaterale mesencefalon, terwijl in het eerste geval de visuele input naar het ipsilaterale mesencefalon behouden was, doch de output via de gekruiste mesencefale descenderende banen door een doorsnijding van deze banen onmogelijk was.

De resultaten bij de verschillend uitgevoerde commissurotomieën wijzen er voorts op dat bij dieren met een occipitale lobectomie de intacte hemisfeer bij kan dragen tot de visueel geleide ipsilaterale hand- en vingerbewegingen via interhemisferische verbindingen vooral via die welke in het caudale deel van het corpus callosum verlopen.

De dieren met een leucotomie en een commissurotomie toonden in de contralaterale hand en vingers een vrijwel overeenkomstig defekt als de dieren met een occipitale lobectomie en een commissurotomie. De visueel geleide reikbeweging van de contralaterale arm was evenwel niet gestoord, hetgeen de resultaten van Myers e.a. (1962) bevestigt. De kritische lesie van de witte stof blijkt te zijn gelegen achter de insula en in het caudale parietale gebied, terwijl de capsula externa en extrema intact kunnen blijven. Dit doet vermoeden, dat de corticale verbindingen van tenminste het rostrale deel van de inferotemporale cortex naar de frontaalkwab, welke hoofdzakelijk via de capsulae extrema en externa verlopen, in dit opzicht niet van betekenis zijn. De stoornis in de visueel geleide hand- en vingerbewegingen na de leucotomie berustte niet op een motorische stoornis, aangezien een aantal van de geleucotomiseerde dieren geen enkele aan-

wijzing toonden dat met de contralaterale hand relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen niet konden worden uitgevoerd, zoals bleek uit het rijke vingerspel op de testschijf.

De gegevens verkregen in de visuele diskriminatietest wijzen er tevens op, dat de leucotomie niet het vermogen aantast om met de geleucotomiseerde hersenhelft de verschillende oriëntaties van de witomrande groeven der schijf te onderscheiden. Hieruit kan worden gekonkludeerd dat de stoornis van de visueel geleide hand- en vingerbewegingen na een leucotomie evenmin berust op een visueel defekt. Een visuomotorisch defekt wordt dus aannemelijk.

De huidige bevindingen doen de vraag rijzen of de stoornis veroorzaakt door de leucotomie inderdaad het gevolg is van een onderbreking van cortico-corticale verbindingen en niet van een beschadiging van de subcorticale verbindingen van de postcentrale en de parietale gebieden.

Er zijn enige belangrijke aanwijzingen, die steun geven aan de eerste mogelijkheid. Ten eerste werden de dieren  $L_1$  en  $L_3$ , waarbij vrijwel alle verbindingen van de gebieden achter de leucotomie naar de frontaalkwab waren onderbroken, slechts in een beperkt deel van de thalamus retrograde veranderingen aangetroffen, hetgeen erop duidde dat de corticale-subcorticale verbindingen slechts in geringe mate waren gelederd. Ten tweede veroorzaakte een meer rostraalwaarts geplaatste leucotomie, die verliep door een deel van de postcentrale gyrus, eveneens een consistent defekt. De hierbij beschadigde cortico-subcorticale verbindingen zijn andere dan die bij de meer naar achteren geplaatste leucotomie, hetgeen suggereert dat de doorsnijding hiervan geen kritische betekenis heeft ten aanzien van het visuomotorische defekt. Ten derde bleek, dat indien oppervlakkige lesies van de postcentrale gyrus en van een groot deel van de lobulus parietalis superior, die op zich geen visuomotorisch defekt geven, gepaard gingen met grote diepgelegen infarcten, er wel een defekt ontstond. Waarschijnlijk was dit het gevolg van een onderbreking van de lange intrahemisferische corticale verbindingen naar de frontaalkwab. Deze resultaten laten evenwel nog geen geheel sluitende conclusie toe ten aanzien van het gestelde probleem.

Het dier  $O_3$  had geen infarct van de witte stof onder de parietale lesie maar wel een additionele lesie van de lobulus pa-

rietalis inferior en toonde een gering visuomotorisch defekt. Zeer waarschijnlijk heeft dit gebied daarom een rol met betrekking tot de visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen. Deze observatie vindt steun in die van andere auteurs (Ettlinger en Kalsbeck, 1962; Denny-Brown, 1966; Lynch e.a., 1973). In hoeverre bij deze parietale functie cortico-corticale of subcorticale verbindingen een rol spelen kan thans nog niet beoordeeld worden. In het laatste geval kan de beschadiging van de parietale subcorticale verbindingen tengevolge van de leucotomie bijdragen tot het ontstaan van het visuomotorische defekt.

De opvatting dat de intrahemisferische corticale verbindingen van het occipitale, en caudale parietale gebied naar de frontaalkwab een rol spelen voor de visuomotoriek van de hand en vingers zou in belangrijke mate worden gesteund indien een lesie van het eindigingsgebied van de occipitale en caudale parietale vezels in de rostrale precentrale motorische cortex, het premotorische en het supplementair motorische gebied eveneens een visuomotorisch defekt zou veroorzaken. Een licht defekt kon inderdaad na een ablatie van dit gebied en een telencefale commissurotomie worden aangetoond. Dit defekt zou verwant kunnen zijn aan de stoornis in de akwisitie en retentie van complexe handelingen welke nodig zijn voor het openen van een "problem box" zoals beschreven is door Jacobsen (1934) na premotorische cortexlesies. Het berust waarschijnlijk niet op een beschadiging van de precentrale motorische cortex (Walshe, 1935). Dit kan afgeleid worden uit het feit dat de contralaterale hand bij het verwijderen van kleine korrels uit de schijf geen tekenen toonde van een verminderde capaciteit relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen uit te voeren.

Indien een premotorische-supplementair motorische lesie werd gekombineerd met een uitgebreide commissurotomie, die ook de mesencefale tegmentale decussaties betrof, toonde de contralaterale hand een vrijwel overeenkomstig defekt als na een occipitale lobectomie en een uitgebreide commissurotomie (tabel II).

Het blijft echter een open vraag waarom bij apen na een leucotomie een ernstiger stoornis in relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen ontstaat dan na premotorische-supplementair motorische lesies indien deze lesies gekombineerd voorkomen met een te-

lencefale commissurotomie. Dit verschil kan zijn oorsprong hebben in het feit dat de stoornis na de leucotomie niet alleen veroorzaakt wordt door de onderbreking van intrahemisferische verbindingen, maar ook van subcorticale verbindingen in het parietale gebied.

Er zou dan moeten worden aangenomen dat deze additionele beschadiging de controle van het corticale visuele systeem op descenderende hersenstambanen zoals bijvoorbeeld de rubro-spinale baan vermindert c.q. opheft. Verdere experimenten zijn evenwel noodzakelijk om deze punten op te helderen.

### Klinische neurologische korrelaties

Het is niet onaannemelijk dat de stoornis van de visueel geleide bewegingen bij de diverse groepen dieren verwant is met bepaalde pathologische fenomenen, welke in de klinische neurologie voorkomen.

### Optische ataxie

Optische ataxie is een stoornis van de visueel geleide arm- en handbewegingen, waarbij tijdens uitreiken een visuele stimulus foutief in de ruimte wordt gelokaliseerd. Dit misreiken kan in een sector, kwadrant, helft of in een gehele gezichtshelft bestaan en zowel in één als beide handen aanwezig zijn. Het verschijnsel staat ook wel bekend als "disorientation in space" (Holmes). In ons land heeft vooral Stenvers in een reeks publikaties (voor overzicht Stenvers 1961) bekendheid gegeven aan dit verschijnsel, maar ook Riddock (1935) en Holmes (1918) hebben belangrijke bijdragen geleverd. Overigens zijn de literatuurgegevens schaars. Volgens Stenvers was het verschijnsel het gevolg van onderbreking van cortico-corticale verbindingen van de occipitaalkwab naar de frontale gebieden. Deze konklusie is evenwel diskutabel daar zijn materiaal was samengesteld uit vasculaire lesies, tumoren en penetrerende hersenverwondingen. Met dergelijke lesies worden niet alleen cortico-corticale maar ook cortico-subcorticale verbindingen onderbroken.

Onlangs hebben evenwel Castaigne e.a. (1971) krachtig steun verleend aan de opvattingen van Stenvers. Deze auteurs beschre-

ven de postoperatieve bevindingen bij een patient waarbij een zijventrikel geopend was via een dorsomediale incisie in het parieto-occipitale overgangsg gebied die verliep tot het gebied vlak achter het splenium voor het verwijderen van een arterio veneus aneurysma. Een dergelijke lesie onderbreekt vooral cortico-corticale verbindingen. Hierna lokaliseerde de patient foutief met beide handen visuele stimuli welke in het contralaterale gezichtsveld werden aangeboden, hoewel de gezichtsvelden zelf intact waren. De auteurs veronderstellen dat de diskonnectie van de occipitaalkwab met de gehele contralaterale hemisfeer en met meer rostraal gelegen delen van de ipsilaterale hemisfeer de klinische verschijnselen kan verklaren.

### Apraxie

Liepman heeft rondom de eeuwwisseling voor het eerst de aandacht gevestigd op een klinisch verschijnsel dat voor die tijd onbekend was en waaraan hij de naam apraxie gaf. In zijn eerste studie (1900) over dit onderwerp beschreef Liepman het verschijnsel en voorspelde vervolgens de lokalisatie van de lesies. Toen de patient enige jaren later stierf publiceerde hij de sectiebevindingen van de hersenen, welke overeenkwamen met zijn voorspelling (1906). Vele andere patienten werden kort nadien beschreven door Goldstein (1908) en Bonhoeffer (1914) die de bevindingen van Liepman steunden. In de periode echter tussen de twee wereldoorlogen bestond er nauwelijks enige aandacht voor de apraxieën maar onlangs heeft vooral Geschwind (1965;1975) er enige belangwekkende studies aan gewijd.

Apraxie kan worden omschreven als een stoornis in het uitvoeren van bewegingen zonder dat hieraan een parese, een sensibiliteitsverlies, een koördinatie, aandachts- of begripstoornis ten grondslag ligt. Er bestaat een onvermogen bewegingen te imiteren of uit te voeren op een verbale opdracht terwijl meestal wel een reëel voorwerp gehanteerd kan worden. In ernstige gevallen is ook deze capaciteit verloren gegaan. Lesies van het parietale operculum van de taaldominante hemisfeer (vooral linker) geven vaak apraktische verschijnselen. Deze worden verklaard doordat een aldaar gesitueerde lesie de corticale verbindingen (fasiculus arcuatus) onderbreekt van o.a. de auditorische cortex (gebied van Wernicke) met de motorische

cortex van de ipsilaterale en contralaterale hemisfeer. De linker pre-motorische cortex en het voorste deel van het corpus callosum blijken essentiële schakels in deze verbindingsweg naar de rechter motorische cortex, daar lesies van deze structuren apraktische verschijnselen geven welke zich in de regel beperken tot de linker hand.

In overeenstemming met de huidige experimentele bevindingen zijn bij de apraktische patient speciaal de bewegingen van de distale delen van de ledematen getroffen terwijl het uitvoeren van opdrachten door middel van axiale bewegingen behouden is gebleven.

Indien een patient met een onderbreking van het corpus callosum gevraagd wordt te laten zien hoe met de linker hand een hamer wordt gebruikt zal hij zijn gesloten vuist als hamer gebruiken. Met zijn rechter hand zal hij evenwel aanduiden dat hij een hamer vasthoudt. De patient is echter wel in staat met zijn linker hand een echte hamer adequaat te hanteren. Het mechanisme van deze verschijnselen is de volgende. Indien een normaal iemand een verbale opdracht krijgt een beweging met de linker hand uit te voeren wordt het kommando via het corpus callosum van de linker hemisfeer naar de motorische cortex aan de andere zijde overgedragen. Daardoor heeft de linker hand een compleet gamma van bewegingsmogelijkheden. Bij de patient met een lesie van het corpus callosum wordt de verbale opdracht voor de linker hand via ipsilaterale descenderende motorische systemen overgebracht. In deze situatie ontbreken gedifferentieerde distale bewegingen. Indien dezelfde patient een echte hamer in de linker hand krijgt bereikt somatosensibele informatie de rechter hemisfeer en kan het cortico-spinale systeem aan de rechter zijde wel geactiveerd worden. Soortgelijke verschijnselen maar dan bilateraal ontstaan ook bij lesies van het linker parietale operculum.

Naast de besproken vorm van apraxie die wel aangeduid wordt als "ideomotorisch" wordt het begrip apraxie ook gebruikt voor bepaalde moeilijkheden in het uitvoeren van bewegingen met de ogen, bij het kleden, tekenen en lopen. De ontstaanswijze van deze verschijnselen is thans nog geenszins duidelijk in tegenstelling tot ideomotorische apraxie. Het verdient daarom de voorkeur deze stoornissen niet met apraxie te betitelen.

Het is interessant op te merken dat bij Liepmanns welbekende patient de "Regierungsrat" (1900;1906), die apraktische

stoornissen had van voornamelijk de rechter ledematen, lesies werden gevonden diep in de witte stof onder de contralaterale parietaalkwab en in het corpus callosum met uitzondering van het splenium. Deze zeldzame combinatie toont verregaande gelijkenis met de lesies in de groep dieren met een leucotomie en commissurotomie.

De grote overeenkomst tussen de resultaten verkregen bij de aap en die bij de mens maken het aannemelijk dat het boven omschreven concept betreffende organisatie van het intrahemisferische motorische systeem bij de aap ook geldt voor de mens.

SAMENVATTING

In deze studie wordt nagegaan of intrahemisferische cortico-corticale verbindingen van betekenis zijn voor visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen bij de rhesus aap (*macaca mulatta*).

Na een korte beschouwing over het begrip "visuomotoriek" in hoofdstuk 1 worden in respectievelijk hoofdstuk 2 en 3 enige anatomische en functionele aspecten van het centrale visuele en motorische systeem gepresenteerd. Uit de gegevens blijkt, dat de afbakening van beide systemen vaak moeilijk en arbitrair is.

In hoofdstuk 4 wordt een overzicht gegeven van de betekenis van intra- en interhemisferische corticale verbindingen voor de samenwerking van de verschillende delen van de cerebrale cortex. Naar voren komt, dat over de functie van het eerste type verbindingen vrijwel geen gegevens bekend zijn in tegenstelling tot de meerdere kennis aangaande het tweede type verbindingen.

De hoofdstukken 5 t/m 8 handelen over de theoretische grondslagen, het materiaal, de methoden en de resultaten van het onderzoek.

De visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen werden getest door de dieren voedselstukjes te laten verwijderen uit een testschijf, die zodanig gekonstrueerd was dat de stukjes moeilijk palpabel, doch gemakkelijk te zien waren. Somatosensibele informatie werd zodoende tot een minimum beperkt. Bovendien konden met deze test kwantitatieve gegevens verkregen worden over stoornissen in de hand- en vingerbewegingen.

24 Dieren kregen een cerebrale lesie en op grond van de aard van de lesie werden ze ingedeeld in 5 verschillende groepen, O, L, Pa, Pm en M. Sommige dieren kregen echter in iedere hemisfeer een verschillende lesie, zodat zij feitelijk in 2 groepen kunnen voorkomen.

De dieren van groep O kregen een eenzijdige occipitale lobectomie; die van groep L een leucotomie in het caudale parietale gebied waardoor de intrahemisferische occipito-frontale verbin-



dingen doorsneden werden; die van groep Pa een ablatie van de postcentrale gyrus en de voorste delen van de parietale lobuli; die van groep Pm een grote ablatie van de premotorische en supplementair motorische cortex en bij een dier M werd de precentrale gyrus grotendeels verwijderd. Bij alle dieren behalve M, werd ook een commissurotomie verricht.

Alle dieren van groep O en enige van groep L hadden hierna een overeenkomstige en blijvende stoornis in de hand contralateraal aan de geleeerde hemisfeer, terwijl de hand contralateraal aan de intacte hemisfeer niet gestoord was.

Het defekt was aanwezig na een lesie van de oppervlakkige cortex der postcentrale gyrus en van de lobulus parietalis superior en in geringere mate aanwezig indien ook een groot infarkt in de onderliggende witte stof bestond, of indien een deel van de lobulus parietalis inferior verwijderd was.

Een geringe stoornis werd ook gevonden in dieren van de groep Pm. Het dier M kon contralateraal geen onafhankelijke vingerbewegingen meer uitvoeren.

Bij enige dieren van groep L werd de hersenhelft met de leucotomie aan een visuele diskriminatietest onderworpen. Hieruit bleek, dat geen visueel defekt aan de bewegingsstoornis van de hand ten grondslag lag. Enige dieren van deze groep bleken evenmin een elementair motorisch defekt in de contralaterale hand te hebben. De konklusie kan daarom getrokken worden, dat de bewegingsstoornis na de leucotomie hoofdzakelijk visuomotorisch van aard is.

Deze resultaten suggereren, dat cortico-corticale verbindingen van de occipitale en caudale parietale gebieden naar de frontaalkwab een rol spelen bij de visueel geleide relatief onafhankelijke hand- en vingerbewegingen.

De ernst van de visuomotorische stoornis bij de verschillende groepen was evenwel niet gelijk. Het defekt bij de dieren van groep O en L geleek zeer op elkaar en was sterker dan bij de dieren van groep Pm.

Voorlopige resultaten duiden erop dat, indien de commissurotomie tot in het mesencefale tegmentum wordt uitgebreid waardoor ook minstens beide in het mesencefalon kruisende laterale subcortico-spinale banen doorsneden worden, de visuomotorische stoornis

na resp. een occipitale lobectomie en een premotorische lesie in ernst toeneemt en dat deze in belangrijke mate op elkaar gaan gelijken. De mogelijke verklaring van beide fenomenen wordt uiteengezet.

Tenslotte worden de resultaten van dit onderzoek vergeleken met enige klinische verschijnselen bij patienten zoals optische ataxie en apraxie.

## SUMMARY

In this study it is proposed that intrahemispheric cortico-cortical connections of visual areas in the posterior part of the hemisphere to the frontal lobe are important for the visual guidance of relatively independent hand and finger movements in the rhesus monkey (*macaca mulatta*).

Following some general considerations of the concept of visuomotor behavior in chapter 1, several anatomical and functional aspects of the central visual and motor system are presented respectively in chapters 2 and 3. The findings suggest that the separability of these systems in terms of visual and motor functions is frequently difficult.

Chapter 4 summarizes the role of intra- and interhemispheric cortical connections for associating the different parts of the cerebral cortex. It seems clear that far more is known about the functions of the first type of connections compared to those of the second type.

Chapter 5-8 contains the theoretical considerations, material, methods and results of the present experiments.

The visual guidance of relatively independent hand and finger movements was tested by requiring the animals to remove food pellets with their fingers from a test disc constructed in such a manner that the pellets were easily visible, but also difficult to palpate. Moreover the test provided the possibility to quantify deficits in hand and finger movements.

Twenty-four animals were used which on the basis of their cerebral lesion were divided in 5 different groups O, L, Pa, Pm and M. However in several animals a different operation was performed on each hemisphere, such that these animals could be assigned to two different groups.

In the animals of group O a unilateral occipital lobectomy was performed, in group L a leucotomy in the caudal parietal area which transected the bulk of the occipito-frontal fibres, in group Pa an ablation of the postcentral gyrus and the anterior parts of the parietal lobules, in group Pm a large ablation of the premotor supplementary motor cortex and in one animal M a large precentral gyrus ablation was performed. In all animals except M a commissurotomy

was performed also.

Following these operations all animals of group O and several of group L had a similar and stable deficit in the hand contralateral to the lesioned hemisphere. However the hand contralateral to the intact side was not deficient.

The deficit was absent following a lesion of the surface cortex of the postcentral gyrus and the superior parietal lobule and was slightly present in the animals Pa with a large infarct in the underlying white matter or, if part of the inferior parietal lobe was ablated.

Moreover, the animals of group Pm also showed a slight deficit. The animal M had lost the capacity to perform relatively independent finger movements.

In several animals of group L the capacity of the leucotomized brainhalf to visually discriminate was tested. The results indicated that the deficit of hand and finger movements was not caused by a visual defect. Moreover, several of these animals did not have an elementary motor deficit in the contralateral hand. These findings suggest that the deficit in the hand and finger movements following the leucotomy can mainly be characterized as a visuomotor deficit.

The results indicate that cortico-cortical connections of the occipital and caudal parietal areas with the frontal lobe play a role in the visual guidance of relatively independent hand and finger movements.

The degree of the visuomotor deficit in the various groups was not always the same. The deficit was very similar in the animals of group O and L and more pronounced than in animals of group Pa, which had the deficit or in those of group Pm.

Preliminary findings indicate that if the commissurotomy includes in addition a transection of the mesencephalic tegmental decussations, the visuomotor deficit following an occipital lobectomy and a premotor lesion respectively becomes much more severe and seem more similar. The possible explanation of both findings is discussed.

At the end the results of these investigations are compared to certain phenomena in human pathology such as optic ataxia and apraxia.

## LITERATUURLIJST

- AKERT K., GRUESEN R.A., WOOLSEY C.N., and MEYER D.R., Klüver-Bucy syndrome in monkeys with neocortical ablations of temporal lobes, *Brain*, 84 (1961) 48-498.
- ALLMAN J.M. en KAAS J.H., A visual area adjoining the second visual area (VII) in the medial wall of the parieto-occipital cortex of owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *Anat. Rec.* 178 (1974) 297-298.
- ANDERSON K.V., and SYMMES D., The superior colliculus and higher visual functions in the monkey, *Brain Research*, 13 (1969) 37-52.
- APTER J.T., Eye movements following strychninization of the superior colliculus of the cat, *J. Neurophysiol.*, 9 (1946) 73-86.
- ASTRUC J., Corticofugal connections of area 8 (frontal eye field) in macaca mulatta, *Brain Research*, 33 (1971) 241-256.
- BARLOW H.B., BLAKEMORE C., and PETTIGREW J.D., The neural mechanism of binocular depth discrimination, *J. Physiol.*, 193 (1967) 372-342.
- BERLUCCHI G., and RIZZOLATTI G., Binocularly driven neurons in visual cortex of split-chiasm cats, *Science*, 159 (1968) 308-310.
- BERLUCCHI G., SPRAGUE J.M., LEVY J., DIBERARDINO A.C., Pretectum and superior colliculus in visually guided behavior and influx and form discrimination in the cat, *J. comp. Psychol.*, 78 (1972) 123-172.
- BIANCHI L., The functions of the frontal lobes, *Brain*, 18 (1895) 387-392.
- BIGNAL K.E., en IMBERT M., Polysensory and cortico-cortical projections to frontal lobe of squirrel and rhesus monkeys. *E.E.G. and Clin. Neurophysiol.* 26 (1969), 206-215.
- BIZZI E., Discharge of frontal eye field neurons during eye movements in unaesthetized monkeys, *Science*, 157 (1967) 1588-1590.
- BIZZI E., Discharge of frontal eye field neurons during saccadic and following eye movements in unaesthetized monkeys, *Exp. Brain Res.*, 6 (1968) 69-80.
- BLACK P., and MYERS R.E., A neurological investigation of eye-hand control in the chimpanzee, in *Functions of the corpus callosum*, Ed. Ettlinger E.G., Churchill, London (1965) 47-59.
- BLAKEMORE C., Binocular depth discrimination and the nasotemporal division, *J. Physiol.*, 205 (1969) 471-497.
- BONHOEFFER K., Klinischer und Anatomisches Befund zur Lehre von der

- Apraxie end der "motorischen Sprachbahn". Monatschrift für Psychiatrie und Neurologie 35 (1914) 113-128.
- BONIN G.v., and BAILEY P., The neocortex of macaca mulatta, University of Illinois Press, Urbana (1947).
- BRINKMAN J., and KUIJPERS H.G.J.M., Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split-brain Rhesus monkey, Brain, 96 (1973) 653-674.
- BRODMAN K., Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde, Barth, Leipzig (1909).
- BUTLER C.R., A memory record for visual discrimination habits produced in both cerebral hemispheres of monkey, when only one hemisphere has received direct visual information, Brain Research, 10 (1968) 152-167.
- BUTLER C.R., and FRANCIS A.C., Split-brain behaviour without splitting-tactile discriminations in monkeys, Brain Research, 42 (1972) 535-553.
- BUXTON D.F., and GOODMAN D.C., Motor function and the cortico-spinal tracts in the dog and raccoon, J. Comp. Neurol., 129 (1967) 341-360.
- CAJAL RAMON y S., Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés, Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, Instituto Ramon y Cajal, Madrid (1952) I pp 986 II pp 993.
- CAMPOS ORTEGA J.A., and GLEES P., The subcortical distribution of optic fibers in Saimiri sciurens (squirrel monkey), J. Comp. Neurol., 131 (1967) 131-142.
- CARTIER J., CHARMASSON G., CHRISTOLOMME A., Study of ipsilateral cortico-cortical connections from the occipital lobe in the photosensitive baboon. J. Physiol. Paris, 66 (1973) 93-100.
- CASTAIGNE P., PERTUISEL B., RONDOT P., and DE RECONDO J., Ataxie optique dans les deux hemichamps visuels homonymes gauches après exérèse chirurgicale d'un aneurysme artériel de la paroi du ventricule latéral, Rev. Neurol., 124 (1971) 261-268.
- CHAMBERS W.W., and LIU C.N., An experimental study of the cortico-spinal system in the monkey (Macaca mulatta), J. Comp. Neurol., 123 (1965) 257-264.
- CHOW K.L., Further studies in selective ablation of association cortex in relation to visually mediated behavior in monkeys, J. comp. Psychol. Psychol., 45 (1952) 109-118.
- CLARK G., and LASHLEY K.S., Visual disturbances following frontal ablations in the monkey, Anat. Rec., 97 (1947) 326.

DANIEL P.M., and WHITTERIDGE D., The representation of the visual field on the cerebral cortex in monkeys, *J. Physiol.*, (Lond.) 159 (1961) 203-221.

DEJERINE J., *Sémiologie des affections du système nerveux*, Masson, Paris (1914).

DENNY-BROWN D., The midbrain and motor integration, *Proc. Roy. Soc. Med.*, 55 (1962) 527-538.

DENNY-BROWN D., The cerebral control of movement, C. Thomas, Springfield (1966).

DENNY-BROWN D., and CHAMBERS R.A., Visuomotor function in the cerebral cortex, *J. Nerv. Ment. Dis.*, 121 (1955) 288-289.

DIAMOND I.T., and HALL W.C., Evolution of neocortex, *Science*, 164 (1969) 251-262.

DOWNER J.L. de C., Changes in visually guided behaviour following mid-sagittal division of optic chiasm and corpus callosum in monkey (*macaca mulatta*), *Brain*, 82 (1959) 251-259.

EBNER F.F., and MYERS R.E., Inter- en intrahemispheric transmission of tactile gnosis in normal and corpus callosum sectioned monkeys, *Fed. Proc.*, 19 (1960) 292.

ETTLINGER G., and KALSBECK J.E., Changes in tactile discrimination and in visual reaching after successive and simultaneous bilateral posterior parietal ablations in the monkey, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 25 (1962) 256-268.

FLECHSIG P., Developmental (myelogenetic) localization in the cerebral cortex in the human subject, *Lancet*, 2 (1901) 1027-1029.

GAREY L.J., JONES E.G., and POWELL T.P.S., Interrelationships of striate and extrastriate cortex with the primary relay sites of the visual pathway, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 31 (1968) 135-157.

GAZZANIGA M.S., *The bisected brain*, Appleton-Century-Crofts, New York (1970).

GESCHWIND N., a) Disconnexion syndromes in animals and man, part I, *Brain*, 88 (1965) 237-294.

b) Disconnexion syndromes in animals and man, part II, *Brain*, 88 (1965) 586-644.

GIOLLI R.A., An experimental study of the accessory optic system in the cynomolgus monkey, *J. Comp. Neurol.*, 121 (1963) 89-108.

GIOVANELLI BARILARI M. and KUIJPERS H.G.J.M., Propriospinal fibers inter-

connecting the spinal enlargements in the cat, *Brain Research*, 14 (1969) 321-330.

GLICKSTEIN M., and SPERRY R.W., Intermanual transfer of somaesthetic discrimination in split-brain rhesus monkeys, *J. comp. physiol. Psychol.*, 53 (1960) 322.

GOLDSTEIN K., Zur Lehre von der motorischen Apraxie. *Journal für Psychologie und Neurologie* 11 (1908) 169-187, 270-283.

GOLDSTEIN K., *Handbuch der Normalen und Pathologischen Physiologie* vol. 10, Bethe A. und v. Bergmann G., Berlin (1927).

GORDON B., The superior colliculus of the brain, *Scient. American* (1972) 72-82.

GORDON H.W., BOGEN J.E., and SPERRY R.W., Absence of deconnection syndrome in two patients with partial section of the neocommissures, *Brain*, 94 (1971) 327-336.

GORDON F.G., M.I.T. Press., Cambridge (1974) 205-214.

GROSS C.G., Visual functions of inferotemporal cortex, in *Handbook of sensory physiology, Central visual information B*, Springer, New York (1973) 451-474.

HAMILTON C.R., and GAZZANIGA M.S., Lateralization of learning of colour and brightness discriminations following brain bisection, *Nature (Lond.)*, 201 (1964), 220.

HAMILTON C.R., HILLYARD S.A., and SPERRY R.W., Interhemispheric comparison of colour in split-brain monkeys, *Exp. Neurol.* 21 (1968) 468-494.

HARLOW H.F., The formation of learning sets, *Psychol. Rev.*, 56 (1949) 51-65.

HEAD H., *Aphasia and kindred disorders of Speech*, MacMillan, New York (1926).

HELD R., and HEIN A., Movement produced stimulation in the development of visually guided behavior, *J. comp., physiol. Psychol.*, 56 (1963) 872-867.

HENDRICKSON A., WILSON M.E., TOYNE M.J., The distribution of optic nerve fibers in macaca mulatta, *Brain Research*, 23 (1970) 425-427.

HESS W.R., BÜRGEL S., and BUCHNER W.M., Motorische Funktion des Tectal- und Tegmental Gebietes, *M. Schr. Psychiat. Neurol.*, 112 (1946) 1-52.

HOESEN G.W.v., PANDYA D.N., and BUTTERS N., Cortical afferents to the entorhinal cortex of the rhesus monkey, *Science*, 175 (1972) 1471-1473.



HOFFMANN K.P., Retinotopische Beziehungen und Struktur receptiver Felder in Tectum opticum und Pretectum der Katze, *Z. Vergl. Physiol.*, 67 (1979) 26-57.

HOREL J.A., and KEATING E.G., Partial Klüver-Bucy syndrome produced by cortical disconnection, *Brain Research*, 16 (1969) 281-284.

HUBEL D.H., and WIESEL T.N., Cortical and callosal connections concerned with the vertical meridian of visual fields in the cat, *J. Neurophysiol.*, 30 (1967) 1561-1573.

HUMPHREY N.K., Responses to visual stimuli of units in the superior colliculus of rats and monkeys, *Exp. Neur.*, 20 (1968) 312-340.

HUMPHREY N.K., and WEISKRANTZ L., Vision in monkeys after removal of the striate cortex, *Nature*, 215 (1967) 595-597.

JACOBSEN C.F., Influence of motor and premotor area lesions upon the retention of skilled movements in monkeys and chimpanzees, *Publ. Ass. Nerv. and Ment. Dis.*, 13 (1934) 225-247.

JASPERS H., Reticular - cortical systems and theories of the integrative action of the brain, in biological and biochemical bases of behavior, Eds. Harlow H.F., Woolsey C.N., The University of Wisconsin Press (1965) 37-61.

JOHNSON T.N., ROSVOLD H., and MISHKIN M., Projections from behaviorally defined sectors of the prefrontal cortex to the basal ganglia, septum and diencephalon of the monkey, *Exp. Neur.*, 21 (1968) 20-34.

JONES E.G., and POWELL T.P.S., An anatomical study of converging pathways within the cerebral cortex of the monkey, *Brain*, 93 (1970) 793-820.

KAROL E.A., and PANDYA D.N., The distribution of the corpus callosum in the rhesus monkey, *Brain*, 94 (1971) 471-486.

KEATING E.G., and HOREL J.A., Somatosensory deficit produced by parietal temporal cortical disconnection in the monkey, *Exp. Neurol.*, 33 (1971) 547-565.

KENNARD M.A., Alterations in response to visual stimuli following lesions of frontal lobe in monkeys, *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)*, 41 (1939) 1153-1165.

KENNARD M.A., and ECTORS L., Forced circling movements in monkeys following lesions of the frontal lobes, *J. Neurophysiol.*, 1 (1938) 45-54.

KLÜVER H., An analysis of the affects of removal of the occipital lobes in monkeys, *J. of Psychol.* 2 (1936) 49-61.

KLÜVER H., and BUCY P.C., Psychic blindness and other symptoms follo-

- wing bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys, *Amer. J. Physiol.*, 119 (1937) 352-353.
- KUIJPERS H.G.J.M., Central cortical projections to motor and somato-sensory cell groups, *Brain*, 83 (1960) 161-184.
- KUIJPERS H.G.J.M., Corticospinal connections: Postnatal development in rhesus monkeys, *Science*, 138 (1962) 678-680.
- KUIJPERS H.G.J.M., The organization of the 'motor system', *Int. J. Neurol.*, 4 (1963) 78-91.
- KUIJPERS H.G.J.M., The descending pathways to the spinal cord, their anatomy and function, in organization of the spinal cord, Eds. Eccles J.C., and Schadé J.P., *Progress in Brain Research*, vol. 11, Elsevier, Amsterdam (1964) 178-200.
- KUIJPERS H.G.J.M., The anatomical organization of the descending pathways and their contributions to motor control especially in primates. In: *New Developments in EMG and Clinical Neurophysiology Vol. 3*. J.E. Desmedt, Ed. Basel; Karger, (1973) 38-68.
- KUIJPERS H.G.J.M., and BRINKMAN J., Precentral projections to different parts of the spinal intermediate zone in the rhesus monkey, *Brain Research*, 24 (1970) 29-48.
- KUIJPERS H.G.J.M., FLEMING W.R., and FARINHOLT J.W., Subcortico-spinal projections in the rhesus monkey, *J. Comp. Neurol.*, 118 (1962) 107-137.
- KUIJPERS H.G.J.M., and LAWRENCE D.G., Cortical projections to the red nucleus and the brainstem in the rhesus monkey, *Brain Research*, 4 (1967) 151-188.
- KUIJPERS H.G.J.M., SZWARCBART M.K., MISHKIN M., and ROSVOLD H.E., Occipito-temporal corticocortical connections in the rhesus monkey, *Exp. Neurol.*, 11 (1965) 245-262.
- LASHLEY K.S., *Brain mechanism and intelligence*, Chicago University Press (1929).
- LASHLEY K.S., In search of the engram, *Symposia of the Society for Exp. Biol.* vol. 9 (1950) 454-482.
- LATTO R., and COWEY A., Visual field defects after frontal eye-field lesions in monkeys, *Brain Research*, 30 (1971)<sup>a</sup> 1-24.
- LATTO R., and COWEY A., Fixation changes after frontal eye-field lesions in monkeys, *Brain Research*, 30 (1971)<sup>b</sup> 25-36.
- LAWRENCE D.G., and HOPKINS D.A., Developmental aspects of pyramidal motor control in the rhesus monkey, *Brain Research*, 40 (117-118).

LAWRENCE D.G., and KUIJPERS H.G.J.M., The functional organization of the motor system in the monkey, I, The effects of bilateral pyramidal lesions, *Brain*, 91 (1968)<sup>a</sup> 1-14.

The functional organization of the motor system in the monkey, II, The effects of lesions of the descending brain-stem pathways, *Brain*, 81 (1968)<sup>b</sup> 15-36.

LEHMANN H.J. and LAMPE H., Observations on the interhemispheric transmission of information in 9 patients with corpus callosum defect, *Europ. Neurol.*, 4 (1970) 129-147.

LIEPMANN H., Der weitere Krankheitsverlauf bei dem einseitig Apraktischen und der Gehirnbefund auf Grund von Serienschnitten. *M. schr. f. Psychiat. u. Neurol.* 17 (1906) 289-311.

LIEPMANN H., "Drei Aufsätze aus dem Apraxiegebiet". Berlin; Karger, (1908).

LIEPMANN H., Das Krankheitsbild der Apraxie ("Motorische Asymbolie"), *M. schr. f. Psychiat. u. Neurol.*, 9 (1900) 15-44, 102-132, 181-197.

LLOYD D.P.C., Mediation of descending long spinal reflex activity, *J. Neurophysiol.*, 5 (1942) 435-458.

LÓPEZ DA SILVA F.H., and KAMP A., Hippocampal theta frequency shift and operant behavior, *EEG and Clin. neurophys.*, 26 (1969) 133-143.

LYNCH J.D., ACUNA C., SAKATA H., GEORGOPOULOS A., and MOUNTCASTLE V.B., The parietal association areas and immediate extrapersonal space, *Abstr. Soc. for Neurosc. UCLA* (1973) 244.

MAGNUS R., *Der Körperstellung*, J. Springer Berlin (1924).

MAGOUN H.W., and RANSON S.W., The afferent path of the light reflex, A review of the literature, *Arch. Opthal.*, 13 (1935) 862-874.

MATHERS L.H., Tectal projections to the posterior thalamus of the squirrel monkey, *Brain Research*, 35 (1971) 295-298.

MATSUSHITA M., The axonal pathways of spinal neurones in the cat, *J. Comp. Neurol.*, 138 (1970) 391-418.

MEHLER W.R., Some neurological Species differences - a posteriori, *Ann. N.Y. Acad. Sciences*, 167 (1969) 426-468.

MISHKIN M., Visual mechanisms beyond the striate cortex, in *Frontiers of psysiological psychology*, Ed. Russell R., Academic Press, New York (1966) 93-119.

MISHKIN M., Cortical visual areas and their interactions, in *The brain and human behavior*, Eds. Karczmar A.G., Eccles J.C., Springer Verlag,

New York (1972) 187-208.

MITCHELL D.E., and BLAKEMORE C., Binocular depth perception and the corpus callosum, *Vision Res.*, 10 (1970) 49-54.

MONAKOW C. von, Neue Gesichtspunkte in der Frage nach der Lokalisation im Grosshirn. Bergmann J.G., Wiesbaden (1911).

MONAKOW C. von, Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde, Bergmann J.F., Wiesbaden (1914).

MOORE R.Y., Retinohypothalamic projection in mammals: a comparative study, *Brain Research*, 49 (1973) 403-409.

MOORE R.Y., and EICHLER V.B., Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat, *Brain Research*, 42 (1972) 201-206.

MYERS R.E., Function of the corpus callosum in interocular transfer. *Brain* 79 (1956) 358-363.

MYERS R.E., Commissural connections between occipital lobes of the monkey, *J. Comp. Neurol.*, 118 (1962) 1-16.

MYERS R.E., The neocortical commissures and interhemispheric transmission of information, in *Functions of the corpus callosum*, Ed. Ettliger E.G., Churchill, London (1965) 1-17.

MYERS R.E., Discussion: Organization of visual pathways, in *Functions of the corpus callosum*, Ed. Ettliger E.G., Churchill, London (1965) 133-138.

MYERS R.E., and EBNER F.F., Localization of tactual gnostic functions in corpus callosum, *Neurology*, 12 (1962) 303.

MYERS R.E., and HENSON C.O., Role of corpus callosum in transfer of tactual-kinesthetic learning in Chimpanzee, *Arch. Neurol. (Chic.)*, 3 (1960) 404-409.

MYERS R.E., SPERRY R.W., and MINER MC CURDY N., Neural mechanisms in visual guidance of limb movements, *Arch. Neurol. (Chic.)*, 7 (1962) 195-202.

NAUTA W.J.H., Neural associations of the amygdaloid complex in the monkey, *Brain*, 85 (1962) 505-519.

NAUTA W.J.H., and HAYMAKER W., Hypothalamic nuclei and fiber connections, in *The hypothalamus*, Eds. Haymaker W., Anderson E., and Nauta W.J.H., Charles Thomas, Springfield (1969) 136-203.

NAUTA W.J.H., and KUIJPERS H.G.J.M., Some ascending pathways in the brainstem reticular formation, in *Reticular formation of the brain*,

- Eds. Jasper H.H., Proctor L.D., Knighton R.S., Noshay W.C., Costello R.T., Henry Ford Hospital International Symposium, Little Brown, Boston (1958) 3-30.
- NOBLE J., Interocular transfer in the monkey: rostral corpus callosum mediates transfer of object learning set but not of single problem learning, *Brain Research*, 50 (1973) 147-162.
- NYBERG-HANSEN R., Functional organization of descending supraspinal fiber systems to the spinal cord. Anatomical observations, and physiological correlations, *Ergeb. Anat. Entw. Gesch.*, 39 (1966) 6-48.
- PANDYA D.N., DYE P., and BUTTERS N., Efferent cortico-cortical projections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey, *Brain Research*, 31 (1971) 35-46.
- PANDYA D.N., HALLETT M., and MUKHERJEE S.K., Intra- en interhemispheric connections of the neocortical auditory system in the rhesus monkey, *Brain Research*, 14 (1969) 49-65.
- PANDYA D.A., VAN HOESEN G.W., DOMESICK V.B., A cingulo-amygdaloid projection in the rhesus monkey. *Brain Research*, 61 (1973) 369-373.
- PANDYA D.N., KAROL E.A., and HEILBRONN D., The topographical distribution of interhemispheric projections in the corpus callosum of the rhesus monkey, *Brain Research*, 32 (1971) 31-43.
- PANDYA D.N., KAROL E.A., and PADMAKAR P.L., The distribution of the anterior commissure in the squirrel monkey, *Brain Research*, 49 (1973) 177-180.
- PANDYA D.N., and KUIJPERS H.G.J.M., Cortico-cortical connections in the rhesus monkey, *Brain Research*, 13 (1969) 13-36.
- PANDYA D.N., and VIGNOLO L.A., Intra- en interhemispheric projections of the precentral premotor and arcuate areas in the rhesus monkey, *Brain Research*, 26 (1971) 217-233.
- PAPEZ J.W., A proposed mechanism of emotion, *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago), 38 (1937) 725-743.
- PASIK P., and PASIK T., Oculomotor functions in monkeys with lesions of the cerebrum and the superior colliculi, in *The oculomotor system*, Ed. Bender N.B., Harper and Row, New York (1964) 40-80.
- PASIK P., PASIK T., and BENDER M.B., The pretectal syndrome in monkeys, I. Disturbances of gait and body posture, *Brain*, 92 (1969) 521-534.
- PASIK T., and PASIK P., Extrageniculate vision in the monkey. Impor-

- tance of the accessory optic system, *Fed. Proc.*, 27 (1968) 637.
- PASIK T., and PASIK P., and BENDER M.B., The superior colliculi and eye movements. An experimental study in the monkey, *Arch. Neurol.* (Chic.), 15 (1966) 420-436.
- PENFIELD W., Mechanisms of voluntary movement, *Brain*, 77 (1954) 1-17.
- PETRAS J.M., Cortical, tectal and tegmental fiber connections in the spinal cord of the cat, *Brain Research*, 6 (1967) 275-324.
- PHILLIPS C.G., Motor apparatus of the baboon's hand, *Proc. Roy. Soc.*, 173 (1969) 141-174.
- PHILLIPS D.G., and PORTER R., The pyramidal projection to motoneurons of some muscle groups in the baboon's forelimb, in *Physiology of spinal neurons*, Eds. Eccles J.C., and Schadé P.J., *Progr. Brain Research*, Elsevier, Amsterdam vol. 12 (1964) 222-242.
- POHL W., Dissociation of spatial discrimination deficits following frontal and parietal lesions in monkeys, *J. comp.physiol. Psychol.*, 82 (1973) 227-239.
- POLYAK S., *The vertebrate visual system*, The University of Chicago Press, Chicago (1957).
- RADEMAKER G.G.J., *Das sehen*, J. Springer, Berlin (1931).
- RASMUSSEN A.T., Secondary vestibular tracts in the cat, *J. Comp. Neurol.*, 54 (1932) 143-171.
- REED A.F., The nuclear masses in the cervical spinal cord of macaca mulatta, *J. Comp. Neurol.*, 72 (1940) 187-206.
- REXED B., A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J. Comp. Neurol.* 100 (1954) 297-379.
- RIDDOCH G., Visual disorientation in homonymous half-fields, *Brain*, 58 (1935) 376-382.
- RIESEN A.H., Plasticity of behavior. Psychological aspects, in *Biological and biochemical basis of behavior*, Eds. Harlow H.F., Woolsey C.N., University of Wisconsin Press, Madison (1958) 425-450.
- ROBINSON D.A., Eye movements evoked by collicular stimulation in the alert monkey, *Vision Res.*, 12 (1972) 1795-1808.
- ROMANES G.J., The motorcell of the lumbosacral spinal cord of the cat, *J. Comp. Neurol.*, 94 (1951) 313-364.
- RUSTIONI A., KUIJPERS H.G.J.M., and HOLSTEGE G., Propriospinal projections from the ventral and lateral funiculi to the motoneurons in the lumbosacral cord of the cat, *Brain Research*, 35 (1971) 255-275.

SCHEIBEL M.E., and SCHEIBEL A.B., Spinal motoneurons, interneurons and Renshaw cells, A Golgi study, Arch. ital. Biol., 104 (1966) 328-353.

SCHILLER P.H., The role of the monkey superior colliculus in eye movement and vision Invest. Ophthalmol. 11 (1972) 451-460.

SCHILLER P.H., and KOERNER F., Discharge characteristics of single units in superior colliculus of the alert rhesus monkey, J. Neurophysiol., 34 (1971) 920-936.

SCHNEIDER G.E., Contrasting visuomotor functions of tectum and cortex in the golden hamster, Psychol. Forschung, 31 (1967) 52-62.

SCHNEIDER G.E., Two visual systems; brain mechanisms for localization and discrimination are dissociated by tectal and cortical lesions, Science, 163 (1969) 895-902.

SCOVILLE W.B., and MILNER B., Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions, J. Neuroi, Neurosurg. Psychiat., 20 (1957) 11-21.

SEMMES J., WEINSTEIN S., GHENT L., and TEUBER H.L., Correlates of impaired orientation in personal and extrapersonal space, Brain, 86, (1963) 747-772.

SETTLAGE P.H., The effect of occipital lesions on visually guided behavior in the monkey. J. Comp. physiol. Psychol., 27 (1937) 93-131.

SHAPOVOLOV A.I., Extrapyrarnidal control of primate motoneurons. In: New Developments in EMG and Clinical Neurophysiologie. Desmedt J.E., Ed. Basel, Karger. Vol. 3 (1973) 145-158.

SHERRINGTON C.S., The integrative function of the nervous system, Yale University Press, New Haven (1906).

SMITH W.K., The frontal eye fields in the precentral motor cortex, Ed. Bucy P.C. (1944) 307-342.

SPRAGUE J.M., A study of motor cell localization in the spinal cord of the rhesus monkey, Amer. J. Anat., 82 (1948) 1-26.

SPRAGUE J.M., Interaction of cortex and superior colliculus in mediation of visually guided behavior in the cat, Science, 153 (1966) 1544-1547.

SPRAGUE J.M., Visual, acoustic and somesthetic deficits in the cat after cortical and midbrain lesions, in The thalamus, Eds. Purpura D.P., and Yahr M.D., Columbia University Press, New York (1966) 391.

SPRAGUE J.M., BERLUCCHI G., and RIZZOLATTI G., The role of the superior colliculus and pretectum in vision and visually guided behavior,

- in Handbook of sensory physiology VII/3, Central visual information  
B. Springer, New York (1973) 27-101.
- SPRAGUE J.M., and MEIKLE T.H., The role of the superior colliculus in  
visually guided behavior, *Exp. Neurol.*, 11 (1965) 115-146.
- STENVERS H.W., *Les réactions opto-motrices*, Masson et Cie, Paris (1961).
- STEPHAN F.K., and ZUCKER J., Circadian rhythms in drinking behavior  
and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions,  
*Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 69 (1972) 1583-1586.
- STERLING P., and KUIJPERS H.G.J.M., Anatomical organization of the  
brachial spinal cord of the cat II, The motoneuron plexus, *Brain Re-  
search*, 4 (1967) 16-32.
- STERLING P., and KUIJPERS H.G.J.M., Anatomical organization of the  
brachial spinal cord of the cat III, The propriospinal connections,  
*Brain Research*, 7 (1968) 419-443.
- STRASCHILL M., and HOFFMANN K.P., Functional aspects of localization  
in the cat's tectum opticum, *Brain Research*, 13 (1969) 247-283.
- TALBOT S.A., and MARSHALL W.H., Physiological studies on neural mecha-  
nisms of visual localization and discrimination, *Amer. J. Opthal.*,  
24 (1941) 1255-1263.
- TESTA C., Functional implication of the morphology of spinal ventral  
horn neurons of the cat, *J. Comp. Neurol.*, 123 (1964) 425-444.
- TEUBER H.L., The riddle of frontal lobe function in man, in *The fron-  
tal granular cortex and behavior*, Eds. Warren J.M., and Akert K.,  
Mc Graw Hill, New York (1964) 410-444.
- THOMPSON R., and MYERS R.E., Brainstem mechanisms underlying visually  
guided responses in the rhesus monkey, *J. comp. physiol. Psychol.*,  
74 (1971) 479-512.
- TIGGES J., and TIGGES M., The accessory optic system and other optic  
fibers of the squirrel monkey, *Folia primat.*, 10 (1969) 245-262.
- TOWER S.S., Pyramidal lesions in the monkey, *Brain*, 63 (1940) 36-90.
- WAGMAN I.H., Eye movements induced by electric stimulation of cere-  
brum in monkeys and their relationship to bodily movements, in *The  
ocular system*, Ed. Bender M.B., Harper and Row, New York (1964) 18-  
39.
- WALSHE F.M.R., On the "syndrome of the premotor cortex" (Fulton) and  
the definition of the terms "premotor" and "motor" with a considera-  
tion of Jackson's views on the cortical representation of movements,



Brain, 58 (1935) 49-80.

WALSHE F.M.R., The brainstem conceived as the "Highest level" of function in the nervous system; with particular reference to the Anatomic Apparatus of Carpenter (1850) and to the "Centrencephalic System" of Penfield, Brain, 80 (1957) 510-139.

WERNICKE C., Der aphasische Symptomen-Komplex, Eine psychologische Studie auf anatomische Basis, Cohn und Weigert, Breslau (1874).

WHITLOCK D.G., and NAUTA W.J.H., Subcortical projections from the temporal neocortex in macaca mulatta, J. Comp. Neurol., 106 (1956) 183-211.

WICKELGREN B.G., and STERLING P., Effect on the superior colliculus of cortical removal in visually deprived cats, Nature (Lond.), 224 (1969) 1032-1033.

WILLIS W.D., and WILLIS J.C., Properties of interneurons in the ventral spinal cord, Arch. ital. Biol., 104 (1966) 231-240.

WILSON M.E., and CRAGG B.G., Projections from the lateral geniculate nucleus in the cat and the monkey, J. Anat., 101 (1967) 677-692.

WILSON M.E., and TOYNE M.J., Retino-tectal and cortico-tectal projections in macaca mulatta, Brain Research, 24 (1970) 395-406.

WURTZ R.H., and GOLDBERG M.E., Superior colliculus cell responses related to eye movements in awake monkeys, Science, 171 (1971) 82-84.

YAMAGUCHI S.I., and MYERS R.E., Age effects on forebrain commissure section and interocular transfer, Exp. Brain Res., 15 (1972) 225-233.

ZEKI S.M., The secondary visual areas of the monkey, Brain Research, 13 (1969 a) 197-226.

ZEKI S.M., Representation of central visual fields in prestriate cortex of monkey, Brain Research, 14 (1969 b) 271-291.

ZEKI S.M., Comparison of the cortical degeneration in the visual regions of the temporal lobe of the monkey following section of the anterior commissure and the splenium, J. Comp. Neurol., 148 (1973) 167-176.

## CURRICULUM VITAE

De schrijver dezes werd geboren in 1937 te s'Hertogenbosch en bezocht aldaar de R.H.B.S. Van 1955 tot 1963 studeerde hij geneeskunde aan de Rijks Universiteit te Utrecht.

Vervolgens was hij twee jaar Officier van gezondheid bij de Koninklijke Marine.

Van 1965 tot 1971 volgde specialisatie in de zenuw- en zielsziekten met als hoofdvak neurologie in het Academisch Ziekenhuis te Utrecht.

Van mei 1971 tot april 1974 werd experimenteel neurologisch werk verricht op de afdeling Anatomie aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam, waarvan de resultaten neergelegd zijn in dit geschrift.

Nadien was hij ruim een jaar met steun van Z.W.O. verbonden aan de Neurologische afdeling van het Boston City Hospital, Harvard Medical School en de Neuro-behavior Unit Boston Veterans Administration Hospital, beiden te Boston (Mass.) U.S.A.

Vanaf 1 juli 1975 is hij werkzaam in de Neurologische Kliniek van het Academisch Ziekenhuis te Groningen.



